



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1
FACULTE DE PHARMACIE
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

2014

THESE n°79

T H E S E

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement le 19 juin 2014

par

Mme BROYER Hélène

Née le 24 mars 1988

à Viriat

**LA PRISE EN CHARGE DU PATIENT OBESE : ACTUALISATION DES DONNEES
PHYSIOPATHOLOGIQUES, APPROCHES THERAPEUTIQUES
ET
ROLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE**

JURY

Mme FERDJAOUI-MOUMJID Nora, Maître de Conférences des Universités – HDR

M. CHANUT Evelyne, Maître de Conférences des Universités

Mme GINDRE-BERNADAC Catherine, Docteur en Pharmacie

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

Président de l'université	M. François-Noël GILLY
Vice-Président du Conseil d'Administration	M. Hamda BEN HADID
Vice-Président du Conseil Scientifique	M. Germain GILLET
Vice-Président du Conseil des Etudes et de la Vie Universitaire	M. Philippe LALLE

Composantes de l'Université Claude Bernard Lyon 1

SANTE

UFR de Médecine Lyon Est	Directeur : M. Jérôme ETIENNE
UFR de Médecine Lyon Sud Charles Mérieux	Directeur : Mme Carole BURILLON
Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques	Directeur : Mme Christine VINCIGUERRA
UFR d'Odontologie	Directeur : M. Denis BOURGEOIS
Institut des Techniques de Réadaptation	Directeur : M. Yves MATILLON
Département de formation et centre de recherche en Biologie Humaine	Directeur : Mme Anne-Marie SCHOTT

SCIENCES ET TECHNOLOGIES

Faculté des Sciences et Technologies	Directeur : M. Fabien DE MARCHI
UFR de Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	Directeur : M. Yannick VANPOULLE
Ecole Polytechnique Universitaire de Lyon (ex ISTIL)	Directeur : M. Pascal FOURNIER
I.U.T. LYON 1	Directeur : M. Christophe VITON
Institut des Sciences Financières et d'Assurance (ISFA)	Directeur : M. Nicolas LEBOISNE
ESPE	Directeur : M. Alain MOUGNIOTTE

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1
ISPB -Faculté de Pharmacie Lyon
Directrice : Madame la Professeure Christine VINCIGUERRA
Directeurs Adjoints : Madame S. BRIANCON, Monsieur P. LAWTON, Monsieur P. NEBOIS
Madame S. SENTIS, Monsieur M. TOD

Directrice Administrative : Madame P. GABRIELE

LISTE DES DEPARTEMENTS PEDAGOGIQUES

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUE ET PHARMACIE GALENIQUE

- **CHIMIE ANALYTIQUE, GENERALE, PHYSIQUE ET MINERALE**

Monsieur Raphaël TERREUX (Pr)
Monsieur Pierre TOULHOAT (Pr - PAST)
Madame Julie-Anne CHEMELLE (MCU)
Monsieur Lars-Petter JORDHEIM (MCU)
Madame Christelle MACHON (AHU)

- **PHARMACIE GALENIQUE -COSMETOLOGIE**

Madame Stéphanie BRIANCON (Pr)
Madame Françoise FALSON (Pr)
Monsieur Hatem FESSI (Pr)
Madame Joëlle BARDON (MCU - HDR)
Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (MCU - HDR)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Ghania HAMDY-DEGOBERT (MCU - HDR)
Monsieur Plamen KIRILOV (MCU)
Monsieur Fabrice PIROT (MCU - PH - HDR)
Monsieur Patrice SEBERT (MCU - HDR)

- **BIOPHYSIQUE**

Monsieur Richard COHEN (PU – PH)
Madame Laurence HEINRICH (MCU)
Monsieur David KRYZA (MCU – PH)
Madame Sophie LANCELOT (MCU - PH)
Monsieur Cyril PAILLER-MATTEI (MCU - HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTE PUBLIQUE

- **DROIT DE LA SANTE**

Monsieur François LOCHER (PU – PH)
Madame Valérie SIRANYAN (MCU - HDR)

- **ECONOMIE DE LA SANTE**

Madame Nora FERDJAOUI MOUMJID (MCU - HDR)
Monsieur Hans-Martin SPÄTH (MCU)
Madame Carole SIANI (MCU – HDR)

- **INFORMATION ET DOCUMENTATION**

Monsieur Pascal BADOR (MCU - HDR)

- **HYGIENE, NUTRITION, HYDROLOGIE ET ENVIRONNEMENT**

Madame Joëlle GOUDABLE (PU – PH)

- **INGENIERIE APPLIQUEE A LA SANTE ET DISPOSITIFS MEDICAUX**

Monsieur Gilles AULAGNER (PU – PH)

Monsieur Daniel HARTMANN (Pr)

- **QUALITOLOGIE – MANAGEMENT DE LA QUALITE**

Madame Alexandra CLAYER-MONTEBAULT (MCU)

Monsieur François COMET (MCU)

Monsieur Vincent GROS (MCU PAST)

Madame Pascale PREYNAT (MCU PAST)

- **MATHEMATIQUES – STATISTIQUES**

Madame Claire BARDEL-DANJEAN (MCU)

Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU)

Madame Marie-Paule PAULTRE (MCU - HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE SCIENCES DU MEDICAMENT

- **CHIMIE ORGANIQUE**

Monsieur Pascal NEBOIS (Pr)

Madame Nadia WALCHSHOFER (Pr)

Monsieur Zouhair BOUAZIZ (MCU - HDR)

Madame Christelle MARMINON (MCU)

Madame Sylvie RADIX (MCU -HDR)

Monsieur Luc ROCHEBLAVE (MCU - HDR)

- **CHIMIE THERAPEUTIQUE**

Monsieur Roland BARRET (Pr)

Monsieur Marc LEBORGNE (Pr)

Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU - HDR)

Monsieur Thierry LOMBERGET (MCU - HDR)

Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)

- **BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE**

Madame Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA (Pr)

Madame Isabelle KERZAON (MCU)

Monsieur Serge MICHALET (MCU)

- **PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINETIQUE ET EVALUATION DU MEDICAMENT**

Madame Roselyne BOULIEU (PU – PH)

Madame Magali BOLON-LARGER (MCU - PH)

Madame Céline PRUNET-SPANO (MCU)

Madame Catherine RIOUFOL (MCU - PH - HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE

- **TOXICOLOGIE**

Monsieur Jérôme GUITTON (PU – PH)

Monsieur Bruno FOUILLET (MCU)

Monsieur Sylvain GOUTELLE (MCU-PH)

Madame Léa PAYEN (MCU -HDR)

- **PHYSIOLOGIE**

Monsieur Christian BARRES (Pr)

Monsieur Daniel BENZONI (Pr)

Madame Kiao Ling LIU (MCU)

Monsieur Ming LO (MCU - HDR)

- **PHARMACOLOGIE**

Monsieur Bernard RENAUD (Pr)
Monsieur Michel TOD (PU – PH)
Monsieur Luc ZIMMER (PU – PH)
Madame Bernadette ASTIER (MCU - HDR)
Monsieur Roger BESANCON (MCU)
Madame Evelyne CHANUT (MCU)
Monsieur Nicola KUCZEWSKI (MCU)
Monsieur Olivier CATALA (Pr PAST)
Monsieur Pascal THOLLOT (MCU PAST)
Madame Corinne FEUTRIER (MCU-PAST)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES A

- **IMMUNOLOGIE**

Monsieur Jacques BIENVENU (PU – PH)
Monsieur Guillaume MONNERET (PU-PH)
Madame Cécile BALTER-VEYSSEYRE (MCU - HDR)
Monsieur Sébastien VIEL (AHU)

- **HEMATOLOGIE ET CYTOLOGIE**

Madame Christine TROUILLOT-VINCIGUERRA (PU - PH)
Madame Brigitte DURAND (MCU - PH)
Monsieur Olivier ROUALDES (AHU)

- **MICROBIOLOGIE ET MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET APPLIQUEE AUX BIOTECHNOLOGIE INDUSTRIELLES**

Monsieur Patrick BOIRON (Pr)
Monsieur Jean FRENEY (PU – PH)
Madame Florence MORFIN (PU – PH)
Monsieur Didier BLAHA (MCU)
Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU)
Madame Emilie FROBERT (MCU - PH)
Madame Véronica RODRIGUEZ-NAVA (MCU)
Madame Ghislaine DESCOURS (AHU)

- **PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MEDICALE**

Monsieur Philippe LAWTON (Pr)
Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)
Madame Samira AZZOUZ-MAACHE (MCU - HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES B

- **BIOCHIMIE - BIOLOGIE MOLECULAIRE - BIOTECHNOLOGIE**

Madame Pascale COHEN (Pr)
Monsieur Alain PUISIEUX (PU - PH)
Monsieur Karim CHIKH (MCU - PH)
Madame Carole FERRARO-PEYRET (MCU - PH)
Madame Caroline MOYRET-LALLE (MCU – HDR)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Stéphanie SENTIS (MCU)
Monsieur Olivier MEURETTE (MCU)
Monsieur Benoit DUMONT (AHU)

- **BIOLOGIE CELLULAIRE**

Madame Bénédicte COUPAT-GOUTALAND (MCU)
Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU - HDR)

- **INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON**

Monsieur Philippe LAWTON (Pr - HDR)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Monsieur Patrice SEBERT (MCU – HDR)
Madame Valérie VOIRON (MCU - PAST)

- **Assistants hospitalo-universitaires sur plusieurs départements pédagogiques**

Madame Emilie BLOND
Madame Christelle MOUCHOUX
Madame Florence RANCHON

- **Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)**

Monsieur Eyad AL MOUAZEN 85^{ème} section
Monsieur Boyan GRIGOROV 87^{ème} section
Madame Mylène HONORAT 85^{ème} section
Monsieur Abdalah LAOUINI 85^{ème} section
Madame Marine CROZE 86^{ème} section

Pr : Professeur

PU-PH : Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

MCU : Maître de Conférences des Universités

MCU-PH : Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier

HDR : Habilitation à Diriger des Recherches

AHU : Assistant Hospitalier Universitaire

PAST : Personnel Associé Temps Partiel

REMERCIEMENTS

AU JURY DE THESE,

Je tiens à remercier tout d'abord les membres du jury pour leur disponibilité et le regard expert qu'ils ont porté sur ce travail.

A Madame N. FERDJAOUI-MOUMJID,

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse.

Merci d'avoir accepté de juger ce travail.

Veillez recevoir l'expression de toute ma reconnaissance et de mon profond respect.

A Madame E. CHANUT,

Pour l'honneur que vous me faites en acceptant de diriger ce travail.

Je vous prie d'accepter l'expression de ma sincère reconnaissance pour votre aimable participation, pour votre accompagnement et pour votre aide tout au long de l'élaboration et de la rédaction de cette thèse.

A Madame C. GINDRE-BERNADAC,

Qui me fait le plaisir de participer à ce jury et de juger ce travail.

Ma sincère admiration pour ta compétence.

Un grand merci à toi et à tes parents pour la découverte de notre profession.

AUX PERSONNES DE LA PHARMACIE LACASSAGNE

A Madame CLAYETTE et Madame FRERY,

Veillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance pour votre disponibilité.

Un grand merci pour votre confiance et aussi pour m'avoir accueillie dans votre officine.

Aux membres de l'équipe officinale,

Merci pour votre accueil chaleureux et de m'avoir permis de trouver ma place très rapidement parmi vous.

A MA FAMILLE,

Un grand merci à chacun d'entre vous pour votre soutien et pour votre aide. Merci pour tout.

A MA BELLE-FAMILLE,

Merci pour votre disponibilité et vos conseils avisés.

A Valérie, Merci de m'avoir aidée pour l'impression des dépliants et des invitations.

A TOUS MES AMIS,

Avec toute mon affection.

A Matthieu,

Je te remercie pour ta présence, ton écoute, ton aide précieuse et ta patience.

Merci de m'avoir soutenue et d'avoir été à mes côtés tout au long de ces années d'étude.

Avec tout mon amour.

SERMENT DES APOTHICAIRES

JE JURE en présence des Maîtres de la faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

SOMMAIRE

INDEX DES ABREVIATIONS	18
LISTE DES TABLEAUX	20
LISTE DES FIGURES	21
LISTE DES ANNEXES	22
INTRODUCTION.....	23
Partie I : Les paramètres fondamentaux liés à l'obésité.....	24
1. Définition de l'obésité	25
1.1. Description	25
1.2. Les compartiments corporels.....	25
1.2.1. Masse minérale osseuse	25
1.2.2. Masse grasse ou tissu adipeux : implications physiopathologiques.....	26
1.2.3. Masse maigre	27
2. Prévalence en France	27
2.1. Les études épidémiologiques	27
2.2. L'obésité abdominale en France	29
2.3. Influence de facteurs sur la prévalence de l'obésité en France	30
3. Classification clinique : différents types d'obésité.....	32
3.1. L'obésité androïde.....	32
3.2. L'obésité gynoïde.....	32
3.3. L'obésité mixte	33
4. Différentes causes de la prise de poids : une pathologie multifactorielle.....	33
4.1. Facteurs environnementaux	33
4.2. Facteurs physiologiques	34
4.3. Facteurs toxiques	34
4.4. Facteurs psychologiques	35

4.5. Facteurs iatrogènes	35
4.6. Facteurs génétiques	37
4.6.1. L'obésité monogénique	38
4.6.2. L'obésité polygénique	41
4.7. Facteurs inflammatoires.....	42
5. Les conséquences d'un excès de poids	43
5.1. Complications métaboliques	43
5.1.1. Syndrome plurimétabolique.....	43
5.1.2. Diabète de type 2	45
5.1.3. Anomalies du bilan sanguin.....	45
5.2. Complications cardiovasculaires	46
5.3. Complications respiratoires.....	47
5.4. Complications psychologiques	48
5.5. Complications endocriniennes	49
5.6. Complications articulaires	49
5.7. Autres répercussions	49
5.8. Modifications de la cinétique des médicaments.....	51
5.9. Impact économique de l'obésité.....	54
5.10. Synthèse des complications corrélées à l'obésité.....	55
Partie II : Caractérisation de l'obésité : différentes méthodes de mesure (diagnostic, dépistage)	56
1. Mesure anthropométrique	57
1.1. Plis cutanés	57
1.1.1. Exemple de calcul chez une personne de corpulence moyenne	59
1.1.2. Exemple de calcul chez un patient obèse.....	60
1.2. Circonférence de la taille.....	60
1.3. Rapport taille/hanche.....	62

2. Mesures biophysiques.....	62
2.1. Impédancemétrie	62
2.2. Densitométrie.....	63
2.3. Concentration potassique corporelle.....	64
2.4. Eau corporelle totale	65
2.5. Absorption biphotonique à rayon X	65
2.6. Résonance magnétique nucléaire	66
2.7. Activation neutronique	66
2.8. Comparaison des différentes mesures biophysiques.....	66
3. Mesures biologiques	67
3.1. Albumine	67
3.2. Pré-albumine	68
3.3. Protéine vectrice du rétinol (RBP).....	68
3.4. Transferrine	68
3.5. Créatinine des 24 heures.....	69
3.6. 3-méthylhistidinurie (3-MHU)	69
3.7. Comparaison des différentes mesures biologiques	69
4. Paramètre de référence : Indice de Masse Corporelle	70
4.1. Définition	70
4.2. Avantages versus limites	71
4.3. Appréciation du degré d'obésité	72
Partie III : Physiopathologie de l'obésité	73
1. Déséquilibre de la balance énergétique.....	74
1.1. Apport énergétique	74
1.2. Dépense énergétique	75
1.3. Bilan énergétique	76
2. Principaux facteurs hormonaux : régulation du centre de satiété au niveau hypothalamique....	78

2.1. Principaux centres régulateurs de la prise alimentaire	78
2.1.1. Contrôle hypothalamique	79
2.1.1.1. Noyau arqué de premier ordre	80
2.1.1.2. Noyaux hypothalamiques de second ordre	81
2.1.2. Contrôle par le tronc cérébral	83
2.1.3. Contrôle dopaminergique mésolimbique : système de la récompense	83
2.2. Neuromodulateurs stimulant la prise alimentaire	84
2.2.1. Neuropeptide Y (NPY).....	84
2.2.2. Agouti-related protein.....	85
2.2.3 Ghréline	85
2.2.4. Melanin-concentrating hormone (MCH).....	86
2.2.5. Système opioïde	86
2.2.6. Orexines.....	87
2.3. Principaux neuromodulateurs inhibant la prise alimentaire.....	87
2.3.1. Signaux digestifs	87
2.3.2. Neuromédiateurs entéro-digestifs.....	89
2.3.3. Neuromédiateurs hormonaux.....	90
2.3.4. Autres neuromédiateurs anorexigènes.....	91
2.4. Synthèse des signaux de régulation de la prise alimentaire	93
3. Rôle de la flore intestinale.....	94
3.1. Diversité du microbiote intestinal : un équilibre à respecter.....	94
3.2. Principales fonctions de la flore intestinale	96
3.3. Modulation du microbiote comme approche thérapeutique.....	97
3.4. Nouvelle perspective.....	99
Partie IV : Prise en charge de l'obésité : différentes approches.....	101
1. Objectifs.....	102
2. Diététique.....	104

2.1. Rythme alimentaire	104
2.2. Régime alimentaire équilibré	105
2.2.1. Aspect qualitatif	105
2.2.2. Aspect quantitatif	109
2.2.3. Nutrition appliquée au patient obèse	110
3. Traitement pharmacologique : Orlistat.....	116
3.1. Indication thérapeutique.....	116
3.2. Propriétés de l'orlistat	116
3.2.1. Autorisation de Mise sur le Marché	116
3.2.2. Mécanisme d'action	117
3.3. Conseils associés du Pharmacien	117
4. Chirurgie bariatrique	119
4.2. Techniques chirurgicales	120
4.2.1. Techniques restrictives.....	120
4.2.1.1. Anneau gastrique ajustable.....	120
4.2.1.2. Gastrectomie longitudinale	121
4.2.2. Technique restrictive et malabsorptive : by-pass	121
4.2.3. Comparaison des techniques chirurgicales.....	122
4.3. Période postopératoire	123
5. Autres accompagnements.....	125
5.1. Cure thermale.....	125
5.2. Psychothérapie	128
5.3. Nouvelle perspective : la neurostimulation	129
Partie V : Vers une Education Thérapeutique du Patient obèse en officine.....	131
1. Education thérapeutique.....	132
1.1. Historique de la mise en place : cadre politique et législatif	132
1.2. Définition	133

1.3. Finalités.....	134
1.3.1. Compétences d’auto-soins	134
1.3.2. Compétences d’adaptation	135
1.3.3. Cas du patient obèse	135
2. Pharmacien : une place de choix.....	137
3. Education Thérapeutique à l’officine	137
3.1. Différentes étapes	137
3.1.1. Diagnostic éducatif	138
3.1.2. Contrat d’éducation	140
3.1.3. Mise en œuvre de l’éducation thérapeutique	141
3.1.4. Evaluation des compétences acquises	141
3.2. Outils du pharmacien	143
3.2.1. Définition du complément alimentaire	143
3.2.2. Compléments alimentaires minceur	145
3.2.2.1. Brûleurs	146
3.2.2.2. Drainants	147
3.2.2.3. Satiétants.....	148
3.2.2.4. Inhibiteurs des enzymes de la digestion	150
3.3. Proposition d’un dépliant destiné aux patients obèses	150
CONCLUSION	156
ANNEXES	159
BIBLIOGRAPHIE	168

INDEX DES ABREVIATIONS

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

HAS : Haute Autorité de Santé

WAT : White Adipose Tissue ou tissu adipeux blanc

BAT : Brown Adipose Tissue ou tissu adipeux brun

IMC : Indice de Masse Corporelle

IDF : International Diabetes Federation

NCEP : National Cholesterol Education Program

ACTH : Adreno-Cortico-Tropic-Hormone

PC1 : Proconvertase 1

CRP : protéine C-réactive

TNF- α : Tumor Necrosis Factor alpha

IL-6 : interleukine 6

VLDL : Very Low Density Lipoproteins

HDL : High Density Lipoproteins

LDL: Low Density Lipoproteins

HTA : Hypertension artérielle

SAOS : Syndrome d'Apnées Obstructives du Sommeil

VPPC : Ventilation par Pression Positive Continue

OAM : Orthèse d'Avancée Mandibulaire

LPP : liste des produits et prestations

INPES : Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé

PNNS : Programme National Nutrition Santé

DC : Densité Corporelle

MG : Masse Grasse

MM : Masse Maigre

ANSES : Agence Nationale de Sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

ANC : Apport Nutritionnels Conseillés

DET : Dépenses Energétiques Totales

AET : Apport Energétique Total

LHA : Aire Hypothalamique Latérale

MCH : Melanin Concentrating Hormone

VMH : noyau Ventro-Médian Hypothalamique

PVH : noyau Paraventriculaire Hypothalamique

DMH : noyau Dorso-Médian Hypothalamique

NTS : Noyau du Tractus Solitaire

NPY : Neuropeptide Y

AgRP: Agouti-Related Protein

α -MSH: alpha-Melanocyte Stimulating Hormone

POMC : Pro-opiomélanocortine

CCK : Cholécystokinine

GLP-1 : Glucagon-Like-Peptide 1

PYY : Peptide YY₃₋₃₆

CART : Cocaine and Amphetamine Regulated Transcript

CRH : Corticotropin-Releasing Hormone

TRH : Thyrotropine-Releasing Hormone

AGS : Acides Gras Saturés

AGPI : Acides Gras Poly-Insaturés

ETP : Education Thérapeutique du Patient

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU I. Evolution de la prévalence de l'obésité, au travers des études ObÉpi	28
TABLEAU II. Familles de médicaments pouvant provoquer une prise de poids.....	36
TABLEAU III. Les formes monogéniques d'obésité chez l'adulte.....	39
TABLEAU IV. Seuils de diagnostic du syndrome métabolique selon l'OMS.....	44
TABLEAU V. Risques relatifs des complications associées à l'obésité selon l'OMS.....	55
TABLEAU VI. Caractérisations des sites de mesure pour les plis cutanés.....	58
TABLEAU VII. Tour de taille et risque de complications métaboliques associé à l'obésité..	61
TABLEAU VIII. Récapitulatif des différentes techniques de mesures biophysiques	67
TABLEAU IX. Récapitulatif des différentes techniques de mesure biologiques.....	70
TABLEAU X. Classification de l'obésité selon l'IMC et des risques de comorbidité.....	72
TABLEAU XI. Macronutriments et teneur énergétique.....	75
TABLEAU XII. Principaux signaux impliqués dans la régulation de la prise alimentaire	93
TABLEAU XIII. Propriétés des macronutriments.....	108
TABLEAU XIV. Répartition des acides gras dans notre alimentation quotidienne.....	110
TABLEAU XV. Idées d'activités pour bouger selon le PNNS	115
TABLEAU XVI. Récapitulatif des différentes techniques de chirurgie bariatrique	122
TABLEAU XVII. Compétences à atteindre lors d'un ETP du patient obèse	136
TABLEAU XVIII. Proposition d'un questionnaire pour un ETP du patient obèse.....	139
TABLEAU XIX. Proposition d'outils d'évaluation pour un ETP du patient obèse	143

LISTE DES FIGURES

FIGURE 1. Prévalence de l'obésité en France par régions.....	30
FIGURE 2. Prévalence de l'obésité en 2012 par tranches d'âge	31
FIGURE 3. Distinction entre l'obésité androïde et gynoïde selon Jean Vague.....	33
FIGURE 4. Indice de Masse Corporelle corrélé à la mortalité d'après l'OMS	51
FIGURE 5. Equations de référence de Durnin & Womersley en fonction de l'âge et du sexe	59
FIGURE 6. Placement du mètre ruban pour la mesure du tour de taille.....	61
FIGURE 7. Appareil de mesure par déplacement d'air	64
FIGURE 8. Influences s'exerçant sur le bilan énergétique et la prise de poids (régulation énergétique).....	77
FIGURE 1. Représentation schématique des principaux noyaux hypothalamiques en section frontale	80
FIGURE 9. Illustration des connexions entre les principaux centres nerveux impliqués dans la régulation de la prise alimentaire	82
FIGURE 10. Schéma bilan du contrôle de la prise alimentaire par les principaux acteurs	94
FIGURE 11. Le bateau alimentaire de référence	111
FIGURE 12. Proposition de repas équilibrés pour une semaine sur le site du PNNS	114
FIGURE 13. Formulaire CERFA pour une demande de prise en charge par cure thermique	127
FIGURE 14. Outil d'évaluation en échelle pour un ETP du patient obèse.....	142
FIGURE 15. Savoir lire les étiquettes des compléments alimentaires.....	145
FIGURE 16. Première page du dépliant destiné aux patients obèses	152
FIGURE 17. Seconde et troisième pages du dépliant destiné aux patients obèses.....	153
FIGURE 18. Dernière page du dépliant destiné aux patients obèses.....	154

LISTE DES ANNEXES

ANNEXE a. Tableaux des médicaments d'usage courant en médecine générale pouvant provoquer une prise de poids	160
ANNEXE b. Exemples d'aliments avec leur index glycémique.....	165
ANNEXE c. La Balance à index glycémique élaborée par le laboratoire Novo Nordisk, spécialisé dans le traitement du diabète	166

INTRODUCTION

De nos jours, l'apparence et la beauté prennent beaucoup d'importance : le regard d'autrui est au cœur de nos préoccupations. L'image que nous souhaitons véhiculer, pour se conformer aux mœurs, est souvent une exigence de la mode. Aujourd'hui, les médias nous inondent d'images de mannequins et de personnalités maigres.

Pourtant, cet idéal de beauté n'a pas toujours été d'actualité. En effet, au fil des siècles et au travers de l'Art, nous pouvons constater une alternance de ce modèle. Les formes charnelles étaient de norme pendant l'Antiquité mais à la Renaissance, la recherche de la beauté passe au travers d'une taille fine et longue et d'un teint très blanc. L'artiste Pierre Paul Rubens remet ensuite les rondeurs à leur honneur, dans sa peinture *Les trois grâces* (1639). Au XXIème siècle, malgré les sculptures de femmes corpulentes de Niki de Saint Phalle, les pays industrialisés imposent une mode où la perfection est d'être filiforme.

Toutefois, cette vision de la beauté est fausse. En effet, toutes les études de prévalence de l'obésité, réalisées dans de nombreux pays sont inquiétantes. En France, tous les trois ans, le laboratoire Roche mène une enquête nationale intitulée ObEpi. Les données anthropométriques ainsi récoltées témoignent d'un mal qui ronge les pays industrialisés de chaque continent. Effectivement, ces derniers doivent faire face à une nette augmentation de l'excès de poids ; conduisant l'Organisation Mondiale de la Santé à déclarer l'obésité comme « épidémie mondiale ». De ce fait, le système de santé français s'engage à la sensibilisation et à la prévention de ce problème de santé publique au travers de différentes mesures que nous présenterons. De même, la mise en œuvre de thérapeutiques devient alors une priorité.

En exposant les principaux paramètres liés à l'obésité, nous aborderons notamment l'épidémiologie et les moyens pour caractériser cette pathologie. Nous nous intéresserons ensuite à la physiopathologie en étudiant chaque composant de cette pathologie multifactorielle. De même, nous verrons les différentes prises en charge existantes. Le professionnel de santé le plus sollicité est le pharmacien. Nous observerons sa place dans la thérapeutique et les conseils à apporter. Une nouvelle perspective sera envisagée avec l'éducation thérapeutique du patient obèse et le rôle du pharmacien. Enfin, nous avons élaboré un dépliant d'information destiné aux patients obèses afin de les aider à se prendre eux-mêmes en charge en vue d'une perte de poids et d'une meilleure qualité de vie.

Partie I : Les paramètres fondamentaux liés à l'obésité

1. Définition de l'obésité

1.1. Description

L'obésité est un phénomène de plus en plus fréquent dans le monde entier. Les experts se sont, de ce fait accordés sur une définition de ce problème de santé. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) caractérise l'obésité comme étant « **un excès de masse grasse qui entraîne des conséquences néfastes pour la santé** ». Le problème étant croissant, cette organisation a alors considéré depuis 1997, l'obésité comme **une maladie** (1).

1.2. Les compartiments corporels

Le poids ou masse corporelle représente par un seul chiffre, exprimé en kilogrammes, un ensemble très hétérogène. C'est pourquoi, **le corps humain peut être divisé schématiquement en compartiments**. Ceux-ci sont déterminés par des éléments du corps ayant des valeurs physiologiques ou étant de natures chimiques voisines, mais pas nécessairement proches au niveau de leur localisation anatomique. Ces compartiments présentent un intérêt pour guider le traitement car ils permettent d'établir les stratégies de réduction pondérale propres à chaque individu, en ciblant un compartiment particulier. Ainsi, en nutrition (2), le modèle physiologique couramment employé comporte les trois compartiments suivants :

- masse minérale osseuse ;
- masse grasse ;
- masse maigre.

1.2.1. Masse minérale osseuse

Ce compartiment qui correspond aux cristaux de phosphates tricalciques du squelette, varie au cours de la vie. En effet, l'essentiel de la masse minérale est constitué par le calcium. L'évolution de la masse minérale est caractérisée par une augmentation de la naissance à l'âge de 18-20 ans, jusqu'à atteindre un plateau. A l'âge adulte, elle diminue progressivement, avec

une phase accentuée chez les femmes ménopausées. Ces changements sont exprimés en pourcentage du poids corporel ou en grammes par kilogramme de poids corporel. Il représente environ 5 % du poids corporel.

1.2.2. Masse grasse ou tissus adipeux : implications physiopathologiques

Le tissu adipeux appelé aussi masse grasse, est un tissu conjonctif composé principalement d'adipocytes. La masse adipeuse dépend de la grosseur des adipocytes et de leur nombre. On distingue deux catégories de tissus adipeux : le tissu adipeux blanc ou WAT (white adipose tissue) et le tissu adipeux brun ou BAT (brown adipose tissue).

Le BAT est impliqué dans la thermorégulation : il convertit, en chaleur, l'énergie libérée par l'oxydation des acides gras. Il assure ainsi le maintien de la température corporelle (3). Il n'a donc pas de rôle de stockage d'énergie ; c'est pourquoi nous ne lui accorderons pas d'attention particulière.

A l'inverse, le WAT constitue une véritable réserve d'énergie pour l'organisme. L'énergie y est stockée sous forme de triglycérides. Les adipocytes blancs possèdent aussi des propriétés sécrétrices endocrines (4). En produisant la leptine (qui sera abordée plus loin), le WAT joue un rôle dans la prise alimentaire et son contrôle. Le tissu adipeux blanc est réparti soit au niveau sous-cutané (entre les muscles et la peau) soit au niveau profond qui est situé dans la cavité abdominale, en contact étroit avec les viscères. Ainsi, une accumulation excessive de graisse au niveau de cette cavité est corrélée aux comorbidités cardio-métaboliques (5).

La masse grasse est exprimée en pourcentage du poids corporel ou parfois en kilogrammes. Il est classiquement admis que ce compartiment dépourvu d'eau représente 10 à 30 % du poids du corps. Il est important de noter que les femmes ont plus de masse grasse que les hommes. En effet, **le WAT représente 20 à 25 % de la masse totale chez la femme tandis qu'il varie de 15 à 20 % chez l'homme.**

La détermination de la masse grasse consiste à quantifier de façon indirecte ce compartiment. L'étude emploie soit des pinces à plis cutanés soit le calcul de la densité corporelle. Pour évaluer la répartition du tissu adipeux, nous pouvons citer les techniques comme le scanner à

rayons X, l'absorptiométrie biphotonique DEXA ou encore l'Imagerie par Résonance Magnétique. Toutes ces méthodes seront détaillées ensuite (*paragraphe 2.*).

1.2.3. Masse maigre

Ce compartiment est plus important physiologiquement : 70 à 90 % du poids du corps. Il est essentiellement constitué d'eau (73 %). Pour déterminer la masse maigre, il faut soustraire au poids la masse grasse. Il s'agit d'un ensemble complexe comprenant deux éléments majeurs : l'eau et les protéines. Une diminution de la masse maigre signe une dénutrition (par diminution des protéines) ou une déshydratation (diminution de l'eau). La masse maigre est exprimée en kilogrammes.

L'impédancemétrie bioélectrique, technique décrite plus tard (*paragraphe 2.1.*), permet de quantifier la masse maigre puisque l'eau, très majoritaire dans ce compartiment, est le meilleur conducteur électrique.

2. Prévalence en France

L'obésité est une maladie chronique dont l'ampleur est conséquente. Sa prévalence chez les femmes et les hommes a fortement augmenté depuis les années 1980 (6), en France comme dans la majorité des pays industrialisés. Au travers de différentes enquêtes, **il apparaît que près de 7 millions de français sont obèses** (7).

2.1. Les études épidémiologiques

L'Institut national de la statistique et des études économiques (INSEE) a révélé les toutes premières données concernant la prévalence de l'obésité chez l'adulte de 18 ans et plus. Les résultats sont exprimés en Indice de Masse Corporelle (IMC), méthode qui établit le lien entre le poids et la taille et qui sera décrite davantage par la suite (*paragraphe 4.*). Cette pathologie chronique est un phénomène récent, étant donné qu'entre 1981 et 1992, l'IMC moyen était stable. C'est ensuite que la corpulence des individus a fortement augmenté.

Dernièrement, les résultats de l'enquête épidémiologique nationale ObÉpi 2012 ont été publiés. Le laboratoire Roche réalise tous les 3 ans, une étude portant sur plus de 25 000 personnes adultes. Concernant la méthodologie de cette dernière, des critères d'exclusion ont été définis. Ainsi, l'âge requis est de 18 ans ; les femmes enceintes et les personnes vivant en institution ne font pas partie de l'étude.

Cette enquête a permis une actualisation des chiffres. **La prévalence de l'obésité est à 15 % de nos jours.** Les experts estiment à 3 356 000 les personnes obèses supplémentaires par rapport au chiffre de 1997. L'aggravation de la prévalence de l'obésité chez les plus de 18 ans est confirmée puisque l'IMC moyen est de 25,4 kg/m² en 2012 alors qu'il était de 24,3 kg/m² en 1997. **L'augmentation moyenne de l'IMC est donc de 1,1 kg/m² en 15 ans.**

Les résultats de l'étude apportent un autre constat : **l'accroissement de la fréquence des formes graves d'obésité.** La prévalence de l'obésité morbide de classe III dont l'IMC est supérieur ou égal à 40, est effectivement passée de 0,3 % en 1997 à 1,2 % de la population, en 2012. Il faut alors s'attendre à une accélération du nombre de consultations de patients présentant une obésité morbide.

Pourtant, pour la première fois en 18 ans, l'enquête ObÉpi apporte une nouvelle donnée sur la situation française. La progression de l'obésité se poursuit mais avec une tendance à la baisse comme nous pouvons le constater ci-dessous (**TABLEAU I.**).

TABLEAU I. Evolution de la prévalence de l'obésité, au travers des études ObÉpi

Année	Prévalence de l'IMC (%)	Variation de l'IMC (%)
1997	8,5	—
2000	10,1	+ 18,8
2003	11,9	+ 17,8
2006	13,1	+ 10,1
2009	14,5	+ 10,7
2012	15	+ 3,4

Les différentes études successives d'ObÉpi-Roche montraient effectivement une évolution de la prévalence passant de 8,5 % en 1997, à 14,5 % en 2009 pour enfin atteindre 15 % aujourd'hui. Cette différence de 3,4 % n'est toutefois pas significative statistiquement mais la prévalence de l'obésité tendrait à une décélération par rapport aux années précédentes.

Ces résultats sont à nuancer car les personnes ont été interrogées via un questionnaire auto administré portant sur le sexe, l'âge, le poids, la taille, la profession et le revenu. Ces données recensées n'ont par conséquent pas fait l'objet de réelles mesures constituant ainsi un biais.

Actuellement, 32,3 % des adultes ont un IMC compris entre 25 et 30 kg/m². Par conséquent, le surpoids et l'obésité de l'adulte en France représentent un réel problème majeur de santé publique.

2.2. L'obésité abdominale en France

La mesure de la circonférence de la taille est un moyen d'apprécier la localisation de la masse grasse. Les professionnels de santé peuvent ensuite définir la sévérité de l'obésité (développement de comorbidités). Cette relation entre obésité et mortalité montre le rôle important de la répartition abdominale de la graisse. Pour cela, deux organismes ont spécifié des seuils limites de tour de taille à partir desquels le patient présente un facteur de risques cardiovasculaires et métaboliques.

L'International Diabetes Federation (IDF) précise un seuil de tour de taille à 80 cm chez les femmes et à 94 cm chez les hommes.

Le seuil NCEP (National Cholesterol Education Program) délimite un pourtour de taille à une valeur de 88 cm chez la femme et de 102 cm pour l'homme.

Les sujets de l'étude ObÉpi-Roche 2012 qui se mesurent la mi-distance entre la base thoracique et la crête iliaque, présentent alors une nette augmentation du tour de taille de 5,3 cm en 15 ans (8). En effet, la circonférence de la taille en 1997, de 85,2 cm, a évolué à 90 cm de nos jours. De même, l'augmentation est plus marquée chez les femmes. Ainsi, en 15 ans, le tour de taille moyen des femmes a augmenté de 6,7 cm pour une valeur de 3,8 cm, chez les hommes.

2.3. Influence de facteurs sur la prévalence de l'obésité en France

Cette étude nationale a une nouvelle fois prouvé des disparités régionales et sociales dans la prévalence de l'obésité.

De nouveau, les experts démontrent qu'au niveau du territoire, l'obésité est répartie de manière inégale. **La carte nationale établit que le nombre de personnes obèses augmente dans toutes les régions (8). Le Nord et l'Est restent encore les zones les plus frappées par l'augmentation de prévalence de l'obésité (FIGURE 1).** De même, les plus fortes évolutions de l'obésité sont retrouvées dans la Région Parisienne, le Bassin Parisien et l'Est, avec respectivement 84 %, 85 % et 83 % d'augmentation. A l'inverse, la zone géographique la moins touchée continue à être le Sud. Ce gradient Nord-Sud est donc toujours confirmé par cette enquête.

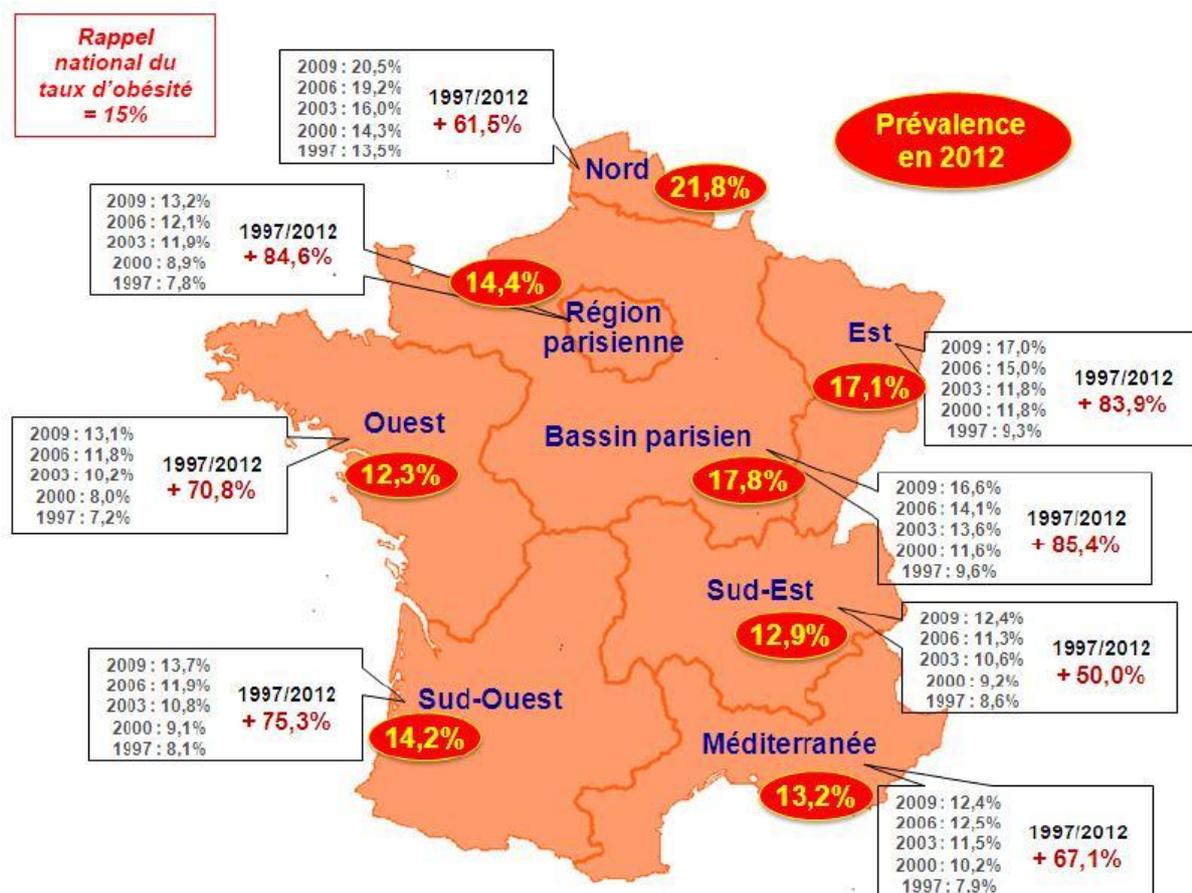


FIGURE 1. Prévalence de l'obésité en France par régions

Il est, de même, rapporté que la prévalence de l'obésité est fortement influencée par des facteurs socio-économiques.

L'étude ObÉpi-Roche vérifie que l'âge et le sexe sont des facteurs de variations. Ainsi, cette croissance de la prévalence de l'obésité, chez les femmes, persiste par rapport aux hommes, avec 15,7 % contre 14,3 % chez les hommes.

Il ressort avec évidence que l'IMC augmente régulièrement en fonction de l'âge (**FIGURE 2.**). Effectivement, la prévalence de l'obésité se développe avec l'âge pour atteindre son apogée dans la classe d'âge des 55-64 ans (9). Il est, par ailleurs important de noter que la tranche d'âge des 18-24 ans accuse une très forte augmentation de 35 % depuis 2009. De plus, la diminution de la prévalence de l'obésité des seniors est de 21,8 % chez les 65-69 ans et de 16 % chez les 80 ans et plus. Cette décroissance peut être expliquée du fait de la réduction de la masse maigre observée chez les personnes âgées.

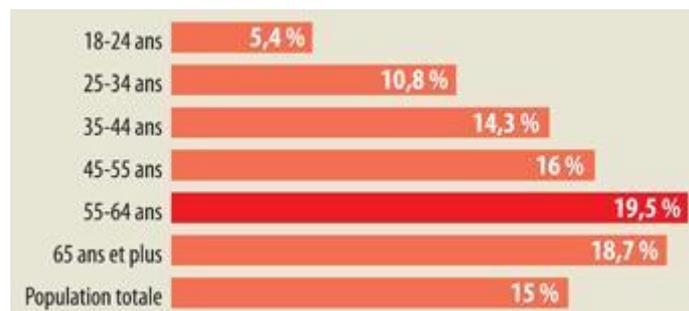


FIGURE 2. Prévalence de l'obésité en 2012 par tranches d'âge

Les disparités entre les classes socio professionnelles se creusent également. L'étude ObÉpi-Roche témoigne de la progression de l'obésité atteignant toutes les catégories mais de grands écarts demeurent. Ainsi, d'importantes différences subsistent entre les milieux sociaux (3). Il existe, de plus, une relation inversement proportionnelle entre le niveau d'instruction et la prévalence de l'obésité. **De cette façon, moins un individu est diplômé, plus il a de risques d'être obèse.**

3. Classification clinique : différents types d'obésité

A l'examen clinique, un professionnel de santé peut déterminer le type d'obésité que présente un patient, via l'étude épidémiologique et clinique de Jean Vague (10). En effet, en 1947 ce chercheur français décrit **trois catégories d'obésité selon la répartition de la masse grasse**. Ainsi, on distingue, d'une part l'obésité androïde, d'autre part l'obésité gynoïde et enfin la forme mixte.

3.1. L'obésité androïde

L'obésité abdominale viscérale ou androïde, est caractérisée par la présence d'une quantité élevée du tissu adipeux dans la partie supérieure du corps (11). Cette forme est plus souvent rencontrée chez l'homme. La masse grasse est principalement localisée au niveau du thorax de la face et le cou mais épargnant les hanches et le bassin. Le rapport taille sur hanche devient supérieur à 1. Ainsi, le profil qui s'en dégage est un élargissement des épaules associé à un abdomen avec un relief vers l'avant (**FIGURE 3.**). De ce fait, l'allure de cette personne est dite en forme de pomme. **De plus, cette forme d'obésité présente des risques pour la santé car elle est directement liée aux problèmes d'hypertension, de diabète et aux maladies cardio-vasculaires.**

3.2. L'obésité gynoïde

Inversement, l'obésité gynoïde se caractérise plutôt par une accumulation de tissus adipeux dans la partie inférieure du corps : dans la région glutéo-fémorale (**FIGURE 3.**). Les femmes, principalement concernées, ont donc une masse grasse localisée au niveau des hanches, cuisses et en bas du bassin (11). Le rapport taille sur tour de hanches est inférieur à 0,8, conférant, à la personne, une silhouette de poire. Cette forme d'obésité engendre le plus souvent des problèmes articulaires ou des insuffisances veineuses avec notamment des varices.

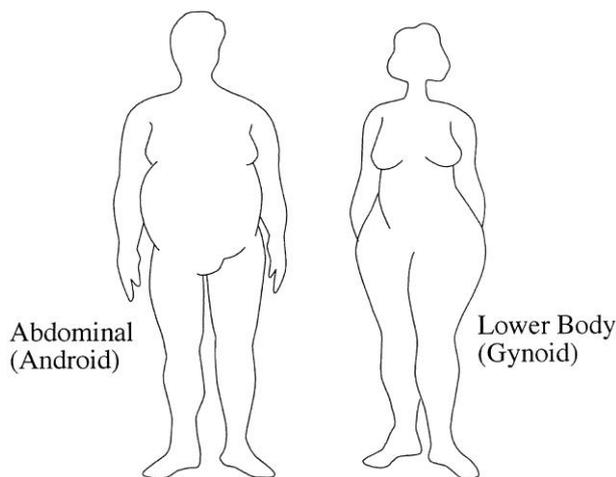


FIGURE 3. Distinction entre l'obésité androïde et gynoïde selon Jean Vague (12)

3.3. L'obésité mixte

Dans cette forme, l'apparence de la personne n'est pas caractéristique : la masse grasse est uniformément répartie. La littérature scientifique parle d'obésité « mixte » car le tissu adipeux est situé à la fois au niveau des hanches et du tronc. Ce type d'obésité associe, cependant, les complications des deux profils précédents.

4. Différentes causes de la prise de poids : une pathologie multifactorielle

4.1. Facteurs environnementaux

Notre mode de vie est responsable de la prise de poids. En effet, le temps passé devant des écrans et nos déplacements effectués en automobile engendrent un déclin généralisé de l'activité physique. L'alimentation joue aussi un rôle. La réduction du temps consacré aux repas conduit à la restauration rapide. De même, la commercialisation de portions de taille plus importante avec des aliments à teneur calorique élevée favorise la prise de poids.

Le manque de sommeil est également à l'origine d'une augmentation pondérale (13). L'étude des effets de la restriction expérimentale de sommeil révèle son importance dans l'équilibre métabolique (14). La durée de sommeil joue en effet un rôle dans la régulation de sécrétion

nocturne de leptine, hormone qui entraîne la satiété et de ghréline qui stimule l'appétit. Ainsi, la réduction de sommeil est associée à une hausse du taux de ghréline et à une baisse de sécrétion de leptine. Ces variations provoquent donc une stimulation de l'appétit.

Ainsi, la sédentarité, un temps de sommeil insuffisant et l'excès d'apport énergétique par l'alimentation sont à la source d'un gain pondéral.

4.2. Facteurs physiologiques

La ménopause caractérisée par une carence œstrogénique correspond à une période de fortes modifications d'imprégnation hormonale. Or les œstrogènes sont responsables de la répartition de graisses au niveau des hanches. Au moment de la ménopause, le taux d'œstrogènes s'effondre et le tissu adipeux se concentre au niveau du ventre, caractérisant l'obésité dite « androïde » (15).

4.3. Facteurs toxiques

L'arrêt du tabac s'accompagne dans 80 % des cas d'un gain pondéral de 4 à 5 kg (16). Fumer a un effet coupe faim. Des travaux sur des souris ont permis de constater l'effet anorexique du tabac (17). En effet, la nicotine se lie aux récepteurs hypothalamiques $\alpha 3\beta 4$ nicotiques de l'acétylcholine ; ce qui conduit à l'activation des neurones à la pro-opiomélanocortine (POMC) connus pour leur effet sur la diminution de prise alimentaire. La nicotine inhibe ainsi la sensation de faim. Le nouvel abstinent retrouve alors l'appétit. La prise de poids après un sevrage tabagique est donc un phénomène fréquent. Afin qu'elle se déroule dans les meilleures conditions, le pharmacien a toute sa place dans l'évaluation du niveau de dépendance physique par le test de Fagerström et dans l'accompagnement du traitement par une substitution nicotinique.

La consommation d'alcool semble également jouer un rôle dans le développement de l'obésité. L'ingestion d'alcool favorise l'obésité abdominale chez l'homme. L'alcool est par ailleurs une boisson très calorique de 7,1 kcal/g. L'éthanol sera transformé en triglycérides lors de la digestion, engendrant potentiellement une prise de poids. Cependant, les effets de l'alcool sur les mécanismes centraux de la régulation de l'appétit restent méconnus.

4.4. Facteurs psychologiques

Les situations stressantes ont une influence sur la prise de poids. Il a été mis en évidence qu'un stress récurrent est associé à une augmentation de l'incidence de l'obésité et du syndrome métabolique (18). Les mécanismes impliqués sont une activation de l'axe hypothalamo-hypophysaire-corticotrope (19). Une production excessive de cortisol stimule directement la prolifération des adipocytes. Le stress est aussi un stimulus du système sympathique. Ainsi, les sécrétions augmentées d'adrénaline et de noradrénaline vont avoir un impact sur le système cardiovasculaire en agissant sur les vaisseaux sanguins, sur l'accélération du rythme cardiaque et sur le métabolisme. Le risque vasculaire est accru face au stress. De même, une hyperactivité de l'axe corticotrope est présente au cours des états dépressifs. Il existe donc un lien entre situations stressantes et gain pondéral.

4.5. Facteurs iatrogènes

En 1998, le Haut Comité de la Santé Publique décrit la iatrogénie comme étant « les conséquences indésirables ou négatives sur l'état de santé individuel ou collectif de tout acte ou mesure pratiqués ou prescrits par un professionnel habilité et qui vise à préserver, améliorer ou rétablir la santé » (20). Il s'agit d'une « pathogénie d'origine médicale au sens large [...] qui ne préjuge en rien d'une erreur, d'une faute ou d'une négligence » selon la Conférence nationale de Santé (20). L'OMS considère comme effet indésirable, « toute réaction nocive et non voulue d'un médicament se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme ». Par conséquent, l'effet indésirable correspond donc à un effet non souhaité qui apparaît parallèlement à l'effet pharmacologique recherché.

Une liste des médicaments d'usage courant pouvant être responsables d'un gain pondéral a été publiée par la HAS (**ANNEXE a.**) (21). Les médicaments agissent à différents niveaux. Divers mécanismes entraînent une prise de poids comme un blocage des systèmes de régulation des prises alimentaires, une diminution du métabolisme de base, une rétention hydrosodée, une dysrégulation métabolique, une hypothyroïdie iatrogène ou l'effet anabolisant des hormones androgéniques (22). Le **TABLEAU II.** non exhaustif, répertorie les familles thérapeutiques pouvant provoquer une augmentation de poids :

TABLEAU II. Familles de médicaments pouvant provoquer une prise de poids

Classes Thérapeutiques		Mécanismes
Antipsychotiques		Blocage des systèmes de régulation des prises alimentaires
Thymorégulateurs		Rétention sodée
Antiépileptiques		Stimulation de sécrétion de ghréline
Insulines		Diminution des dépenses énergétiques
Antihistaminiques		Blocage des systèmes de régulation des prises alimentaires
Antirétroviraux		Stimulation de l'appétit Lipodystrophie
Antidiabétiques oraux	Glinides	Stimulation de sécrétion d'insuline
	Sulfamides hypoglycémiants	Stimulation de l'appétit
Antidépresseurs		Diminution du métabolisme de base
Anti-inflammatoires	AINS	Rétention sodée (inhibition prostaglandines)
	Coxib	Rétention sodée (inhibition prostaglandines)
	Corticoïdes	Stimulation de l'appétit Rétention sodée Lipodystrophie
Antimigraineux		Stimulation appétit

	Beta-bloquants	Diminution du métabolisme de base
Cardiologie	Antihypertenseurs vasodilatateurs	Rétention sodée
	Antihypertenseurs centraux	Rétention sodée
	Inhibiteurs calciques	Vasodilatation périphérique (œdèmes)
	Antiarythmiques	Hypothyroïdie iatrogène
Hormones thyroïdiennes		Hypothyroïdie iatrogène

Le rôle du pharmacien est important. Il doit en effet identifier les principes actifs responsables d'une prise de poids iatrogène et en informer le patient. Pour éviter l'inobservance, une prise en charge diététique doit être précoce et ainsi, la gravité de cet effet indésirable sera moins sévère.

4.6. Facteurs génétiques

L'obésité est une maladie complexe dont tous les déterminants ne semblent pas encore identifiés. Au travers des nombreuses études menées, la génétique semble jouer un rôle dans le développement de l'obésité.

En 1852, Hufeland propose une définition de l'obésité en écrivant : « En général, une disposition congénitale a une grande influence ; ainsi certaines personnes restent maigres malgré la nourriture la plus riche, et d'autres deviennent obèses alors qu'elles sont soumises à restriction ». Plus tard, les observations de Davenport montrant que l'obésité se concentre dans certaines familles (23) permettent de révéler que la susceptibilité des individus à prendre ou à perdre du poids est déterminée par les gènes. C'est grâce au séquençage du génome que les chercheurs ont ensuite pu distinguer deux types d'obésité : l'obésité monogénique d'une part, et l'obésité polygénique d'autre part. Une base de données disponible sur internet (24)

répertorie tous les syndromes génétiques et permet également d'accéder à la description clinique de ces maladies.

4.6.1. L'obésité monogénique

Avec l'implication d'un seul gène, l'obésité monogénique correspond à une forme très rare chez l'homme. Il s'agit de syndromes pléiotropiques. Les effets phénotypiques sont donc multiples ; dans ces maladies, l'excès de poids n'est qu'un symptôme. Ces syndromes sont définis par des sujets atteints d'obésité massive et précoce, dès les premiers mois de vie, associant des anomalies malformatives, neurologiques et sensorielles.

Des études sur des animaux (25) ont alors permis de caractériser certaines mutations de gènes retrouvées également chez l'homme. Dans l'obésité humaine, il a en effet été identifié **des mutations sur six gènes différents, codant des protéines de la voie de la leptine et des mélanocortines.** Ces gènes sont ensuite présentés dans le **TABLEAU III.**

TABLEAU III. Les formes monogéniques d'obésité chez l'adulte (26) (27)

Gène	Transmission	Obésité	Phénotype associé
Leptine (LEP)	Récessive	Sévère, dès les premiers jours de vie	Insuffisance gonadotrope
Récepteur leptine (LEPR)	Récessive	Sévère, dès les premiers jours de vie	Insuffisance gonadotrope, thyroïdienne, et somatotrope
Pro-opiomélanocortine (POMC)	Récessive	Sévère, dès les premiers mois de vie	Insuffisance adrénocorticotrophine (ACTH) Cheveux roux
Proconvertase 1 (PC1)	Récessive	Important, dès les premiers mois de vie	Insuffisance gonadotrope et corticotrope Hyperproinsulinémie
Récepteur 4 aux mélanocortines (MC4R)	Dominante	Précoce, sévérité variable	Aucun
Single Minded de la Drosophile SIM1	Dominante	obésité morbide précoce	Développement de l'hypothalamus

Les patients porteurs d'un déficit congénital en leptine, hormone de satiété, présentent une hyperphagie, une obésité précoce et sévère avec des anomalies endocrines associées (une hypothyroïdie hypothalamique et un hypogonadisme hypogonadotrophique entraînant un retard de développement pubertaire) (28). L'absence de leptine sérique est due à des mutations au niveau du gène *ob* (paragraphe 2.3.3.). Chez ces patients, le taux sérique de leptine abaissé (≤ 1 ng/mL) engendre alors une augmentation de la prise alimentaire et une diminution de la dépense énergétique. **Le déficit congénital en leptine est la seule forme pouvant être traitée par des injections sous-cutanées quotidiennes de leptine humaine recombinante ;** ce qui entraîne une perte de poids, une réduction de l'appétit et une hyperinsulinémie (29).

Des **mutations dans le gène codant le récepteur à la leptine** (LEPR) ont été mises en évidence. Le récepteur muté se lie à la leptine mais reste dans la circulation et inhibe ainsi la signalisation. Chez les personnes atteintes d'une mutation sur le récepteur de la leptine, le phénotype associé est proche de celui des patients déficients en leptine : une obésité précoce et sévère qui s'accompagne d'une insuffisance de sécrétion en hormone de croissance (30). La différence réside dans les taux normaux de leptine circulante (≥ 500 ng/mL).

La pro-opiomélanocortine (POMC), régulée par la leptine, est le précurseur de l'hormone adrénocorticotrope (ACTH) et des Melanocyte Stimulating Hormone (α -MSH) qui sont des ligands du récepteur à la mélanocortine (*paragraphe 2.3.4.*). **En l'absence POMC, le circuit de la satiété se trouve alors inactivé.** Les porteurs d'une mutation du gène de la POMC ont un déficit en ACTH qui peut conduire à une insuffisance surrénalienne aiguë dès la naissance (28). De plus, ces derniers ont les cheveux roux du fait de l'absence de l' α -MSH au niveau des récepteurs MC1R de la peau. Tous les individus ayant cette mutation sont hyperphagiques dès les premières semaines de vie, entraînant une obésité sévère avant l'âge d'un an (29).

La POMC est également un précurseur de la pro-insuline. Le clivage de la POMC nécessite l'action de la Proconvertase PC1. Cette enzyme participe aussi à la maturation des différentes hormones dont l'insuline. **Les patients porteurs d'une déficience en cette protéase souffrent d'une obésité** associée à une insuffisance corticotrope modérée (26). De même, ils présentent des troubles de l'homéostasie du glucose avec des malaises hypoglycémiques postprandiaux liés à l'accumulation de la pro-insuline par défaut de PC1. Ces personnes sont aussi atteintes de troubles de la fertilité et d'aménorrhée (28).

La leptine, stimule la synthèse d' α -MSH qui se lie aux récepteur aux mélanocortines de type 4 (MC4R) dont le site majeur d'expression est dans l'hypothalamus (31). L'activation de ce récepteur a pour but de réduire la prise alimentaire. Parmi les mutations, **la forme la plus fréquente implique le gène aux MC4R. Cette dernière représente en effet environ 70 % des cas d'obésités monogéniques** (32). Ces mutations sont responsables d'une obésité hyperphagique sévère. Les patients ne présentent pas de problème thyroïdien ou corticostéroïdien mais une diminution de la pression artérielle (33) Toutefois, ces patients ne présentent pas de phénotypes caractéristiques.

Les dernières études ont révélé le rôle du gène Single Minded de la Drosophile (SIM1) dans l'obésité (34). Ce gène code un facteur de transcription responsable du développement des

noyaux paraventriculaires de l'hypothalamus, eux-mêmes impliqués dans le contrôle de la balance énergétique. Les individus porteurs de mutations de SIM1 présentent une obésité morbide avec une hyperphagie excessive (35).

4.6.2. L'obésité polygénique

L'obésité polygénique est aussi appelée forme commune d'obésité. Il s'agit d'une maladie multifactorielle qui découle de l'interaction de plusieurs gènes. Ainsi, un gène pris isolément n'a que très peu d'effet sur la prise de poids.

Une étude publiée en 1986 souligne ce lien de la génétique dans la physiopathologie de l'obésité (36). En effet, des enfants adoptés dès leur naissance présentent un poids en corrélation avec celui de leurs parents biologiques (avec lesquels ils n'ont pourtant jamais vécu), mais pas avec celui de leurs parents adoptifs. Ces résultats confirment que l'hérédité intervient dans la prédisposition au surpoids. Par conséquent, la génétique joue un rôle remarquable dans l'obésité.

En réalité, la génétique seule n'est pas responsable de l'obésité. Dans la plupart des cas d'obésité commune, l'interaction entre des gènes prédisposant à l'obésité et l'environnement explique le développement de l'obésité (37). Ces gènes peuvent influencer la façon dont une personne s'adapte à des modifications (diète ou exercice physique par exemple). L'étude de Claude Bouchard illustre ainsi cette relation. En effet, l'expérience consiste à soumettre de vrais jumeaux (monozygotes ayant un patrimoine identique) à une suralimentation identique de 1000 calories de plus par jour que leur consommation actuelle pendant plusieurs jours (38). À l'issue de l'étude, un gain de poids très variable entre les différents sujets (entre 5 et 12 kg) est observé. Au sein d'une même paire de jumeaux, cette prise de poids est corrélée.

Malgré la mise en évidence d'un grand nombre de gènes candidats, très peu ont fait la preuve d'un lien dans l'apparition d'un phénotype de l'obésité. Des études ont cependant identifié certaines localisations chromosomiques impliquées dans un surpoids. Ainsi, les chromosomes 2 (où se situe le gène de la POMC), 5, 10, 11 et 20 (déjà impliqué dans le diabète de type 2) jouent un rôle dans la constitution ou l'aggravation d'une prise de poids (39). Les recherches se poursuivent actuellement afin de mettre en exergue des gènes majeurs de prédisposition au

surpoids. De nouvelles cibles de thérapeutiques pourraient être alors envisagées afin de prévenir et de traiter les personnes atteintes d'obésité.

L'origine de l'obésité peut être liée à des influences génétiques. On distingue alors des formes monogéniques dues à des modifications uniques de gènes et des formes polygéniques qui résultent de l'interaction entre plusieurs gènes. Par conséquent, les approches génétiques peuvent fournir un outil essentiel pour comprendre les mécanismes complexes impliqués dans la régulation de la prise alimentaire et de la prise de poids.

4.7. Facteurs inflammatoires

En 1993, il a été établi **la relation entre l'inflammation chronique de bas grade du tissu adipeux et son rôle dans l'obésité** (40). Ainsi, l'IMC est positivement corrélé aux concentrations de marqueurs inflammatoires (41). Cet état inflammatoire *a minima* est caractérisé par une élévation modérée mais chronique des taux circulants de protéine C-réactive (CRP) et de diverses cytokines inflammatoires.

Le rôle du tissu adipeux blanc semble important. En plus de synthétiser des adipokines telles que la leptine, il est également capable de sécréter des cytokines pro-inflammatoires comme le TNF- α (tumor necrosis factor alpha) ainsi que des interleukines (notamment l'IL-6). L'excès de tissu adipeux viscéral contribue donc à cette inflammation de bas bruit dans l'obésité.

Des études ont montré que le TNF- α joue un rôle dans l'homéostasie l'insuline (42). Il exerce un effet inhibiteur sur l'action de l'insuline. Le TNF- α est ainsi à l'origine du développement de l'insulinorésistance associé à l'obésité. L'IL-6 est capable de contrôler la production hépatique de CRP (43) mais aussi de stimuler la sécrétion hépatique de triglycérides-VLDL (Very Low Density Lipoproteins) (44) ; ce qui explique le lien entre l'obésité abdominale et les complications cardio-vasculaires. De plus, il a été montré que le tissu adipeux blanc de sujets obèses est la cible d'une infiltration macrophagique (45), dont l'origine est en cours

d'investigation. Les macrophages vont d'une part phagocyter et éliminer les adipocytes qui atteignent une taille critique responsable de la mort cellulaire, et d'autre part, ils vont exercer un rôle délétère en stimulant l'expression des protéines pro-inflammatoires (46). Avec cette augmentation de la sécrétion de ces médiateurs, **les macrophages contribuent donc au maintien de l'état inflammatoire chronique.**

Des travaux menés sur des patientes obèses, soumises à une restriction calorique, montrent qu'une perte de poids permet une diminution des niveaux d'expression de facteurs inflammatoires et une baisse de l'infiltration macrophagique (47). En effet, une baisse d'expression de facteurs proinflammatoires est constatée après un régime hypocalorique conduisant à une perte de poids modérée de 6 à 7 kg.

Au cours de l'obésité, l'augmentation de la masse du tissu adipeux est responsable du déséquilibre dans la synthèse de molécules pro-inflammatoires. L'obésité est donc une maladie inflammatoire chronique qui conduit à l'apparition de la résistance à l'insuline et de diabète de type 2. A l'inverse, l'amaigrissement entraîne l'amélioration du profil inflammatoire du tissu adipeux avec des effets bénéfiques sur les complications de l'obésité.

5. Les conséquences d'un excès de poids

L'obésité entraîne des troubles de la santé. Nous avons regroupé ces complications par catégories.

5.1. Complications métaboliques

5.1.1. Syndrome plurimétabolique

En 1988, Reaven propose une définition du syndrome X correspondant à l'ensemble des anomalies clinico-biologiques. Ce syndrome trouve son origine dans l'insulinorésistance qui équivaut à l'incapacité des tissus cibles à répondre de manière adéquate à l'action de l'insuline. En effet, l'obésité entraîne un excès de tissu graisseux abdominal qui est à l'origine

d'une élévation des concentrations des acides gras libres circulants. Ceux-ci jouent un rôle négatif sur la sensibilité à l'insuline au niveau hépatique et musculaire ; ce qui se traduit par une augmentation de la production hépatique de glucose (48). L'augmentation de production de cytokines TNF- α sécrétées par les adipocytes inhibe par ailleurs l'action de l'insuline au niveau de son récepteur.

Ce syndrome est maintenant appelé syndrome (pluri-) métabolique. D'après l'OMS, un syndrome métabolique est déterminé par une diminution de tolérance au glucose (voire un diabète avéré) ou un hyperinsulinisme (marqueur de l'insulinorésistance) associant au moins deux anomalies parmi ces quatre facteurs : une hypertension, une obésité abdominale, une élévation des triglycérides et des traces de protéines dans l'urine (49). La présence de ce syndrome chez un individu est corrélée avec un risque de complications cardiovasculaires accru.

Le **TABLEAU IV.** récapitule les spécificités pour le diagnostic de ce syndrome dysmétabolique.

TABLEAU IV. Seuils de diagnostic du syndrome métabolique selon l'OMS (49)

Critères	Valeurs
Obésité	IMC > 30 kg/m ²
Taille / Tour des hanches	> 0,90 pour les hommes > 0,85 pour les femmes
Pression artérielle	≥ 140/90 mmHg ou traitement antihypertenseur
Glycémie à jeun	≥ 110 mg/dL (5,6 mmol/L) ou traitement médicamenteux
Triglycérides	≥ 150 mg/dL (1,7 mmol/L) ou traitement de l'anomalie lipidique
Cholestérol HDL	< 35 mg/dl (1,00 mmol/L) pour les hommes < 40 mg/dl (1,30 mmol/L) pour les femmes
Microalbuminurie	Excrétion urinaire d'albumine > 20 μ g/minute ou Rapport albumine/créatinine > 30 mg/g

La prise en charge du syndrome polymétabolique doit être rapide afin de réduire la morbi-mortalité cardiovasculaire et l'évolution vers un diabète de type 2 (50). Le traitement comprend des mesures diététiques, pour obtenir une perte pondérale, associant un exercice

physique régulier. Les stratégies pharmacologiques améliorant spécifiquement la sensibilité à l'insuline doivent être considérées comme une aide complémentaire au régime. Ainsi, la metformine (Glucophage®, Stagid®), de par sa capacité à réduire l'excès de production hépatique de glucose, est prescrite en première intention. Ce principe actif a l'avantage de ne pas entraîner de sécrétion d'insuline limitant ainsi le risque d'hypoglycémie. Son usage peut être limité du fait de l'intolérance digestive et du risque d'acidose lactique (lors de situations suivantes : personnes âgées, insuffisances cardiaques ou rénales, états d'hypoxies tissulaires). Une étude a également montré l'efficacité de l'acarbose (Glucor®) malgré une mauvaise tolérance digestive (51).

L'augmentation d'adiposité abdominale conduisant à l'obésité se complique d'une insulino-résistance, élément central du syndrome plurimétabolique. Ce syndrome doit être pris en charge précocement en raison de l'accroissement du risque cardiovasculaire associé.

5.1.2. Diabète de type 2

L'insulino-résistance est considérée comme un état pré-diabétique. Le développement d'un diabète non insulino-dépendant est l'étape suivante. (52) En effet, la sécrétion d'insuline par le pancréas devient insuffisante par rapport à la résistance des tissus cibles. Le pancréas s'épuise afin de maintenir une glycémie normale, aboutissant à l'apoptose des cellules bêta des îlots de Langerhans. La thérapeutique passe avant tout par des mesures hygiéno-diététiques. La prise en charge médicamenteuse privilégie la metformine en conséquence du phénomène d'insulino-résistance. Les médicaments insulino-sécréteurs sont habituellement prescrits en seconde intention, le plus souvent en association avec la metformine.

5.1.3. Anomalies du bilan sanguin

L'obésité s'accompagne d'une modification négative du profil lipidique (53). Le dépistage d'une dyslipidémie repose donc sur l'exploration d'une anomalie lipidique (EAL) effectuée après douze heures de jeûne. Trois paramètres caractérisent le bilan lipidique du patient obèse. Il s'agit d'une hypertriglycéridémie due à une élévation du VLDL (liée à l'augmentation de

sécrétion d'IL-6 par le tissu adipeux blanc vue précédemment). L'élévation des concentrations sériques des triglycérides est définie par des valeurs entre 1,5 et 4 g/L soit entre 1,7 et 4,6 mmol/L (54). Les patients obèses présentent également de faibles concentrations plasmatiques de HDL-cholestérol (High Density Lipoproteins < 0,40 g/L ou < 1,0 mmol/L) ainsi qu'un excès en LDL-cholestérol (Low Density Lipoproteins > 1,6 g/L ou > 4,1 mmol/L) qui représente la fraction la plus athérogène du cholestérol conduisant aux complications cardiovasculaires. Le traitement diététique est la base de la prise en charge de ces patients. Parfois, une prescription d'hypolipémiants, il s'agit le plus souvent d'une statine, peut être nécessaire si le patient est à risque cardiovasculaire.

L'hyperuricémie, à l'origine de crises de goutte est fréquente en cas d'obésité (55). Cette anomalie a une double étiologie. En premier lieu, l'alimentation joue un rôle dans la pathogénie de la goutte. L'ingestion excessive de purines provoque en effet une hyperproduction d'acide urique. Par ailleurs, l'obésité est liée à un hyperinsulinisme. Or l'insuline stimule la réabsorption tubulaire des urates ; ce qui conduit à une élévation de l'uricémie.

L'obésité est associée à de nombreuses comorbidités. Les dyslipidémies constituent une des complications de cette maladie chronique en augmentant le risque cardiovasculaire.

5.2. Complications cardiovasculaires

Les pathologies cardiaques liées à une surcharge pondérale ont pour origine une adaptation cardiovasculaire en lien avec l'excès de masse corporelle.

L'obésité est un facteur d'hypertension artérielle (HTA) qui est définie par des chiffres de systoliques et de diastoliques supérieurs, respectivement à 140 mmHg et 90 mmHg. Il est estimé que la prise de poids de 10 kg s'associe à une augmentation de 3 mmHg de la pression artérielle systolique et de 2,3 mmHg de la pression artérielle diastolique (56).

De nos jours, il n'existe aucune recommandation sur la prise en charge pharmacologique de l'HTA du sujet obèse. Dans un premier temps, le traitement est diététique : perte de poids, activité physique et réduction de la consommation en sel. Des études ont également mis en évidence une augmentation de l'activité du système nerveux sympathique et du système

rénine-angiotensine chez les individus obèses (57) ainsi que la découverte de production d'angiotensine locale par le tissu adipeux (58). Du fait de cette physiopathologie, des traitements antihypertenseurs de type diurétique thiazidique, inhibiteur de l'enzyme de conversion et antagoniste de l'Angiotensine II sont à privilégier.

L'obésité peut être responsable d'insuffisance coronarienne (angor, infarctus du myocarde et insuffisance cardiaque gauche) ou de troubles veineux avec apparition d'œdèmes des membres inférieurs.

L'objectif de tension artérielle des patients obèses et hypertendus est d'être inférieur à 140/90mmHg. Le suivi des pressions à l'aide d'un tensiomètre peut se réaliser en officine. Une modification de l'hygiène de vie et, parfois, des traitements médicamenteux permettent de prévenir une HTA ou d'en limiter les complications.

5.3. Complications respiratoires

L'obésité a des conséquences sur le système respiratoire. L'accumulation de masse grasse au niveau de la cage thoracique et de l'abdomen diminue alors la compliance thoracique avec augmentation du travail des muscles inspiratoires.

L'obésité est à l'origine de plaintes de dyspnée d'effort et est aussi un facteur de risque pour l'asthme et l'hypertension artérielle pulmonaire. De même, **le syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) est fréquent chez les patients obèses.** Il s'agit d'une **obstruction des voies respiratoires hautes, qui déclenche une pause respiratoire** de plus de 10 secondes (59). Le SAOS se caractérise par un **ronflement** irrégulier et de fréquentes **réactions d'éveil**. Sur le plan clinique, la somnolence diurne due à la fragmentation du sommeil constitue le symptôme majeur du SAOS.

Un bilan cardio-respiratoire, ORL et une exploration du sommeil par polygraphie ventilatoire nocturne permettront le diagnostic. Des règles hygiénodiététiques comme éviter de dormir sur le dos et arrêter de fumer sont à suivre. Le traitement repose aussi sur une réduction pondérale mais celle-ci est parfois insuffisante. Un traitement par Ventilation par Pression Positive Continue (VPPC), de trois à quatre heures par nuit, peut alors être nécessaire. L'appareil

fournit l'air sous pression via un masque. Par une action mécanique, l'appareil s'assimile à une « attelle pneumatique » permettant de maintenir les voies aériennes supérieures ouvertes et d'empêcher ainsi les apnées. Ce dispositif est pris en charge à 65 % par la Sécurité Sociale à condition d'avoir rempli une demande d'entente préalable. La VPP entraîne aussi des effets secondaires comme des rhinorrhées, un assèchement de la bouche et du nez un fond, une nuisance sonore car l'appareil a un niveau sonore d'environ 30 dB. En cas d'intolérance, un traitement moins contraignant par Orthèse d'Avancée Mandibulaire (OAM) est alors proposé. Ce dispositif médical fait sur mesure, par le dentiste, se présente comme un appareil dentaire avec un levier. L'orthèse, inscrite à la liste des produits et prestations (LPP), maintient la mâchoire inférieure en position avancée lors du sommeil et ouvre les voies supérieures pour un meilleur passage de l'air. En cas d'échec, un traitement chirurgical peut être envisagé.

5.4. Complications psychologiques

L'obésité est souvent à l'origine d'une diminution de la qualité de vie et peut engendrer des conséquences psychologiques.

L'excès pondéral entraîne un handicap physique au quotidien. Les patients sont dans l'incapacité d'effectuer des gestes courants comme s'habiller ou rencontrent des difficultés de déplacement ; ce qui les conduit à l'isolement. **L'obésité peut entraîner une discrimination sociale chez l'adulte aboutissant à des problèmes socioprofessionnels.**

Une personne en excès de poids souffre de l'image de son corps qu'elle rejette. Ces patients subissent une stigmatisation de la part des autres individus et sont ainsi victimes d'un phénomène d'exclusion. L'obésité est à l'origine d'un problème de l'estime de soi. Le patient peut se sentir dévalorisé ; ce qui génère des anxiétés ou des états dépressifs nécessitant alors une prise en charge.

5.5. Complications endocriniennes

L'obésité s'accompagne généralement d'une hypothyroïdie et d'un hypercorticisme. Une hyperoestrogénie est fréquente chez les patientes obèses. Le tissu adipeux est en effet une glande endocrine capable de produire des hormones stéroïdes (60). Les androgènes sont convertis de façon excessive dans le tissu adipeux en œstrogènes. L'augmentation des androgènes inhibe directement l'ovulation. **Ces modifications hormonales aboutissent donc à des cycles irréguliers, des syndromes des ovaires polykystiques et une infertilité.** Chez les **hommes obèses, une diminution de la spermatogenèse et une gynécomastie** sont observées (61).

5.6. Complications articulaires

La surcharge pondérale entraîne une souffrance des articulations du rachis et des membres inférieurs. Classiquement, **les patients obèses se plaignent de gonarthrose, coxarthrose et lombalgies.** La perte de poids permet de préserver les articulations évitant une réparation chirurgicale de celles-ci par pose de prothèse.

5.7. Autres répercussions

Les complications digestives sont peu fréquentes en dehors de lithiases vésiculaires et de reflux gastro-œsophagiens. Des mesures hygiéno-diététiques sont recommandées (identifier les aliments favorisant l'apparition de pyrosis, éviter de s'allonger après un repas) pour diminuer la fréquence des symptômes. Un traitement pharmacologique peut être associé.

La peau d'un individu en excès de poids présente des modifications physiologiques. En effet, l'hypoderme est plus épais réduisant les échanges thermiques. Ainsi, la thermorégulation s'effectuera par une sudation plus abondante. La macération dans les zones de frottements est à l'origine de **dermatoses**. Ce peut être des infections aux staphylocoques, aux levures du genre *Candida* ou des dermatophytes (62). Les espaces les plus souvent atteints sont les plis au niveau sous-mammaire, abdominal et génito-crurale. Les patients obèses souffrent de vergetures résultats des tensions excessives s'exerçant sur la peau. Elles sont localisées au niveau des surfaces des cuisses, fesses et sur l'abdomen.

L'obésité est également un facteur de risque rénal (63). La capacité de filtration des reins peut être diminuée. **Une protéinurie est fréquente chez des patients obèses. Les professionnels de santé doivent être vigilants quant aux modifications de la cinétique des médicaments induites par l'obésité.**

Les adultes en surcharge pondérale ont un **risque accru de développer un cancer (64)**. Chez la femme, la fréquence des cancers du sein, des ovaires et de l'endomètre est augmentée. L'obésité s'accompagne chez l'homme d'une augmentation du cancer colorectal et du cancer de la prostate.

Des complications opératoires et obstétricales sont à prévoir pour un patient obèse. La prise en charge anesthésique comporte des risques liés au retentissement de l'obésité sur le système cardio-respiratoire. Les complications lors d'une grossesse sont multiples : risques d'hypertension, de pré éclampsie, d'accouchement prématuré, de diabète gestationnel et de césarienne.

Etre obèse prédispose à certaines maladies et de surcroît à une issue fatale. **L'augmentation de l'IMC est associée à un risque plus élevé de mortalité.** Une analyse sur 900 000 adultes révèle ce lien (65). Ainsi, pour chaque palier de 5 kg/m² d'IMC, il y a une augmentation de 30 % de la mortalité. D'après le rapport d'une consultation de l'OMS, les conséquences néfastes pour la santé sont fonction du poids (66). En effet, la **FIGURE 4** témoigne d'une augmentation du risque relatif de mortalité plus marquée à partir d'un IMC supérieur à 30 kg/m².

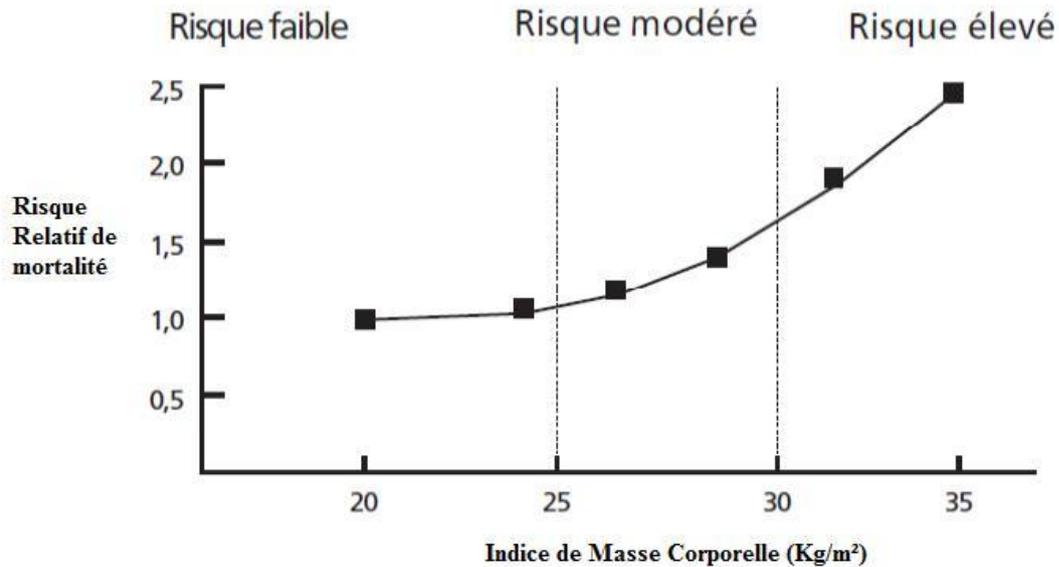


FIGURE 4. Indice de Masse Corporelle corrélié à la mortalité d'après l'OMS (66)

5.8. Modifications de la cinétique des médicaments

La pharmacocinétique d'un médicament dépend, d'une part, des propriétés physico-chimiques (degré de lipophilie) de la molécule active et d'autre part, des caractéristiques du patient. L'obésité provoque des modifications physiologiques qui sont susceptibles de changer la cinétique d'un grand nombre de médicaments. Ainsi, les différentes étapes pharmacocinétiques sont concernées.

Des études rapportent que **l'étape d'absorption** orale des médicaments **n'est pas modifiée par l'obésité** (67). Cependant, **certaines voies d'administration sont à éviter**. En effet, la voie intramusculaire présente un risque d'injections intra-lipomateuses (68). L'administration par voie sous-cutanée est difficile car la traversée de la couche lipophile sous-cutanée est souvent imprévisible. Il est ainsi recommandé de pincer la peau afin d'injecter la thérapeutique entre le tissu adipeux et le muscle chez la personne obèse. A propos des dispositifs transdermiques, le risque est une mauvaise diffusion du principe actif à travers la couche lipidique. Cette voie n'est donc pas adaptée lors d'obésité. **Il faut donc privilégier la voie per os et la voie intraveineuse chez un patient obèse.**

Différents facteurs peuvent modifier l'étape de distribution. L'obésité entraîne, pour commencer, une modification des compartiments de l'organisme. Le patient obèse se

caractérise par une augmentation de sa masse grasse. Ce gain pondéral provoque également une augmentation à un moindre degré de la masse maigre. Ces modifications de compartiments du patient obèse font varier le volume de distribution (Vd). En effet, **le Vd est augmenté avec l'excès de tissu adipeux** (67). Plus ce volume de distribution est grand, **plus le principe actif diffuse dans les tissus**. D'où l'importance de l'étude de la composition corporelle (*paragraphe 2.1.*).

Les caractéristiques physico-chimiques du principe actif jouent un rôle déterminant au cours de la **phase de distribution**. En effet, **l'affinité relative du médicament pour les tissus est à l'origine des modifications cinétiques**. Ainsi, un agent hydrosoluble comme le salicylate ou la digoxine avec une faible diffusion dans le tissu adipeux aura un volume de distribution peu modifié par l'obésité (69). A l'inverse, les agents très lipophiles tels que les barbituriques ou les benzodiazépines sont davantage stockés dans les graisses entraînant une diminution de sa concentration circulante.

La liaison aux protéines plasmatiques influence aussi la distribution du médicament. En effet, les concentrations d'alpha-1 glycoprotéine acide sont augmentées lors d'obésité (70). De ce fait, la fraction libre active des molécules se trouve diminuée. Le risque est alors un retard d'apparition d'efficacité thérapeutique par diminution de la concentration efficace du médicament dans le plasma. Les principes actifs ainsi concernés sont, par exemple l'érythromycine, la lidocaïne, le propranolol ou le vérapamil. Parallèlement, le patient obèse présente une augmentation des triglycérides, des lipoprotéines et du cholestérol (67). Il peut alors en résulter un déplacement de la liaison du médicament à l'albumine. La fixation protéique des molécules est alors réduite, augmentant donc leur fraction libre.

Le métabolisme des médicaments se situe essentiellement au niveau hépatique. Or la fonction hépatique peut être altérée car l'obésité est associée à un risque accru de stéatose qui correspond à un excès de triglycérides hépatiques. **L'activité enzymatique peut être modulée en cas d'obésité**. En effet, elle varie en fonction des cytochromes CYP450. L'activité enzymatique peut être soit réduite, associant une diminution de la clairance des molécules (comme l'érythromycine) : c'est le cas pour le CYP3A4 ; soit augmentée pour le CYP2E1 (71). Les professionnels de santé doivent donc être vigilants quant aux cytochromes impliqués.

Le rein participe à l'excrétion des médicaments. Des études montrent que **chez les patients obèses, la clairance rénale s'élève** en raison de l'augmentation du débit sanguin rénal, de la filtration glomérulaire et de la sécrétion tubulaire (72). **L'élimination rénale des médicaments, qui inclut toutes ces étapes, s'en trouve modifiée.** C'est pourquoi **le calcul de la clairance de la créatinine par une formule adaptée aux patients obèses** est primordial afin d'estimer l'élimination des médicaments et d'ajuster leurs posologies. Ainsi, il est recommandé de calculer le débit de filtration glomérulaire d'une personne ayant une masse musculaire anormale (cas de l'obésité) à partir de la formule abrégée MDRD (Modification of the Diet in Renal Disease). L'équation suivante permet d'établir la formule abrégée MDRD :

$$Cl_{Cr} \text{ (mL/min/1,73m}^2\text{)} = K \times 170 \times \text{Créatininémie (mg/dL)}^{-0,999} \times \text{âge (années)}^{-0,203} \times \text{Urémie (mg/dL)}^{-0,170} \times \text{Albuminémie (g/dL)}^{0,318}$$

Où K est une constante variable selon le genre (K = 1 chez l'homme et K = 0,742 chez la femme).

Chez le patient obèse, les recommandations sont rares (par exemple dans le Vidal). **L'adaptation posologique est pourtant essentielle.** En effet, le risque est un sous-dosage ou un surdosage ! Les professionnels de santé doivent faire attention s'agissant des médicaments administrés sur la base d'une dose par unité de poids ou lors de prescription, en chimiothérapie en surface corporelle (même si une maximale a été définie à 2 m² dans le but d'éviter une toxicité excessive). La pharmacocinétique des médicaments est insuffisamment étudiée. **Il n'existe à ce jour aucun consensus quant à l'adaptation posologique chez un sujet obèse, ni même de site de référence.** Toutefois en novembre 2013, l'ANSM a fait modifier le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) et de la Notice de Norlevo®, une contraception d'urgence. Il est désormais mentionné que l'efficacité contraceptive du lévonorgestrel est réduite chez les femmes dont le poids est supérieur ou égal à 75 kg, et nulle chez celles qui pèsent plus de 80 kg (73).

Chez les personnes obèses, il est donc important de réévaluer les modalités d'administration des principes actifs. Lors de la prescription et de la délivrance, les professionnels de santé doivent prendre en compte les données pharmacocinétiques du

médicament (notamment les médicaments à marge thérapeutique étroite) en rapport avec les caractéristiques individuelles du patient.

5.9. Impact économique de l'obésité

Avec une prévalence de 15 %, l'obésité est une maladie chronique en augmentation. Il s'agit d'une pathologie lourde de conséquences et qui a notamment un impact sur notre système de soins. L'aspect économique de l'obésité est cependant encore mal évalué. Ce n'est pas l'objet de ce travail mais il est important de souligner aussi cet aspect de cette pathologie.

Les dépenses liées à l'obésité peuvent être divisées en coûts directs et indirects. Les coûts directs reflètent les dépenses liées à la prise en charge de l'obésité, c'est-à-dire les frais d'hospitalisation, de consultation médicale et de consommation de médicaments. Les coûts indirects correspondent aux pertes de productivité dues à l'émergence de pathologies associées à l'obésité (absentéisme, affection longue durée, invalidité et mortalité prématurée).

Des travaux anciens de l'Institut de Recherche et Documentation en Economie de la Santé (IRDES) constatent que le coût de l'obésité représente de 1,5 à 4,6 % des dépenses de santé (74). Ainsi, la consommation moyenne de soins lors d'obésité est d'environ 2 500 euros pour l'année 2002, ce qui correspond au double de celle d'un individu de poids normal. La prise en charge de l'obésité a des répercussions sur notre système de protection sociale (75). En effet les dépenses annuelles pour l'assurance maladie s'élèvent à 10 milliards d'euros, soit 7 % de l'Objectif National des Dépenses d'Assurance Maladie (ONDAM). Toutefois, les données les plus récentes datent de 2008 (76).

Dans le contexte actuel d'économie de la santé, il apparaît pertinent de lutter contre l'obésité. Les coûts de cette maladie chronique sont considérables mais ils peuvent être réduits. Des mesures politiques françaises ont alors été instaurées. La contribution, par exemple sur les boissons sucrées et édulcorées a été mise en place en 2012 (77). La taxe est fixée à 7,45 euros par hectolitre. La moitié du montant est destinée à l'assurance maladie. De même, la loi impose aux industriels de produits alimentaires gras et sucrés d'introduire des messages sanitaires dans leurs publicités afin de sensibiliser les personnes à l'importance d'une alimentation équilibrée (78). A défaut, l'annonceur doit s'acquitter d'une taxe financière

imposant une contribution de 1,5 % sur les sommes nettes investies dans des messages publicitaires. Le produit de cette taxe est reversé à l'INPES.

Pour freiner la croissance des dépenses, le **pharmacien a également sa place dans la prévention** (en diffusant les guides du Programme National Nutrition Santé PNNS) **et dans la réduction des complications associées à l'obésité avec la mise en place d'éducation thérapeutique.**

5.10. Synthèse des complications corrélées à l'obésité

L'obésité est un facteur de risque pour de multiples pathologies comme l'indique le **TABLEAU V.**

TABLEAU V. Risques relatifs des complications associées à l'obésité selon l'OMS (66)

Risque relatif grandement accru (supérieur à 3)	Risque relatif modérément accru (entre 2 et 3)	Risque relatif légèrement accru (entre 1 et 2)	Risque relatif existant mais non évalué
Syndrome plurimétabolique	Hypertension artérielle	Complications endocriniennes	Complications psychosociales
Diabète de type 2	Cardiopathie coronarienne	Complications rhumatologiques	Complications cutanées et digestives
Complications respiratoires	Complications rénales	Complications cancérologiques	Modifications pharmacocinétiques

Partie II : Caractérisation de l'obésité : différentes méthodes de mesure (diagnostic, dépistage)

1. Mesure anthropométrique

Pour dépister un état d'obésité, les professionnels de santé utilisent couramment les mesures anthropométriques qui sont des mesures élémentaires. Il s'agit effectivement de mesures physiques d'un homme. Ses dimensions sont utilisées comme indicateur de l'état nutritionnel d'un individu.

1.1. Plis cutanés

La technique de mesure du pli cutané, permettant d'estimer l'épaisseur de la graisse sous cutanée, est particulièrement simple. Cette évaluation est effectuée à l'aide d'un adipomètre dont l'unité de mesure est le millimètre (79). L'instrument employé est un compas de type Harpenden ou Lange ayant la forme d'une pince dont les mâchoires maintiennent une pression constante de 10 g/mm², d'une précision de l'ordre du 0,2 mm. La technique repose sur le fait que **les plis cutanés représentent près de la moitié de la masse grasse du corps**. Pour éviter une source d'erreurs, des emplacements de mesures sont à privilégier car ils garantissent une relation fiable entre épaisseur mesurée et contenu en graisse. Ainsi, il est défini quatre sites (**TABLEAU VI.**) tels le pli bicipital, celui du triceps, le pli supra-iliaque et le pli subscapulaire. Deux méthodes de mesures existent. La méthode des quatre emplacements, cités précédemment, est préférée car reproductible chez les hommes et les femmes. En revanche, la technique des trois emplacements n'est pas identique pour les deux sexes. Les sites de mesures diffèrent : chez les hommes, il faut le pli abdominal associé aux plis de la cuisse et de la poitrine. Pour les femmes, les plis du triceps, de la cuisse et celui supra-iliaque sont requis.

TABLEAU VI. Caractérisations des sites de mesure pour les plis cutanés

Emplacements des mesures	Descriptifs	Illustrations
pli bicipital	face antérieure du biceps à mi-chemin entre les deux articulations	
pli tricipital	Coude déplié et bras pendant, pli vertical sur la face postérieure du bras, entre le coude et l'épaule.	
pli supra-iliaque	pli en diagonale au-dessus de l'ilium	
pli subscapulaire	pli en diagonale, sous la pointe de l'omoplate	

Ensuite, il faut intégrer ces mesures à des équations afin de déterminer la densité corporelle et le pourcentage d'adiposité. La relation de Durnin & Womesley fait intervenir la méthode des quatre emplacements (80).

La densité corporelle (DC) est calculable par la formule suivante :

$$DC = C - (M \text{ Log}_{10} \Sigma 4\text{plis})$$

avec C et M constantes variables selon l'âge et le sexe.

Il faut alors se reporter au tableau de référence (**FIGURE 5.**) et appliquer les équations suivantes pour calculer la densité corporelle.

Tranches d'âge (ans)	Hommes	Femmes
17-19	1,1620-0,0630 (logS)	1,1549-0,0678 (logS)
20-29	1,1631-0,0632 (logS)	1,1599-0,0717 (logS)
30-39	1,1422-0,0544 (logS)	1,1423-0,0632 (logS)
40-49	1,1620-0,0700 (logS)	1,1333-0,0612 (logS)
>= 50	1,1715-0,0779 (logS)	1,1339-0,0645 (logS)

*(S = \sum bicip + tricip + Sous-scap + Supra-il.)

FIGURE 5. Equations de référence de Durnin & Womersley en fonction de l'âge et du sexe (2). S correspond à la somme des 4 plis bicipital (bicip), tricipital (tricip), sous-scapulaire (Sous-scap) et supra-iliaque (Supra-il)

Pour convertir la DC en pourcentage de tissu adipeux (%Tadx), il faut appliquer l'opération de Siri, définie de la manière suivante : % Tadx = [(4,95/DC)-4,50] x 100.

La masse grasse ou MG est appréciée par la relation qui suit :

$$MG = \text{Poids (kg)} \times (\% \text{ Tadx} / 100).$$

1.1.1. Exemple de calcul chez une personne de corpulence moyenne

Il s'agit par exemple de Monsieur N âgé de 40 ans.

Ses constantes sont :

- Taille : 180 cm
- Poids : 70 kg
- IMC : 21,6 kg.m⁻²
- Epaisseur des 4 plis : 25 mm

Les résultats sont :

- DC = 1,06
- Tadx = 16,98 % de masse grasse
- MG = 11,89 kg

1.1.2. Exemple de calcul chez un patient obèse

Pour comparaison, prenons l'exemple de Monsieur X âgé lui aussi de 40 ans.

Ses constantes sont :

- Taille : 180 cm
- Poids : 120 kg
- IMC : 37 kg.m^{-2} (obésité sévère)
- Epaisseur des 4 plis : 120 mm

Les résultats sont :

- DC = 1,01
- Tadx = 39,13 % de masse grasse
- MG = 46,94 kg

Du fait que les quatre plis cutanés sont mesurés dans la moitié supérieure, cette technique ne prend pas en compte le tissu adipeux de la partie basse de l'organisme ; **d'où une tendance à sous estimer l'obésité gynoïde**. Cette technique impose l'emploi d'une pince calibrée. De même, l'opérateur doit être entraîné.

1.2. Circonférence de la taille

C'est au moyen d'un mètre ruban que le professionnel de santé peut évaluer le tour de taille, en position debout. En dégageant l'abdomen de tout vêtement, la mesure s'effectue au niveau du bord supérieur de la crête iliaque (**FIGURE 6.**). Pour localiser ce repère osseux, il suffit de

palper la partie supérieure de la hanche. **La lecture du périmètre abdominal, réalisée à la fin d'une expiration normale permet d'évaluer la quantité de tissu adipeux viscéral.**

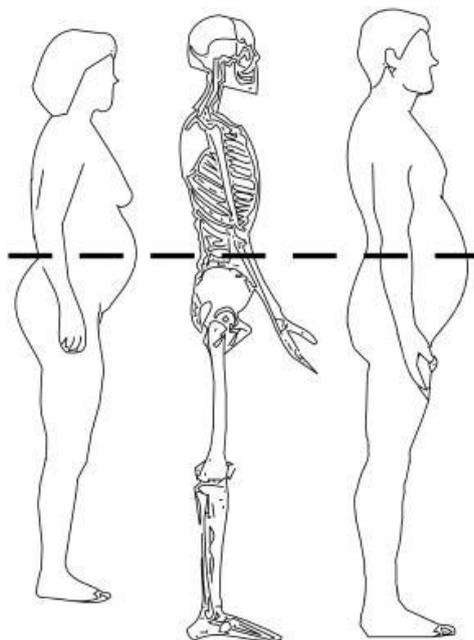


FIGURE 6. Placement du mètre ruban pour la mesure du tour de taille (81).

L'OMS informe que ces variations du périmètre abdominal sont le « reflet de modifications des facteurs de risque de maladie cardio-vasculaire et d'autres formes de maladie chronique » (66). **Cette mesure détermine donc le risque de co-morbidités associées.** Ainsi l'OMS a défini des normes pour le tour de taille, mentionnées dans le **TABLEAU VII.** ci-dessous.

TABLEAU VII. Tour de taille et risque de complications métaboliques associé à l'obésité (4)

Risque de complications métaboliques	Périmètre abdominal (cm)	
	Hommes	Femmes
Augmenté	≥94	≥80
Sensiblement augmenté	≥102	≥88

La mesure de la circonférence abdominale présente un avantage par sa rapidité. Cependant, il est important de noter qu'elle peut parfois être aléatoire puisque le repère recommandé est d'autant plus difficile à situer que le sujet est obèse.

1.3. Rapport taille/hanche

L'obésité peut se distinguer en deux formes selon la répartition du tissu adipeux. D'une part, l'obésité androïde est caractérisée par un rapport tour de taille/tour de hanches supérieur à 0,80 chez la femme et supérieur à 0,95 chez l'homme. Pour des valeurs inférieures aux seuils cités précédemment, on parle d'obésité gynoïde (*paragraphe 3.*). Ainsi, le périmètre des hanches fournit une information supplémentaire intéressante.

2. Mesures biophysiques

De nombreuses techniques de mesure physique existent. Généralement, le principe à appliquer est important et contraignant ; ce qui rend certaines techniques inutilisables en pratique. Leur intérêt réside dans le fait qu'elles apportent une meilleure connaissance de la composition corporelle.

2.1. Impédancemétrie

L'impédancemétrie est une méthode de mesure de la conductibilité électrique des tissus biologiques. Un courant alternatif de très faible intensité est appliqué pendant quelques secondes et va traverser l'organisme afin d'évaluer la composition corporelle. Le corps est considéré comme une suspension de cellules dans un milieu conducteur homogène. Selon la fréquence utilisée, le courant parcourt différemment chacun de ces éléments, distinguant les secteurs extra et intracellulaires (82).

L'examen s'effectue sur un patient allongé sur le dos depuis 10 minutes. Les électrodes sont collées au niveau des articulations des mains et des pieds du même côté. Le principe repose sur la d'Ohm définie comme suit :

$$U = Z \times I$$

où U est la différence de potentiel mesuré (en Volt), I le courant appliqué (en Ampères) et Z l'impédance (en Ohm)

L'impédancemétrie permet d'apprécier le volume d'eau corporel. Le principe repose sur la teneur en eau de la masse maigre qui est de 70 %. On assimile ensuite ce volume d'eau à ce compartiment. De ce fait, la masse maigre est estimée. A partir du poids de la personne, la masse grasse est alors déduite par soustraction.

La composition corporelle est donc calculée de manière très indirecte. Malgré de nombreux avantages (procédé simple d'utilisation non invasif, et indolore), cette méthode présente des limites. Ainsi, la technique est très sensible aux variations hydriques et est contre-indiquée chez les porteurs de pace-maker.

2.2. Densitométrie

Le principe de cette technique repose initialement sur la densité du corps humain (notée d). La mesure consiste en plusieurs pesées : une dans l'air et une en immersion dans l'eau, alors basée sur le principe d'Archimède. S'applique ensuite l'équation de Siri, qui tient compte des densités de la masse grasse (0,9) et de la masse maigre (1,10). Cette formule est définie de la sorte (83) :

$$\% \text{ MG} = (4,95/d - 4,5) \times 100.$$

où d = m/v (avec m = masse en kg, v = volume en litre)

Cette méthode est difficilement applicable en pratique. De même, des erreurs sont possibles, du fait que la technique ne suit pas les variations d'hydratation de la masse maigre avec l'âge ou lorsque le sujet présente des œdèmes.

Moins contraignante et plus rapide, la technique de mesure du volume du corps par déplacement d'air est plus employée. Elle utilise un appareil appelé BodPod® (**FIGURE 7.**), qui est une enceinte étanche et dont le volume est connu. Il suffit alors de soustraire le volume d'air quand le sujet est présent à l'intérieur, au volume initial vide. Le poids du sujet étant connu, la densité corporelle permet de calculer les proportions relatives entre masse grasse et masse non grasse en utilisant ensuite l'équation de Siri.

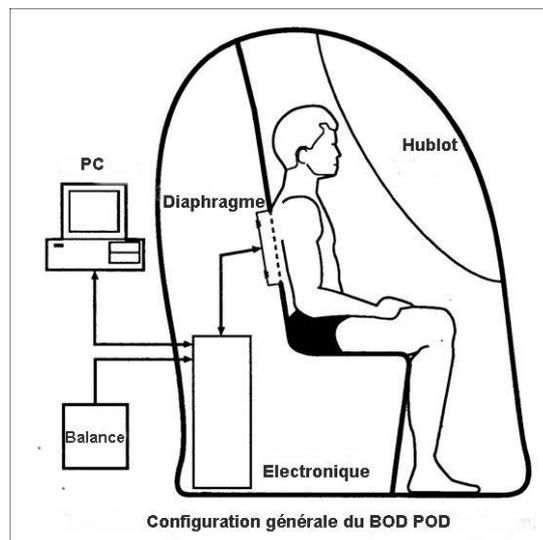


FIGURE 7. Appareil de mesure par déplacement d'air (84)

2.3. Concentration potassique corporelle

Notre organisme contient naturellement un taux stable de 0,012 %, du potassium 40, isotope radioactif émettant des radiations gamma. Le potassium est également un ion présent au niveau intracellulaire. La technique, découverte en 1963 par M. Forbes, permet d'obtenir le potassium corporel total et la masse maigre indirectement. Il faut effectivement admettre que la teneur en potassium de la masse maigre est de 68,1 mmol/kg chez l'homme et de 64,2 mmol/kg pour une femme. **Cette méthode, pourtant non invasive, est peu appliquée.** L'équipement effectivement requis (chambre blindée et compteur radioactif) est très onéreux.

2.4. Eau corporelle totale

Cette mesure consiste en l'absorption par voie orale et à jeun d'une dose connue d'isotope stable : le deutérium ou l'oxygène 18. Au bout de 4 heures, la diffusion du traceur dans l'eau de notre corps est complète. Ainsi, l'eau corporelle totale est déterminée à partir de la dilution du traceur, après recueil d'urine, de sang ou de salive (85). On se base sur le principe que la masse grasse est dépourvue d'eau.

La masse maigre (MM) est ensuite déterminée selon un modèle. En effet, en fondant sur son coefficient d'hydratation fixe de 73 %, cette masse est calculée, à partir de l'estimation de l'eau corporelle totale, avec la formule suivante :

$$MM = V_{\text{eau}} / 0,732$$

Les points positifs de cette méthode sont une simplicité de la technique et aucune toxicité des traceurs permettant de l'appliquer aux femmes enceintes et aux enfants. En revanche, certains inconvénients existent. En effet, pendant les 4 heures de dilution, il ne faut plus ingérer d'eau.

Le principe repose sur une méthode d'estimation. De plus, le deutérium moins fiable, est plus souvent utilisé que l'oxygène 18 à cause de son prix élevé.

2.5. Absorption biphotonique à rayon X

Couramment utilisée pour mesurer la densité osseuse, l'approche d'absorption biphotonique ou DEXA (Dual energy X-ray absorptiometry) est basée sur l'atténuation d'un faisceau de rayons X en fonction de la composition de la matière qu'il traverse. La comparaison des deux niveaux d'énergie (40 KeV et 100 KeV) du faisceau de photons va différencier la masse calcique de la masse maigre et de la masse grasse. L'atténuation est mesurée selon la loi de Beer-Lambert: $I = I_0 e^{-(\mu/\rho)m}$

Où I représente l'intensité du faisceau transmis et I_0 , l'intensité du faisceau incident. La masse du milieu traversée par un faisceau x de section 1 cm^2 est notée m . La fraction μ/ρ correspond au coefficient d'atténuation massique et ρ , à la densité du milieu.

Le procédé est peu irradiant mais sera évité pour les jeunes femmes sans contraception efficace. De plus, l'examen ne demande pas de préparation particulière (comme être à jeun ou

procéder à la prise orale ou injectable d'un produit de contraste). **Le coût excessif du matériel et la limite pratique représentent donc les principaux défauts de cette technique.**

2.6. Résonance magnétique nucléaire

Le système n'utilise pas de rayon X mais s'appuie sur un phénomène physique conceptualisé, en 1946 par Bloch et Purcell. La résonance magnétique nucléaire se sert d'un champ magnétique intense et d'ondes électromagnétiques afin que les protons de notre organisme entrent en résonance. Les radicaux méthyles de la masse grasse sont alors révélés, permettant ainsi la localisation des zones riches en lipides. **Pourtant sans irradiation, la technique comporte des désavantages comme la durée de l'examen (environ 1 heure) et l'ingestion au préalable d'un produit opaque, le gadolinium.**

2.7. Activation neutronique

La mise en œuvre de cette analyse consiste à bombarder l'organisme avec des neutrons, créant alors des isotopes radioactifs à vie courte. Un compteur à scintillation va ensuite apprécier les atomes de carbones présents majoritairement au niveau des graisses, du calcium des os et de l'azote des protéines. **Les conditions d'irradiation rendent impossibles l'emploi de cette technique.**

2.8. Comparaison des différentes mesures biophysiques

Au travers du **TABLEAU VIII.**, il est possible de comparer les différentes méthodes de mesure biophysique afin d'en faire ressortir leurs atouts mais aussi leurs faiblesses.

TABLEAU VIII. Récapitulatif des différentes techniques de mesures biophysiques

Mesure biophysique	Intérêts	Limites
Impédancemétrie	Rapidité et non invasive	Equations et imprécision
Densitométrie	Simplicité de la mesure	Coût et appareillage
Concentration potassique corporelle	Non invasive	Modèle et appareillage
Eau corporelle totale	Facilité et non toxique	Modèle
Absorption biphotonique à rayon X	Mesures simultanées de la masse grasse, masse maigre et masse calcique	Coût et appareillage
Résonance magnétique nucléaire	Aucune irradiation	Préparation du sujet, coût et appareillage
Activation neutronique		Coût, appareillage et irradiation

Il apparait qu'aucune de ces techniques n'est entièrement satisfaisante pour évaluer l'état nutritionnel.

3. Mesures biologiques

3.1. Albumine

L'albumine est le marqueur nutritionnel le plus utilisé car c'est un bon reflet de l'état nutritionnel. Cette protéine nutritionnelle, synthétisée au niveau hépatique, a pour principale fonction d'assurer la régulation de la pression oncotique sanguine (86). L'albuminémie est une référence pour des évolutions nutritionnelles à long terme ; de par sa longue demi-vie (de 20 jours). Les valeurs normales d'albumine sont définies pour des concentrations sériques 35 et 50 g/L. La technique de mesure préconise une quantification de l'albumine chez un sujet à jeun. Cette mesure est plus généralement employée en médecine, pour évaluer un état de dénutrition : une albuminémie inférieure à 30 g/L en est le signe.

3.2. Pré-albumine

La pré-albumine est aussi appelée transthyrétine. Il s'agit d'une protéine transporteuse d'hormones thyroïdiennes (comme la thyroxine T4) et de la vitamine A. Sa synthèse est ubiquitaire (vers le pancréas, le plexus choroïde mais également hépatique) mais dispose d'un catabolisme rénal. Ainsi les concentrations sériques de cette protéine augmentent lors d'une insuffisance rénale chronique. Avec une demi-vie brève de 2 jours, la pré-albumine constitue un **marqueur précoce permettant en effet d'identifier des variations rapides de l'état nutritionnel**. Son taux normal se situe entre 250 et 350 mg/L.

3.3. Protéine vectrice du rétinol (RBP)

La protéine nommée RBP (pour retinol-binding protein) est d'origine hépatocytaire. Comme précédemment, sa dégradation a lieu au niveau rénal ; d'où un taux majoré par une insuffisance rénale. Liée à la pré-albumine dans le plasma, elle forme alors un complexe responsable du transport de la vitamine A. **Malgré un dosage difficile, cette protéine représente un marqueur très sensible des fluctuations nutritionnelles** du fait de sa demi-vie courte (12 heures).

3.4. Transferrine

De synthèse hépatique, la transferrine, ou sidérophiline, est une protéine de transport du fer dans le plasma. La concentration sérique normale varie de 2 à 3,2 g/L. Avec une demi-vie de l'ordre de 10 jours, **la transferrine présente une grande sensibilité**. Cependant, cette protéine n'est pas un marqueur suffisant pour un bilan nutritionnel de par son manque de spécificité (86). En effet, son taux augmente dans les carences martiales et les syndromes inflammatoires.

3.5. Créatinine des 24 heures

Pour les patients ne souffrant pas d'insuffisance rénale, la créatininurie est un reflet de la masse musculaire. Issue de la transformation de la créatine synthétisée par le foie et stockée dans le tissu musculaire, la créatinine est ensuite éliminée par les reins. Il est admis que l'excrétion urinaire de 1 g de créatinine par jour caractérise 20 kg de muscle. **Il s'agit donc d'une mesure indirecte de la masse musculaire** ayant pour valeurs normales chez l'adulte : de 130 à 210 $\mu\text{mol/kg/24H}$ pour un homme et de 120 à 210 $\mu\text{mol/kg/24H}$ pour une femme.

Il faut noter l'existence de certaines limites. Ainsi, **une insuffisance rénale ou des efforts musculaires faussent les résultats**. Le taux de créatinine dans les urines dépend aussi de l'apport protéique alimentaire, ce qui peut induire une variation. **Les conditions de réalisation** (aléas du recueil complet des urines pendant 24 heures) **rendent son utilisation difficile**.

3.6. 3-méthylhistidinurie (3-MHU)

La 3-MHU est un composant des protéines myofibrillaires, éliminé par la suite dans les urines. Par conséquent, son excrétion est le reflet du catabolisme musculaire. La 3-MH permet donc d'évaluer indirectement la production musculaire.

Son dosage est complexe nécessitant un recueil complet des urines de 24 heures avec un régime spécifique pendant 48 heures. En effet, la 3-MHU provient de l'alimentation carnée. De même, le débit urinaire de 3-MHU diminue avec l'âge, avec la perte de la masse musculaire. Il est alors conseillé de rapporter la mesure à la créatininurie. Aucune valeur normale n'est établie. **Cette technique n'est donc pas considérée comme un outil diagnostique**.

3.7. Comparaison des différentes mesures biologiques

Le **TABLEAU IX** fait le bilan sur les caractéristiques des différentes méthodes de mesure biologiques afin de monter leurs points forts mais aussi leurs défauts.

TABLEAU IX. Récapitulatif des différentes techniques de mesure biologiques

Mesure biologiques	Intérêts	Limites
Albumine	Couramment utilisée Evolution sur le long terme	Dosage à jeun Peu spécifique
Pré-albumine	Marqueur précoce	Peu spécifique
Protéine vectrice du rétinol	Marqueur précoce	Dosage complexe
Transferrine	Sensible	Spécificité médiocre
Créatinine des 24 heures	Marqueur de la masse musculaire	Aléas du recueil Pas en cas d'insuffisance rénale
3-méthylhistidinurie	Marqueur du catabolisme musculaire	Dosage difficile

Aucun paramètre biologique n'est parfaitement spécifique. Les méthodes sont très souvent sensibles aux variations de situations physiologiques ou pathologiques. C'est pourquoi l'IMC est internationalement reconnu comme l'un des moyens de référence d'appréciation de l'obésité.

4. Paramètre de référence : Indice de Masse Corporelle

4.1. Définition

Dans ses travaux de statistiques publiés en 1833 dans son Mémoire sur le poids de l'homme aux différents âges, le mathématicien belge Lambert Adolphe Jacques Quételet constate une relation entre le poids et la taille des personnes. Ainsi, **l'Indice de Masse Corporelle ou IMC**, de la traduction anglaise *body mass index* ou BMI, **est une formule mathématique simple**. En effet, **il s'agit du rapport du poids (exprimé en kg) sur le carré de la taille en**

mètres. Egalement appelé l'indice de Quetelet, l'IMC représente un véritable outil de diagnostic de surpoids et d'obésité. En 1997, l'OMS se base sur cet indice pour définir le statut pondéral (**TABLEAU X.**). Il est donc de nos jours reconnu comme la mesure de la corpulence de référence au niveau mondial (87).

4.2. Avantages versus limites

L'IMC présente l'avantage d'être fondé sur des valeurs objectives et mesurables. Le poids et la taille sont des données précises facilement recueillies. Son utilisation est facile : une toise et une balance sont suffisantes. Il s'agit donc d'un outil pratique.

Il faut, toutefois, être conscient **des faiblesses de cet indice** : il existe en effet des limitations à l'interprétation du poids. **L'IMC ne donne pas d'information sur la distribution de la masse grasse dans le corps.** Or, un excès de graisse au niveau abdominal est plus néfaste pour la santé. Il faut également souligner que **l'IMC ne retient ni l'âge ni le sexe du patient.** De même, l'indice de Quetelet **ne reflète pas l'histoire du poids.**

Selon la définition, l'obésité est qualifiée par un excès de masse grasse. L'indice de Quetelet renseigne sur cette dernière mais **ne prend pas en compte la proportion de masse musculaire ni de masse osseuse.** Des problèmes sont rencontrés lors de certains cas. En effet, le sportif développe sa musculature qui fausse la valeur de l'indice. De même, l'application de l'IMC en gériatrie est contestable. La personne âgée a, dans la situation inverse une réduction de sa masse musculaire. Les données concernant la taille sont aussi discutables du fait des tassements vertébraux. L'indice de Quetelet est également **inadapté dans certaines situations ; en particulier lors de tailles extrêmes (nanisme).** **Les femmes enceintes et les enfants représentent aussi une exception à l'emploi de l'IMC.**

Une fois les approximations considérées, l'IMC reste un indice fiable corrélé à l'adiposité. Il s'agit donc d'un instrument incontournable de diagnostic et de prévention de l'obésité.

4.3. Appréciation du degré d'obésité

L'OMS a proposé en 1995 une classification de l'obésité (87) faisant apparaître un lien entre l'IMC et la prévalence de pathologies chroniques. De ce fait, des valeurs seuils ont été établies (TABLEAU X.). L'International Obesity Task Force (IOTF) a proposé récemment une classification de la corpulence en fonction du risque de comorbidité associé à l'IMC (88).

TABLEAU X. Classification de l'obésité selon l'IMC et des risques de comorbidité

Classe de l'obésité		IMC (kg/m ²)	Risque de comorbidité
Maigreur		< 18,5	faible, mais autres problèmes cliniques
Poids normal		18,5 – 24,9	Pas de risque particulier
Surpoids	Pré-obésité	25,0 – 29,9	Risque modérément augmenté
	I. Obésité modérée	30,0 – 34,9	Risque modéré
Obésité	II. Obésité sévère	35,0 – 39,9	Risque sévère
	III. Obésité morbide	≥ 40	Risque très élevé

L'intérêt de cette classification est, d'une part, de permettre des comparaisons de populations adultes quels que soient leur âge et leur sexe et d'identifier d'autre part, les personnes à risques en termes de morbidité selon le degré de sévérité de l'obésité.

En pratique courante, les méthodes utilisées **en première intention sont le calcul de l'IMC associé aux mesures ambulatoires comme l'anthropométrie et l'impédancemétrie** qui présente, comme nous l'avons vu, de nombreux avantages (en terme de facilité et de précision car elle est d'utilisation simple et rapide). **Les marqueurs biologiques permettent de compléter les informations à propos de l'état nutritionnel du patient.**

Partie III : Physiopathologie de l'obésité

1. Déséquilibre de la balance énergétique

L'obésité est le résultat d'un déséquilibre énergétique. L'apport alimentaire est nécessaire à la vie mais peut être source de complications. Ainsi, quand l'apport dépasse la dépense énergétique sur un long terme, la balance énergétique se trouve alors déséquilibrée.

1.1. Apport énergétique

L'apport énergétique total se définit par l'ensemble de l'énergie apportée par les aliments et les boissons, au cours d'une journée. Tous les composants de notre alimentation apportent donc des calories. L'unité de mesure permettant de calculer cet apport est une calorie (dont le symbole est Cal). **Il s'agit de la quantité de chaleur nécessaire pour élever d'un degré la température d'un gramme d'eau.** Dans le système international, l'unité servant à mesurer l'énergie est le Joule (noté J). Pour mesurer la valeur énergétique d'un nutriment donné, il faut l'exprimer en kilo-joules, une relation existant entre ces deux unités : **1 kCal = 4,184 kJ**. Pour donner une idée d'apports caloriques, des associations telles que l'Association Française des Diabétiques ou certains laboratoires comme Novo Nordisk proposent aux patients des tableaux qui classent les aliments selon leur composition ou leur teneur énergétique (ANNEXE b. et c.).

Les éléments nutritifs rencontrés au cours d'un repas, appartiennent à différentes catégories de macronutriments. Le **TABLEAU XI**, ci-dessous les recense. Notons le fait qu'un gramme d'alcool apporte 7 calories.

TABLEAU XI. Macronutriments et teneur énergétique

Macronutriments	Valeurs énergétiques	
	En kCal/g	En kJ/g
Glucide	4	16
Protéine	4	17
Lipide	9	37
Fibre	1,5	6,3

L'agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) indique que les **apports journaliers conseillés en énergie sont de 2 200 kCal pour les femmes et de 2 700 kCal pour les hommes** (89). Les apports énergétiques ont donc pour origine l'alimentation qui comprend deux composantes : une quantitative (calories) et une qualitative (nutriments).

C'est en 1981 qu'apparaît l'expression « Apport Nutritionnels Conseillés » (ANC), qui est égal au besoin nutritionnel moyen. Ce terme est assez vaste car il regroupe tous les nutriments, indispensables ou non. Sa définition repose sur le besoin nutritionnel moyen, mesuré sur un groupe d'individus, auquel sont ajoutés deux écarts types de 15 % de la moyenne (pour tenir compte de la variabilité interindividuelle et pour couvrir les besoins de la plus grande partie de la population). C'est sur une base de 130 % des besoins moyens que se calcule l'Apport Nutritionnel Conseillé. Ces recommandations ne doivent pas être prises comme des normes à imposer. **Ce sont plutôt des indications pour atteindre un bon état de nutrition dans le but de limiter les carences, les déséquilibres.**

1.2. Dépense énergétique

Les Dépenses Énergétiques Totales, également connues sous le terme de DET, regroupent trois principaux phénomènes.

Le métabolisme de base ou métabolisme énergétique de repos correspond à l'énergie dépensée par un sujet à jeun, au repos depuis douze heures mais éveillé dans un environnement de neutralité thermique. Cette énergie assure en fait les fonctions vitales de base ; elle est nécessaire aux synthèses et catabolismes et au fonctionnement minimal de tous les organes. Le métabolisme de base est donc à l'origine du maintien des fonctions cardiaque, respiratoire, nerveuse, hépatique et rénale. Il est fortement lié à la masse du tissu maigre. **Le métabolisme de base représente la principale composante (environ 60 %) des dépenses énergétiques quotidiennes (66).**

La thermogénèse post prandiale influence le DET. En effet, elle correspond à l'énergie utilisée pour assurer la digestion, l'absorption intestinale, le stockage des aliments. Ce phénomène peut varier selon des stimuli tels que le stress ou l'exposition au froid. Cette composante diffère également selon le type d'aliment :

- 5 – 10 % pour les glucides ;
- 0 – 2 % pour les graisses ;
- 20 – 30 % pour les protéines (90).

La thermogénèse correspond donc à la production thermique induite par des aliments ou ETA (effet thermique des aliments). Cependant, **la thermogénèse ne représente que 10 % de la DET.**

L'activité physique représente le second poste de dépenses énergétiques. Il s'agit de l'énergie utilisée au cours des déplacements. Cette composante est en revanche la plus variable puisqu'elle dépend du temps, de l'intensité et de la récurrence de l'activité sportive. Chez une personne sédentaire, **cette activité physique représente 30 % de la DET (1).** Par conséquent, il s'agit de la variable clef de la dépense énergétique.

1.3. Bilan énergétique

Les apports et les dépenses décrits précédemment sont donc deux facteurs du bilan énergétique. L'homéostasie énergétique est représentée par la balance énergétique qui s'équilibre entre ces deux composantes (**FIGURE 8.**).

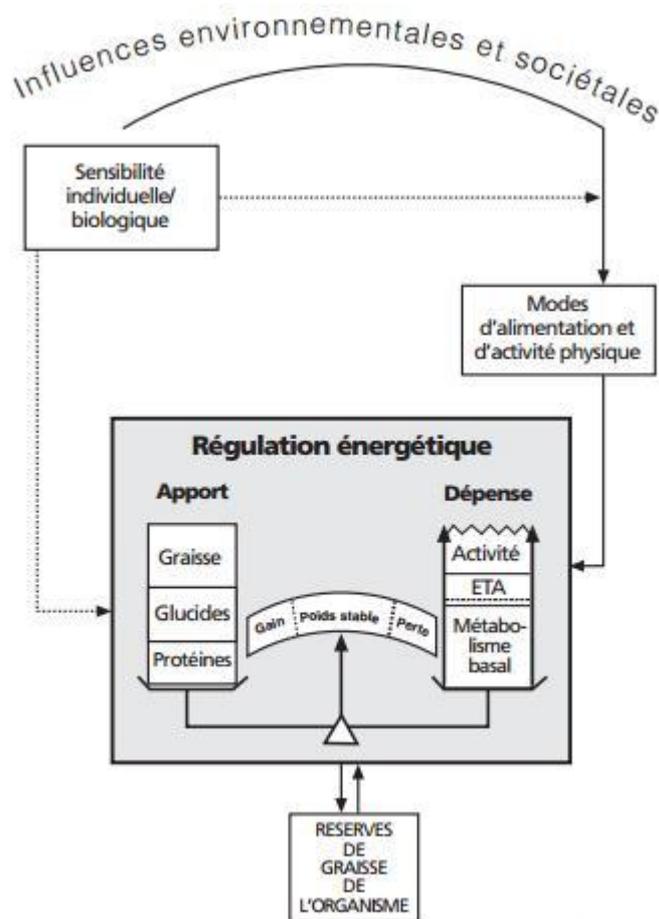


FIGURE 8. Influences s'exerçant sur le bilan énergétique et la prise de poids (régulation énergétique) (66)

où ETA signifie effet thermique des aliments

Ce bilan énergétique est régi par le principe fondamental qui suit :

Bilan énergétique = apports énergétiques – dépenses énergétiques.

L'OMS décrit que le bilan énergétique est négatif lorsque « l'apport est inférieur à la dépense, favorisant une diminution des réserves énergétiques et donc une perte de poids » (66). **L'obésité résulte d'un déséquilibre énergétique caractérisé par un apport dépassant la dépense énergétique pendant une période prolongée.** Les différentes causes d'un déséquilibre énergétique aboutissant à la prise de poids excessive ont été détaillées plus haut (paragraphe 4.).

Pour permettre cette homéostasie énergétique, il existe des mécanismes complexes qui ajustent les apports et dépenses énergétiques. Il s'agit en effet du système de régulation de la prise alimentaire. Il est composé d'une structure centrale hypothalamique et de plusieurs signaux modulant l'alimentation pour permettre le maintien du poids corporel.

Ainsi, des facteurs d'habitudes alimentaires et des agents externes comme les stimuli sensoriels (olfactifs et visuels), que nous n'aborderons pas, prennent part dans l'homéostasie énergétique. Les signaux endogènes, que nous étudierons jouent également un rôle prépondérant. Ils sont de diverses origines : digestive, nerveuse, humorale et métabolique.

2. Principaux facteurs hormonaux : régulation du centre de satiété au niveau hypothalamique

Selon Le Magnen (1986), la faim est « un état d'éveil spécifique ou de motivation du système nerveux central, provoqué par des signaux internes résultant du déficit énergétique de l'organisme » (91). Ainsi, comme tous comportements, la sensation de faim est régie par des structures centrales. Parmi celles-ci, certaines zones sont principalement impliquées dans le contrôle de l'homéostasie énergétique en intégrant des signaux nerveux, métaboliques ou hormonaux en réponses aux changements de la balance énergétique. Le principe repose sur un état d'équilibre entre les apports fournis par l'alimentation et les dépenses énergétiques de l'organisme. En association avec le système mésolimbique dopaminergique et le tronc cérébral qui reçoit notamment les afférences vagales, **l'hypothalamus joue un rôle déterminant dans le contrôle de la prise alimentaire.**

2.1. Principaux centres régulateurs de la prise alimentaire

Seuls les principaux signaux impliqués dans la régulation du métabolisme énergétique seront traités dans les prochains paragraphes. Certains sont désignés comme orexigènes car leur synthèse et libération s'accompagnent d'une stimulation de la prise alimentaire. Tandis que d'autres sont qualifiés d'anorexigènes ou de satiétogènes puisque leur libération entraîne une inhibition de la prise alimentaire.

2.1.1. Contrôle hypothalamique

Situé au dessus du tronc cérébral et à la base du diencephale, l'hypothalamus est largement impliqué dans la stabilité du poids corporel ainsi que de la masse grasse qui sont le reflet de l'état d'équilibre énergétique.

Suite aux travaux d'Hetherington et Ranson, en 1940 et à ceux d'Anand et Brobeck, en 1950, il a été mis en évidence le contrôle du comportement alimentaire par l'hypothalamus. Ces expériences sur l'animal ont révélé l'existence de deux centres principaux de régulation pondéral mais ayant des effets opposés. Une augmentation de la prise alimentaire conduisant à l'obésité est induite suite à la lésion du noyau ventro-médian. A l'inverse, une destruction de l'aire hypothalamique latérale entraîne une réduction alimentaire associée à une maigreur. **Un schéma dualiste de la régulation de l'appétit s'ensuit avec un centre de satiété pour l'hypothalamus ventro-médian et un centre de la faim pour l'aire latérale.** L'importance de l'hypothalamus comme centre régulateur de l'alternance faim-satiété est ainsi établie.

De nos jours, il a été démontré l'implication de plusieurs noyaux hypothalamiques (**FIGURE 8**). Ainsi, plusieurs régions régulatrices de la prise alimentaire existent. Pour les différencier, on établit une distinction entre les noyaux dits de premier ordre (noyaux arqués), lesquels établissent des projections sur les noyaux de second ordre comme les noyaux paraventriculaires, dorso et ventro-médians et l'hypothalamus latéral.

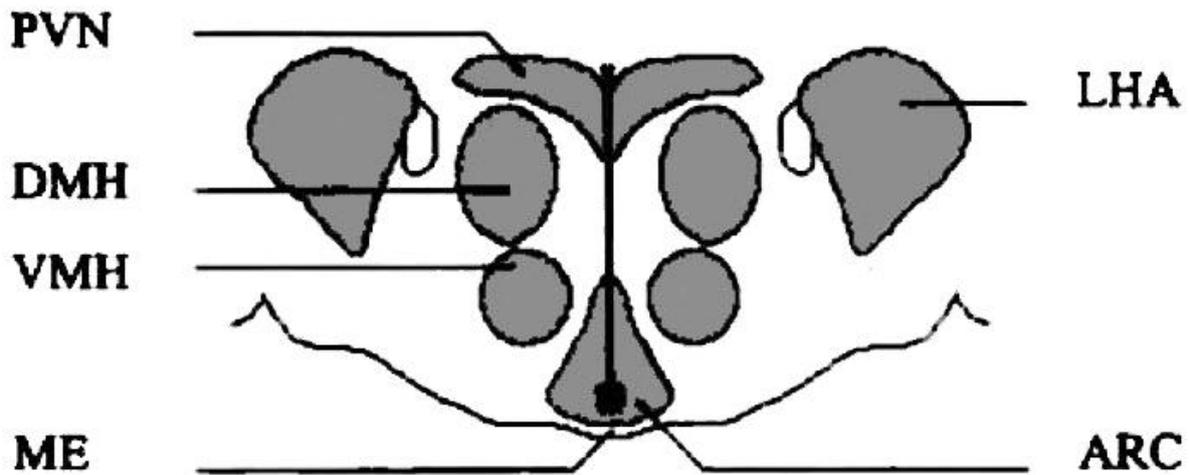


FIGURE 1. Représentation schématique des principaux noyaux hypothalamiques en section frontale (92)

ARC : noyau arqué ; ME : éminence médiane ; VMH : noyau ventro-médian ; DMH : noyau dorso-médian ; LHA : hypothalamus latéral ; PVN : noyau paraventriculaire

2.1.1.1. Noyau arqué de premier ordre

Le noyau arqué joue un rôle majeur dans la régulation de la prise alimentaire. Sa position est déterminante. Le noyau arqué se situe effectivement à proximité du troisième ventricule et de l'éminence médiane au niveau de laquelle la barrière hémato encéphalique (BHE) est perméable. Les neurones de cette structure sont en contact avec les informations circulantes de la régulation alimentaire (leptine et ghréline) puisqu'à ce niveau, l'endothélium vasculaire est fenestré. Les échanges vont donc pouvoir se faire. Par conséquent, **le noyau arqué a toute son importance dans l'intégration des messages circulants, qui ne franchissent pas la BHE pour ensuite les relayer vers les autres noyaux hypothalamiques (93).**

Le noyau arqué est riche en deux grandes populations neuronales aux rôles antagonistes. Ce sont d'une part les neurones stimulants la prise alimentaire comme les neurones à NPY (neuropeptide Y) et à agouti-related protein (AgRP) et d'autre part, les neurones anorexigènes à pro-opiomélanocortine (POMC) coexprimant le cocain-and amphetamine-related transcript (CART). Il est admis que le noyau arqué est le centre

intégrateur principal qui oriente les mécanismes vers l'orexie ou l'anorexie. Les neurones de cette structure se projettent sur l'ensemble des autres noyaux hypothalamiques (**FIGURE 9**).

2.1.1.2. Noyaux hypothalamiques de second ordre

L'aire hypothalamique latérale (LHA) correspond au centre de la faim. Elle contient des récepteurs au NPY et des neurones exprimant des neuropeptides orexigènes (les orexines A et B également appelées hypocrélines 1 et 2), et la MCH (Melanin Concentrating Hormone) qui jouent un rôle majeur dans l'équilibre énergétique. De plus, la LHA présente des neurones gluco-sensibles. La sensation de faim est précédée d'une chute de ce taux appelée hypoglycémie pré-prandiale. En effet, en 1953, Jean Mayer expose sa théorie dite «glucostatique » (94) qui énonce que chaque repas est précédé d'une légère hypoglycémie (diminution d'environ 5 % du niveau basal). L'hypothalamus latéral est aussi impliqué dans l'homéostasie glucidique.

Le noyau ventro-médian (VMH) participe au contrôle de la satiété. Des travaux récents de W. Melega, sur des animaux, montrent qu'une stimulation électrique de basse fréquence de cette structure induit une diminution de la prise alimentaire, confirmant le rôle du VMN dans la régulation de la prise alimentaire (95). Le noyau ventro-médian est riche en récepteurs de la leptine. Les neurones du VMH établissent aussi des projections nerveuses aussi dans le noyau dorso-médian. Les noyaux du LHA et le VMH émettent également des connexions vers le noyau arqué.

Le noyau paraventriculaire (PVH) est un centre intégrateur. Il intègre ainsi les signaux orexigènes ou anorexigènes du noyau arqué en recevant les projections des neurones NPY/AgRP et des neurones POMC/CART.

Le noyau dorso-médian (DMH) possède des connexions avec les noyaux hypothalamiques médians et latéraux. Ce noyau contient des récepteurs de la leptine et joue de plus, un rôle dans la régulation de la glycémie via des neurones gluco-sensibles.

Un sixième noyau intervient dans la régulation de la prise de nourriture. En effet, le noyau supra-chiasmatique, considéré comme l'horloge biologique interne, est responsable du contrôle des rythmes circadiens. De ce fait, il permet la synchronisation d'un grand nombre de

rythmes physiologiques dont la rythmicité alimentaire. Les projections nerveuses de ce noyau aboutissent dans le noyau dorso-médian.

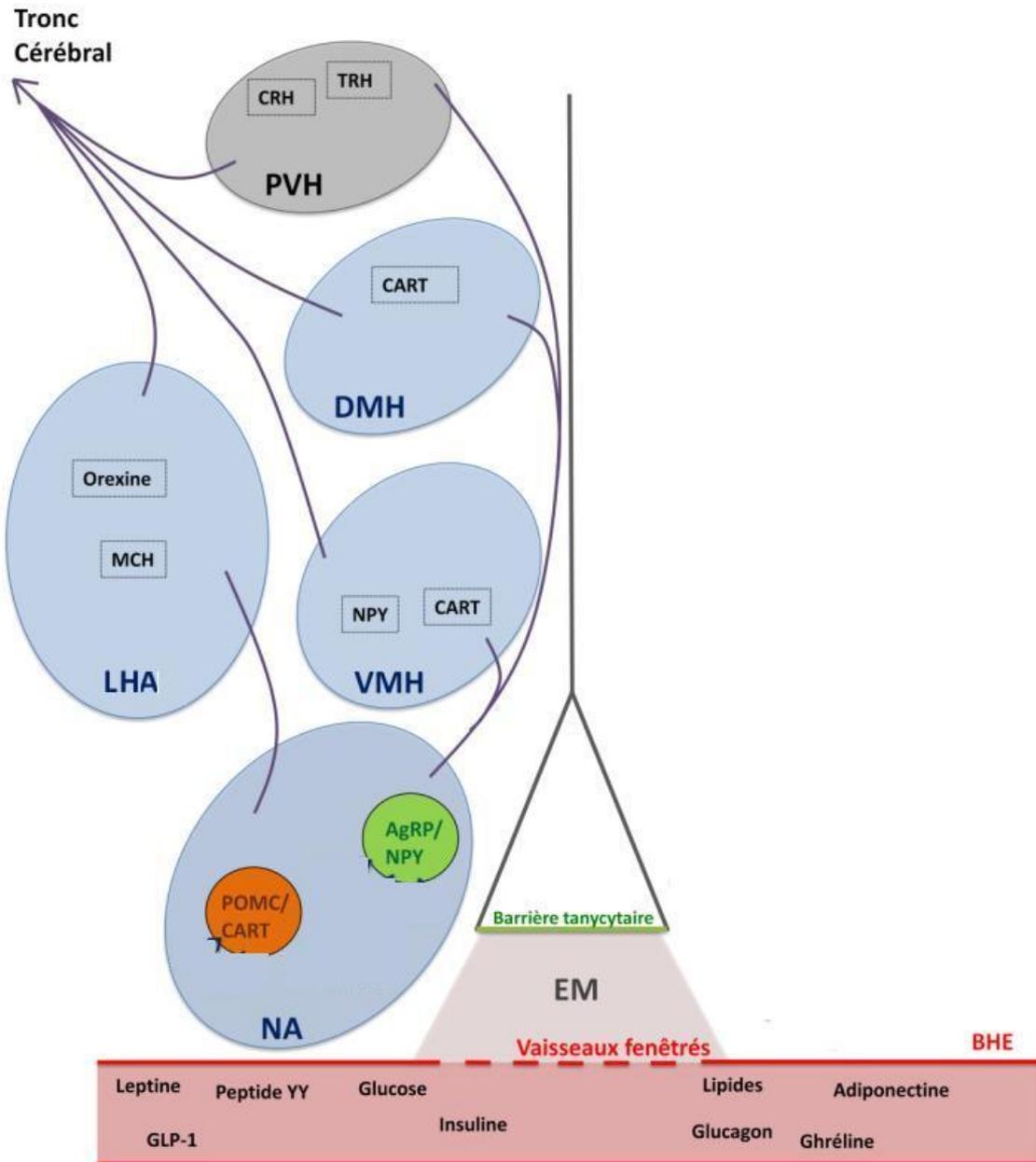


FIGURE 9. Illustration des connexions entre les principaux centres nerveux impliqués dans la régulation de la prise alimentaire (96). Les noyaux hypothalamiques impliqués dans la régulation de la prise alimentaire communiquent les uns avec les autres créant ainsi des connexions. Situé à proximité de l'éminence médiane (EM) avec des vaisseaux fenêtrés, le noyau arqué (NA) joue un rôle majeur dans l'intégration des signaux d'origine hormonale

puisque'il contient à la fois des neurones satiétogènes (POMC/CART) et des neurones orexigènes (NPY/AgRP).

NA : noyau arqué ; VMH : noyau ventromédian ; DMH, noyau dorsomédian ; LHA : aire hypothalamique latérale ; PVH : noyau paraventriculaire ; NPY : neuropeptide Y ; AgRP : agouti-gene related peptide ; POMC, pro-opiomélanocortine ; CART : Cocaine-and Amphetamine Regulated Transcript ; MCH : Hormone de mélan-concentration ; CRH : corticolibérine ; TRH : hormone thyrotrope ; GLP-1 : glucagon-like peptide 1 ; BHE : barrière hémato-encéphalique.

2.1.2. Contrôle par le tronc cérébral

Le tronc cérébral est une autre composante de la régulation homéostatique de la prise alimentaire. Il comprend des structures-relais importantes entre l'hypothalamus et le système nerveux autonome comme le noyau dorsal moteur du nerf vague (DMV), l'area postrema (AP) et le noyau du tractus solitaire (NTS). Le nerf vague transmet, jusqu'au NTS des informations telles que la glycémie portale ou des signaux mécaniques de contrôle de la prise alimentaire comme la distension gastrique. De plus, l'hypothalamus et le tronc cérébral sont des régions interconnectées. En effet, l'ensemble des noyaux hypothalamiques est relié au tronc cérébral (**FIGURE 9**).

2.1.3. Contrôle dopaminergique mésolimbique : système de la récompense

Le système mésolimbique dopaminergique correspond à un contrôle non-homéostatique. Il s'agit d'un circuit de récompense (97). L'ingestion d'un aliment en particulier va produire un plaisir en faisant intervenir les qualités organoleptiques (aspect, texture et goût). Plusieurs régions cérébrales contribuent au système de récompense dont l'aire tegmentale ventrale (VTA), le noyau d'accumbens (Nac) qui reçoit des afférences du NTS, et l'hippocampe qui est responsable de l'acquisition de la mémoire. Ainsi, l'ingestion d'aliments palatables provoque une activation des neurones dopaminergiques dans l'aire tegmentale ventrale qui entraîne la libération de la dopamine dans le noyau d'accumbens (98). Des expériences suggèrent que l'injection des molécules inhibitrices de la dopamine provoque une augmentation de l'appétit

conduisant à un gain pondéral (99). A l'inverse, l'emploi d'agonistes dopaminergiques diminue la prise alimentaire.

L'ensemble de ces noyaux interagit entre eux pour former des réseaux complexes de régulation (FIGURE 9.) par l'intermédiaire de nombreux médiateurs. La prise alimentaire est donc soumise à une certaine neuromodulation constituée de plusieurs classes de neurotransmetteurs du système nerveux régulant plusieurs populations de neurones. Il faut différencier les neuromodulateurs à activité orexigène, de ceux à action anorexigène.

2.2. Neuromodulateurs stimulant la prise alimentaire

Le contrôle de la prise alimentaire fait intervenir de très nombreux facteurs. Les principaux signaux impliqués dans la régulation sont ici étudiés.

2.2.1. Neuropeptide Y (NPY)

En 1982, Tatemoto découvre un neuropeptide stimulateur de la prise d'aliments : le neuropeptide Y (100). Il s'agit d'un neurotransmetteur constitué de 36 acides aminés qui appartient à la famille des polypeptides pancréatiques. **Il exerce son effet orexigène** par l'intermédiaire de plusieurs isoformes de récepteurs (de Y1 à Y5) présents au niveau de l'hypothalamus. En effet, l'injection de NPY dans le noyau paraventriculaire entraîne une hyperphagie (101). Il a été mis en évidence qu'une perfusion centrale de NPY stimule l'appétit chez le rat aboutissant à une augmentation du poids corporel (102).

Les neurones NPY sont majoritairement situés dans le noyau arqué et projettent aussi dans les autres noyaux hypothalamiques. De plus, la libération de NPY est inhibée par la leptine. Outre le fait qu'il ait un effet orexigène, ce neuropeptide présente également d'intéressantes propriétés anxiolytique, sédative, analgésique et hypotensive (103).

2.2.2. Agouti-related protein

L'étude de la mutation du gène agouti sur des souris a permis l'identification d'une nouvelle protéine nommée Agouti-related protein (AgRP) qui est produite par les neurones du noyau arqué. Cette protéine est impliquée dans la coloration des phanères avec la synthèse de la phaeomélanine (pigment jaune). L'AgRP ne possède pas de récepteur qui lui soit propre, c'est un antagoniste compétitif des récepteurs (MC1-R à MC5-R) qui lie la Melanocyte Stimulating Hormone (α -MSH) anorexigène. Ainsi, les souris dites agouti possédant une mutation notamment au niveau du récepteur MC4-R, développent un phénotype associant un pelage jaune à une obésité (104). **En inhibant les récepteurs mélanocortinergiques**, cette protéine altère la pigmentation et **conduit à une hyperphagie**. L'AgRP est par conséquent un peptide orexigène.

2.2.3 Ghréline

La ghréline est majoritairement synthétisée dans les cellules du fundus de l'estomac. En se fixant sur son récepteur GHS-R, la ghréline stimule la sécrétion de l'hormone de croissance (GH) et augmente aussi la sécrétion de l'ACTH (hormone adrénocorticotrope), du cortisol et de la prolactine (105).

L'injection par voie intracérébroventriculaire de ghréline provoque une augmentation de la prise alimentaire chez le rat (106). **Cette hormone gastro-intestinale possède donc des propriétés orexigènes** et joue un rôle dans l'initiation du repas. En effet, des travaux indiquent que les taux de ghréline atteignent un pic durant la phase pré-prandiale et diminuent rapidement dès l'ingestion d'aliments (107). Ce peptide augmente donc la sensation de faim. Un des principes de la technique chirurgicale de type by-pass repose sur la diminution de la prise alimentaire due à une baisse de libération de ghréline. Le récepteur à la ghréline est retrouvé dans les neurones NPY/AgRP ; **augmentant donc la synthèse et la libération de NPY et d'AgRP** qui diminue la libération de l' α -MSH. **Elle inhibe également les neurones à POMC**. Au niveau du pancréas, la ghréline inhibe la sécrétion d'insuline au rôle anorexigène.

Par ailleurs, la ghréline possède deux principales formes : soit elle est acétylée, c'est-à-dire qu'elle possède un groupe octanoyl, soit elle existe sous forme désacétylée. L'enzyme

nommée GOAT (Ghrelin O-acyl transferase) est responsable de l'acylation de cette hormone (108) ; ce qui lui permet alors de franchir la barrière hémato-encéphalique et d'induire la cascade orexigène au niveau cérébral par l'intermédiaire du nerf vague. La ghreline n'est active que si elle porte cette chaîne au niveau d'un résidu de serine. Lors de travaux effectués en 2010, il a été mis au point un peptide (GO-CoA-Tat) capable d'inhiber l'enzyme GOAT (109). Son injection à des souris soumises à un régime hypergras améliore la tolérance au glucose et limite la prise de poids. Toutefois, pour être efficace, il faut répéter les injections de ce peptide réduisant la perspective de devenir un jour un traitement de l'obésité. L'enzyme GOAT reste une cible pour la mise au point de médicaments contre la prise de poids.

2.2.4. Melanin-concentrating hormone (MCH)

Il s'agit d'un neuropeptide cyclique de 19 acides aminés, exprimé principalement dans l'hypothalamus latéral. Il exerce un effet orexigène par deux récepteurs de MCH : MCH1R et MCH2R. Des travaux indiquent que l'injection intracérébroventriculaire de la MCH induit une hyperphagie avec augmentation du poids chez le rat (110). **Le MCH stimule donc l'appétit et la prise alimentaire.**

2.2.5. Système opioïde

Dans le système opioïde, deux types de peptide endogène interviennent dans la surconsommation alimentaire : les endorphines et les endocannabinoïdes. Le clivage de la pro-opio-mélanocortine aboutit aux trois principaux peptides opiacés : β -endorphine, dynorphine et enképhaline. Ces derniers stimulent la prise alimentaire en augmentant la durée d'ingestion de nourriture, sans modification de sa fréquence (111). De ce fait, les antagonistes des endorphines comme la naloxone diminuent la prise alimentaire. En modulant l'action de la voie dopaminergique, ces endorphines participent au sentiment de plaisir lors d'un repas. Ainsi, ils pourraient jouer un rôle dans les pulsions alimentaires (112).

De même, les endocannabinoïdes retrouvés dans différentes structures hypothalamiques, stimulent aussi l'appétit via les récepteurs CB1 et CB2. Ce sont principalement les récepteurs CB1, très abondants dans le système nerveux central et dans le système nerveux périphérique

qui sont impliqués dans l'obésité. Des études ont effectivement montré qu'il existait une sur-activation de ce système endocannabinoïde chez les sujets obèses (113). Par la suite, les recherches indiquent que le blocage des récepteurs CB1 centraux par un antagoniste spécifique tel le rimonabant (SR141716) entraîne une réduction de la masse corporelle (114). Cette molécule, indiquée dans le traitement des sujets obèses ou en surpoids avec des facteurs de risque associés (diabète de type 2, dyslipidémie), était commercialisée sous le nom d'Acomplia®. Or, la spécialité a été retirée du marché en 2008, en raison de sa balance bénéfique/risque négative (115), suite à un risque d'effets indésirables psychiatriques importants tels que des troubles dépressifs majeurs, d'anxiété, et des troubles du sommeil.

2.2.6. Orexines

Les orexines, appelées aussi hypocrélines ont été découvertes en 1998 (116). Ce sont deux peptides issus d'un même précurseur de 130 acides aminés, la prépro-orexine se clivant en orexine A (OXA) et l'orexine B (OXB). Elles possèdent deux types de récepteurs : OX1R et OX2R exprimés dans la plupart des noyaux hypothalamiques. Ainsi, l'OXA stimule l'activité des neurones NPY/AgRP du noyau arqué. **Les orexines, notamment l'OXA affectent la prise de nourriture.** En effet, l'administration intracérébroventriculaire des deux orexines chez le rat **stimule la prise alimentaire** (116). Les orexines jouent donc un rôle dans le comportement alimentaire.

2.3. Principaux neuromodulateurs inhibant la prise alimentaire

De nombreux partenaires interviennent dans ce mécanisme de la régulation de la prise alimentaire. Une liste non exhaustive des signaux anorexigènes est développée ensuite.

2.3.1. Signaux digestifs

Notre tube digestif joue un rôle dans ce mécanisme complexe. C'est au niveau buccal que se produit la toute première dégradation des aliments, qui se poursuivra ensuite tout au long du tube digestif. En effet, la salive intervient dans ce processus. Après dégradation par la

mastication, les aliments subissent alors une série de dégradations dans l'estomac. Ils sont, d'une part transformés de façon mécanique : le bol alimentaire étant brassé grâce aux muscles lisses pour devenir de fines particules. Les aliments sont, d'autre part dégradés de manière chimique par l'action de sucs gastriques sécrétés au niveau du fundus.

Les signaux digestifs sont constitués par la distension et la vidange gastrique. L'arrivée progressive du bol alimentaire provoque une distension gastrique. Une étude par insertion de ballonnet en intra- gastrique chez des sujets sains, montre en effet un lien entre la capacité de l'estomac et l'apport alimentaire (117). **L'augmentation de la distension gastrique** par gonflement du ballon **induit une réduction de la prise alimentaire** ainsi que de la sensation de faim. Il s'agit d'un relâchement des muscles lisses. La distension active donc des mécanorécepteurs, situés en majorité dans la paroi de l'estomac. Les variations de volume sont détectées par ces récepteurs mécano-sensibles qui sont des récepteurs de tension. Ceux-ci se trouvent alors activés et envoient ensuite des informations au cerveau via le nerf vague dont les fibres projettent au niveau du NTS. Le message envoyé par ces signaux indique **une sensation de plénitude provoquant l'arrêt de la prise alimentaire**. Actuellement, ce phénomène satiétogène de la distension gastrique est pratiqué dans la chirurgie bariatrique pour le traitement de l'obésité (*paragraphe 4.2.1.1.*).

La vidange gastrique correspond à l'évacuation du contenu de l'estomac dans le grêle supérieur. Son ralentissement contribue à maintenir la distension gastrique et à augmenter les sensations de plénitude.

Les alpha-amylases, existant sous deux formes : l'une produite par les glandes salivaires (ou ptyaline) et l'autre par le pancréas (ou amylopsine). Ce sont des enzymes clés de la digestion des glucides. En effet, l'alpha-amylase salivaire hydrolyse l'amidon alimentaire et les glucides complexes contenus dans les céréales. Des chercheurs ont récemment révélé un lien entre l'obésité et le gène AMY 1 codant pour l'amylase salivaire (118). Situé sur le chromosome 1, ce gène varie de une à vingt copies, au lieu de deux. **L'étude des variations de copies d'AMY 1 suggère que les porteurs d'un nombre réduit de copies (et donc une faible concentration d'amylase circulante) ont un IMC élevé**. Chaque copie de ce gène en moins augmente de 20 % le risque de devenir obèse. Le mécanisme d'action reste incertain. Les hypothèses avancées seraient que cette digestion partielle modifierait la flore intestinale. L'autre proposition controversée serait que la dégradation de l'amidon pourrait avoir un effet

hormonal de satiété qui serait alors réduit chez les personnes déficientes en AMY 1. Seule la forme salivaire semble associée à l'obésité. Il s'agirait d'une nouvelle cause génétique qui laisse envisager des perspectives thérapeutiques.

2.3.2. Neuromédiateurs entéro-digestifs

Un grand nombre de peptides intestinaux intervient dans l'arrêt de la prise alimentaire. Seuls les trois principaux seront abordés.

La cholécystokinine (CCK) est un peptide sécrété par les entérocytes. Deux types de récepteurs ont été identifiés : CCK1 et CCK2 (119). Connue pour ses fonctions digestives (stimulation de la sécrétion d'enzymes par le pancréas, contraction de la vésicule biliaire et production de bile), cette hormone agit également comme facteur de satiété. Des expériences menées chez le rat montrent que **l'injection systémique de CCK entraîne effectivement une réduction d'ingestion de nutriments** par contrôle de la taille et de la durée des repas (120). Cette hormone exerce donc un effet anorexigène par ajustement de prise de nourriture.

En réponse à l'ingestion d'aliments, les cellules L de la muqueuse intestinale libèrent le **Glucagon-Like-Peptide 1 (GLP-1)**. Il s'agit d'une incrétine capable de stimuler la production d'insuline par le pancréas. Une étude impliquant l'injection de GLP-1 conforte l'idée du rôle du GLP-1 circulant, dans la régulation de la prise alimentaire (121). En effet, **ces administrations répétées montrent un ralentissement de la vidange gastrique ainsi qu'une action satiétogène**. De nos jours, des analogues de la GLP-1 sont déjà commercialisés en thérapeutique (dans le traitement du diabète de type II). Ces spécialités (par exemple l'exenatide ou Byetta®) provoquent fréquemment des hypoglycémies et une réduction de l'appétit ; laissant envisager une nouvelle voie thérapeutique dans le traitement de l'obésité (122). Effectivement, un essai clinique de phase II, d'une durée de vingt semaines, est réalisé sur le liraglutide, un incrétino-mimétique. Les sujets inclus sont obèses et non diabétiques. L'étude publiée récemment dans le Lancet (123) révèle l'effet anorexigène de cette molécule associée à un régime hypocalorique, en comparaison avec l'orlistat ou le placebo. Ainsi, à une dose de 1,2 mg par jour, par voie sous-cutanée, la perte de poids est de 4,8 à 5,5 kg contre 2,8 kg avec le placebo et 4,1 kg avec l'orlistat. Quand le liraglutide est

administré à 3 mg quotidiennement, la perte corporelle est plus importante (6,3 kg et 7,2 kg). La Food and Drug Administration (FDA) n'a cependant pas encore approuvé cette nouvelle indication. On peut également se demander quelle est la place des inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) : est-ce une nouvelle perspective thérapeutique ? En effet, la sitagliptine déjà indiquée dans le traitement du diabète de type 2, stimule l'insulinosécrétion en prolongeant la demi-vie du GLP-1 par inhibition de sa dégradation. A ce jour, cette approche thérapeutique de l'obésité n'est pas à l'étude.

De la même famille que le NPY, le peptide YY₃₋₃₆ (PYY) est composé de 36 acides aminés. Il s'agit de la forme active du peptide YY. Synthétisé par les cellules entéroendocrines de l'intestin, il se lie aux récepteurs Y2 des neurones NPY exprimés au niveau du noyau arqué. L'administration périphérique de ce peptide diminue l'activité du NPY et réduit la prise de nourriture sauf chez les rats dépourvus d'Y2R (124). D'où l'importance de ce récepteur dans l'effet anorexigène du peptide. Chez l'homme, **le PYY provoque une diminution de la masse corporelle par inhibition de la prise alimentaire**. La production de PYY s'effectue pendant la phase post-prandiale. En effet, à la suite d'une prise alimentaire, sa sécrétion est augmentée proportionnellement en fonction du contenu énergétique du repas (125). Le PYY est donc à l'origine d'une sensation de satiété d'une période de 12 heures.

2.3.3. Neuromédiateurs hormonaux

Les deux hormones, ensuite étudiées, sont le reflet de réserves ou d'apports énergétiques importants. Ce sont aussi de puissants neuromédiateurs anorexigènes.

L'**insuline** est une hormone pancréatique sécrétée au niveau des cellules bêta. Cette dernière joue un rôle primordial dans le contrôle de l'homéostasie glucidique avec une action anabolique en périphérie. De plus, **elle exerce un effet anorexigène au niveau du système nerveux central**. Les expériences réalisées sur des rongeurs ont mis en évidence que cette hormone réduit la prise alimentaire via des récepteurs à insuline présents sur des neurones hypothalamiques (126). Ainsi, l'administration chronique de cette hormone, par voie intra-cérébrale, provoque une hypophagie et une diminution de la masse corporelle. La fixation de

l'insuline sur ces neurones **va alors inhiber le peptide NPY orexigène et augmenter l'expression de POMC** provoquant une baisse de la prise de nourriture.

En 1959, les scientifiques Hervey et Hausberger découvrent l'existence d'un facteur hormonal diminuant la prise alimentaire. Ces travaux mettent en jeu le phénomène de parabiose qui correspond à une mise en continuité des systèmes vasculaires périphériques de deux modèles murins d'obésité monogéniques (127). La **leptine** est ainsi mise en évidence. Il s'agit d'une hormone, codée par le gène *Ob* qui est synthétisée par le tissu adipeux en proportion de la masse de celui-ci. **Elle permet donc de renseigner l'organisme sur ses réserves en lipides.** Dans l'étude, les souris ob/ob déficientes en leptine sont caractérisées par une obésité et une hyperphagie. La perfusion intracérébroventriculaire de leptine induit une réduction de la prise alimentaire et une diminution de la masse corporelle. Par ailleurs, cette hormone se lie à un récepteur (Ob-R) apparenté à la classe des cytokines. Ces récepteurs sont localisés au niveau des neurones NPY/AgRP et POMC/CART, localisés dans le noyau arqué. **La leptine agit comme un inhibiteur de la sécrétion du NPY et provoque donc une réduction alimentaire.** Il existe un lien entre le neuropeptide Y et la leptine. Après injection périphérique de cette hormone chez un rongeur, il est en effet constaté une diminution des concentrations hypothalamiques de NPY (128) ; suggérant l'existence d'une boucle régulatrice. **A l'inverse, la leptine stimule l'activité des neurones POMC à l'origine d'un signal de satiété.** La synthèse de la leptine est stimulée par la suralimentation alors que le jeûne joue un rôle inhibiteur sur la leptine.

2.3.4. Autres neuromédiateurs anorexigènes

La régulation de la prise alimentaire est un système très complexe. De nombreux autres peptides interviennent dans l'inhibition de l'alimentation. On peut ainsi citer l'action de certains facteurs.

La pro-opiomélanocortine est un précurseur polypeptidique dont le clivage par des proconvertases donne naissance aux mélanocortines (telle que l' α -MSH) et les β -endorphines. L'action anorexigène de l' α -MSH est relayée par les récepteurs MC4-R situés dans

l'hypothalamus. Une délétion des gènes de ces récepteurs aboutit à une obésité (104) ; évoquant l'importance de ces facteurs dans le maintien de l'homéostasie énergétique.

Le CART (Cocaine and Amphetamine Regulated Transcript) est présent au niveau hypothalamique. Son administration centrale chez le rat inhibe la prise alimentaire (129). Ce peptide s'oppose aux effets du NPY et modulé positivement par la leptine (129).

La corticolibérine ou CRH (Corticotropin-Releasing Hormone) est un neuropeptide dont l'expression est abondante au niveau du noyau paraventriculaire. Connue comme un des principaux stimuli de l'axe corticotrope car elle induit la sécrétion ACTH, la CRH est aussi impliquée dans l'homéostasie énergétique. En effet, lors d'une injection centrale de corticolibérine chez le rat, il est constaté une diminution de la prise alimentaire conduisant à une perte de sa masse corporelle (130). La CRH est donc un agent anorexigène. Les neurones du premier ordre assurent la régulation de la synthèse de cette hormone.

Au niveau du noyau paraventriculaire, se trouvent notamment les neurones à thyrolibérine. Outre son action sur la synthèse d'hormones thyroïdiennes via la stimulation de la TSH (Thyroid Stimulating Hormone) au niveau de l'hypophyse, la TRH (Thyrotropine-Releasing Hormone) est aussi anorexigène. Au cours d'expériences réalisées sur des rats, il a été mis en évidence le rôle de ce tripeptide dans la régulation de la prise alimentaire. En effet, l'administration intracérébroventriculaire de TRH supprime la prise de nourriture (131). L'expression du peptide est régulée par l' α -MSH et CART qui stimulent sa libération ; à l'inverse NPY et AgPR inhibent sa synthèse (132).

La sérotonine joue un rôle dans le contrôle de la prise alimentaire comme signal de satiété. Cette monoamine est synthétisée à partir d'un acide aminé essentiel. Le tryptophane est en effet le précurseur de la sérotonine. Ainsi, la teneur en acides aminés du régime alimentaire est importante. L'augmentation du taux de sérotonine par injection au niveau hypothalamique diminue en effet la sensation de faim (133). La sérotonine exerce son action en inhibant l'expression de NPY (134) ; ce qui réduit la prise de nourriture. La composante sérotoninergique est largement employée dans le traitement pharmacologique de l'obésité. Dans le passé, plusieurs médicaments anorexigènes possédaient comme mécanisme d'action les monoamines pour réguler l'appétit. Ainsi, la fenfluramine (connues sous le nom d'Isoméride®), agoniste des récepteurs à la sérotonine, stimulent la satiété avec une action sur les neurones sérotoninergiques par inhibition du recaptage neuronal de la sérotonine et

stimulation des récepteurs sérotoninergiques. Sa commercialisation a été stoppée à cause d'un rapport bénéfice/risque non favorable en lien avec les effets secondaires cardiotoxiques. En effet, la stimulation du récepteur 5-HT-2B, présent sur les valves mitrales et aortiques humaines est responsable de la survenue de valvulopathies cardiaques (135). Les complications cardiaques observées lors des traitements au long cours par les fenfluramines ont conduit à la suspension de son AMM en 1997.

2.4. Synthèse des signaux de régulation de la prise alimentaire

La prise alimentaire est contrôlée par deux types de signaux (**TABLEAU XII**). Ce sont d'une part les neuromodulateurs de la faim et d'autre part, ceux de la satiété.

TABLEAU XII. Principaux signaux impliqués dans la régulation de la prise alimentaire

Molécules stimulant la prise alimentaire	Molécules réduisant la prise alimentaire
Ghréline	Leptine
Neuropeptide Y (NPY)	Insuline
Agouti-Related Protein (AgRP)	Glucagon-Like Peptide 1 (GLP-1)
Melanin-Concentrating Hormone (MCH)	Cocaine and Amphetamine Related Transcript (CART)
Oréxines	Alpha-Melanocyte-Stimulating Hormone (1 ^α -MSH)
Endocannabinoïdes	Corticotropin-Releasing Hormone (CRH) et Thyrotropine-Releasing Hormone (TRH)

L'homéostasie pondérale repose sur un ensemble de systèmes complexes de rétroaction (FIGURE 10.)

Firmicutes présents entre 60 et 75 %, les *Bacteroidetes* qui existent entre 30 et 40 % et les *Actinobacteria* (entre 1 et 5 %). **Le microbiote est ainsi dominé par les *Firmicutes* qui sont des Gram +, et les *Bacteroidetes* de Gram- (136). C'est l'équilibre entre ces derniers qui semble avoir une grande importance sur le maintien de la santé de l'homme.**

La caractérisation du microbiote repose sur deux approches. Bien que peu coûteuse, la méthode culturale ne permet pas d'identifier la totalité des espèces présentes. Il est admis que 60 % de la flore intestinale de l'homme n'est pas cultivable sur milieux sélectifs. Des techniques moléculaires basées sur le séquençage du gène cible codant pour l'ARN ribosomique 16S (caractéristique moléculaire des bactéries) permettent de préciser et quantifier la diversité du microbiote intestinal. Ces techniques d'analyses de biologie moléculaire sont très onéreuses et ne permettent donc pas une recherche systématique chez un patient obèse.

Une étude de 2005 a en effet mis en évidence l'existence d'un lien entre la composition de la flore colique et le gain pondéral (137). Ces travaux ont porté sur des modèles axéniques qui sont dépourvus de flore intestinale car nés en milieu stérile. Des souris sans microbiote possèdent alors un volume du tissu adipeux réduit par rapport aux autres animaux. Les travaux consistent dans un premier temps à transférer chez ces souris axéniques, le microbiote de souris conventionnelles conduisant à une augmentation de leur masse grasse de 60 %. Dans un second temps, l'inoculation du microbiote d'espèces obèses chez ces souris sans flore a abouti à une prise de poids pathologique.

L'analyse de la flore intestinale de l'homme a révélé un microbiote intestinal différent chez les sujets en excès de poids. Initialement, un patient obèse possède moins de *Bacteroidetes* que de *Firmicutes* (138). Après un régime alimentaire d'un an, la proportion des *Bacteroidetes* est plus importante. **Le ratio *Firmicutes* / *Bacteroidetes* est de 100/1 pour un adulte obèse, tandis que ce rapport est de 10/1 en temps normal. Par conséquent, un individu obèse présente un déséquilibre (ou dysbiose) de son microbiote associé à un déficit en *Bacteroidetes*.** La présence du microbiote chez ces modèles axéniques favorise le développement de la masse grasse. Ces travaux ont mis en évidence le rôle que joue le microbiote intestinal sur le métabolisme énergétique.

3.2. Principales fonctions de la flore intestinale

Le microbiote intestinal participe activement à notre bonne santé. Ses fonctions sont multiples. Parmi celles-ci, on peut citer la défense face aux micro-organismes pathogènes ou encore leurs fonctions trophiques protectrices avec le développement des microvillosités intestinales créant un effet barrière.

Une des fonctions majeures est son rôle métabolique. Outre, la réduction du cholestérol et la synthèse de certaines vitamines (dont la vitamine K et B), **la flore colique est capable d'augmenter la rentabilité énergétique de la nourriture et d'en extraire d'avantage d'énergie** (139). En effet, les aliments sont dégradés par des hydrolases en fragments plus petits et assimilables par les micro-organismes de la flore intestinale. Ces substrats sont essentiellement des glucides, principale source d'énergie, non digérés dans la partie haute de l'intestin. Le microbiote fermente ces substrats et les convertit en acides gras à chaîne courte.

La flore colique semble jouer un rôle dans le contrôle de l'expression de facteurs impliqués dans le stockage des acides gras dans les adipocytes. Une étude a mis en évidence que l'implantation d'une flore conventionnelle chez des souris axéniques inhibe la protéine FIAF (Fasting Induced Adipocyte Factor) qui elle-même réduit l'activité enzymatique de la lipoprotéine lipase (LPL) (140). Or, ces enzymes ont pour rôle d'hydrolyser les acides gras à partir des triglycérides des lipoprotéines plasmatiques. **La présence du microbiote régule l'expression de la protéine FIAF. Une inhibition de l'expression de FIAF conduit donc à une élévation de l'activité des lipases LPL qui participent au stockage des lipides d'origine alimentaire dans le tissu adipeux.**

Une dysbiose intestinale favorise le développement de désordres métaboliques dont l'obésité. Les chercheurs scientifiques ont alors étudié un moyen de restaurer cet équilibre intestinal via l'apport de probiotiques et de prébiotiques.

3.3. Modulation du microbiote comme approche thérapeutique

La modification de la composition ou de l'activité du microbiote apparaît comme un des outils thérapeutiques. Plusieurs outils ont été développés pour corriger le déséquilibre de la flore intestinale. Deux moyens existent : **soit apporter des micro-organismes ayant des propriétés spécifiques avec les probiotiques, soit fournir les éléments nécessaires aux micro-organismes pour qu'ils exercent leur effet bénéfique.**

La définition des probiotiques a été établie conjointement par l'OMS et l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO). Ce sont « des micro-organismes vivants qui, lorsqu'ils sont administrés en quantité adéquate, **confèrent un bénéfice de santé à l'hôte** » (141). Il s'agit de bactéries ou des levures, non pathogènes et non toxiques, qui améliorent la santé humaine en rééquilibrant le microbiote. Les principales souches de probiotiques le plus souvent utilisées de nos jours sont : les bactéries lactiques qui transforment les hydrates de carbone en acide lactique, appartenant au genre *Lactobacillus* et *Bifidobacterium*, ou encore la levure *Saccharomyces boulardii* qui dispose d'une AMM de médicament.

Les prébiotiques ont été définis comme un ingrédient alimentaire qui stimule de manière sélective la multiplication ou l'activité de micro-organismes (142). **Ils jouent donc le rôle de substrat pour favoriser la croissance et stimuler l'activité** de certaines bactéries du côlon ; ce qui entraîne une amélioration de certaines fonctions physiologiques. Leurs propriétés sont de résister à l'hydrolyse par les enzymes de l'hôte et de ne pas être absorbés dans la partie haute du tube digestif. La diversité de leur structure est caractéristique. En effet, ce peut être des sucres non digestibles, des peptides ou des protéines. Les prébiotiques les plus fréquents sont les galactooligosaccharides (GOS), les polysaccharides naturels ou les inulines qui sont des mélanges d'oligo et de polysaccharides essentiellement composés de fructose. Les fructooligosaccharides (FOS) sont un exemple d'inuline dont la dose maximale recommandée ne doit pas dépasser 30 g/j. Des travaux ont permis de déterminer que l'administration de prébiotiques de type fructanes augmente le nombre de bifidobactéries réduisant l'adiposité des souris obèses (143).

Le mélange de probiotiques et de prébiotiques constitue un synbiotique. Les prébiotiques ainsi combinés assurent une survie et une stabilité des probiotiques puisqu'ils constituent leurs substrats essentiels.

Des laboratoires proposent des compléments alimentaires à base de probiotiques, de prébiotiques ou d'une association des deux pour une synergie d'action. Nutergia et Pilège sont les principaux dans la micronutrition.

Le produit disponible en officine et fourni par le laboratoire Nutergia se nomme Ergyslim® et se prend en cure de quinze jours à raison de deux sachets quotidiens. Ce laboratoire se base sur le concept de Nutrition Cellulaire Active. Le principe est de restaurer le bon fonctionnement de nos cellules par l'apport de micronutriments spécifiques. Leur spécialité se compose d'une formule riche en fibres associées à des extraits de plantes. En effet, on retrouve dans les composants les plantes telles que :

- le *Plantago ovata* (ou Psyllium d'Inde), à hauteur de 4,9 g/jour. Le psyllium est très riche en fibres. Outre ses propriétés laxatives, il peut avec de l'eau former un gel dans l'estomac qui provoque une sensation de satiété. C'est pourquoi il est conseillé de prendre le complément alimentaire quinze minutes avant le repas avec un grand verre d'eau afin de permettre la formation du gel.

- *Garcinia cambogia* s'oppose au stockage des gras dans les tissus puisqu'elle renferme de l'acide hydroxycitrique qui inhibe l'enzyme responsable de la transformation des sucres en triglycérides. Le complément alimentaire en contient 300 mg. A l'origine d'effets néfastes détaillés plus loin (*paragraphe 3.2.2.3.*), **il est capital pour le pharmacien de connaître la composition de chaque complément alimentaire pour en estimer leur efficacité.**

- l'Artichaut permet de détoxifier l'organisme en ciblant la vésicule biliaire et la fonction rénale (144). En stimulant leur activité, il va ainsi améliorer la perte de poids. Son action sur la diurèse implique qu'il ne doit pas être conseillé lors d'une insuffisance rénale ou cardiaque. Il contient également de l'inuline à action prébiotique (ici à 260 mg/jour) avec un dosage recommandé.

- des fibres d'*Acacia senegal* (2 g/jour) et d'*Opuntia ficus* ou Nopal (0,25 g/jour) et la Spiruline (200 mg/jour) riche en protéines végétales exercent une double action. Ils ont un effet satiétant en augmentant le volume du bol alimentaire. Ils sont également très riches en pectines qui sont des oligosaccharides à action prébiotique. Ces fibres sont fermentées au niveau du côlon par les bactéries du type *Bactéroïdes* et *Bifidobacterium*.

Le laboratoire Pilège propose un complément à l'allopathie. Ainsi, leur produit minceur disponible en officine agit là où l'allopathie se trouve défailante ou inadaptée.

Mincidétox® est composé de :

- 320 mg de *Taraxacum officinale* (Pissenlit) qui est un actif drainant. Il possède une action diurétique (144). Par conséquent, il doit être évité chez des personnes atteintes d'insuffisance rénale.
- 400 mg d'*Ilex paraguariensis* (Maté) qui est une source en caféine. Il va donc exercer un effet lipolytique dont le mécanisme d'action sera détaillé ultérieurement (paragraphe 3.2.2.1.).

3.4. Nouvelle perspective

Une étude de 2013 suggère le rôle de la bactérie *Akkermansia muciniphila* dans la prévention de l'obésité. Cette bactérie est présente dans le mucus qui recouvre la paroi intestinale. Il a été mis en évidence, chez les souris et les hommes que la présence de cette bactérie est inversement proportionnelle au poids (145). En effet, la population d'*A. muciniphila* est 3 300 fois plus faible chez les souris obèses que chez les souris conventionnelles. De même, une supplémentation en prébiotique à base d'oligofructose entraîne une élévation du nombre d'*A. muciniphila*, une augmentation de l'épaisseur de la couche de mucus et une amélioration du profil métabolique. La correction du niveau de cette bactérie intestinale constitue une piste dans la prévention et du traitement de l'obésité.

Des travaux récents montrent que l'administration de probiotiques permet de rééquilibrer le microbiote pour aider à la perte de poids (146). *Lactobacillus rhamnosus* constitue la souche de probiotique étudiée à $1,6 \times 10^8$ d'UFC (unités formatrices de colonie). Les résultats de cette étude versus un placebo menée pendant six mois (un régime amaigrissant de douze semaines suivi d'une période de même durée de maintien du poids) révèlent une perte de poids 4,4 kg pour les femmes ingérant des probiotiques, contre 2,6 kg pour celles du groupe placebo. Sur les vingt-quatre semaines, les femmes du groupe probiotique ont perdu en moyenne 5,2 kg tandis que le poids des femmes témoins est resté stable. Cette analyse pourrait laisser envisager une nouvelle piste thérapeutique. Certaines limites sont constatées. En effet l'expérience réalisée auprès des hommes, n'indique aucune différence entre les deux groupes. Pour être plus fiable, cette étude aurait dû analyser des dosages différents de *Lactobacillus rhamnosus* afin de connaître la posologie et la dose efficaces.

Des questions fondamentales comme celle de la quantification du bénéfice par rapport aux risques, la notion de dose efficace semblent absentes dans les études. Les spécialités commercialisées ont souvent des teneurs en prébiotiques ou probiotiques très variables. C'est pourquoi le pharmacien doit être vigilant et avoir un esprit critique sur ces produits afin de garantir la qualité des thérapeutiques. Le pharmacien d'officine exerce donc son rôle professionnel d'expert du médicament.

Partie IV : Prise en charge de l'obésité : différentes approches

1. Objectifs

Au niveau national, le plan de santé publique nommé Programme National Nutrition Santé (PNNS) a été lancé en 2001. Son objectif est d'améliorer l'état de santé de la population en se concentrant sur l'état nutritionnel. Le traitement de l'obésité comprend quatre axes : **la stabilisation pondérale, le traitement des comorbidités, la perte de poids et surtout son maintien**. L'obésité est généralement le résultat d'un mauvais équilibre alimentaire et d'une faible pratique sportive. C'est pourquoi il faut agir sur ces deux composantes.

En 2011 a été lancé le PNNS 3 pour les années 2011-2015 puis est apparu le plan obésité (PO) afin de réduire la prévalence de l'obésité. Chez l'adulte, ce dernier programme comporte quatre thématiques :

- Réduire l'obésité en stabilisant sa prévalence
- Lutter contre la sédentarité en augmentant l'activité physique de 20 %
- Améliorer les pratiques alimentaires en augmentant la répartition des macronutriments et la consommation de fruits et de légumes puis en réduisant l'ingestion de sel à 8 g par jour chez les hommes et à 6,5 g par jour chez les femmes
- Abaisser la prévalence de pathologies nutritionnelles en diminuant de 5 % la cholestérolémie moyenne (LDL-cholestérol) et en multipliant le nombre de patient traités pour l'hypercholestérolémie et l'hypertension artérielle.

Depuis février 2007, ces recommandations sont diffusées au moyen de plusieurs outils comme des guides alimentaires « la santé vient en mangeant » (147) ou encore des campagnes médiatiques faisant la promotion d'une alimentation équilibrée au travers de quatre messages :

- “ Pour votre santé, mangez au moins 5 fruits et légumes par jour ”
- “ Pour votre santé, pratiquez une activité physique régulière ”
- “ Pour votre santé, évitez de manger trop gras, trop sucré, trop salé ”

- “ Pour votre santé, évitez de grignoter entre les repas ”.

Les objectifs pondéraux doivent être réalistes, accessibles et individualisés afin de garantir le maintien de poids perdu. La prévention de la rechute est aussi essentielle. Ainsi, **la HAS recommande une perte de poids de 5 % à 15 % par rapport au poids initial (64) pour assurer sa durabilité dans le temps.** Pour le patient, ces objectifs se traduisent en une baisse de 0,5 à 1 kg maximum par semaine. En cas d'obésité sévère ou morbide, le pourcentage s'élève à 20 %.

Chez l'adulte, l'OMS a élaboré des recommandations à propos de l'activité physique qui sont destinées à la population générale (148). L'objectif premier est la lutte contre les activités sédentaires. Les conseils à donner sont par exemple de monter les escaliers à la place des ascenseurs ou de limiter les périodes assises prolongées. De plus, il est recommandé de pratiquer au moins 30 minutes de marche rapide quotidiennement. Au cours d'une semaine, l'OMS préconise environ 150 minutes d'activité d'endurance d'intensité modérée ou au moins 75 minutes d'activité d'endurance soutenue (ou une combinaison des deux) par périodes d'au moins 10 minutes. Le caractère régulier de l'activité est mis en évidence. Il faut de même associer des exercices de renforcement musculaire deux jours par semaine. L'activité physique inclut tous les mouvements effectués dans la vie quotidienne : jardinage, ménage, marche plutôt que déplacement en voiture, montée des escaliers et pratique sportive. Pour une personne obèse, il est préférable d'encourager la pratique d'activités physiques adaptée. Ainsi, il faut aménager les sports qui sollicitent les fonctions cardio-respiratoires en pratiquant plutôt des activités d'intensité modérée mais de durée prolongée avec des pauses pendant l'effort si nécessaire. La pratique sportive qui sollicite les articulations est à éviter. Il est préférable d'encourager les activités physiques non traumatisantes dites en décharge comme la natation, le cyclisme ou la marche et la gymnastique douce. **Le principal critère de choix reste l'affinité pour l'activité physique afin de générer une motivation à long terme.**

2. Diététique

La nutrition constitue la première ligne du traitement de l'obésité. Cependant, le plus grand défi est de trouver les moyens adaptés pour faciliter la perte de poids. L'observance à long terme reste le problème majeur. Les objectifs d'un patient obèse sont de corriger un excès d'apport énergétique et de retrouver un équilibre nutritionnel en modifiant durablement ses habitudes alimentaires.

2.1. Rythme alimentaire

La première étape de la nutrition consiste en une restructuration des prises alimentaires. **La régularité des repas est importante afin de limiter les grignotages.** D'après le dicton populaire, le rythme alimentaire est schématisé par le fait de « manger comme un roi le matin, comme un prince à midi et comme un pauvre le soir ». La répartition de l'apport énergétique dans la journée pour un adulte est composée de trois repas. Ainsi, il est classiquement admis que le petit déjeuner représente 25 % de l'Apport Énergétique Total (AET). Le déjeuner vaut pour 35 à 40 % de l'alimentation journalière et le dîner pour 30 %. Une collation peut être possible dans la limite des 5 % des AET. Il ne faut la confondre avec du grignotage qui correspond à l'ingestion répétée de petites quantités sans ressentir de faim. Il ne s'agit en aucun cas d'un apport supplémentaire mais d'une répartition des rations sur la journée.

Le temps de repas doit être suffisant afin de se nourrir convenablement. Il est conseillé de consacrer environ 30 minutes pour le petit déjeuner. La durée d'un repas doit être au minimum de 20 minutes (149), ce qui est le temps nécessaire à l'organisme pour détecter l'augmentation du taux de glycémie et déclencher alors la sensation de satiété. Aucun horaire de repas n'est fixe. Cependant, il est préférable d'espacer les repas de 3 à 4 heures, ce qui correspond au temps nécessaire pour digérer. Il faut également éviter de sauter des repas car cela crée un déséquilibre au niveau du métabolisme. Lors de la prise alimentaire qui suit, les nutriments sont plus vite transformés en graisse plutôt qu'en énergie. Le stockage des graisses est alors amplifié. Il apparaît que la cinétique de la consommation des aliments constitue un paramètre important.

Le patient obèse doit donc réapprendre à manger lentement dans un environnement satisfaisant pour être attentif aux signaux de rassasiement.

2.2. Régime alimentaire équilibré

L'obésité résulte d'un déséquilibre du bilan d'énergie engendrant une augmentation des réserves adipeuses. Il faut que le patient initie une réelle modification de ses habitudes nutritionnelles. **Il s'agit donc d'un apprentissage alimentaire plutôt que d'une diète.** C'est pourquoi les régimes alimentaires ne seront pas étudiés. Le rôle du pharmacien est de participer à l'éducation alimentaire du patient et d'en encourager l'équilibre. Les messages nutritionnels ne proscrivent jamais la consommation d'un aliment. Il ne faut pas diaboliser un aliment. En effet, le risque est de le rendre de plus en plus désirables et de craindre sa surconsommation ensuite. Les professionnels de santé ont pour objectif de promouvoir certaines catégories d'aliments et boissons et de recommander la limitation d'autres catégories. Les interventions pour rétablir l'équilibre nutritionnel sont d'ordre qualitatif mais aussi quantitatif.

2.2.1. Aspect qualitatif

Les nutriments fournissent à l'organisme de l'énergie ainsi que différents éléments assurant toutes ses fonctions biologiques. Deux catégories de nutriments sont classiquement admises. D'une part, les macronutriments qui sont les glucides, protides et les lipides, représentent une source d'énergie. Les micronutriments, d'autre part sont ainsi appelés parce que l'organisme n'en a besoin qu'en faible quantité. Les micronutriments jouent un rôle primordial de co-facteurs essentiels pour le métabolisme.

Les glucides ou encore nommés « sucres » sont des composés carbonés. On distingue deux sortes de glucides. Il existe les glucides simples et les complexes. Les glucides simples sont constitués de petites chaînes de molécules. De ce fait, leur hydrolyse par les enzymes de la digestion et leur absorption sont rapides. Ce sont les mono et disaccharides qui possèdent une saveur sucrée. A l'inverse, les polysaccharides, amidons et fibres, sont insipides. Comme ce

sont des glucides à chaîne longue, ils nécessitent un plus grand nombre de réactions enzymatiques pour être dégradés.

Pour comparer les différents aliments glucidiques, on se réfère à l'index glycémique (150). C'est un outil qui définit la capacité d'un aliment à élever la glycémie par rapport au pic glycémique provoqué après ingestion de glucose (**ANNEXES b. et c.**). Il est important de noter que certains facteurs modifient cette mesure (150). En fonction des sucres et de l'amidon présents dans un aliment, l'index glycémique varie. **La préparation des aliments joue en effet un rôle déterminant.** Plus la cuisson des pâtes alimentaires est longue, plus l'index glycémique est élevé. De même, l'index glycémique d'aliments sous forme de mouture (purée ou jus) va augmenter par rapport aux aliments bruts. Un tableau de valeurs d'index glycémique (151) a été publié en 2002 par Foster-Powell *et al.* Il répertorie les aliments contenant des glucides par catégories d'index glycémique : faible (≤ 55), moyen (entre 56 et 69) ou élevé (≥ 70). Cette classification permet ainsi de privilégier des aliments. Ces derniers augmentent la satiété et permettent de réduire l'apport alimentaire grâce à la diminution de la glycémie et de la sécrétion insulinaire. Il faut par conséquent réduire les aliments contenant des glucides à index glucidique élevé.

Les protéines sont des macromolécules composées d'acides aminés reliés entre eux par des liaisons peptidiques. Les protéines sont les constituants fondamentaux de toutes les cellules de notre organisme. Elles ont deux origines. **Les protéines de provenance animale, contenues dans les œufs, viandes et poissons, sont riches en acides aminés indispensables** (152). Plus il y a d'acides aminés essentiels, plus la valeur biologique de la protéine est élevée. Toutefois, il faut les limiter car ces aliments associent souvent des lipides, des acides gras saturés et du cholestérol. **Les protéines végétales sont présentes dans toutes les céréales et les légumineuses.** Cependant, aucune de ces sources ne peut à elle seule répondre à tous nos besoins puisque ces protéines végétales sont déficientes en acides aminés essentiels (en particulier lysine, méthionine et tryptophane). Il faut donc alterner ces sources de façon à obtenir tous les acides aminés essentiels. Les apports alimentaires protéiques doivent comporter à parts égales des protéines des deux origines.

Les lipides également appelés graisses jouent un rôle important dans notre organisme. Ils participent en effet à la structure des membranes cellulaires, interviennent dans le métabolisme des eicosanoïdes (hormones stéroïdiennes et leucotriènes) et ont aussi un rôle de transporteurs (de vitamines liposolubles). **Les lipides possèdent une grande palatabilité mais sont peu rassasiants** (153). C'est pourquoi ils peuvent augmenter l'apport alimentaire. De plus, les lipides en excès sont facilement stockés dans les dépôts des tissus adipeux. Les lipides sont composés d'acides gras qui sont caractérisés par la longueur de leur chaîne carbonée et par la présence de double liaison. On différencie d'une part, les acides gras saturés (AGS) qui ont des liaisons simples reliant les carbones et d'autre part, les acides gras insaturés possédant une ou plusieurs double(s) liaison(s).

Les AGS sont les plus abondants dans l'alimentation et peuvent être responsables d'effets délétères en cas d'excès. Effectivement, à des niveaux d'apport élevés, **les acides laurique (C12 : 0), myristique (C14 : 0) et palmitique (C16 : 0) sont athérogènes**. Les AGS sont abondants dans les produits d'origine animale (viande, charcuterie) et les produits laitiers.

Les acides gras mono-insaturés, appelés oméga 9 (ω 9) sont présents dans les graisses végétales et animales. Le composant majoritaire dans l'alimentation est l'acide oléique. Leur principale caractéristique est de bien supporter la chaleur, ce qui est idéal pour la cuisson.

Les acides gras poly-insaturés (AGPI), à plusieurs doubles liaisons, sont sensibles à l'oxydation. Parmi ceux-ci, on trouve des acides gras essentiels tels que l'acide linoléique (C18 : 2 n-6) et l'acide alpha-linolénique (C18 : 3 n-3) et un de ses dérivés nommé acide docosahexaénoïque ou DHA (C22 : 6 n-3). Seule l'alimentation peut nous les fournir. Les principales sources d'acides gras polyinsaturés sont les huiles végétales (154). En 1964, la notion d'équilibre alimentaire entre les oméga 6 et les oméga 3 est mise en évidence par Holman. Les acides linoléique et alpha-linolénique entrent en effet en compétition pour les désaturases impliquées dans la biosynthèse des AGPI à longue chaîne. Ainsi un apport alimentaire excessif de n-6 inhibe la bioconversion des n-3. Ce déséquilibre provoque l'augmentation de l'incorporation de l'acide arachidonique dans les phospholipides membranaires. Les oméga 3 sont les précurseurs des prostacyclines et prostaglandines. Ces acides gras de la famille n-3 sont également des constituants majeurs de la structure et du bon fonctionnement cérébral et visuel (153). A l'inverse, les oméga 6, précurseurs des thromboxanes qui ont un effet thrombogène et inflammatoire, sont de puissants activateurs de

la différenciation adipocytaire (155). Les oméga 6 sont responsables d'un effet adipogène. **Par conséquent, la balance n-6 / n-3 dans l'alimentation est donc essentielle dans le contrôle du poids. Un rapport proche de 5 est donc recommandé, en augmentant l'apport en Oméga-3 avec également un apport direct sous la forme de DHA (153).**

Dans le **TABLEAU XIII**, sont résumées les principales propriétés des macronutriments (66). Les éléments en cause dans le déséquilibre de la balance énergétique sont les lipides. Un excès d'apport lipidique joue un rôle majeur dans la prise de poids. Il ne s'agit pas de les supprimer totalement de l'alimentation mais plutôt d'en modérer les apports.

TABLEAU XIII. Propriétés des macronutriments

Caractéristique	Protéines	Glucides	Lipides
Capacité à rassasier	Elevée	Intermédiaire	Faible
Capacité à supprimer la faim	Elevée	Elevée	Faible
Contribution à l'apport énergétique journalier	Faible	Elevée	Elevée
Valeur énergétique	Faible	Faible	Elevée
Capacité de stockage dans l'organisme	Faible	Faible	Elevée
Autorégulation (capacité à stimuler sa propre oxydation après ingestion)	Excellente	Excellente	Mauvaise

Les micronutriments, regroupant les vitamines, minéraux et oligo-éléments n'apportent pas de calories. Essentiels à la bonne utilisation des macronutriments, les micronutriments ne sont pas synthétisés (à l'exception de la vitamine D) par notre organisme. **Ils sont donc indispensables.**

On dénombre 13 vitamines que l'on sépare généralement en deux groupes. Les vitamines liposolubles (vitamines A, D, E et K) sont retrouvées dans les aliments d'origine animale et dans les huiles végétales. Les vitamines C, B1, B2, B3, B5, B6, B8, B9 et B12 sont des

vitamines hydrosolubles. Les éléments minéraux sont classés en deux catégories : les macroéléments et les oligo-éléments ou éléments trace. Le calcium, le chlore, le magnésium, le phosphore, le potassium et le sodium sont des minéraux majeurs avec un apport quotidien de l'ordre du gramme (156). Sont considérés oligo-éléments, les éléments dont l'apport journalier est inférieur à une centaine de microgrammes. Parmi les nombreux oligo-éléments, il existe le chrome, le cobalt, le cuivre, le fer, le fluor, l'iode, le manganèse, le molybdène, le sélénium et le zinc. Les apports conseillés varient selon l'âge, le sexe, certaines situations physiologiques (grossesse et allaitement) et l'activité physique. Les micronutriments se répartissent au sein de tous les groupes d'aliments.

Aucun aliment n'apporte l'ensemble des nutriments. **Une alimentation variée couvre ainsi tous nos besoins et permet d'éviter des carences nutritionnelles et une dérégulation de la balance énergétique.** Il est donc primordial de diversifier son alimentation. La préparation des aliments est importante. Il faut donc privilégier les crudités et un mode de cuisson adapté (vapeur douce ou à l'étouffé).

2.2.2. Aspect quantitatif

La surconsommation de certains nutriments n'est pas sans effet sur l'organisme (risque d'apparition de pathologies cardiovasculaires ou prise de poids). Cependant, seuls les macronutriments sont source d'énergie. C'est pourquoi les micronutriments bien qu'indispensables ne seront pas développés. Pour assurer la couverture de l'ensemble des besoins de l'organisme, l'ANSES a instauré des valeurs repères. Les ANC sont définis pour l'ensemble de la population et dont la norme est un adulte consommant 2 000 kcal par jour. **Les recommandations en fonction des apports énergétiques totaux sont d'atteindre 10 à 27 % (ou entre 0,83 et 2,2 g/kg/j) pour les protéines, 50 à 55 % pour les glucides et 35 à 40 % pour les lipides.** La part lipidique doit être répartie selon les différentes catégories d'acides gras (153) décrites dans le **TABLEAU XIV**.

TABLEAU XIV. Répartition des acides gras dans notre alimentation quotidienne

Acides gras		Apport Nutritionnel Recommandé
Acides gras indispensables	Acide linoléique	4 %
	Acide alpha-linoléique	1 %
	Acide docosahexaénoïque (DHA)	250 mg
Acides gras non indispensables	Acide eicosapentaénoïque (EPA)	250 mg
	Acides laurique + myristique + palmitique	≤ 8 %
	Acides gras saturés totaux	≤ 12 %
	Acide oléique	15 – 20 %

Le point essentiel à dire au patient obèse est que **ses apports énergétiques ne doivent pas dépasser les dépenses.**

2.2.3. Nutrition appliquée au patient obèse

Dans un premier temps, il est important de redéfinir, avec le patient, ce qu'est un repas. Il faut alors revenir sur les caractéristiques temporelles et de contexte qui ont été détaillées précédemment (*paragraphe 2.1.*), pour ensuite mettre l'accent sur le contenu de l'assiette.

Pour restructurer son alimentation, le patient obèse doit d'une part prendre le temps de manger calmement et d'autre part réintroduire les trois repas traditionnels. Il faut lui expliquer que cette répartition de la prise alimentaire permet d'éviter la sensation de faim et l'envie de manger au cours de la journée. Une collation peut être prise si besoin. Il est important que le patient ne la transforme pas en grignotage. Dans ce cas, il faut avant tout boire et ensuite lui conseiller de manger un fruit ou des laitages.

Toutes les recommandations mentionnent des chiffres ou des pourcentages qui ne sont pas très évocatrices pour le patient. En effet, l’AFFSA (maintenant nommée l’ANSES) a élaboré en 2001 une nouvelle représentation de la proportion des différents types d’aliments à consommer au cours d’une journée (**FIGURE 11.**). Ce bateau de référence qui se substitue à la pyramide du Comité français d’éducation pour la santé (CFES), symboliserait l’équilibre alimentaire. Chaque partie du bateau correspond à une catégorie d’aliments où la surface de chaque composant du bateau est proportionnelle à la part journalière conseillée pour chacune des différentes classes d’aliments.

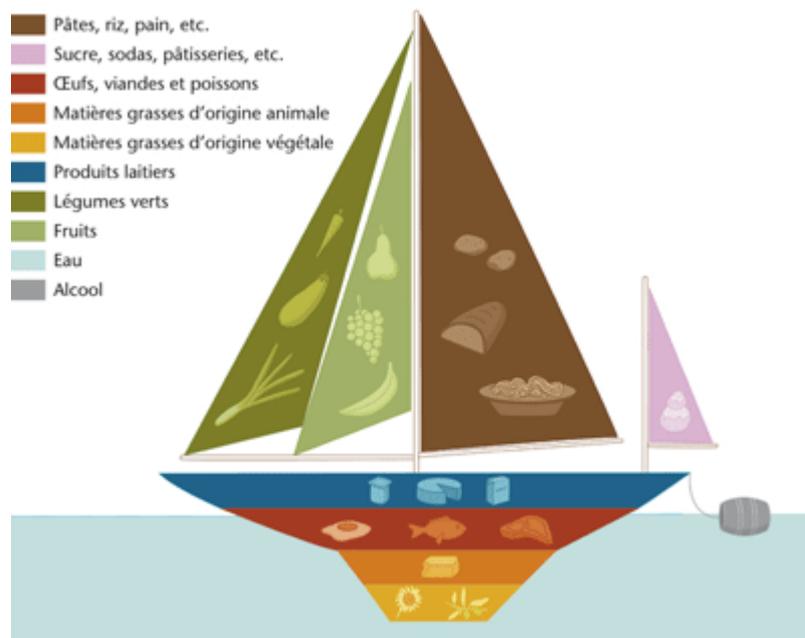


FIGURE 11. *Le bateau alimentaire de référence*

Il y a cinq familles d’aliments retrouvées au niveau de la coque (avec d’un côté les viandes, poissons et œufs, de l’autre les produits laitiers), la quille (représentant les matières grasses), la grand-voile (pour les sources de glucides complexes), la petite voile (matérialisant les glucides simples), puis les deux focs de proue (symbolisant les fruits et légumes). Le bateau navigue sur une eau abondante qui est la seule boisson indispensable. La consommation d’alcool est également schématisée par un tonneau agissant comme un frein.

Cette représentation dont le but est de comprendre les erreurs de comportements alimentaires n’est pas très facile ni explicite. C’est pourquoi les professionnels de santé ont un rôle à jouer en donnant au patient obèse un certain nombre de repères.

Il s'agit donc de proposer au patient obèse **des mesures simples**. Pour un repas adéquat, il faut lui conseiller de choisir une assiette de taille adaptée (grandeur moyenne). Pour obtenir une assiette équilibrée, il faut suivre la répartition suivante :

- des légumes dans une moitié de l'assiette ;
- une portion de féculent de la grosseur d'environ une paume de main, dans un quart ;
- la portion de viande ou substitut (volaille, poisson ou œuf) dans l'autre quart.

La composition de cette assiette équilibrée permet ainsi de donner au patient obèse une idée des proportions.

Pour suivre au mieux les recommandations nutritionnelles (157), le patient obèse doit :

- Se nourrir de fruits et légumes quotidiennement. Le chiffre cinq constitue un repère. Il en faut à chaque repas ou lors du goûter. Ils peuvent être consommés sous toutes les formes : crus, cuits, nature, cuisinés, frais ou surgelés.
- Manger des produits céréaliers (pain, pomme de terre) à chaque repas. Il faut penser à varier les sources et à favoriser les produits complets, plus riches en fibres (pain ou riz complets).
- Les viandes et substituts, riches en protéines doivent être apportés une à deux fois par jour. Il est conseillé de manger du poisson au moins deux fois par semaine.
- Consommez un produit laitier à chaque repas y compris au petit déjeuner pour couvrir les besoins en calcium. Il faut privilégier les fromages les moins gras.
- A table, la seule boisson doit être l'eau et est à volonté.
- Limiter les produits sucrés (pâtisserie, dessert, boissons sucrées sont à consommer occasionnellement et en quantité limitée) et le sel. Ainsi, il ne faut pas resaler son assiette, diminuer le sel dans l'eau de cuisson, réduire la charcuterie et éviter les plats tout préparés.
- Abaisser les matières grasses ajoutées. Il s'agit plutôt de privilégier les graisses insaturées. On conseillera plutôt l'huile d'olive, l'huile de canola, les graines de lin et

les noix. En revanche, les huiles de tournesol, maïs, pépins de raisins et d'arachide sont à utiliser avec modération à cause de leur teneur élevée en acides gras de type oméga 6.

Notons aussi l'importance du lieu de repas. En effet, un repas à l'extérieur est souvent plus riche en calories que celui à domicile. Pour cela, il est conseillé d'éviter les accompagnements apéritifs (olives ou biscuits salés), d'éviter de manger trop de pain si l'attente est trop longue entre les plats, de limiter les pizzas, friands et viennoiseries, de faire attention à la garniture en panachant avec des légumes verts et de choisir un dessert peu calorique comme une salade de fruits frais. L'objectif est de limiter l'apport calorique et lipidique du repas tout en se faisant plaisir. Les repas suivants seront à adapter.

Pour aider le patient obèse à réaliser des plats équilibrés, le site du PNNS propose des idées de mets variés dans sa rubrique intitulée : « La Fabrique à menus » dont voici une illustration (**FIGURE 12.**) :

La Fabrique à menus

Avec la Fabrique à menus, fini la panne d'inspiration ! Découvrez des idées de menus de saison variés pour manger équilibré toute la semaine en accord avec les repères nutritionnels du [Programme National Nutrition Santé](#).

7 jours À partir du ? 16/05 Vous serez ? 2 Repas Express Sans porc

Déjeuner Entrée, Plat, Dessert Dîner Entrée, Plat, Dessert [VOIR LES MENUS](#)

LES MENUS MA LISTE DE COURSES MES MENUS FAVORIS

VENDREDI 16 mai SAMEDI 17 mai DIMANCHE 18 mai LUNDI 19 mai MARDI 20 mai MERCREDI 21 mai JEUDI 22 mai

DÉJEUNERS

VENDREDI 16 mai	SAMEDI 17 mai	DIMANCHE 18 mai	LUNDI 19 mai	MARDI 20 mai	MERCREDI 21 mai	JEUDI 22 mai
Chaussons aux épinards * Araignées de mer farcies aux moules * Carottes-pommes de terre * Petit-suisse aromatisé * Pain	Carpaccio de champignons de Paris * Œufs pochés * Riz fondant aux haricots verts et haricots rouges * Fromage * Banane * Pain	Salade de courgettes croquantes au maïs * Osso bucco milanais * Risotto aux haricots plats et aux herbes fraîches * Flan aux fruits * Pain	Taboulé oriental (tout prêt) * Boulettes au curry et au persil * Quinoa * Fromage * Abricots * Pain	Salade de maïs et de tomates fraîches * Paupiettes de veau * Boulghour * Fromage * Abricots * Pain	Salade de fenouils et lentilles * Omelette à la feta, menthe * Julienne de légumes aux nouilles sautées et à la sauce de soja * Fromage blanc aromatisé * Abricots * Pain	Salade de chèvre chaud * Steaks hachés * Risotto aux carottes glacées * Fromage * Mangue * Pain

FIGURE 12. Proposition de repas équilibrés pour une semaine sur le site du PNNS (157)

Les idées de repas sont concrètes mais le site a surtout un défaut. En effet, **il propose des menus sans aucune notion de calories**. Il faudrait le compléter en précisant les repères nutritionnels afin d'être plus adapté aux patients obèses.

Il faut faire attention à la privation : aucun aliment n'est interdit mais est limité en quantité et en fréquence. Un régime alimentaire trop strict s'accompagne d'une mauvaise adhésion et d'un découragement du patient obèse. Le risque est alors une prise pondérale supérieure.

La nutrition concerne les apports alimentaires mais inclut également les dépenses au travers des activités physiques. **Le repère conseillé est de s'adonner à un exercice physique**

pendant trente minutes par jour. Pour une personne obèse, ce nombre n'est ni réaliste ni atteignable. Nos modes de vie avec la télévision, le travail sédentaire et l'automobile concourent à l'inactivité. Pour aider l'individu obèse à ne plus être passif, les professionnels de santé peuvent donner des exemples de comment se mouvoir (**TABLEAU V.**) toujours dans le but de donner des repères.

TABLEAU XV. Idées d'activités pour bouger selon le PNNS (157)

Bien bouger : Que veut dire bouger ?

INTENSITÉ	EXEMPLE D'ACTIVITÉS	DURÉE
Faible	Marche lente	45 minutes
	Laver la vaisselle, repasser, faire la poussière	
	Bricolage, entretien, mécanique	
	Arroser le jardin	
	Pétanque, billard, bowling, tennis de table, danse de salon	
Modérée	Marche rapide (d'un bon pas)	30 minutes
	Laver la voiture ou les vitres	
	Passer l'aspirateur	
	Jardinage léger, ramassage des feuilles	
	Aérobic	
	Vélo ou natation "plaisir", aquagym, ski alpin, fresbee, voile, badminton, golf	
Élevée	Marche avec dénivelés, randonnée en moyenne montagne	20 minutes
	Bêcher, déménager	
	Jogging, VTT, natation "rapide", saut à la corde, football, volley-ball (et la plupart des jeux de ballon collectifs), sports de combat, tennis, squash, escalade	

Les idées clés sont d'éviter de rester sédentaire en proposant des activités et de les pratiquer régulièrement. Le patient obèse doit s'orienter vers un sport pour lequel il a le plus d'affinité. Il faut en effet que cette activité reste un plaisir afin de générer une motivation à long terme.

3. Traitement pharmacologique : Orlistat

Après les retraits successifs des différents traitements, comme la sibutramine ou le rimonabant, appartenant à la classe thérapeutique des agents anti-obésité, le seul médicament est le Xenical®. Une surveillance particulière et des conseils promulgués par le pharmacien sont nécessaires à sa délivrance.

3.1. Indication thérapeutique

Xenical®, commercialisé par le laboratoire Roche, a pour substance active l'orlistat. D'après le Résumé des Caractéristiques du Produit, **ce médicament est indiqué chez l'adulte, en complément de mesures diététiques, dans le traitement de l'obésité (IMC \geq 30 kg/m²), ou du surpoids (IMC \geq à 28 kg/m²) associé à des facteurs de risques (158).**

3.2. Propriétés de l'orlistat

3.2.1. Autorisation de Mise sur le Marché

En France, l'orlistat existe depuis septembre 1998 sous le nom de Xenical®. Les gélules sont dosées à 120 mg. Ce médicament requiert des conditions de prescription et de délivrance. Ainsi, ce dernier est inscrit à la liste I des substances vénéneuses et nécessite donc une ordonnance médicale. Tout médecin peut en être l'auteur ; aucune restriction de prescripteurs n'est mentionnée. Comme ceux qui appartenaient à cette même classe thérapeutique, ce traitement est non-remboursé. Il n'est pas pris en charge par la Sécurité Sociale et présente un prix assez élevé.

En mai 2009, a été commercialisée une forme conseil de ce principe actif (Alli® par GlaxoSmithKline). Cette spécialité est disponible sans ordonnance mais à un dosage moindre de 60 mg par gélules.

Depuis 2012, le laboratoire a rencontré des problèmes d'approvisionnement de la molécule. Il a été ensuite décidé de ne pas relancer la commercialisation en France suite à l'affaire du Méditor®. Ces deux traitements sont encore en rupture de stock et ne sont plus disponibles en officine. Toutefois, l'orlistat reste en vente dans la plupart des autres pays européens, aux Etats-Unis ainsi que sur internet.

3.2.2. Mécanisme d'action

Ce médicament est un puissant inhibiteur des lipases gastro-intestinales de par le fait de sa structure proche de celle des triglycérides. En effet, l'orlistat ou le tétrahydrolipstatine, produit naturel de *Streptomyces toxytricini*, agit dans la lumière de l'estomac et de l'intestin en inactivant l'enzyme par création d'une liaison covalente. Ces lipases gastro-intestinales rendues non-fonctionnelles ne peuvent plus hydrolyser les triglycérides alimentaires en acides gras et monoglycérides absorbables. En passant la barrière des entérocytes, les graisses ingérées sont alors éliminées par la voie fécale. En effet, la prise d'orlistat bloque l'absorption d'environ 25 % des graisses alimentaires.

La réduction pondérale par orlistat confère d'autres bénéfices pour la santé. En effet, une étude indique une baisse de 2,4 % pour le cholestérol total chez les patients sous orlistat alors qu'une augmentation de 2,8 % est constatée dans le groupe placebo (159). En ce qui concerne le LDL-cholestérol, le changement moyen est d'une réduction de 3,5 % l'orlistat contre une hausse de 3,8 % pour le placebo.

3.3. Conseils associés du Pharmacien

Lors de la délivrance de ce médicament, le pharmacien doit associer certains conseils. Ainsi, le patient doit suivre un régime alimentaire bien équilibré et hypocalorique. L'orlistat est prescrit à raison de trois fois par jour, avec un peu d'eau. Son administration s'effectue avant,

pendant ou jusqu'à une heure après la prise alimentaire. Le traitement ne doit pas dépasser six mois.

Si un des repas est sauté ou ne contient pas de graisses, la gélule de Xenical® ne doit pas être prise. De même, il est important de signaler au patient qu'aucun bénéfice ne sera apporté pour des doses supérieures.

Si au bout de douze semaines, la perte de poids est inférieure à 5 % du poids initial mesuré au début du traitement, il faut arrêter l'orlistat et orienter le patient vers une consultation de son médecin.

Le pharmacien s'assure que le patient est conscient du mode d'action du médicament et donc des possibles effets secondaires rencontrés. Dans les 48 heures suivant la première prise, l'élimination des graisses dans les selles va survenir. Ces stéatorrhées ainsi provoquées seront d'autant plus conséquentes que l'apport en lipides, lors d'un repas, sera important. Il faudra donc adapter son régime alimentaire et ses habitudes. A l'arrêt du traitement, le contenu des selles en graisses revient à la normale en 48 à 72 heures. Certains effets indésirables du Xenical® sont fréquents et gênants comme les pertes anales graisseuses.

L'absorption des vitamines liposolubles (vitamines A, D, E et K) est diminuée lors de la prise d'orlistat. Par conséquent, le pharmacien doit rappeler l'intérêt d'avoir une alimentation enrichie en fruits et légumes pour obtenir un équilibre nutritionnel. Une supplémentation vitaminique doit également être envisagée.

Comme tout médicament, l'orlistat s'accompagne d'interactions médicamenteuses. Le pharmacien doit, par exemple, prévenir le patient qu'il y a un risque d'augmentation de l'INR. Effectivement, l'absorption des antivitamines K, de la ciclosporine, de certains antiépileptiques ainsi que de la lévothyroxine est diminuée, exposant ainsi le patient à certains risques.

Dernièrement, l'ANSM a mis en garde contre le risque d'atteintes hépatiques lors d'un traitement sous orlistat. Des cas graves de réactions hépatiques ont été recensés, amenant l'Agence Européenne du Médicament (EMA) à réévaluer le rapport bénéfice/risque de ces spécialités. En mars 2012, la balance bénéfice/risque positive a été confirmée (160). Toutefois, ces traitements font l'objet d'une surveillance renforcée. Le pharmacien doit donc être attentif et vigilant quant aux plaintes des patients.

4. Chirurgie bariatrique

4.1. Indications

Caractérisée par une perte de poids plus rapide et plus importante, la chirurgie bariatrique qui est remboursée, s'est rapidement développée en France. Une étude de l'Assurance Maladie, dans le cadre du Plan national de lutte contre l'obésité révèle une augmentation du nombre d'interventions ces dernières années : de 13 653 patients opérés en 2006 (161), ce chiffre est passé à 30 442 en 2011.

Face à cet essor, la HAS a publié, en janvier 2009, des recommandations à propos de la chirurgie bariatrique (162). **La stratégie chirurgicale doit être réservée aux patients atteints d'obésité morbide (IMC > 40 kg/m²) ou sévère (IMC > 35 kg/m²) associée à au moins une comorbidité.** Il s'agit notamment de maladies cardio-vasculaires dont l'HTA, un syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil et de désordres métaboliques sévères comme le diabète de type 2. Ce n'est qu'après une concertation pluridisciplinaire que l'intervention peut être envisagée. **La chirurgie de l'obésité intervient en seconde intention après échec d'un traitement bien conduit pendant au moins six mois et associant plusieurs approches thérapeutiques :** médicale, nutritionnelle, diététique et psychothérapeutique.

Les recommandations françaises soulignent aussi les contre-indications. Ainsi, les patients présentant des troubles cognitifs, mentaux ou des troubles sévères et non stabilisés du comportement alimentaire ne sont pas des candidats à la chirurgie bariatrique. L'âge retenu est de 18 à 60 ans afin de limiter le risque opératoire et nutritionnel. La chirurgie de l'obésité est également contre-indiquée chez les femmes enceintes. Un dosage de β -HCG plasmatique est recommandé pour écarter une grossesse.

4.2. Techniques chirurgicales

Le fondement de la chirurgie bariatrique repose sur la modification de l'anatomie du système digestif. En France, trois techniques sont majoritairement pratiquées (163). Nous les étudierons dans les parties qui suivent.

4.2.1. Techniques restrictives

Les interventions chirurgicales dites restrictives ont pour but de réduire la capacité gastrique entraînant une induction de la satiété.

4.2.1.1. Anneau gastrique ajustable

La chirurgie bariatrique par anneau ajustable a été développée en 1994, par Belachew (164). **Il s'agit d'une technique ajustable, restrictive et réversible.** En effet, un anneau en silicone constitué d'un ballonnet circulaire va encercler la partie haute de l'estomac. L'estomac est effectivement séparé en deux sections, en forme de sablier. La poche gastrique alors créée correspond à un volume de 20 mL (166). Un boîtier de contrôle, en sous-cutané permet le remplissage du ballonnet faisant alors varier le diamètre de l'anneau. La sensation de satiété est modulable grâce au serrage ou au desserrement de l'anneau.

L'intervention chirurgicale est relativement simple : par cœlioscopie d'environ une heure. La tolérance est mauvaise du fait de la présence de vomissements et de reflux gastro-œsophagien dus à la dilatation de la poche gastrique. Outre les complications digestives, des complications propres à l'anneau existent. Ce sont des problèmes mécaniques tels que des anomalies au niveau du boîtier (déconnection, fuite) ou une migration de l'anneau. **La perte de poids attendue est de l'ordre de 40 à 60 % de l'excès de poids, soit une perte de poids d'environ 20 à 30 kg** (167).

4.2.1.2. Gastrectomie longitudinale

Connue aussi sous le nom de sleeve gastrectomie, **cette technique est irréversible et restrictive**. L'opération de deux heures consiste à réduire la capacité gastrique de 75 % (168). L'estomac est ainsi transformé en un tube vertical d'une capacité de 100 mL. Une sensation rapide de satiété apparaît. Elle est de même renforcée par la résection du fundus qui contient notamment les cellules sécrétant la ghréline.

La perte de poids estimée est 25 à 35 kg qui correspond à un pourcentage de 45 à 65 % de l'excès de poids (167). La fréquence des nausées est moindre. De part le retrait des 2/3 de l'estomac, il faut surveiller le risque de carences nutritionnelles. Cette technique présente l'intérêt d'être sans dispositif médical autour de l'estomac ; réduisant les effets indésirables.

4.2.2. Technique restrictive et malabsorptive : by-pass

Le by-pass agit par plusieurs mécanismes qui associent une restriction à une malabsorption. **Cette technique est irréversible**. L'intervention est plus complexe car elle se fait en deux temps (169). Tout d'abord, il faut diminuer le volume de l'estomac en confectionnant une poche gastrique réduite. Le mécanisme d'absorption est ensuite réalisé en raccourcissant la longueur de l'intestin grêle. Une anse grêle est montée et reliée à la poche gastrique par une anastomose gastro-jéjunale. Un raccordement entre l'anse biliaire et l'anse alimentaire (segment de grêle ne recevant que les aliments sans les sucs digestifs) est pratiqué. Les aliments vont directement dans l'intestin grêle proximal et rencontrent les sécrétions digestives. L'estomac est ainsi court-circuité. **Cette technique réduit la sensation de faim en court-circuitant la partie haute de l'estomac où se situent les cellules productrices de la ghréline.**

Deux types de complications sont rencontrés. On retrouve, d'une part, les complications digestives avec des ulcères, fistules et occlusions de l'intestin. Il existe d'autre part, des complications fonctionnelles. De par son mécanisme d'exclusion du duodénum, site d'absorption privilégié de nombreuses substances, cette technique expose à des carences nutritionnelles (170). Une supplémentation en vitamines et oligoéléments est donc à prévoir. De même, à la suite d'un repas un malaise associant des palpitations peut être ressenti ; on parle alors du dumping syndrome. Ces symptômes s'expliquent par l'arrivée massive et rapide

dans l'intestin grêle, d'aliments très riches en graisses ou en sucres. Un appel d'eau est ainsi provoqué dans la cavité intestinale ; engendrant une augmentation de la circulation sanguine de l'intestin et donc une diminution du volume du sang dans la circulation générale.

Après l'opération, **une diminution de 35 à 40 kg peut être appréciée**. Cette technique présente donc l'avantage d'une perte de 70 à 75 % de l'excès de poids (171).

4.2.3. Comparaison des techniques chirurgicales

Le choix de la technique chirurgicale doit être fait conjointement par une équipe médicale pluridisciplinaire et le patient en se basant sur l'analyse des avantages, des inconvénients et des résultats des différentes interventions. Les caractéristiques de chaque technique sont résumées dans le **TABLEAU XVI**.

TABLEAU XVI. Récapitulatif des différentes techniques de chirurgie bariatrique

Techniques	Anneau gastrique ajustable	Gastrectomie longitudinale	By-pass ou court-circuit gastrique
	Restriction	Restriction	Restriction et malabsorption
Principe			
Perte de poids attendue (% de l'excès de poids)	40 à 60 %	45 à 65 %	70 à 75 %
Intervention	Réversible et ajustable	Irréversible	Irréversible
Complications	Complications digestives et mécaniques (liées au boîtier)	Complications digestives	Complications digestives et nutritionnelles
Mortalité liée à l'intervention	0,1 %	0,2 %	0,5 %

4.3. Période postopératoire

L'information et l'éducation des patients sont fondamentales afin de prévenir les désagréments nutritionnels ainsi que d'éviter sur le long terme la reprise pondérale. Il est donc indispensable que les professionnels de santé assurent un rôle de conseils diététiques avant, pendant et après la réalisation de la chirurgie bariatrique. **Etant une maladie chronique, le suivi médical du patient obèse doit être assuré la vie durant.** De plus, la HAS préconise des suivis au minimum quatre fois la première année post opératoire, puis une ou deux fois par an après (162).

Après une chirurgie bariatrique, une période d'adaptation alimentaire est nécessaire afin de ne pas étirer l'estomac réduit. Lors de la première semaine postopératoire, seule l'alimentation liquide (de 100 à 200 mL à la fois) est possible (172). Pendant la seconde semaine, les patients peuvent ingérer des aliments mixés ou en purée. Au cours de la troisième semaine suivant l'opération, des aliments tendres et pauvres en fibres sont introduits. Au 30^{ème} jour postopératoire, un retour progressif à une alimentation normale est envisagé mais dans des quantités moindres. Il faut faire attention aux boissons gazeuses et comprimés effervescents qui sont déconseillés par le sentiment de réplétion qu'ils procurent et le reflux gastro-œsophagien non négligeable.

La survenue de pyrosis ou d'un reflux gastro-œsophagien peut être prise en charge par une prescription d'inhibiteur de pompe à protons. Il faut associer des conseils diététiques. En effet, le patient devra éviter de se coucher à la suite du repas. Il convient également d'éviter les médicaments gastro-toxiques comme par exemple, les anti-inflammatoires.

Afin de limiter le dumping syndrome post prandial, le patient devra restreindre ses apports caloriques. Ainsi, les aliments trop gras, trop sucrés et trop salés sont à exclure. Il est conseillé de suivre une alimentation pauvre en sucres simples et utiliser un édulcorant pour diminuer les symptômes.

Le suivi postopératoire comprend une surveillance biologique indispensable pour prévenir des carences. **La principale déficience nutritionnelle retrouvée est la carence martiale** (173). En effet, les apports en viandes rouges sont réduits car mal tolérés. La HAS recommande un suivi biologique trois et six mois après l'intervention, puis au moins annuellement, comprenant le dosage d'albumine et de préalbumine, d'hémoglobine, de ferritine et

coefficient de saturation en fer, de la transferrine, de calcémie, des vitamines (dont la vitamine D et B12) (162). A la sortie d'une chirurgie malabsorptive, le patient prendra systématiquement des suppléments vitaminés pour une durée infinie. Après six mois, on constate généralement un déficit en vitamine B12 (174). En ce qui concerne les techniques restrictives, la substitution est adaptée en fonction du bilan clinique et biologique.

Certaines carences sont corrigées par apport *per os*. Pour la carence martiale, les patients doivent prendre quotidiennement deux comprimés de 80 mg de sulfate ferreux (173). Rappelons que l'élément fer est mieux absorbé s'il est pris à jeun. Parfois pour améliorer la tolérance digestive, il peut être conseillé de l'avaler au cours des repas. Un apport de 1 000 mg en carbonate de calcium par jour est recommandé. La vitamine D peut être apportée sous la forme de vitamine D3 (également appelée colécalciférol) à raison de 800 UI/jour. La vitamine D exerce un rôle essentiel dans la minéralisation en augmentant la fixation du calcium sur l'os. L'administration est recommandée de préférence en fin de repas. En effet, il s'agit d'une vitamine liposoluble. La supplémentation en vitamine B12 consiste en une ampoule de 1 000 µg par mois, en intramusculaire. La supplémentation doit être poursuivie à vie.

Des hypoglycémies hyperinsulinémiques tardives qui surviennent généralement plusieurs mois après l'intervention, peuvent également être ressenties deux heures après un repas (174). Le déséquilibre entre la sensibilité périphérique et la sécrétion exagérée d'insuline est à l'origine de ce syndrome. En effet, l'arrivée brutale du glucose du repas dans l'intestin puis son absorption rapide aboutissent à un pic de la glycémie post prandiale déclenchant une sécrétion excessive et inappropriée d'insuline. Il convient de limiter les sucres rapides de l'alimentation et de fractionner les repas. Les professionnels de santé doivent par ailleurs, aider le patient à reconnaître les signes d'une hypoglycémie pour en prévenir la survenue. Un traitement pharmacologique est parfois nécessaire en cas d'échec des mesures diététiques (174). La spécialité Glucor® à base d'acarbose peut être prescrite à ces patients (50 à 100 mg, trois fois par jour). En effet, l'acarbose, un inhibiteur de l' α -glucosidase, diminue l'absorption intestinale des glucides. Une prescription d'analogues de la somatostatine peut être possible en seconde intention. En effet, l'octréotide a un effet ralentisseur sur la vidange gastrique et la motricité intestinale ainsi qu'une action inhibitrice sur la sécrétion d'insuline. L'injection en sous cutanée de Sandostatine® en forme retard est effectuée avant chaque repas à un dosage de 50 µg. Cette spécialité doit répondre à des règles : elle est soumise à une prescription

initiale hospitalière annuelle rédigée par tout praticien hospitalier et son renouvellement est possible par tout médecin. La voie d'administration, la fréquence des injections et le mode de conservation (au réfrigérateur) sont des contraintes pour le patient et représentent donc d'importantes limites au traitement. Le pharmacien doit donner des conseils relatifs à l'auto-administration du médicament comme faire varier les sites d'injection, réchauffer l'ampoule à température ambiante et injecter lentement le produit.

Le pharmacien doit être vigilant concernant les traitements prescrits. La technique de by-pass peut entraîner une malabsorption des médicaments. Il convient d'adapter la posologie pour des médicaments à marge thérapeutique étroite tels que les anti-vitamines K, les hormones thyroïdiennes ou les antiépileptiques. Une contraception est recommandée mais son efficacité peut être réduite lors d'une chirurgie malabsorptive. Il faut alors envisager une autre méthode contraceptive

5. Autres accompagnements

5.1. Cure thermale

La crénothérapie ou médecine thermale utilise des eaux minérales. Cette thérapeutique, souvent connue pour ses vertus dans les affections cutanées, les troubles respiratoires et articulaires, peut être aussi indiquée dans la prise en charge de l'obésité.

Le thermalisme repose principalement sur l'eau thermale qui est une Eau Minérale Naturelle (EMN). Ainsi, le décret n° 89-369 du 6 juin 1989 a défini leurs caractéristiques (175). L'EMN est « par sa nature, caractérisée par sa teneur en minéraux [et] oligo-éléments » et doit être « exempte de parasites et de micro-organismes pathogènes ». Le Code de Santé Publique mentionne également que ces EMN ne peuvent recevoir que des traitements « qui ne modifient pas la composition de cette eau dans ses constituants essentiels » (176).

La cure thermale utilise les EMN sous différentes formes. Ainsi, elles peuvent être rencontrées : en cure de boisson (pour ses effets coupe faim), en massage, bains ou en piscine. De par le principe d'Archimède, le corps sera plus léger dans l'eau ; le patient se sentira plus

libre dans ses mouvements permettant alors une activité physique souvent abandonnée par ces patients.

Selon l'étude Maâthermes (177), lancée par l'Association Française pour la Recherche Thermale, la cure thermale apporte un Service Médical Rendu (SMR) démontré. En effet, l'objectif était l'évaluation de la cure thermale dans la prise en charge du surpoids et de l'obésité, et la comparaison de son efficacité à celle des traitements habituels. Pour sa réalisation, 257 patients (hommes et femmes) obèses ou en surpoids ont été répartis par tirage au sort dans deux groupes : d'une part, le groupe « cure » où les patients pratiquaient un traitement thermal de trois semaines et d'autre part, un groupe dit « témoin » qui suivait des conseils diététiques de leur médecin basés sur le PNNS. L'évaluation de la perte de poids, faite à quatorze mois, montre une réduction de 3,86 kg en moyenne chez les curistes alors que les témoins ont perdu 1,56 kg. **45 % des patients du groupe « cure » ont ainsi perdu au moins 5 % de leur poids initial contre 25 % pour le groupe « témoin ».** Toutefois, il est important de noter qu'un nombre indéterminé de curistes ont réalisé une activité physique pendant ces trois semaines (exercice non obligatoire). Les résultats de cette étude sont donc à relativiser.

En France, la démarche thérapeutique thermale est considérée comme un acte médical. De ce fait, l'Assurance maladie prend en charge la cure d'une durée de 18 jours sous certaines conditions (178). En effet, une prescription médicale est nécessaire. Ensuite, il faut envoyer un formulaire cerfa n°1139*02 constitué de deux volets (**FIGURE 13.**) : une partie remplie par le médecin et la seconde mentionnant une déclaration de ressources pour bénéficier, selon un seuil, d'un remboursement partiel des frais d'hébergement. La Sécurité Sociale prend en charge 70 % du forfait de surveillance médicale et 65 % du forfait thermal. Cependant, sont remboursées seulement douze pathologies ou affections, dont l'obésité, qui suivent :

- affections des muqueuses bucco-linguales,
- affections digestives,
- affections psychosomatiques,
- affections urinaires,
- dermatologie,
- gynécologie,

- Le Boulou (Languedoc-Roussillon 66)
- Brides-les-Bains (Rhône-Alpes 73)
- Evian-les-Bains (Rhône-Alpes 74)
- Montrond-les-Bains (Rhône-Alpes 42)
- Castéra-Verduzan (Midi-Pyrénées 32)
- Châtel-Guyon (Auvergne 63)
- Cilaos (La Réunion 974)
- Contrexéville (Lorraine 88)
- Vittel (Lorraine 88)
- Vichy (Auvergne 03)
- Plombières-les-Bains (Lorraine 88)
- Capvern-les-Bains (Midi-Pyrénées 65)

Le thermalisme est ainsi un outil parmi l'ensemble des propositions de prises en charge soumises au patient obèse.

5.2. Psychothérapie

Malgré une définition précise fondée sur l'IMC et les manifestations physiques, l'obésité reste une pathologie énigmatique. Ses causes semblent être multifactorielles. **La prise en charge est donc multidisciplinaire.**

Pour modifier durablement un comportement alimentaire, il est impératif de modifier les relations de la personne avec la nourriture. La motivation au changement est primordiale dans la thérapeutique de ce trouble. Pourtant l'abandon des traitements de l'obésité par les patients demeure un obstacle à surmonter (180). Effectivement, des études révèlent un taux d'abandon variant de 51 à 77,3 % après un an de suivi. **Tout l'enjeu de la prise en charge de l'obésité**

Page 128 sur 183

est d'identifier les facteurs à risque et de comprendre les comportements alimentaires.

Une collaboration étroite entre le nutritionniste et le psychiatre est en effet nécessaire. Ainsi, le traitement de l'obésité passe par des thérapies cognitivo-comportementales ou TCC.

Le principe de cette thérapeutique repose sur l'analyse du comportement et une restructuration des schémas de pensée des patients. Le but est de démasquer les situations à risque favorisant une prise alimentaire excessive pour ensuite trouver des moyens de les maîtriser (181). La personne doit ainsi tenir un carnet relatant les prises alimentaires ainsi que les émotions associées. Chaque situation est ensuite examinée attentivement pour déterminer le lien entre les réactions alimentaires et leurs déclencheurs. Cette traçabilité permet une prise de conscience de certains comportements et d'en comprendre les causes (182). Cette approche thérapeutique peut être réalisée par le médecin généraliste et complétée si nécessaire par une prise en charge spécialisée (64). La prise en charge peut être en ambulatoire ou dans des unités de soins hospitalières.

Les TCC travaillent donc sur la gestion des denrées à disposition, le contrôle et l'adaptation du comportement nutritionnel afin que les réponses aux émotions ne soient plus alimentaires.

5.3. Nouvelle perspective : la neurostimulation

La technique de stimulation électrique, couramment employée en cardiologie ou dans l'incontinence urinaire, semble apparaître comme une piste de recherche prometteuse dans le traitement de l'obésité chez l'adulte.

C'est en 1996 qu'une équipe de scientifiques a proposé cette nouvelle technologie (1183). **Le principe repose sur le procédé du pacemaker gastrique.** En effet, un faible courant électrique de 40 Hz est envoyé de façon chronique sur la paroi musculaire de l'estomac. Cette activité électrique va interférer avec les contractions gastriques physiologiques, réduisant les mouvements péristaltiques. **Une distension de l'estomac est provoquée.** Le stimulateur gastrique diminue de l'appétit et augmente la sensation de satiété (184). De même, la stimulation électrique s'accompagne d'une réduction de sécrétion de ghréline et du neuropeptide Y : des neuromodulateurs impliqués dans la régulation de la prise alimentaire comme vu précédemment (*paragraphe 2.2.*).

Le système se compose d'une électrode, située au niveau de la paroi musculaire de l'antre reliée à un boîtier de programmation électrique en position sous-cutanée au niveau de l'abdomen. Afin d'adapter la stimulation électrique, le pacemaker est réglable sans intervention chirurgicale via un programmeur portatif externe.

Des travaux indiquent que les patients ayant une stimulation gastrique implantable présentent une perte de 20 % de l'excès de poids, après douze mois (185). Contrairement à la chirurgie bariatrique, **la stimulation électrique est réversible** ; le dispositif peut effectivement être retiré. L'absence de complications sur le plan nutritionnel constitue également un avantage. La technique chirurgicale pratiquée sous cœlioscopie est relativement simple et évite les inconvénients des techniques restrictives ou malabsorbatives. **La principale contrainte reste le coût financier ; aucune prise en charge n'est en effet prévue.**

Par conséquent, la stimulation électrique intra-gastrique se pose en alternative aux autres méthodes chirurgicales de traitement de l'obésité morbide. Cependant, on peut se demander quelle est la réduction pondérale attendue. A ce jour, un seul essai réalisé en 2006 sur 121 patients obèses a montré **une perte de poids de 20 % à un an et 25 % après 2 ans** (186). Une question se pose alors : la perte de poids suite à cette technique est-elle durable dans le temps ? On peut penser que la technique devra être réalisée sur du long terme, constituant une limite à cette pratique. Tous les paramètres de stimulation ne sont pas encore connus et nécessitent de plus amples investigations avant de pouvoir proposer cette thérapie à l'ensemble des patients obèses.

Partie V : Vers une Education Thérapeutique du Patient obèse en officine

1. Education thérapeutique

L'histoire de l'éducation thérapeutique du patient (ETP) est encore récente car elle débute au cours des années 1970, aux Etats Unis auprès de patients diabétiques (187). L'ETP apparait en France en 1998 (188).

1.1. Historique de la mise en place : cadre politique et législatif

Durant ces dernières années, une volonté politique a permis la mise en place l'ETP. En effet, on observe un contexte favorable.

La première publication parue en 2001, évoquant l'éducation thérapeutique du patient est le Plan National d'Éducation à la Santé (189). Ce plan met l'ETP en avant dans la prise en charge du patient. L'année suivante, la loi relative aux droits du malade et à la qualité du système de santé, inclut l'ETP dans la démarche de soins adaptée aux besoins du patient (190). La loi du 9 août 2004 affirme le rôle de l'Etat en matière de santé publique et fixe des plans nationaux en faveur du développement de l'ETP (191).

En 2007, la HAS publie des recommandations renforçant l'ETP. Les principes de la démarche et les étapes du programme sont ainsi définis. Un premier guide méthodologique apparait donc (192). **Puis la loi portant sur la réforme de l'hôpital relative aux patients, à la santé et aux territoires (HPST) fixe un cadre législatif.** L'ETP alors inscrite dans le code de santé publique est maintenant vivement encouragée.

En 2012, le lancement de l'ETP au sein des officines est officialisé par la convention nationale des pharmaciens titulaires (193). **C'est une évolution dans le métier de pharmacien.** Cette reconnaissance se traduit par la mise en place de missions d'accompagnement des patients sous anticoagulants oraux au travers d'entretiens rémunérés.

1.2. Définition

D'après l'OMS, l'éducation thérapeutique du patient a pour but d'aider « les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie » (188). **Les personnes concernées sont les patients atteints d'une pathologie chronique** (diabète, asthme, hypertension artérielle). La HAS précise que l'éducation thérapeutique s'adresse à toute personne « quel que soit son âge, le type, le stade et l'évolution de sa maladie [et] aux proches du patient » (194). Dans tous les cas, le patient est libre de refuser l'éducation thérapeutique.

L'ETP recouvre trois niveaux d'activités (195) qui forment une unité. Il s'agit tout d'abord de l'éducation pour la santé du patient, qui concerne la vie du patient dans sa globalité. Les habitudes et modes de vie du patient sont envisagés. L'éducation du patient à sa maladie, incluse dans l'éducation pour la santé du patient s'intéresse à l'impact de la pathologie sur le quotidien du malade. L'objectif est de réduire le risque de survenue des complications. Au centre, un niveau plus spécifique se penche sur l'éducation thérapeutique du patient en abordant ses traitements et la formation. L'ETP tend à aider les patients à comprendre leur maladie, ses causes et ses conséquences. Il s'agit de développer un comportement leur permettant de vivre avec leur pathologie de manière optimale.

Le travail du professionnel de santé consiste à amener le patient à envisager des changements dans son mode de vie. L'élément essentiel de l'éducation thérapeutique est donc l'implication du patient. C'est un transfert des savoirs du soignant vers le malade afin de l'aider à maintenir une certaine qualité de vie avec une pathologie chronique. Selon le rapport de Christian Saout (196), l'éducation thérapeutique passe en effet par l'appropriation de savoirs afin que le malade devienne autonome. **L'ETP a par conséquent pour objectif de rendre le patient acteur de sa pathologie.** Ainsi, la participation mutuelle du soignant et du patient s'avère fondamentale.

L'éducation thérapeutique fait partie intégrante de la prise en charge du patient. C'est un **processus centré sur l'individu et qui a pour objectif l'autonomie du patient.**

1.3. Finalités

L'éducation du patient est un processus par étapes. **La finalité est l'acquisition et le maintien de compétences** afin de permettre au patient de gérer sa maladie et son traitement au mieux.

1.3.1. Compétences d'auto-soins

Les recommandations sur l'éducation thérapeutique spécifient un premier registre de compétences avec le domaine d'auto-soins.

Selon la HAS, les compétences d'auto soins sont des actions que « le patient prend avec l'intention de modifier l'effet de la maladie sur sa santé, et qui consistent à :

- soulager les symptômes, prendre en compte les résultats d'une auto surveillance, d'une auto mesure ;
- adapter des doses de médicaments, initier un auto traitement ;
- réaliser des gestes techniques et des soins ;
- mettre en œuvre des modifications de mode de vie (équilibre diététique, programme d'activité physique, etc.) ;
- prévenir des complications évitables ;
- faire face aux problèmes occasionnés par la maladie ;

et impliquer son entourage dans la gestion de la maladie, des traitements et des répercussions qui en découlent » (192).

Avec ces compétences, le patient peut ainsi faire face aux problèmes quotidiens liés à son traitement. Le malade est alors capable d'effectuer des gestes comme une injection d'insuline, l'utilisation d'une chambre d'inhalation. L'ETP vise à aider à reconnaître les effets indésirables et à agir en conséquence. Le patient gère donc lui même sa pathologie.

Certaines décisions d'auto soins sont dites « compétences de sécurité et visent à sauvegarder la vie du patient » (192). De ce fait, elles doivent être acquises en premier.

1.3.2. Compétences d'adaptation

L'OMS définit les compétences d'adaptation comme « des compétences personnelles et interpersonnelles, cognitives et physiques qui permettent à des individus de maîtriser et de diriger leur existence, et d'acquérir la capacité à vivre dans leur environnement et à modifier celui-ci. » (197). Il s'agit d'acquisitions liées à l'acceptation de la maladie par le patient. Ce sont donc des compétences à dominante psycho sociale. Ainsi, l'ETP s'appuie sur le vécu et les expériences antérieures du patient.

Les objectifs des compétences d'adaptation sont :

- « se connaître soi-même, avoir confiance en soi ;
- savoir gérer ses émotions et maîtriser son stress ;
- développer un raisonnement créatif et une réflexion critique ;
- développer des compétences en matière de communication et de relations interpersonnelles ;
- prendre des décisions et résoudre un problème ;
- se fixer des buts à atteindre et faire des choix ;
- s'observer, s'évaluer et se renforcer » (192).

Le professionnel de santé s'intéresse davantage à l'aptitude du patient à exprimer ses émotions et à gérer les répercussions de la maladie. Exprimer ses difficultés liées à la maladie, développer une réflexion critique ou même envisager un projet sont des exemples de compétences d'adaptation.

1.3.3. Cas du patient obèse

Les compétences visées pour la personne obèse sont **surtout des compétences d'adaptation à la maladie**. Les publications sont peu nombreuses en ce qui concerne l'éducation thérapeutique pour les patients obèses. En se basant sur des travaux scientifiques (198), des propositions pour mieux expliciter ces compétences peuvent être émises (**TABLEAU XVII**).

TABLEAU XVII. Compétences à atteindre lors d'un ETP du patient obèse (198)

Compétences	Application chez un patient obèse
Comprendre	<p>Connaitre son IMC et les mécanismes physiopathologiques de l'évolution pondérale</p> <p>Connaître les complications de l'obésité et les répercussions sociales</p>
Mesurer	Se peser régulièrement
S'observer	<p>Evaluer son alimentation en quantité et en qualité</p> <p>Ajuster ses repas pour les équilibrer</p>
S'évaluer	Identifier les situations à risques (tentations lors des courses, temps pour cuisiner, budget, repas festifs)
Décider et résoudre un problème	Aménager un mode de vie favorable (mettre en place une activité physique adaptée)
Développer des compétences en matière de communication	<p>Exprimer ses besoins</p> <p>Verbaliser les émotions, ses attentes</p>
Développer un raisonnement	Etablir le(s) lien(s) entre la pathologie et son histoire de vie
Se renforcer	<p>Solliciter l'aide</p> <p>Associer son entourage aux modifications (hygiène de vie)</p>
Se fixer des buts à atteindre	Se fixer un projet réalisable et le mettre en œuvre

2. Pharmacien : une place de choix

Une des caractéristiques de l'ETP est d'être multidisciplinaire, de par ses approches de soins et de sciences humaines. Elle est également multi professionnelle car réalisée par divers professionnels de soins formés en contact les uns avec les autres. Un travail en réseau est ici nécessaire et dont la place du pharmacien est importante.

Plusieurs articles de loi définissent le rôle du pharmacien. Selon le Code de la Santé publique, le pharmacien « doit contribuer à l'information et à l'éducation du public en matière sanitaire et sociale » (199). De nouvelles missions lui sont attribuées dans l'article 38 de la loi HPST (200). Le pharmacien d'officine peut effectivement « participer à l'éducation thérapeutique et aux actions d'accompagnement de patients ». Des compétences sont requises pour entreprendre un entretien thérapeutique. Le professionnel de santé doit ainsi justifier d'une formation de 40 heures minimum, ou d'une expérience d'au moins deux ans.

Le pharmacien devient un véritable maillon dans cette chaîne de soins. Il possède une place unique pour intervenir dans l'éducation du patient. L'accessibilité et la proximité sont effectivement des atouts. Le pharmacien est ainsi un interlocuteur privilégié de par son contact régulier avec le patient et son entourage. Cette disponibilité permet de répondre aux questions du malade comme par exemple, l'adaptation de la prise des traitements. Spécialiste du médicament, le pharmacien joue un rôle dans l'optimisation des thérapeutiques en prenant en compte les particularités de chacun et en aidant à une meilleure connaissance de la pathologie.

3. Education Thérapeutique à l'officine

3.1. Différentes étapes

D'après JF d'Ivernois et R Gagnayre, l'éducation thérapeutique s'articule selon quatre axes (201). En effet, le diagnostic éducatif, le contrat d'éducation, la mise en place de l'apprentissage et l'évaluation structurent l'ETP.

3.1.1. Diagnostic éducatif

Le premier volet de l'ETP répond à l'interrogation suivante : **où en est le patient ?** Le diagnostic éducatif doit recueillir des informations relatives au patient. Il convient de s'intéresser plus particulièrement sur ce que le patient sait, son vécu de sa maladie et l'aider à faire des liens entre eux. Le diagnostic éducatif permet au professionnel de santé de mieux connaître le patient en le situant davantage dans son quotidien. Ce n'est en aucun cas un interrogatoire ; la participation du patient est essentielle. **Seules des questions ouvertes rendent possible le dialogue.** Cette technique de questionnement permet effectivement de solliciter le point de vue du patient et de faire appel à sa réflexion. Le questionnement est donc constitué de cinq étapes (202).

- Qu'est-ce qu'il / elle a ? Cette étape fait le point avec le patient sur sa maladie (état de santé, évolution, incidence au quotidien).
- Qui est-il / elle ? Le professionnel de santé cherche à savoir les sentiments et les motivations du patient par rapport à sa pathologie.
- Qu'est-ce qu'il / elle sait ? L'objectif est de cerner les connaissances et les représentations du patient sur sa pathologie.
- Qu'est-ce qu'il / elle fait ? Cette question s'intéresse à l'environnement du patient (hygiène de vie, loisirs, entourage...).
- Qu'est-ce qu'il / elle souhaite ? Il s'agit d'explorer les projets du patient à court terme.

J'ai alors élaboré le **TABLEAU XVIII.** qui propose des questions relatives à une personne en surcharge pondérale, pour un diagnostic éducatif.

TABLEAU XVIII. Proposition d'un questionnaire pour un ETP du patient obèse

Séquences du diagnostic éducatif	Dimension	Questions ouvertes
Qu'a-t-il ?	Bioclinique	<p>Racontez-moi l'histoire de votre poids (Avez-vous déjà suivi d'autres régimes ?)</p> <p>En ce moment quel est votre problème de santé ?</p> <p>Quels médicaments prenez-vous ?</p> <p>Avez-vous des pathologies associées ?</p>
Que fait-il ?	Socio-professionnelle	<p>Parlez-moi de votre quotidien</p> <p>Que faites-vous dans la vie et pendant votre temps de libre ?</p> <p>Comment qualifieriez-vous votre état physique ?</p>
Qui est-il ?	Psychoaffectif	<p>Quels sont les problèmes liés à l'obésité rencontrés dans votre quotidien ?</p>
Que sait-il ?	Cognitive	<p>Comment se passent vos repas (Goûtez-vous les plats ? Quelle est la fréquence des repas ? En quelle quantité ? Vous resservez-vous à table ? Mangez-vous debout, devant la télévision ?) ?</p> <p>Qui réalise les achats alimentaires ? (Où ? Quand ? Avec qui ?)</p> <p>Avez-vous faim : en vous mettant à table ? En sortant de table ? Entre les repas ?</p> <p>A votre avis, votre alimentation a-t-elle un lien avec votre excès de poids ?</p>

Que souhaite-il ?	Motivationnelle	Pourquoi souhaitez-vous perdre du poids ? Quels sont vos projets ? Quelles sont les moyens que vous pourriez mettre en place pour améliorer votre état de santé ?
-------------------	-----------------	---

Le diagnostic éducatif est véritablement un temps d'expression pour apprendre à se connaître. Chaque donnée n'est pas fixe dans le temps. Le diagnostic est donc évolutif. Le professionnel de santé doit toujours être à la recherche d'élément nouveau. A la fin du recueil d'informations, il est nécessaire, en reformulant, de faire la synthèse de ce qui a été dit.

3.1.2. Contrat d'éducation

A l'issue du diagnostic, le patient et le professionnel de santé définissent ensemble un programme avec des objectifs et des priorités d'apprentissage en respectant le rythme individuel. Le contrat d'éducation définit les compétences à acquérir. C'est un programme personnalisé et progressif. Le professionnel de santé et le patient s'accordent sur les objectifs éducatifs. Selon la méthode anglo-saxonne S.M.A.R.T., ils doivent être fixés afin de favoriser le changement et la réussite à long terme. Les objectifs sont définis ainsi :

- Spécifiques : l'objectif est précis et sans équivoque ;
- Mesurable : l'objectif est quantifiable par des indicateurs ;
- Atteignable : l'objectif doit être compréhensible et réalisable ;
- Réaliste : l'objectif prend en compte les moyens, les compétences disponibles et le contexte ;
- Temporel : l'objectif est défini dans le temps.

Les objectifs pédagogiques répondent aux interrogations suivantes : **que doit savoir et savoir faire le patient ? Quels comportements doit-il acquérir ?** Cela fait donc intervenir les compétences et les capacités du patient. Le contrat amène le patient à un compromis entre ses attentes, les contraintes et les possibilités thérapeutiques.

C'est le point de départ d'**une relation de partenariat puisqu'il s'agit véritablement d'une entente entre patient et professionnel de santé fixant les objectifs** que doit atteindre le patient au terme de son éducation thérapeutique.

3.1.3. Mise en œuvre de l'éducation thérapeutique

Cette étape correspond aux activités organisées et variées mises en place pour atteindre les objectifs. Un entretien d'éducation thérapeutique se compose de deux volets : un temps de préparation et la séance d'ETP. Pour organiser la séance, l'intervenant relit le diagnostic éducatif. Il sélectionne le(s) contenu(s) de l'entretien et la technique participative. Ce peut être sous forme d'étude de cas, de mise en situation ou de carnet alimentaire (203). Il faut choisir des outils pédagogiques adaptés au patient et aux objectifs fixés. Il en existe une grande variété comme un jeu de carte, un classeur imagier, une vidéo ou des médicaments. Le support photos-aliments élaboré pour l'étude SU.VI.MAX permet une estimation des quantités des portions alimentaires (204). La séance en elle-même débute par la présentation de la méthode choisie, les objectifs attendus et son déroulement. La durée de la consultation est également définie. Il est recommandé de remettre au patient les documents relatifs au contenu de la séance.

3.1.4. Evaluation des compétences acquises

Cette étape d'évaluation fait partie du déroulement du programme éducatif. Le professionnel de santé et le patient la prévoient donc dès le début. Elle est réalisée en fin de chaque séance ou à chaque instant du programme si le patient la demande. Le dernier volet d'une ETP soulève la question : **qu'y a-t-il de changé chez le patient ?** L'évaluation mesure d'une part, les effets de l'éducation thérapeutique et d'autre part, l'avancée du patient dans l'apprentissage. Différents moyens d'évaluation existent. Les intervenants peuvent utiliser un questionnaire de connaissances, des cartes de stratégie de résolution de problème (cartes de Barrows) ou des grilles d'attitudes et gestuelles. Par exemple, l'outil d'évaluation sous forme d'échelle (**FIGURE 14**) permet au patient de s'apercevoir des progrès réalisés.

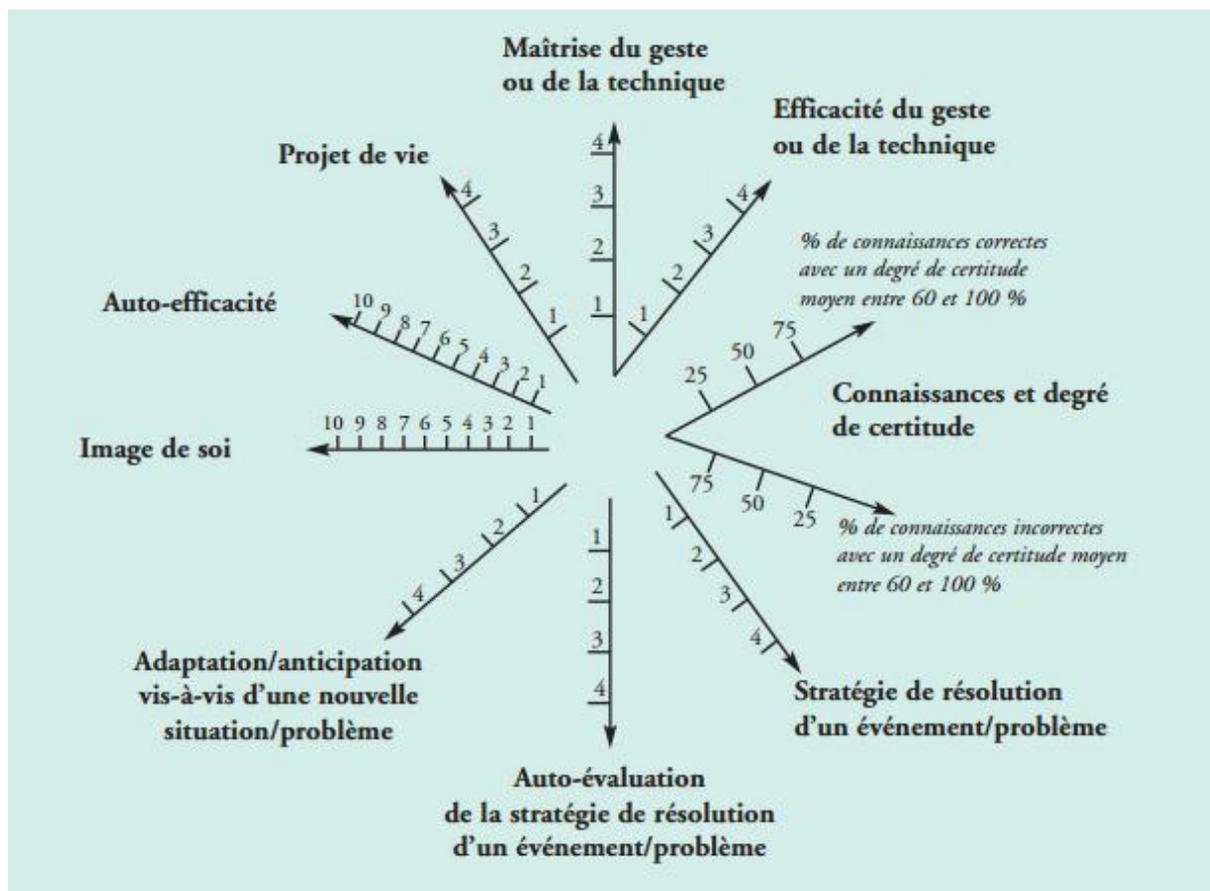


FIGURE 14. Outil d'évaluation en échelle pour un ETP du patient obèse (205)

D'après les recommandations de la HAS, cette étape a pour objectifs de refléter les transformations intervenues chez le patient et d'actualiser le diagnostic éducatif pour lui offrir ensuite une nouvelle éducation plus adaptée (203). L'évaluation porte sur plusieurs dimensions. Dans un premier temps, il s'agit d'apprécier le patient avec des indicateurs cliniques, biologiques, comportementaux, psychologiques et de qualité de vie (204). Il faut, dans un second temps, faire le point sur le déroulement du programme (contenu, rythmes des activités d'éducation et outils employés). Pour une séance d'ETP du patient obèse, je vous propose certains outils d'évaluations ci-dessous (**TABLEAU XIX.**).

TABLEAU XIX. Proposition d'outils d'évaluation pour un ETP du patient obèse

Compétences chez un patient obèse	Outils d'évaluation
Comprendre	Questionnaire vrai/faux sur la physiopathologie de l'évolution pondérale
Mesurer	Observation du geste d'une mesure pondérale, à l'aide d'une grille d'observation
Décider et résoudre un problème	A partir d'une question d'appel : capacité d'anticipation et de proposition de stratégie lors d'une situation à risques
Se renforcer (image de soi)	Echelle de 1 à 10 du regard des autres par le patient
Se fixer des buts à atteindre	A partir du récit du patient à propos de la formulation d'un projet

L'évaluation a un rôle important dans le déroulement de l'ETP. **Elle permet en effet de valoriser les efforts du patient.** Cette étape met aussi en évidence les points prioritaires et les compétences à renforcer pour adapter le programme éducatif. **Il s'agit véritablement d'évaluer pour s'améliorer et progresser.**

3.2. Outils du pharmacien

3.2.1. Définition du complément alimentaire

La Directive 2002/46/CE fixe un cadre réglementaire aux compléments alimentaires en les définissant comme des « denrées alimentaires dont le but est de compléter le régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique seuls ou combinés, commercialisés

sous forme de doses » (206). Ce texte de loi transposé en droit français par le Décret n°2006-352 du 20 mars 2006 leur confère alors un véritable statut dans notre pays.

A la différence du médicament, les compléments alimentaires ne nécessitent pas d'Autorisation de Mise sur le Marché. Seules les données concernant la présence et la non-toxicité des substances actives pour la santé humaine sont requises avant la commercialisation du complément alimentaire. Par ailleurs, un complément alimentaire détient des effets contribuant au maintien des fonctions normales du corps. Contrairement au médicament qui possède des « propriétés curatives ou préventives à l'égard de maladies humaines » d'après l'article L. 5111-1 du Code de la santé publique, les compléments alimentaires ne présentent donc aucune fonction thérapeutique. Des limites maximales et minimales pour chaque vitamine et minéral ajoutés aux compléments sont de même dictées par cette directive.

L'Union européenne impose des règles pour contribuer à garantir que les compléments alimentaires soient sans danger (207). Ainsi des règles d'étiquetage et de publicité sont établies (208). L'étiquette (**FIGURE 15.**) doit comporter certaines des mentions comme :

- la dénomination « complément alimentaire » ;
- le nom des catégories de nutriments ou substances caractérisant le produit ;
- la portion journalière en pourcentage de l'apport journalier recommandé (AJR) pour une dose quotidienne ;
- un avertissement indiquant qu'il est déconseillé de dépasser la dose journalière indiquée
- la date de péremption et des informations sur les conditions de conservation ;
- une déclaration visant à éviter que les compléments alimentaires ne soient utilisés comme substituts d'un régime alimentaire varié ;
- la mention indiquant que les produits doivent être tenus hors de la portée des jeunes enfants ;
- la présence de substances pouvant provoquer des allergies.

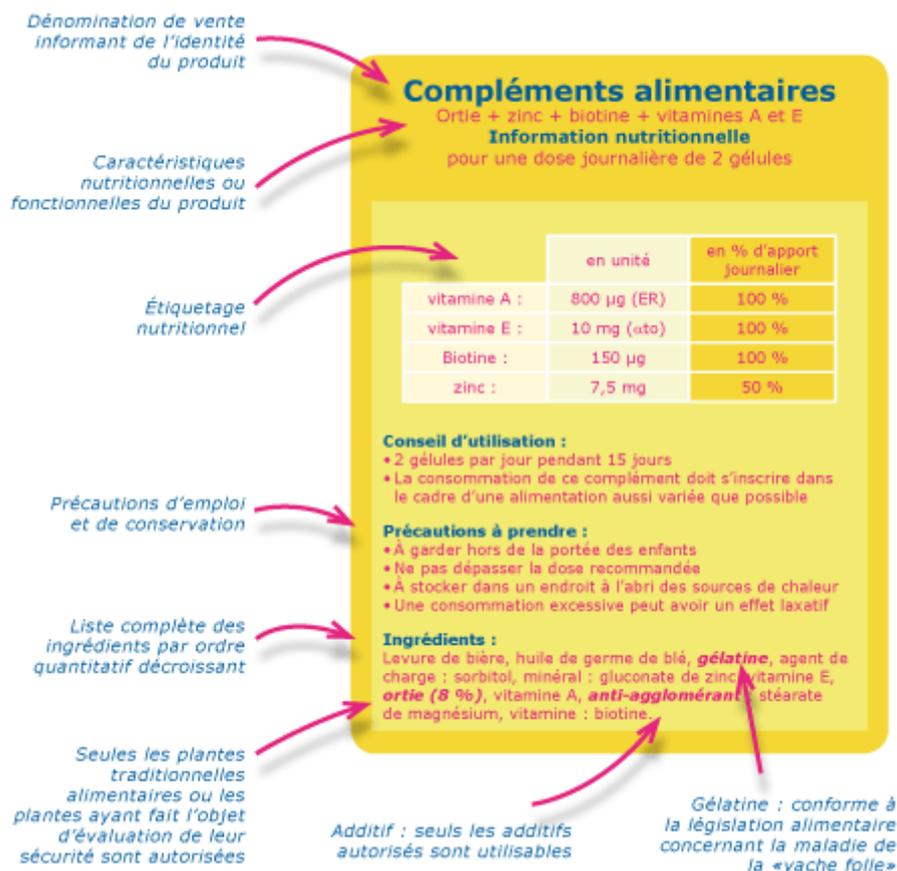


FIGURE 15. Savoir lire les étiquettes des compléments alimentaires (208)

Les allégations de santé, démontrées par le fabricant doivent également être conformes au règlement n° 1924/2006 (209). Le Parlement européen et son Conseil ont donc autorisé une liste de 222 allégations (210). Ainsi, **dans le cadre de l'obésité, les allégations telles que « contribue à la perte de poids » ou « pour contrôle du poids » peuvent être portées sur l'emballage.**

3.2.2. Compléments alimentaires minceur

Les compléments alimentaires proposés en officine se présentent comme des gélules, des pastilles, des comprimés ainsi que des sachets de poudre, des ampoules de liquide.

3.2.2.1. Brûleurs

Les expressions « brûle-graisse » ou « brûleur de calories » souvent employées font référence à un effet lipolytique. Cette appellation caractérise généralement **les plantes à caféine ou à synéphrine**.

Les sources de caféine le plus souvent employées dans les compléments sont les graines de guarana (*Paullinia cupana*), les feuilles de maté (*Ilex paraguariensis*), les graines de café vert (*Coffea arabica*), et les feuilles de thé vert (*Camelia sinensis*). **La caféine est à l'origine d'une augmentation de la thermogénèse et de la lipolyse** à la suite d'une modulation de la libération des catécholamines (211). Certaines précautions liées au mécanisme d'action sont à prendre. En effet, la caféine qui est un alcaloïde bloque les récepteurs A1 de l'adénosine ; ce qui stimule le cœur et le système nerveux. Les effets sont donc une augmentation de la vigilance et de l'éveil et une accélération du rythme cardiaque. Ainsi, un complément alimentaire riche en caféine est contre indiqué chez un patient arythmique. Il sera conseillé de le prendre le matin pour limiter les risques de troubles du sommeil. De même, la caféine passant la barrière placentaire et se retrouvant dans le lait maternel, est déconseillée chez la femme enceinte ou allaitante (212). Cette molécule, inscrite sur la liste des substances dopantes est interdite pour la pratique sportive. Le métabolisme hépatique de la caféine passe par l'iso-enzyme CYP1A2 du cytochrome P450. Le pharmacien doit en effet être vigilant quant aux interactions médicamenteuses. Ainsi la fluvoxamine, les contraceptifs oraux, les antibiotiques de la famille des fluoroquinolones influent sur le métabolisme hépatique de la caféine par inhibition enzymatique (213).

L'effet amincissant du fruit de l'oranger amer (*Citrus aurantium*) est lié à sa teneur en p-synéphrine (para-synéphrine), agoniste alpha adrénergique. Les effets sont proches de ceux de l'éphédrine qui a été interdite en décembre 2003. Le principal risque réside dans sa toxicité cardiaque. De ce fait, les compléments alimentaires à base d'oranger amer sont déconseillés en association avec des les traitements décongestionnants utilisés en cas de rhume, avec des substances ayant un effet cardiovasculaire. Depuis la directive de l'ANSM de 2012 interdisant certaines plantes à visée amaigrissante (214), **la vigilance du pharmacien est d'autant plus importante quant à la teneur en synéphrine qui ne doit pas dépasser 20 mg/jour. L'orange amère est par ailleurs inhibitrice du cytochrome P450 3A4**, à l'origine d'un risque accru de surdosage médicamenteux (215). L'association de cette drogue avec des

antidépresseurs IMAO est contre-indiquée en raison de l'augmentation des concentrations de synéphrine. Il faut savoir que l'oranger amer est photosensibilisant car il contient des furanocoumarines. Début 2014, l'ANSES évoque les risques relatifs liés à la présence dans les compléments alimentaires de p-synéphrine (216). En effet, les effets cardiovasculaires de cet alcaloïde seul sont exacerbés lors d'administration concomitante de caféine. Ainsi, il faut éviter d'utiliser des compléments alimentaires présentant cette association ou d'associer la p-synéphrine avec toute substance possédant des effets cardiovasculaires similaires à ceux de la caféine. De plus, compte tenu des recommandations de pratique régulière d'exercice physique, certaines personnes obèses sont susceptibles d'allier la consommation de ces compléments alimentaires avec du sport. Or la p-synéphrine modifie la tolérance tensionnelle à l'effort et augmente donc le risque cardiovasculaire. Par conséquent, il est déconseillé d'associer ces compléments alimentaires avec une activité physique lors d'obésité puisque ce sont des populations à risque accru d'effets cardio-vasculaires.

3.2.2.2. Drainants

Les compléments alimentaires drainants agissent sur la diurèse. Trois grandes catégories de drogues composent ces diurétiques. Il est préférable de conseiller la forme tisane afin de faire boire suffisamment. La prise vespérale est à éviter pour réduire les réveils nocturnes.

Les plantes riches en caféine, citées précédemment, ont une action diurétique. En se fixant sur les récepteurs A1 de l'adénosine, la caféine accroît la diurèse par diminution de la résorption tubulaire du sodium (217).

Les plantes à forte teneur en sel de potassium couramment employée dans des compléments alimentaires amincissants sont les feuilles et sommités fleuries de l'orthosiphon (*Orthosiphon stamineus*), les racines et feuilles du pissenlit (*Taraxacum officinale*) et les graines et feuilles du frêne (*Fraxinus excelsior*). Le cation potassique, très présent au niveau intracellulaire, joue un rôle majeur dans l'osmolalité de notre organisme. Ainsi, un apport enrichi en potassium augmente sa concentration dans le milieu extra cellulaire, obligeant les cellules rénales à sécréter du potassium afin de favoriser l'élimination de ces ions. **Les draineurs ne favorisent pas la perte de poids** mais facilitent l'élimination des déchets issus du métabolisme. Ils apportent donc une sensation de mieux-être et s'opposent aussi à la rétention d'eau. Les plantes utilisées comme draineurs sont contre-indiquées en cas

d'insuffisance cardiaque ou rénale ou chez personnes présentant une hypertension artérielle. Le professionnel de santé ne doit pas associer ce type de complément alimentaire avec des médicaments augmentant la kaliémie.

Les flavonoïdes présentent plusieurs vertus comme leur activité anti-oxydante, leurs effets protecteurs des vaisseaux sanguins, leur action fluidifiante sur le sang et anti-inflammatoire (218). De nouvelles allégations sur la perte de poids ont vu le jour. L'activité anti-obésité des flavonoïdes qui ont une structure polyphénolique trouve son origine dans la flore intestinale de l'homme. Le métabolisme des polyphénols par le microbiote passe, en effet, par la coupure de leurs liaisons glycosidiques générant des oligosaccharides nécessaires à la survie de la flore intestinale (219). Or la population de *Firmicutes*, bactéries très présentes chez les personnes obèses, ne métabolisent pas les polyphénols. De plus, les *Bacteroides* présentent l'avantage d'être moins réprimés que les *Firmicutes* par des propriétés antimicrobiennes des composés phénoliques. **L'apport de polyphénols accroît par conséquent la proportion de Bactéroïdetes dans le microbiote, luttant ainsi contre l'obésité.** Les compléments alimentaires riches en flavonoides les plus rencontrés sont le calice de l'hibiscus (*Hibiscus sabdariffa*), la plante entière de piloselle (*Hieracium pilosella*), le pédoncule du griottier (*Prunus cerasus* ou *Prunus avium*) et les sommités fleuries de la reine des prés (*Filipendula ulmaria*). En raison de la présence de dérivés salicylés dans cette plante, l'utilisation de la reine des prés avec médicaments à base d'anti-inflammatoires non stéroïdiens ou de salicylates n'est pas recommandée. L'usage des flavonoïdes est à éviter chez les femmes enceintes et allaitantes et pour les personnes prenant des traitements anticoagulants.

3.2.2.3. Satiétants

Plus connus sous le terme de « coupe-faim », **ces compléments alimentaires riches en fibres alimentaires vont augmenter mécaniquement la sensation de satiété.** Il s'agit de polysaccharides solubles dans l'eau et non digestibles (220). Les fibres vont absorber l'eau et former des solutions visqueuses ou des gels. Le volume du bol alimentaire est alors augmenté, procurant une impression satiétogène. Ces compléments alimentaires sont avalés trente minutes avant chaque repas avec une quantité suffisante de liquide pour atteindre l'estomac et éviter ainsi le risque d'une suffocation par gonflement dans l'œsophage. Le principal effet indésirable réside dans la production de ballonnements. Il faut être vigilant quant aux

interactions médicamenteuses liées à leur mécanisme qui limite l'absorption des principes actifs. Il est recommandé de les prendre à distance des autres traitements. De même il ne faut pas les associer à des médicaments avec une marge thérapeutique étroite.

Les plantes rencontrées dans les compléments alimentaires amincissants sont par exemple la graine de phaséolus (*Phaseolus vulgaris*), la pectine de pomme (*Malus spp.*), le cladode du nopal (*Opuntia ficus indica* ou Figuier de Barbarie), la gomme guar obtenue à partir de la graine de *Cyamopsis tetragonolobus*, la gomme de caroube issue des graines de *Ceratonia siliqua* ou le thalle du fucus (*Fucus vesiculosus*). Le fucus est déconseillé chez la femme enceinte, allaitante et chez les personnes atteintes d'une pathologie thyroïdienne du fait de la présence d'iode. Le tubercule du konjac (*Amorphophallus konjac*) est aussi employé comme satiétant. En effet, à l'officine, la spécialité XLS Réducteur d'appétit, du laboratoire Oméga Pharma, contient un complexe (nommé Redusure®) riche en fibres de konjac. En absorbant l'eau, le complexe va gonfler ; ce qui forme un gel visqueux non digéré à l'origine de la sensation de satiété. Le second produit de ce laboratoire propose un complexe de Litramine® à base de feuilles de nopal. Le nom de la spécialité XLS Capteur de graisses laisse imaginer une action sur l'absorption des calories issues des graisses alimentaires. Or, la plante qui le compose est riche en fibres (surtout en pectines et mucilages) entraînant un effet satiétogène. De plus, les fibres limitent l'absorption par l'organisme du glucose, d'où les effets hypoglycémiantes (221). La posologie inscrite est de prendre les comprimés avec de l'eau après chaque repas ; ce qui ne permet pas formation d'un gel. D'une part, l'efficacité de cette formule ne peut pas être garantie. Et d'autre part, il faut être vigilant quant à l'activité hypoglycémiante de ce produit. Par conséquent, le pharmacien doit être prudent et ne pas conseiller ce complément alimentaire.

L'ANSM a décidé d'interdire l'utilisation de deux autres drogues satiétantes dans les préparations magistrales (214). Des cas d'hépatites, de rhabdomyolyses et de convulsions ont été signalés après ingestion d'écorce de fruit de *Garcinia cambogia*. Cette plante contient de **l'acide hydroxycitrique qui inhibe l'ATP citrate lyase, enzyme responsable de la lipogénèse** à partir des sucres. Cette décision ne concerne pas les compléments alimentaires. *Hoodia gordonii*, dont la molécule active, p57AS3 qui est un glycoside stéroïdien envoyant un signal de satiété à l'hypothalamus, est interdite comme complément alimentaire.

3.2.2.4. Inhibiteurs des enzymes de la digestion

Ces compléments alimentaires exercent surtout une activité inhibitrice sur les amylases. Ces enzymes vont hydrolyser l'amidon présent dans l'alimentation. Elles clivent les liaisons glycosidiques ; générant glucose, dextrine et maltose. Ainsi, l'inhibition de ces enzymes empêche les hydrates de carbone d'être digérés et sont donc éliminés dans les selles. Les inhibiteurs des amylases ont déjà montré leur utilité en thérapeutique comme antidiabétique orale. Indiqués dans le traitement du diabète non insulino-dépendant, l'acarbose (Glucor®) et le miglitol (Diastabol®) qui sont des substances inhibitrices des alpha-glucosidases, vont retarder et limiter l'absorption du glucose. Il en résulte alors une réduction de l'hyperglycémie post-prandiale.

Dans les complémentaires alimentaires, on trouve essentiellement l'Ascophyllum (*Ascophyllum nodosum*), qui est une algue contre indiquée en cas de problèmes thyroïdiens et la gousse de Haricot (*Phaseolus vulgaris*) qui contient une protéine appelée la phaséolamine. Cette molécule bloque l'action des amylases. Alors que la FDA a suspendu la vente de ces inhibiteurs enzymatiques pour inefficacité, on trouve, en officine, une spécialité du nom de XLS Médical Bloqueur de glucides. Ce produit propose effectivement l'action de la phaséolamine. Les glucides complexes alors non digérés ne peuvent pas être stockés dans le corps puis ils sont éliminés.

Le rôle du pharmacien est d'accompagner le patient dans son régime au travers des différents compléments alimentaires. Ceux-ci doivent être adaptés aux patients (attention en cas de déficiences thyroïdiennes, d'insuffisance rénale et de troubles tensionnels). Le professionnel de santé doit aussi être vigilant quant aux allégations du fabricant et s'assurer de l'innocuité des compléments alimentaires.

3.3. Proposition d'un dépliant destiné aux patients obèses

Le pharmacien d'officine est un professionnel de santé de proximité dont l'action repose sur le suivi du patient mais aussi la prévention et l'éducation des personnes. L'accès étant facile, la pharmacie d'officine est une porte d'entrée naturelle et proche dans le parcours de soins.

C'est pourquoi, **le pharmacien tient un rôle important dans la valorisation et la diffusion des messages de santé.**

Afin d'accompagner le patient obèse dans sa recherche d'informations pour perdre du poids, nous avons imaginé un dépliant qui pourrait être diffusé en officine, dans le but d'aider les patients à se prendre eux-mêmes en charge (**FIGURES 16, 17 et 18.**). Même si les fiches-conseils déjà existantes et élaborées par le Cespharm ou l'Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé (INPES) sont bien construites, elles restent trop générales. Nous avons essayé de proposer aux patients obèses un document personnalisé qui leur donne les moyens pour perdre du poids.

La première étape est la recherche d'un **titre évocateur**. Ainsi, le choix des mots est important. Le terme de solutions permet d'attirer et de retenir l'attention du patient. De même, l'emploi de l'impératif permet d'**impliquer le patient pour le rendre acteur** de sa prise en charge.

L'objectif de la première page (**FIGURE 16.**) est de **resituer la pathologie**. C'est pourquoi, on retrouve en première ligne, la définition de l'obésité selon l'OMS. Cette maladie entraîne des effets néfastes sur la santé. Par conséquent, il est important d'informer les patients quant aux complications de l'obésité. De plus, l'IMC permet de caractériser la corpulence et d'évaluer les risques pour la santé. Il s'agit d'un indice simple et accessible à tous. L'image en arrière plan est symbolique. L'assiette est remplacée par un pèse-personne. Une balance est le moyen utile pour calculer son poids. Le message transmis est bien évidemment « La santé vient en mangeant » du guide de 2002 de l'INPES.

Problèmes de poids : trouvez vos solutions, votre pharmacien peut vous aider !

L'obésité est une « accumulation anormale ou excessive de graisse qui présente un risque pour la santé » (définition de l'OMS).

L'Indice de Masse Corporelle (IMC) permet d'estimer l'obésité. Sa mesure correspond au calcul suivant :

$$\text{IMC} = \text{Poids (kg)} / \text{Taille}^2 \text{ (m)}$$

L'obésité est une maladie qui entraîne des complications médicales comme :

- maladies cardiovasculaires, - diabète de type 2,
- troubles ostéo-articulaires, - troubles respiratoires.

Etat	IMC (kg/m ²)	Risque de problèmes de santé liés au poids
Normal	18,5 à 24,9	Bas
Surpoids	25 à 29,9	Modéré
Obésité	à partir de 30	Elevé

FIGURE 16. Première page du dépliant destiné aux patients obèses

Les pages 2 et 3 (FIGURE 17.) emploient un schéma pour expliquer la synergie d'action entre les solutions proposées. Il ne s'agit pas d'en appliquer une seule mais bien de les

associer. C'est donc cet ensemble qui permet une réussite de réduction pondérale. Le titre reprend donc ces notions. Chaque quartier expose une des prises en charge. Le premier quart aborde les apports énergétiques amenés par l'alimentation. L'idée clé est que le patient doit soigner son assiette. Le second quart suggère les différents moyens d'augmenter les dépenses énergétiques. Enfin, l'importance du rôle du pharmacien d'officine est évoquée dans la moitié inférieure.



FIGURE 17. Seconde et troisième pages du dépliant destiné aux patients obèses

La quatrième page du dépliant offre une synthèse des solutions (**FIGURE 18.**). L'intitulé s'appuie sur les « règles d'or » qui sont tout un symbole. La balance représente cet équilibre requis pour harmoniser son régime alimentaire. Le dernier point permet un rappel de l'action officinale et la place du pharmacien dans la prise en charge de l'obésité. Deux sites officiels sont cités pour permettre au patient de compléter les informations concernant cette pathologie.



Règles d'or

pour équilibrer votre poids

1. Perdez du poids de façon réaliste : **5% à 15%** du poids initial. (HAS)

2. Boire de l'eau régulièrement dans la journée.

3. Bouger chaque jour, le plus possible.

4. Avoir un régime équilibré, adapté aux dépenses énergétiques.



5. Pour un repas adéquat, placer :

- les légumes dans une moitié de l'assiette (crudités, cuisson vapeur),
- une portion de féculent dans un quart,
- la portion de protéines dans l'autre quart (viande, poisson, œuf).

6. Se peser une fois par mois pour s'assurer que son poids est stable.

7. Demander en pharmacie des conseils :

- un accompagnement personnalisé,
- sur les compléments alimentaires,
- les autres prises en charges qui existent.



SE RENSEIGNER : <http://www.mangerbouger.fr/>

http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_964938/fr/surpoids-et-obesite-de-l-adulte-prise-en-charge-medicale

FIGURE 18. Dernière page du dépliant destiné aux patients obèses

Ce dépliant permet d'une part de mettre les conseils prodigués à l'oral par écrit et d'autre part de proposer des solutions personnalisées que le patient peut mettre

facilement en œuvre. Ce document accompagne le patient dans sa recherche d'informations et de réponses et **renforce aussi l'action du pharmacien** dans la prise en charge de l'obésité. Il aurait été intéressant de diffuser cette brochure dans les officines afin d'en connaître les avantages et les limites ; ce qui pourrait faire l'objet d'un autre sujet de thèse.

CONCLUSION

CONCLUSIONS

THESE SOUTENUE PAR : Mme BROYER Hélène

Reconnue « maladie » par l'Organisation Mondiale de la Santé depuis 1997, la prévention de l'obésité est un problème majeur de santé publique dans les pays développés et a même été déclarée en 2012 « fléau mondial » par l'Organisation des Nations Unies puisqu'il commence à toucher les pays émergents. La prise de poids résulte d'un déséquilibre entre l'énergie absorbée et l'énergie dépensée. L'accroissement de la masse adipeuse s'explique par la perturbation d'un ou de plusieurs mécanismes régulateurs de la prise alimentaire.

Le but de notre thèse est d'apporter les informations actualisées relatives aux différents facteurs impliqués dans le développement de l'obésité, afin d'envisager ensuite les différentes approches multidisciplinaires (diététique, pharmacologique, chirurgicale, en officine avec les compléments alimentaires et l'Entretien Thérapeutique du Patient obèse) de sa prise en charge.

L'hypothalamus est le centre du contrôle de la stabilité du poids corporel. Des études ont permis de montrer le rôle primordial de deux neuro-hormones dans l'équilibre de la balance énergétique : la ghréline et la leptine. La première favorise l'appétit, tandis que la seconde, composante des signaux de satiété, régule les réserves de graisses dans l'organisme. Interviennent également de nombreux neuromédiateurs. Les aspects génétiques, inflammatoires ainsi que le rôle du microbiote intestinal sont également à considérer dans le développement de l'obésité. La prise de poids peut, en outre, être favorisée par certains médicaments. Le pharmacien joue donc un rôle dans la prévention mais aussi dans l'adaptation posologique. L'obésité apparaît donc comme une pathologie multifactorielle dont les formes cliniques ainsi que les mécanismes sont nombreux. La compréhension des facteurs étiologiques est essentielle pour sa prise en charge.

L'obésité entraîne de multiples conséquences physiopathologiques très préoccupantes pour la santé. Le choix de la thérapeutique est primordial pour éviter les échecs sur le long terme. Notre travail confirme tout d'abord la place centrale des mesures hygiéno-diététiques rappelées par le pharmacien ou élaborées en fonction de l'individu par des spécialistes en nutrition. Ces règles hygiéno-diététiques doivent être instaurées et maintenues dans tous les cas. L'objectif de perte pondérale doit être réaliste pour être durable, de l'ordre de 5 % à 15 % par rapport au poids initial. Notre travail démontre ensuite que le pharmacien a toute sa place dans l'accompagnement thérapeutique du patient obèse. Après de nombreux retraits du marché, les traitements pharmacologiques sont limités. Seul l'Orlistat, actuellement en rupture de stock, possède une indication dans le traitement de l'obésité chez l'adulte. Le pharmacien doit donc proposer un acte de qualité répondant à un problème médical de société tout en étant attentif aux risques d'interactions médicamenteuses, en associant la dispensation de conseils individualisés. Une

prise pondérale peut avoir une origine iatrogène. Le pharmacien doit être vigilant et se renseigner sur l'ensemble des traitements du patient ou bien consulter son dossier pharmaceutique. De même, l'obésité a un impact sur les propriétés physico-chimiques des principes actifs. Le pharmacien doit surveiller les modifications de la cinétique des molécules actives. Le pharmacien d'officine exerce donc son rôle de professionnel du médicament.

Notre travail montre enfin que la chirurgie bariatrique peut être également envisagée après échec d'une prise en charge d'au moins six mois. L'intervention chirurgicale propose deux types de techniques : celle comportant une restriction gastrique et celle associant une malabsorption à une restriction. La procédure chirurgicale est choisie conjointement par l'équipe médicale et le patient en fonction du rapport bénéfice/risque et de la perte de poids attendue. Après l'hospitalisation, le pharmacien d'officine interviendra en étant prudent quant aux risques d'une malabsorption des médicaments et pourra proposer une supplémentation vitaminique.

A l'officine, l'arsenal thérapeutique est vaste en ce qui concerne les compléments alimentaires. Selon le Code de la Santé Publique (2004), le pharmacien d'officine est concerné par l'Education Thérapeutique du Patient et joue un rôle essentiel à ce sujet. Au travers de rendez-vous le plus souvent individuels, il lui explique la pathologie et lui fait prendre conscience qu'il doit devenir acteur de sa propre maladie. Le pharmacien l'informe également sur les facteurs de risque et les signes de développement ou d'aggravation de maladies cardiovasculaires, afin de diminuer le risque de leur survenue. Le pharmacien joue donc un rôle majeur de soutien et de conseil en vue de renforcer l'implication du patient dans la gestion de sa pathologie, afin d'améliorer au mieux ses conditions et sa qualité de vie.

Le Président de la thèse,
Mme FERDJAOUI-MOUMJID Nora

Signature :



Vu et permis d'imprimer, Lyon, le **27 MAI 2014**
Vu, la Directrice de l'Institut des
Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Faculté de Pharmacie

Pour le Président de l'Université Claude Bernard Lyon 1,



Professeure C. VINCIGUERRA

ANNEXES

ANNEXE a. Tableaux des médicaments d'usage courant en médecine générale pouvant provoquer une prise de poids (21)

Familles de médicaments	DCI	Familles de médicaments	DCI
Anti-inflammatoires non stéroïdiens		Bêta-bloquants (suite)	
voie orale	Acéclofénac Célécoxib Etoricoxib Parécoxib		Esmolol Labétalol Métoprolol Nadolol Néбиволол Oxprénolol Pindolol Propranolol Sotalol Tertatolol Timolol
Antiviraux			
Antiprotéases	Atazanavir Darunavir Fosamprénavir Indinavir Nelfinavir Ritonavir Saquinavir Tipranavir		
	Raltégravir	Antihypertenseurs vasodilatateurs	Minoxidil Prazosine
Inhibiteur de l'intégrase			
Antidiabétiques		Antihypertenseurs centraux	Clonidine Methyldopa Moxonidine Rilmenidine
Insulines	Analogues de l'insuline Insulines NPH Insulines ordinaires		
Antidiabétiques oraux	Vildagliptine		
		Inhibiteurs de l'enzyme de conversion	Bénazépril Captopril Cilazapril Enalapril Fosinopril Imidapril Lisinopril Moexipril
Bêta-bloquants	Acébutolol Aténolol Betaxolol Bisoprolol Cartéolol Carvedilol Céliprolol		

Familles de médicaments	DCI	Familles de médicaments	DCI
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (suite)	Périndopril Quinapril Ramipril Trandolapril Zofénopril	Analogue de l'hormone somatotrope	Mécasemine
Inhibiteur calcique	Amlodipine	Inhibiteur de l'hormone somatotrope	Pegvisomant
Anti-ischémique	Piribédil	Hormone antidiurétique	Desmopressine
Antiarythmique	Amiodarone	GASTRO-HÉPATOLOGIE	
Corticoïdes	Béclométhasone Bétaméthasone Budésonide Cortivazol Désonide Dexaméthasone Hydrocortisone Methylprednisolone Prednisolone Prednisone Triamcinolone	Inhibiteurs de la pompe à protons	Esoméprazole Lansoprazole Oméprazole Pantoprazole Rabéprazole
ENDOCRINOLOGIE		Antiémétiques	Alizapride Aprépitant Fosaprépitant Métoclopramide Métopimazine
Hormones surrénaliennes	Fludrocortisone Hydrocortisone	Interférons alpha	Interféron alpha-2-b Interféron alpha-2-a Interféron alpha pégylé
Androgène	Androstanolone	GYNÉCOLOGIE	
Inhibiteurs de la prolactine	Cabergoline Lisuride	Contraceptifs oraux	Désogestrel Estradiol Éthinylestradiol en association Étonogestrel Levonorgestrel Médroxyprogestérone Ulipristal

Familles de médicaments	DCI	Familles de médicaments	DCI
Contraceptifs locaux		Androgènes	
Autres	Stérilet imprégné de lévonorgestrel		Noréthandrolone
	Méprobamate, bendrofluméthiazide, médroxyprogestérone		Testostérone
Œstrogènes		IMMUNO-ALLERGOLOGIE	
	Estradiol	Antihistaminiques H1	
	Estradiol + lévonorgestrel		Alimémazine
	Estradiol en association		Bromphéniramine
	Estriol		Cétirizine
	Ethinylestradiol		Cyproheptadine
Progestatifs			Desloratadine
	Chlormadinone		Dexchlorphéniramine
	Cyprotérone		Ébastine
	Dihydrogestérone		Féxofenadine
	Hydroxyprogestérone		Isothipendyl
	Lynestrénol		Lévocétirizine
	Médrogestone		Loratadine
	Nomégestrol		Méquitazine
	Progestérone		Mizolastine
	Promégestone		Prométhiazine
	Tibolone		Rupatadine
Antigonadotrope		Immunodépresseurs	
	Danazol		Tritoqualine
Inhibition remontée de lait			Basiliximab
	Bromocriptine		Tacrolimus
	Quinagolide		

Familles de médicaments	DCI	Familles de médicaments	DCI
NEUROLOGIE		Antidépresseurs	
Neuroleptiques	Acide valproïque Amisulpride Aripiprazole Chlorpromazine Clozapine Cyamémazine Dropéridol Flupentixol Fluphénazine Halopéridol Lévomépromazine Loxapine Olanzapine Perphénazine Pimozide Pipamrénone Pipotiazine Propériciazine Rispéridone Sulpiride Tiapride Valpromide Zuclopenthixol		Amitriptyline Amoxapine Citalopram Clomipramine Dosulépine Doxépine Duloxétine Escitalopram Fluoxétine Fluvoxamine Imipramine Maprotiline Miansérine Mirtazapine Nortriptyline Paroxétine Sertraline Trimipramine Venlafaxine
		Normothymique	Lithium
		Anticonvulsivants	Valproate de sodium Carbamazépine Topiramate Gabapentine Prégabaline Lévétiracétam Vigabatrin
Hypnotiques	Acéprométazine + acépromazine + clorazébate Acéprométazine + méprobamate Doxylamine Mélatonine Niaprazine		

Familles de médicaments	DCI	Familles de médicaments	DCI
Antimigraineux	Acétylsalicylate de lysine + métoclopramide Flunarizine Oxétorone Pizotifène	PNEUMOLOGIE	
		Antihistaminique	Kétotifène
		Antiasthmatique	Omalizumab
Antiparkinsoniens	Amantadine Apomorphine Bromocriptine Entacapone L-dopa + Inhibiteur de la décarboxylase Pergolide Pramipexole Rasagiline Ropinirole Tolcapone	Anti-inflammatoire	Fenspiride
		Traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire	Sildénafil
		PSYCHIATRIE-ADDICTOLOGIE	
		Anxiolytique	Hydroxyzine
		Sevrage tabagique	Nicotine Varénicline
Médicaments de la sclérose en plaques	Glatiramère Interféron bêta	RHUMATOLOGIE	
		Antigoutteux	Fébuxostat
Autres	Carpipramine Oxitriptan Piracétam Tétrabénazine Triptoréline	Analogue de la PTH	Tériparatide
		TROUBLES MÉTABOLIQUES	Phénylbutyrate de sodium
		Hypolipémiants	Atorvastatine Gemfibrozil

DCI : dénomination commune internationale ; insulines NPH : insulines *Neutral Protamine Hagedorn*

ANNEXE b. Exemples d'aliments avec leur index glycémique (222)

Quelques portions d'aliments apportant 20 gr de glucides

*IG Index glycémique

**Bon : 0 à 55 / Moyen : 56 à 69 / Élevé : 70 à 100

Fruits frais	IG*
1 petite banane	moyen**
1 orange, pêche, pomme, poire	bon
1 grande barquette de fraises (25)	bon
2 petites barquettes de framboises 125g	bon
2-3 kiwis	bon
2-3 figues	bon
2-3 clémentines	bon
15 cerises	bon
15 litchis	bon
20 raisins	bon
3-4 abricots	bon
5-6 prunes	bon
1 pamplemousse	bon
1/2 mangue de taille moyenne	bon
1/6 d'ananas ou 3 rondelles	bon
1/4 de pastèque de petite taille	élevé
1/2 melon	moyen
Fruits secs	bon
2 figues	bon
2 càc de raisins	moyen
3 dattes	élevé
3 pruneaux	bon
3 abricots	bon

Féculents	IG*
1/6 de baguette	élevé
2 tranches de pain de mie	élevé
3 biscottes, 4 tartines craquantes	élevé
3 petits grillés	bon
3 biscuits secs (type petit beurre)	bon
1 tranche épaisse de pain d'épice	élevé
2 càs de maïs	moyen
4 càs de riz basmati cuit	bon
5 càs de pâtes cuites	bon
5 càs de semoule cuite	élevé
6 càs de flocons d'avoine	bon
6 càs de légumes secs cuits	bon
6 càs de petits pois	bon
70g de blé cuit (boulgour, pilpil,...)	bon
2 pommes de terre de la taille d'un œuf	élevé
1 càs de purée de pommes de terre	élevé
1 petite assiette de frites	moyen
1 dizaine de marrons ou de châtaignes	moyen
Produits du commerce	
7 crackers apéritifs ou 20 mini crackers	bon
Produits laitiers	IG*
1 briquette individuelle de lait aromatisé	bon
2 petits suisses	moyen
1 yaourt nature sucré avec 10gr de sucre	élevé
1 yaourt aromatisé	moyen
1 verre de yaourt à boire aux fruits	moyen
3 c.à s. de crème dessert	moyen

ANNEXE c. La Balance à index glycémique élaborée par le laboratoire Novo Nordisk, spécialisé dans le traitement du diabète (223)

ALIMENT	IG* (Référence Glucose)	POIDS	GLUCIDES	LIPIDES	CALORIES
Abricot	57	100g	9,01	0,207	49,1
Abricot au sirop	64	100g	15,4	0	67,7
Abricot séché	30	100g	53	< 0,8	229
Amande	0	100g	1,5	53,4	634
Ananas frais	59	100g	11	0,2	52,6
Avocat	0	100g	1,02	16	167
Banane (valeur moyenne)	52	100g	20,5	0,227	93,6
Betterave rouge (cuite)	64	100g	7,17	0,1	43,4
Brocoli (cuit)	15	100g	2,82	0,51	28,7
Melon	72	100g	6,49	0,1	32,1
Carotte (crue)	16	100g	6,6	0,26	36,3
Carotte (pelée, cuite à l'eau)	49	100g	4,94	0,1	27,7
Céleri-branche (cuit)	15	100g	1,62	0	13,2
Cerise	22	100g	14,2	0,3	70,8
Chou blanc	15	100g	4,75	0,2	29,2
Chou-fleur	15	100g	2,34	0,31	28,8
Clémentine	30	100g	9,19	0,19	48,5
Concombre	15	100g	1,19	0,19	10,2
Courge (cuite)	0	100g	2,34	0,29	19,2
Datte (fraîche)	103	100g	62,5	< 0,4	282
Épinard (cuit)	15	100g	1,87	0,14	26,8
Figue (séchée)	61	100g	50,4	1,41	252
Fraise	25	100g	4,06	0,26	28,5

* ■ IG entre 0 et 50 ■ IG entre 51 et 70 ■ IG supérieur à 70

ALIMENT	IG* (Référence Glucose)	POIDS	GLUCIDES	LIPIDES	CALORIES
Framboise	25	100g	4,25	0,3	45,1
Frites (surgelées, cuites au micro-onde)	75	100g	30	12	254
Fruit de la passion	30	100g	9,48	0,7	84,3
Grenade	35	100g	13,6	0,55	71,1
Groseille	25	100g	6,14	traces	50,9
Haricot beurre	31	100g	2,8	0,127	23,6
Haricot vert (cuit)	30	100g	5,08	0,155	33,3
Igname (valeur moyenne)	37	x	x	x	x
Jus d'ananas	46	100g	11,6	< 0,1	48
Jus de carottes	43	100g	5,09	0,1	26,6
Jus de canneberges	58	x	x	x	x
Jus pamplemousse (sans sucres ajoutés)	48	100g	8,04	0,05	38,4
Jus de pommes (sans sucres ajoutés)	44	100g	9,95	< 0,1	42,4
Jus de tomates (sans sucres ajoutés)	38	100g	3,2	0,2	20
Jus d'orange	52	100g	9,39	0	43,7
Kiwi	58	100g	9,37	0,725	57,7
Lentilles (cuite)	29	100g	16,6	0,55	112
Litchi frais	50	100g	14	0,42	69,4
Litchi (dénoyauté, appertisé)	79	100g	27	0,3	121
Mangue	51	100g	13,6	0,2	63,5
Mûre	25	100g	6,02	0,2	45,4
Myrtille	25	100g	11,6	0,2	60,2
Noisette	0	100g	5,62	63	683

* ■ IG entre 0 et 50 ■ IG entre 51 et 70 ■ IG supérieur à 70

ALIMENT	IG* (Référence Glucose)	POIDS	GLUCIDES	LIPIDES	CALORIES
Noix fraîche	0	100g	2,73	68,2	705
Noix de coco fraîche	35	100g	3,81	35,3	374
Noix de macadamia	0	100g	5,94	72,9	734
Noix de pécan	0	100g	2,94	73,8	739
Orange (valeur moyenne)	42	100g	8,32	0,26	46,5
Panais	85	x	x	x	x
Pamplemousse	25	100g	6,2	0,1	35,9
Papaye	59	100g	7,81	0,22	43,3
Pastèque	72	100g	7,28	0,08	34
Patate douce (cuite au four)	61	100g	16,3	0,14	79,1
Pâtisson	0	x	x	x	x
Pêche fruit frais (valeur moyenne)	42	100g	11,3	0,25	54
Pêche au sirop	45	100g	17,6	0,05	75,1
Petit pois (surgelé, cuit à l'eau)	48	100g	8,27	0,55	70,8
Poire au sirop	44	100g	13,9	0,1	62
Poire (valeur moyenne)	38	100g	10,8	0,22	53
Poivron	15	100g	5,74	0,4	33,4
Pomme (valeur moyenne)	38	100g	15	0	50
Potiron	75	100g	1,9	< 0,1	13,6
Pruneau d'Agen (en sachet, sans noyau)	52	100g	52,3	< 3,3	253
Prune	39	100g	9,6	0,28	49
Raisin blanc (valeur moyenne)	45	100g	16,1	0,16	70
Raisin sec	65	100g	66,4	0,578	303

* ■ IG entre 0 et 50 ■ IG entre 51 et 70 ■ IG supérieur à 70

ALIMENT	IG* (Référence Glucose)	POIDS	GLUCIDES	LIPIDES	CALORIES
Roquette	15	100g	2,31	0,1	15,5
Rutabaga	72	x	x	x	x
Salade verte (sans huile)	15	100g	2,31	0,1	15,5
Soupe à la tomate (tout prêt)	38	x	x	x	x

BIBLIOGRAPHIE

- (1) OMS. Obesity: preventing and managing the global epidemic. WHO consultation 2000.
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/fr/index.html>, consulté le 12 septembre 2012.
- (2) Barbe P, Ritz P. Composition corporelle. Cah Nutr Diét 2005 ; 40 (3).
- (3) Himms-Hagen J. Brown adipose tissue thermogenesis interdisciplinary studies. Faseb J 1990 ; 4 (11) : 2890-8.
- (4) Ailhaud G. L'adipocyte, cellule sécrétrice et endocrine. Médecine/Sciences 1998 ; 14 : 858-64.
- (5) Desprès JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. Nature 2006 ; 444 : 881-7.
- (6) INSEE. L'obésité en France : les écarts entre catégories sociales s'accroissent.
www.insee.fr/fr/ffc/ipweb/ip1123/ip1123.pdf consulté le 12 septembre 2012.
- (7) Laboratoire Roche. Enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité. ObEpi 2012.
www.roche.fr/fmfiles/re7199006/cms2_communiquees/communiquees_2012/Communique_de_presse_ObEpi_2012_final.pdf, consulté 24 octobre 2012.
- (8) Laboratoire Roche. Communiqué de presse.
www.roche.fr/fmfiles/re7199006/cms2_cahiers_obesite/AttachedFile_10160.pdf, consulté le 25 octobre 2012.
- (9) Pungier V. Obésité : Une progression en perte de vitesse dans l'Hexagone. Monit Pharm Lab 2012 ; 14 : 2953.
- (10) Vague J. Sexual differentiation, a factor affecting the forms of obesity. Presse Med 1947 ; 30 : 339-40.
- (11) Schlienger J-L, Simon C. Obésité de l'adulte. Rev Prat 2003, 53 : 525-34.
http://thece.free.fr/New%20folder/P%E9diatrie/267_2%20-%20La%20revue%20du%20praticien.pdf, consulté le 21 novembre 2012.
- (12) Carr M-C. Patterns of body fat distribution. JCEM 2003 ; 88 : 2404-11.
- (13) Guyon A. Manque de sommeil et maladies métaboliques. Médecine du sommeil 2013 ; 3 (10) : 98-99.
- (14) Spiegel K, Tasali E, Penev P *et al.* Sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite. Ann Intern Med 2004 ; 141 : 846-50.
- (15) Gambacciani M, Ciaponi M, Cappagli B *et al.* Body weight, Body Fat distribution, and hormonal replacement therapy in early postmenopausal women. Clin J Endoc Metab 1997 ; 2 : 414-417.
<http://jcem.endojournals.org/content/82/2/414.full.pdf+html>, consulté le 14 septembre 2013.
- (16) Filozof C, Fernandez Pinilla MC, Fernandez-Cruz A. Smoking cessation and weight gain. Obes Rev 2004 ; 5 : 95-103.

- (17) Mineur YS, Abizaid A, Rao Y, *et al.* Nicotine decreases food intake through activation of POMC neurons. *Science* 2011 ; 332 (6035) : 1330-2.
- (18) Chandola T, Brunner E, Marmot M. Chronic stress at work and the metabolic syndrome: prospective study. *BMJ* 2006 ; 332 (7540) : 521-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1388129/pdf/bmj33200521.pdf>, consulté le 15 septembre 2013.
- (19) Abdoulaye D. Stress, axe corticotrope et caractéristiques nutritionnelles et métaboliques. Th en nutrition humaine, Paris-Grignon ; 2006.
- (20) Garros B. Contribution du HCSP aux réflexions sur la lutte contre l'iatrogénie. Conférence nationale de santé, rapport du HSCP 1998. <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/ad250912.pdf>, consulté le 03 octobre 2013.
- (21) HAS. Service des bonnes pratiques professionnelles, surpoids et obésité de l'adulte : prise en charge médicale de premiers recours. 2011. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-09/2011_09_30_obesite_adulte_argumentaire.pdf, consulté le 2 novembre 2013.
- (22) Bonhomme P. Prise de poids iatrogène et gestion à l'officine. Th de pharmacie, Grenoble ; 2013.
- (23) Davenport C. Body build and its inheritance. Carnegie Institution 1923.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1085363/pdf/pnas01880-0014.pdf>, consulté le 24 novembre 2012.
- (24) OMIM. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>, consulté le 2 novembre 2013.
- (25) Clément K, Basdevant A, Guy-Grand B *et al.* Génétique et obésité. *Sang Thrombose Vaisseaux* 1997 ; 9(8) : 487-96.
- (26) Fumeron F. Obésité : d'un syndrome monogénique exceptionnel aux interactions entre gènes multiples et environnement nutritionnel. *Oléagineux, Corps Gras, Lipides* 2003 ; 10 (2) : 109-14.
- (27) Canello R, Clément K, Basdevant A. Origines des obésités de l'adulte 2006. <http://www.institut-servier.com/download/obesite2/12.pdf>, consulté le 24 novembre 2012.
- (28) Dubern B. Contributions respectives de la génétique et de l'environnement dans la genèse de l'obésité infantile. *Médecine Thérapeutique Pédiatrie* 2007 ; 10 (6) : 351-9.
- (29) Filetti S. Obésité par déficit congénital en leptine. Orphanet.
http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=66628, consulté le 24 novembre 2012.
- (30) Clement K, Vaisse C, Lahlou N *et al.* A mutation in the human leptin receptor genes causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature* 1988; 392 : 398-401.
- (31) Roubert P, Dubern B, Plas P, *et al.* Novel pharmacological MC4R agonists can efficiently activate mutated MC4R from obese patient with impaired endogenous agonist response. *Journal of endocrinology* 2010. <http://joe.endocrinology-journals.org/content/207/2/177.full#ref-12>, consulté le 25 novembre 2012.

- (32) Rohner-Jeanrenaud F. Recherche sur les maladies polygéniques Quelques considérations sur la génétique de l'obésité. *Med Suisse* 2001 ; 49.
- (33) Greenfield JR, Miller J-W, Keogh J-M, *et al.* Modulation of blood pressure by central melanocortineric pathways. *New England Journal of Medicine* 2009 ; 10 : 36044–52.
- (34) Luan J, Sims M, Keogh J-M, *et al.* Studies of the SIM1 gene in relation to human obesity and obesity-related traits. *International Journal of Obesity* 2007 ; 31 : 429–34.
- (35) Tolson K-P, Gemelli T, Gautron L, *et al.* Postnatal Sim1 deficiency causes hyperphagic obesity and reduced Mc4r and Oxytocin expression. *J Neurosci* 2010 ; 30(10) : 3803-12.
- (36) Stunkard A-J, Sorensen T, Hanis C, *et al.* An adoption study of human obesity. *N Engl J Med* 1986 ; 314: 193-8.
- (37) Paquot N, De Flines J, Rorive M. L'obésité : un modèle d'interactions complexes entre génétique et environnement. *Rev Med Liège* 2012 ; 67 (5-6) : 332-6.
- (38) Bouchard C, Tremblay A. Genetic Influences on the Response of Body Fat and Fat Distribution to Positive and Negative Energy Balances in Human Identical Twins. *Nutr J* 1997 ; 127 (5) : 943-7.
- (39) Froguel P, Guy-Grand B, Clément K. Génétique de l'obésité : vers la compréhension d'un syndrome complexe. *Presse Med* 2000 ; 29 (10) : 564-71.
- (40) Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993 ; 259 : 87-91.
- (41) Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Elevated Creactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA* 1999 ; 282 : 2131-2135.
- (42) Cheatham B, Kahn CR. Insulin action and insulin signalling network. *Endocr Rev* 1995 ; 16 : 117-42.
- (43) Arnaud C, Burger F, Steffens S *et al.* Statins reduce interleukin-6-induced C-reactive protein in human hepatocytes: new évidence for direct antiinflammatory effects of statins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005 ; 25 : 1231-1236.
- (44) Nonogaki K, Fuller GM, Fuentes NL, *et al.* Interleukin-6 stimulates hepatic triglyceride secretion in rats. *Endocrinology* 1995 ; 136 : 2143-9.
- (45) Guerre-Millo M. Le tissu adipeux de l'obèse : causes et conséquences de l'infiltration macrophagique. *Médecine de la Reproduction, Gynécologie Endocrinologie* 2008 ; 10 (3) : 162-7.
- (46) Canello R, Clément K. L'obésité est-elle une maladie inflammatoire ?. *Mt Cardio* 2007 ; 3(1) : 18-23.
- (47) Clement K, Viguerie N, Poitou C, *et al.* Weight loss regulates inflammation-related genes in white adipose tissue of obese subjects. *Faseb J* 2004 ; 18 : 1657-69.
- (48) Ziegler O, Trebea A, Tourpe D *et al.* Tissu adipeux viscéral : rôle majeur dans le syndrome métabolique. *Cahiers de Nutrition et de Diététique. Cahiers de Nutrition et de Diététique* 2007 ; 42 (2) ; 85-89.

- (49) WHO Consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications , Part I, Diagnosis and classification of diabetes mellitus. World Health Organisation, non-communicable disease surveillance Geneva 1999.
- (50) Stumvoll M, Goldstein BJ, Van Haeften TW. Type 2 diabetes : principles of pathogenesis and therapy. *Lancet* 2005 ; 365 (9467) : 1333-1346.
- (51) Chiasson J-L, Josse RG, Gomis R *et al.* Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus : the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 2002 ; 359 : 2072-2077.
- (52) Rorive M, Letiexhe MR, Scheen A.J, *et al.* Obésité et diabète de type 2. *Rev Med Liege* 2005 ; 60 (5-6) : 374-382.
- (53) Ginsberg. The Obesity, Metabolic Syndrome, and Type 2 Diabetes Mellitus Pandemic : Part I, Increased Cardiovascular Disease Risk and the Importance of Atherogenic Dyslipidemia in Persons With the Metabolic Syndrome and Type 2 Diabetes Mellitus. *Cardiometab Syndr J* 2009 ; 4(2) : 113-119.
- (54) Société Européenne de Cardiologie (ESC). Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2011 ; 32 (14) : 1769-818.
- (55) Chalès G. Hyperuricémies, une équation extra-articulaire à trois composantes : rénale, cardiovasculaire et métabolique. *La Lettre du Rhumatologue* 2005 ; 314.
- (56) Pathak A, Rouet P, Despas F. Obésité et hypertension artérielle : épidémiologie, physiopathologie et prise en charge. *MT Cardio* 2007 ; 3 (3) : 169-77.
- (57) Alvarez GE, Beske SD, Ballard TP. Sympathetic neural activation in visceral obesity. *Circulation* 2002 ; 106 (20) : 2533-6.
- (58) DiBona GF. The sympathetic nervous system and hypertension : recent developments. *Hypertension* 2004 ; 43(2) : 147-50.
- (59) Fusi C, Archer J. L'apnée du sommeil. *Le Moniteur des Pharmacies* 2011 ; 2875.
- (60) Petit J-M, Latournerie M, Hillon P. Surchage pondérale et risque de cancer. *Médecine thérapeutique* 2005 ; 11 (6) : 446-51.
- (61) Jensen TK, Andersson AM, Jorgensen N, *et al.* Body mass index in relation to semen quality and reproductive hormones among 1,558 Danish men. *Fertil Steril* 2004 ; 82 : 863-70.
- (62) Martalo O, Piérard-Franchimont C, Scheen A *et al.* La peau et l'obésité. *Rev Med Liege* 2003 ; 58 (2) : 73-76.
- (63) Iseki K, Ikemiya Y, Kinjo K, *et al.* Body mass index and the risk of development of end-stage renal disease in a screened cohort. *Kidney Int* 2004 ; 65 : 1870-6.
- (64) HAS. Surpoids et obésité de l'adulte : prise en charge médicale de premier recours. 2011.
- (65) Whitlock G, Lewington S, Sherliker P. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults : collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* 2009 ; 373 (9669) 1083-96.
- (66) OMS. Obésité : Prévention et prise en charge de l'épidémie mondiale. 2003.

- (67) Cheymol G. Clinical pharmacokinetics of drugs in obesity. *Clin Pharmacokinet* 1993 ; 2 : 103-14.
- (68) Rebecca Wurtz, Gail Itokazu, Keith Rodvold. Antimicrobial dosing in Obese patients. *Clin Infect Disease* 1997 ; 25 : 112-118.
- (69) Boulamery-Velly A, Simon N, Bruguerolle B. Particularités pharmacocinétiques chez le patient obèse. *Réanimation* 2006 ; 15 : 427-432.
- (70) Zini R, Riant P, Barré J, Tillement JP . Disease-induced variations in plasma protein levels. Implications for drug dosage regimens. *Clin Pharmacokinet* 1990 ; 3 : 218-29.
- (71) Kotlyar M, Carson SW. Effects of obesity on the cytochrome P450 enzyme system. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1999 ; 37 (1) : 8-19.
- (72) Jain R, Chung SM, *et al.* Implications of obesity for drug therapy: limitations and challenges. *Clin Pharmacol Ther* 2011 ; 90 (1) : 77-89.
- (73) ANSM. Pilule du lendemain (NORVELO) et poids. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/53ae6fe1d8cd0e5d3d7af04398d4ed97.pdf, consulté le 9 décembre 2013.
- (74) Emery C. Évaluation du coût associé à l'obésité en France. *Médecine des Maladies Métaboliques* 2007 ; 1 (2) : 28-34.
- (75) Assemblée Nationale. En conclusion des travaux de mission sur la prévention de l'obésité. Rapport d'information 2008 ; 1131.
- (76) Basdevant A. L'impact économique de l'obésité. *Les tribunes de la santé* 4 2008 ; 21 : 57-64.
- (77) Circulaire 24 janvier 2012. Contributions sur les boissons et préparations liquides pour boissons sucrées et édulcorées. http://circulaire.legifrance.gouv.fr/pdf/2012/01/cir_34494.pdf, consulté le 9 décembre 2013.
- (78) Arrêté du 27 février 2007 fixant les conditions relatives aux informations à caractère sanitaire devant accompagner les messages publicitaires ou promotionnels en faveur de certains aliments et boissons. (JORF n°50 du 28 février 2007, p.3725).
- (79) Cano N, Barnoud S, Schneider M-P *et al.* Traité de nutrition artificielle de l'adulte. Ed Springer 2007 : 529-30.
- (80) Maton F. Pourcentage de masse grasse, adiposité : quelles sont les normes. *IRBMS* 2008. <http://www.irbms.com/methode-mesure-plis-cutanes-sportif>, consulté le 29 décembre 2013.
- (81) NHLBI. The Practical Guide Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. 2000. http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/obesity/prctgd_c.pdf, consulté le 30 décembre 2013.
- (82) Doré M, Kouchakji B, Orvoën-Frija E. *et al.* Comparaison de l'impédancemétrie bioélectrique et de l'anthropométrie. *Revue des Maladies Respiratoires* 2000 ; 17 (3) : 665.
- (83) Gately P, Radley D, Cooke C-B, *et al.* Comparison of body composition methods in overweight and obese children. *J Appl Physiol* 2003 ; 95 : 2039-2046.
- (84) Delta Medical. Bod Pod. http://www.delta-medical.fr/PDF/Bod_Pod_FR.pdf, consulté le 11 décembre 2013.

- (85) Lukaski H.C, Johnson P.E. A simple, inexpensive method of determining total body water using a tracer dose of D2O and infrared absorption of biological fluids. *Am J Clin Nutr* 1985 ; 41 : 363-70.
- (86) Cah Nutr Diét 2001. <http://fmc.med.univ-tours.fr/Pages/disciplines/Nutrition/nutrition18.pdf>, consulté le 11 décembre 2013.
- (87) OMS. Obésité : Prévention et prise en charge de l'épidémie mondiale. 1997.
- (88) Cole T, Bellizzi MC, Elegal KM *et al.* Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide : international survey. *BMJ*. 2000 ; 320 (7244) : 1240-3.
- (89) Alimentation Humaine. Apports Nutritionnels Conseillés (ANC). <http://www.anses.fr/index.htm>, consulté le 02 janvier 2014.
- (90) Laville M, Riou JP. L'énergie. *Traité de nutrition clinique de l'adulte*. Flammarion 2001 : 19-24.
- (91) Gallouin F, Le Magnen J. Évolution historique des concepts de faim, satiété et appétits *Reprod.Nutr* 1987 ; 27 (1B) : 109-28.
- (92) William G, Bing C, Cai XJ *et al.* The hypothalamus and the control of energy homeostasis : different circuits, different purposes. *Physiol Behav* 2001 : 74 (4-5) : 683-701.
- (93) Berthoud H-R. Multiple neural systems controlling food intake and body weight. *Neurosci Biobehav Rev* 2002 ; 26 : 393-428.
- (94) Mayer J. Glucostatic mechanism of regulation of food intake 1953. *Obes Res* 1996 : 4 : 493-6.
- (95) Melega, W.P, *et al.*, Hypothalamic deep brain stimulation reduces weight gain in an obesity-animal model. *PLoS One* 2012 ; 7(1) : 30672.
- (96) Langlet F. Etude de l'interface Sang-Noyau Arqué Hypothalamique au cours d'un déséquilibre énergétique : Plasticité de l'éminence médiane et impact sur la régulation de la prise alimentaire. Th scientifique, Lille : 2013.
- (97) Berridge, K. C, Kringelbach, M. L. Affective neuroscience of pleasure: reward in humans and animals. *Psychopharmacology* 2008 ; 199 : 457-480.
- (98) Norgren R, Hajnal A, Mungarndee S-S. Gustatory reward and the nucleus accumbens. *Physiology & behavior* 2006 ; 89 : 531-535.
- (99) Leddy, J.J, Epstein, L.H, Jaroni, J.L, *et al.* Influence of methylphenidate on eating in obese men. *Obes Res* 2004 ; 12 : 224-232.
- (100) Tatemoto K, Carlquist M, Mutt V. Neuropeptide Y : a novel brain peptide with structural similarities to peptide YY and pancreatic polypeptide. *Nature* 1982 ; 296 : 659-60.
- (101) Stanley BG, Leibowitz SF. Neuropeptide Y injected in the paraventricular hypothalamus: a powerful stimulant of feeding behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1985 ; 82 : 3940-3943.
- (102) Williams G, Cai XJ, Elliott JC, *et al.* Anabolic neuropeptides. *Physiol Behav* 2004 ; 81(2) : 211-22.

- (103) Wettstein JG, Earley B, Junien JL. Central nervous system pharmacology of neuropeptide Y. *Pharmacol Ther* 1995 ; 65 : 397-414.
- (104) Wilson Brent D, Bagnol Didier, Kaelin Christopher B, *et al.* Physiologic and anatomic circuitry between Agouti-related protein and leptin signaling, *Endocrinology* 1999 ; 140 : 2387-97.
- (105) Frieboes RM, Antonijevic IA, Held K, *et al.* Hexarelin decreases slow-wave sleep and stimulates the secretion of GH, ACTH, cortisol and prolactin during sleep in healthy volunteers. *Psychoneuroendocrinology* 2004 ; 29 : 851-60.
- (106) Wren AM, Small CJ, Ward HL, *et al.* The novel hypothalamic peptide ghrelin stimulates food intake and growth hormone secretion. *Endocrinology* 2000 ; 141(11) : 4325-8.
- (107) Cummings DE, Frayo RS, Marmonier C, *et al.* Plasma ghrelin levels and hunger scores in humans initiating meals voluntarily without time- and food-related cues. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004 ; 287 : 297-304.
- (108) Yang J, Brown M-S, Liang G, *et al.* Identification of the acyltransferase that octanoylates ghrelin, an appetite-stimulating peptide hormone. *Cell* 2008 ; 132 (3) : 387-96.
- (109) Brad P, *et al.* Glucose and Weight Control in Mice with a Designed Ghrelin O-Acyltransferase Inhibitor. *Science* 2010 ; 330 : 1689-1692.
- (110)) Rossi M1, Choi SJ, O'Shea D *et al.* Melanin-concentrating hormone acutely stimulates feeding, but chronic administration has no effect on body weight. *Endocrinology* 1997 ; 138 (1) : 351-5.
- (111) Beck B. Faim et satiété : des phénomènes multirégulés au niveau du système nerveux central et en périphérie. *Sang Thrombose Vaisseaux STV* 2003 ; 15 (8) : 423-31.
- (112) Lienard Y, Vamecq J. L'hypothèse auto-addictive du comportement alimentaire pathologique. *La presse médicale* ; 33 (18) : 33-40.
- (113)) Cota D, Marsicano G, Tschöp M, *et al.* The endogenous cannabinoid system affects energy balance via central orexigenic drive and peripheral lipogenesis. *J Clin Invest.* 2003 ; 112 (3) : 423-431.
- (114) Ravinet Trillou C, Arnone M, Delgorge C, *et al.* Anti-obesity effect of SR141716, a CB1 receptor antagonist, in diet-induced obese mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003 ; 284 (2) : 345-53.
- (115) ANSM. Acomplia® : suspension de l'autorisation de mise sur le marché. <http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiqués-Points-presse/Acomplia-R-suspension-de-l-autorisation-de-mise-sur-le-marché-Communiqué>, consulté le 4 janvier 2014.
- (116) Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, *et al.* Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein- coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell* 1998 ; 92 : 573-585.
- (117) Geliebter A Gastric distension and gastric capacity in relation to food intake in humans. *Physiol Behav* 1988 ; 44 (4-5) : 665-8.
- (118) Falchi M, Sarah J, El Sayed M *et al.* Low copy number of the salivary amylase gene predisposes to obesity. *Nature Genetics* 2014.

- (119) Moran. Gastrointestinal satiety signals II. Cholecystokinin. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004 ; 286 : 183-188.
- (120) James Gibbs, Robert C. Young, Gerard P. Smith. Cholecystokinin Decreases Food Intake in Rats. *Obesity research* 1997 ; 5 (3).
- (121) Imeryuz N, Yeğen B, Bozkurt A, *et al.* Glucagon-like peptide-1 inhibits gastric emptying via vagal afferent-mediated central mechanisms. *Am J Physiol* 1997 ; 273 : 920-927.
- (122) Neff L-M, Kushner R-F. Emerging role of GLP-1 receptor agonists in the treatment of obesity. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2010 ; 3 : 262-273.
- (123) Astrup A, Rössner S, Van Gaal L, *et al.* Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2010 ; 375 (9719) : 984.
- (124) Batterham R, Cowley M, Small C, *et al.* Gut hormone PYY(3-36) physiologically inhibits food intake. *Nature* 2002 ; 418 : 650-654.
- (125) Adian TE, Savage AP, Sagor GR *et al.* Effect of peptide YY on gastric, pancreatic, and biliary function in humans. *Gastroenterology* 1985 ; 89 (3) : 494-9.
- (126) McKibbin PE, McCarthy HD, Shaw P, *et al.* Insulin deficiency is a specific stimulus to hypothalamic neuropeptide Y: a comparison of the effects of insulin replacement and food restriction in streptozocin-diabetic rats. *Peptides* 1992 ; 4 : 721-7.
- (127) Hausberger FX. Parabiosis and transplantation experiments in hereditary obese mice. *Anat Rec* 1959 ; 130 : 313.
- (128) Schwartz MW, Seeley RJ, Campfield A, *et al.* Identification of targets of leptin action in rat hypothalamus. *Clip Invest* 1996 ; 98 : 1101-6.
- (129) Kristensen P, Judge ME, Thim L, *et al.* Hypothalamic CART is a new anorectic peptide regulated by leptin. *Nature* 1998 ; 393 : 72-76.
- (130) Li C, Vaughan J, Sawchenko PE, *et al.* Urocortin III-immunoreactive projections in rat brain: partial overlap with sites of type 2 corticotrophin-releasing factor receptor expression. *J Neuroscience* 2002 ; 22 : 991-1001.
- (131) Vijayan E, McCann SM. Suppression of feeding and drinking activity in rats following intraventricular injection of thyrotropin releasing hormone (TRH). *Endocrinology* 1977 ; 100 (6) : 1727-30.
- (132) Fekete C. The TRH neuron: a hypothalamic integrator of energy metabolism. *Prog Brain Res* 2006 ; 153 : 209-35.
- (133) Leibowitz SF, Alexander JT. Hypothalamic serotonin in control of eating behavior, meal size, and body weight. *Biol Psychiatry* 1998 ; 44 : 851-64.
- (134) Halford J, Blundell J. Separate systems for serotonin and leptin in appetite control. *Ann Med* 2000 ; 32 : 222-232.
- (135) Fitzgerald LW *et al.*, Possible role of valvular serotonin 5-HT_{2B} receptors in the cardiopathy associated with fenfluramine. *Mol Pharmacol* 2000 ; 57 (1) : 75-81.

- (136) Gérard P. Le microbiote intestinal: composition et fonctions. *Phytothérapie* 2011 ; 9 (2) : 72-75.
- (137) Backhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, *et al.* Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science* 2005 ; 307 : 1915–20.
- (138) Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, *et al.* Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature* 2006 ; 444 (7122) : 1022-3.
- (139) Delzenne N-M, Cani P-D. Implication de la flore intestinale dans le métabolisme énergétique. *Médecine / Sciences* 2008 ; 24 : 505-10.
- (140) Backhed F, Manchester J-K, Clay F, *et al.* Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *PNAS* 2007 ; 104 (3) : 979-984.
- (141) OMS. Consultation mixte d'experts FAO/OMS sur l'évaluation des propriétés sanitaires et nutritionnelles des probiotiques dans les aliments, y compris le lait en poudre contenant des bactéries lactiques vivantes. 2001.
- (142) Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota : introducing the concept of prebiotics : *J Nutr* 1995 ; 125 : 1401-12.
- (143) Delzenne M. Implication du microbiote intestinal dans l'obésité et les pathologies associées : quelles perspectives thérapeutiques et nutritionnelles ?. *Obésité* 2012 ; 7 : 234-239.
- (144) Minceur et compléments alimentaires. *Le moniteur des Pharmacies* 2006 ; 2626.
- (145) PNAS. Cross-talk between *Akkermansia muciniphila* and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. 2013. <http://www.pnas.org/content/110/22/9066.full.pdf+html>, consulté le 12 janvier 2014.
- (146) Sanchez M. Effect of *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC1.3724 supplementation on weight loss and maintenance in obese men and women. *Br J Nutr* 2014 ; 111 (8) : 1507-19.
- (147) PNSS. La santé vient en mangeant, le guide alimentaire pour tous. <http://www.inpes.sante.fr/CFESBases/catalogue/pdf/581.pdf>, consulté le 12 janvier 2014.
- (148) OMS. Recommandations mondiales sur l'activité physique pour la santé. 2010. http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789242599978_fre.pdf?ua=1, consulté le 5 février 2014.
- (149) Manger bouger. Le bon rythme des repas. <http://www.mangerbouger.fr/bien-manger/que-veut-dire-bien-manger-127/le-bon-rythme-des-repas.html>, consulté le 5 février 2014.
- (150) AFSSA. Glucides et santé : Etat des lieux, evaluation et recommandations. 2004. <http://www.anses.fr/Documents/NUT-Ra-Glucides.pdf>, consulté le 5 février 2014.
- (151) Foster-Powell K, Holt SH, Brand-Miller JC. International table of glycemic index and glycemic load values. *Am J Clin Nutr* 2002 ; 76 (1) : 5-56.
- (152) ANSES. Les protéines : définition, rôle dans l'organisme, sources alimentaires. <http://www.anses.fr/fr/content/les-prot%C3%A9ines> consulté le 5 février 2014.
- (153) ANSES. Saisine n° 2006-SA-0359, Apports nutritionnels conseillés pour la population française ; 2011.

- (154) Manger bouger. Acide gras de la famille omega 3 et système cardiovasculaire : intérêt nutritionnel et allégations. 2003. <http://www.mangerbouger.fr/pro/IMG/pdf/AcidesGrasAfssa.pdf>, consulté le 5 février 2014.
- (155) Ailhaud G, Massiera F, Weill P, *et al.* Temporal changes in dietary fats : role of n-6 polyunsaturated acids in excessive adipose tissue development and relationship to obesity. *Prog Lipid Res* 2006.
- (156) Martin A, *et al.* Apports nutritionnels conseillés pour la population française, 3^{ème} édition. Ed Tec et Doc 2000.
- (157) Manger bouger. Le tableau des repères. <http://www.mangerbouger.fr/pnns/outils-d-information/les-affiches-memos.html> consulté le 5 février 2014.
- (158) HAS. Résumé des Caractéristiques du Produit. www.roche.fr/fmfiles/re7199006/avis_transparence/Xenical_EISC_19-07-2006.pdf, consulté le 2 septembre 2012.
- (159) Derosa G, Mugellini A, Ciccarelli L, *et al.* Randomized, double-blind, placebo-controlled comparison of the action of orlistat, fluvastatin, or both on anthropometric measurements, blood pressure, and lipid profile in obese patients with hypercholesterolemia prescribed a standardized diet. *Clin Ther.* 2003 ; 4 : 1107-22.
- (160) ANSM. Orlistat (Alli®, Xenical®) : balance bénéfique/risque positive confirmée par l'agence européenne - Point d'information. <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Orlistat-Alli-R-Xenical-R-balance-benefice-risque-positive-confirmee-par-l-agence-europeenne-Point-d-information>, consulté le 10 septembre 2012.
- (161) HAS. Obésité et prise en charge chirurgicale chez l'adulte. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-11/obesite_-_prise_en_charge_chirurgicale_chez_ladulte_-_argumentaire.pdf, consulté le 9 novembre 2013.
- (162) HAS. Obésité et prise en charge chirurgicale chez l'adulte. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-10/reco2clics_obesite_adulte_chirurgie.pdf, consulté le 9 novembre 2013.
- (163) Assurance Maladie. Point d'information. Chirurgie de l'obésité : analyse des pratiques et de leur pertinence. 2013. <http://www.automesure.com/library/pdf/DP-cnam-chir-obesite-2013.pdf>, consulté le 9 novembre 2013.
- (165) Belachew M, Legrand MJ, Defechereux TH, *et al.* Laparoscopic adjustable silicone gastric banding in the treatment of morbid obesity. A preliminary report. *Surg Endosc* 1994 ; 8 (11) : 1354-1356.
- (166) Bouillot J-L, Servajean S. Traitement chirurgical de l'obésité : gastroplastie ou « bypass » gastrique ?. *Sang Thrombose Vaisseaux* 2006.
- (167) HAS. Chirurgie de l'obésité, ce qu'il faut savoir avant de se décider. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-09/brochure_obesite_patient_220909.pdf, consulté le 9 novembre 2013.

- (168) Gluck B, Movitz B, Jansma S, *et al.* Laparoscopic Sleeve Gastrectomy is a Safe and Effective Bariatric Procedure for the Lower BMI (35.0–43.0 kg/m²) Population. *Obes surg* 2011 ; 21 : 1168-1171.
- (169) Schauer P-R, Ikramuddin S, Hamad G, *et al.* Laparoscopic Gastric Bypass Surgery : Current Technique. *Journal of laparoscopic & advanced surgical techniques* 2003 ; 13 (4).
- (170) Lebowitz D, Juillet C, Kehtarl R. Carence nutritionnelle après bypass gastrique. *Rev Med Suisse* 2012 ; 8 : 649-54.
- (171) HAS. Technique du bypass gastrique. 2009. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-09/fiche_technique_bypass_080909.pdf, consulté le 9 novembre 2013.
- (172) Ethicon Endo-Surgery. Brochure : Plan diététique d'adaptation. Ethicon Endo-Surgery 2007.
- (173) Coudreau S. Recommandations pour le suivi post opératoire après chirurgie bariatrique. *Nutrition et diabétologie* 2011.
- (174) Coupaye M, Ledoux S, Msika S. Comment suivre un patient après une chirurgie bariatrique ?. *Association Française de Formation Médicale en Hépatogastro-Entérologie* 2010 : 71-78.
- (175) Décret n° 89-369 du 6 juin 1989 (J.O.R.F. juin 1989)
- (176) Article L1322-2 du Code de la Santé Publique.
- (177) Association Française pour la Recherche Thermale. Etude Maâthermes : Evaluation de la prise en charge du surpoids et de l'obésité en milieu thermal. www.auvergne-thermale.com/download/dp-etude-maathermes-pdf.pdf, consulté le 18 septembre 2012.
- (178) Ameli. Effectuer une cure thermal. www.ameli.fr/assures/soins-et-remboursements/combien-serez-vous-rembourse/effectuer-une-cure-thermale/comment-constituer-votre-dossier_rhone.php, consulté le 19 septembre 2012.
- (179) Médecine thermale. <http://www.medecinethermale.fr/espace-curistes/choisir-votre-station-thermale>, consulté le 17 février 2014.
- (180) Larocque C, Savard R, Lecomte C. Alliance thérapeutique et abandon des traitements de l'obésité. *Obésité* 2012 ; 7 (3) : 191-198.
- (181) Berdah C. Obésité et troubles psychopathologiques. *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique* 2010 ; 168 (3) : 184-190.
- (182) Carrard I, Haenni M, Reiner A, *et al.* Obésité et troubles du comportement alimentaire : comment faire ?. *Revue Médicale Suisse* 2005 ; 12.
- (183) Cigaina V, Pinato GP, Rigo V, *et al.* Gastric peristalsis control by mono situ electrical stimulation : A preliminary study. *Obesity Surgery* 1996.
- (184) Cigaina V, Hirschberg AL. Gastric pacing for morbid obesity : Plasma levels of gastrointestinal peptides and leptin. *Obesity Research* 2003 ; 11 : 1456-62.
- (185) Cigaina V. Long-term follow-up of gastric stimulation for obesity: the Mestre 8-year experience. *Obes Surg* 2004 ; 1 : 14-22.

- (186) Abell TL, Minocha A, Abidi N. Looking to the future : electrical stimulation for obesity. *Am J Med Sci* 2006 ; 331 : 226-232.
- (187) Miller LV, Goldstein V. More efficient care of diabetic patients in county-hospital setting. *N Engl J Med* 1972 ; 286 : 1388-97.
- (188) OMS. Education Thérapeutique du Patient. Programmes de formation continue pour professionnels de soins dans le domaine de la prévention des maladies chroniques 1998.
http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0009/145296/E93849.pdf, consulté le 20 février 2014.
- (189) Plan national d'éducation pour la santé. Ministère de l'Emploi et de la Solidarité 2001.
<http://ddata.over-blog.com/xxxyyy/2/42/32/99/Textes-de-referance/plan-national-eps.pdf>, consulté le 20 février 2014.
- (190) Loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé.
- (191) Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique.
- (192) HAS. Guide méthodologique : structuration d'un programme d'éducation thérapeutique du patient dans le champ des maladies chroniques. 2007. . http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/etp_-_guide_version_finale_2_pdf.pdf, consulté le 20 février 2014.
- (193) Convention nationale des pharmaciens titulaires d'officine. 2012.
http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/joe_20120506_0107_0034.pdf, consulté le 20 février 2014.
- (194) HAS. Éducation thérapeutique du patient : Définition, finalités et organisation. 2007.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/etp_-_definition_finalites_-_recommandations_juin_2007.pdf, consulté le 20 février 2014.
- (195) Deccache A. Quelles pratiques et compétences en éducation du patient. *OMS* 1999 ; 341 : 12-14.
- (196) Saout C. Pour une politique d'éducation nationale thérapeutique du patient. 2008.
http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_therapeutique_du_patient.pdf, consulté le 20 février 2014.
- (197) WHO. Skills for health : Skills-based health education including life skills : An important component of a Child-Friendly/Health-Promoting School. Geneva 2003 : 86.
- (198) D'Ivernois JF, Gagnayre R. Compétences d'adaptation à la maladie du patient : une proposition. *Educ Ther Patient / Ther Patient Educ* 2011 ; 3 (2) : 201-205.
- (199) Article R4235-2 du Code la Santé Publique du 8 Août 2004.
- (200) Loi n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires. (JORF n°0167 du 22 juillet 2009).
- (201) D'Ivernois JF, Gagnayre R. Apprendre à éduquer le patient : approche pédagogique. Maloine 2004 ; 2° éd.
- (202) Traynard P-Y. Le diagnostic éducatif : Une bonne idée pour évoluer. *Médecine des maladies métaboliques* 2010 ; 4 (1).
- (203) HAS. Éducation thérapeutique du patient : Comment la proposer et la réaliser ?. 2007.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/etp_-_

[_comment_la_proposer_et_la_realiser_-_recommandations_juin_2007.pdf](#), consulté le 20 février 2014.

- (204) D'Ivernois JF, Gagnayre R. Propositions pour l'évaluation de l'éducation thérapeutique du patient. *Actualité et dossier en santé publique (adsp)* 2007 ; 58.
- (205) Gagnayre R, Marchand C, Pinosa C, *et al.* Approche conceptuelle d'un dispositif d'évaluation pédagogique du patient. *Pédagogie Médicale* 2006 ; 7 (1).
- (206) Décret n° 2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires (JORF n°72 du 25 mars 2006).
- (207) Directive n° 2002/46/CE du parlement Européen et du conseil relative au rapprochement des législations des Etats membres concernant les compléments alimentaires du 10 juin 2002.
- (208) VIDAL. Savoir lire les étiquettes des compléments alimentaires. Eureka Santé 2011. <http://www.eurekasante.fr/parapharmacie/bon-usage-complements-alimentaires/lire-etiquettes-complements-alimentaires.html>, consulté le 3 mars 2014.
- (209) Règlement (CE) n° 1924/2006 du parlement Européen et du conseil concernant les allégations nutritionnelles et de santé portant sur les denrées alimentaires du 20 décembre 2006.
- (210) Règlement (UE) n°403/2012 de la commission du 16 mai 2012 portant établissant une liste des allégations de santé autorisées portant sur les denrées alimentaires, autres que celles faisant référence à la réduction du risque de maladie ainsi qu'au développement et à la santé infantiles.
- (211) Westerterp-Plantenga M, Diepvens K, Joosen AMCP, *et al.* Metabolic effects of spices, teas, and caffeine. *Physiology & Behavior* 2006 ; 89 (1) : 85-91.
- (212) Bakker R, Steegers EA, Obradov A, *et al.* Maternal caffeine intake from coffee and tea, fetal growth, and the risks of adverse birth outcomes: the Generation R Study. *Am J Clin Nutr* 2010 ; 91 (6) : 1691-1698.
- (213) Williamson E, Driver S, Baxter K. *Stockley's Herbal Medicines Interactions*. London/Chicago : Pharmaceutical Press 2009 ; ISBN 978 0 85369 760 2.
- (214) ANSM. L'ANSM interdit l'utilisation de 3 plantes et 26 substances actives dans les préparations à visée amaigrissante réalisées en pharmacie. 2012.
- (215) Guo LQ, Taniguchi M, Chen QY, *et al.* Inhibitory potential of herbal medicines cytochrome P450 mediated oxydation : properties of umbelliferous or Citrus crude drugs and their relative prescriptions. *Jpn J Pharmacol* 2001 ; 85 (4) : 399-408.
- (216) ANSES. Saisine n° « 2012-SA-0200 » Avis relatif aux risques liés à la présence dans les compléments alimentaires de p-synéphrine ou d'ingrédients obtenus à partir de fruits de Citrus spp. en contenant du 14 mars 2014.
- (217) Osswald H, Schermann J. Methylxanthines and the Kidney. *Handb Exp Pharmacol* 2011 ; 200 : 391-412.
- (218) Kim H-P, Son K-H, Chang H-W, *et al.* Anti-inflammatory Plant Flavonoids and Cellular Action Mechanisms. *J Pharmacol Sci* 2004 ; 99 : 229-245.
- (219) Rastmanesh R. High polyphenol, low probiotic diet for weight loss because of intestinal microbiota interaction. *Chem Biol Interact* 2011 ; 189 (1-2) : 1-8.
- (220) Le Moniteur des Pharmacies. Régimes et produits minceur. 2013 ; 2985.

(221) Le Moniteur des Pharmacies. Comptoir Fiche ingredient : le Nopal. 2012 ; 2929.

(222) Association Française des Diabétiques. Les clefs pour équilibrer ses repas au quotidien. http://www.afd.asso.fr/sites/default/files/Diabete-Alimentation_8032012.pdf, consulté le 3 mars 2014.

(223) Nordisk N. La balance à index glycémique. <http://www.diabete.fr/balance-glycemique/>, consulté le 3 mars 2014.

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon et l'Université Claude Bernard Lyon 1 n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

BROYER Hélène

La prise en charge du patient obèse : actualisation des données physiopathologiques, approches thérapeutiques et rôle du pharmacien d'officine

Th. D. Pharm., Lyon 1, 2014, 183 p.

RESUME

Avec une prévalence de 15 % en France, l'obésité est définie par un excès de masse grasse. Son diagnostic repose sur le calcul de l'Indice de Masse Corporelle. Il s'agit d'une maladie chronique en augmentation. Elle est donc considérée comme l'un des plus grands défis de santé publique de notre siècle. Ses causes sont complexes. L'obésité résulte d'un déséquilibre entre les apports et les dépenses énergétiques. L'étiologie révèle une pathologie multifactorielle. Ainsi les causes du gain pondéral sont d'ordre physiologique, génétique, inflammatoire ou même iatrogène.

L'obésité est une maladie aux multiples conséquences. Des complications métaboliques, cardio-respiratoires, articulaires et psychologiques sont les principaux troubles de santé entraînés par un excès pondéral. Cette pathologie a aussi un impact sur l'économie de la santé.

Notre travail a consisté à répondre à la question : « Quelle prise en charge médicale s'offre alors au patient obèse » ? Les professionnels de santé proposent différentes approches. Effectivement, les traitements comportementaux et pharmacologiques tiennent une place importante dans la thérapeutique. Les patients ont de plus en plus recours à la chirurgie bariatrique qui offre une perte de poids durable sur le long terme. Parmi ces stratégies, nous nous sommes intéressés au rôle du pharmacien. Il accompagne le patient dans sa démarche de régime et l'aide à comprendre sa maladie. Une des nouvelles missions du pharmacien consiste, au travers de l'Education Thérapeutique du Patient obèse, à développer un comportement lui permettant de mieux vivre avec sa pathologie.

MOTS CLES

Obésité
Physiopathologie
Prises en charge
Entretien Thérapeutique du Patient obèse par le pharmacien d'officine

JURY

Mme FERDJAOUI-MOUMJID Nora, Maître de Conférences – HDR
Mme CHANUT Evelyne, Maître de Conférences
Mme GINDRE-BERNADAC Catherine, Docteur en Pharmacie

DATE DE SOUTENANCE

Jeudi 19 juin 2014

ADRESSE DE L'AUTEUR

10 A, rue de Montbrillant- 69003 Lyon