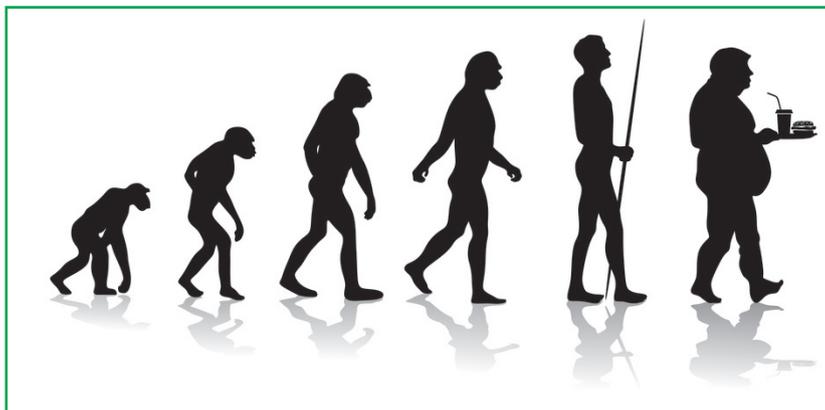


L'obésité, une épidémie mondiale ?

Quelles approches thérapeutiques ?

Claude Monneret

© Fotolia.com/Fiedels.



stéatose hépatique, non alcoolique, pourrait favoriser le développement de cancers du foie. Cependant, le lien entre obésité et cancer du foie est loin d'être aussi clair que pour d'autres types de cancers tels que celui du sein déjà évoqué ou du pancréas. Enfin, dernièrement, une étude danoise portant sur une cohorte de 255 000 individus a démontré l'existence d'une corrélation linéaire entre un indice de masse corporelle élevé dans l'enfance et l'apparition d'un adénocarcinome de l'œsophage à l'âge adulte [5].

Les tentatives thérapeutiques

L'état des lieux

Le 6 mai 2015, l'OMS dressait un bilan alarmant : une nouvelle menace pèse sur l'Europe, l'obésité [1]. Le phénomène est général puisqu'entre 1980 et 2004, la prévalence de l'obésité – indice de masse corporelle (IMC = poids/taille au carré) supérieur ou égal à 30 kg/m² – dans le monde a fait plus que doubler. Alors que ce fléau mondial concernait quelque 1,5 milliards d'individus de plus de vingt ans en 2010, il en touchera 2,3 milliards en 2015... si les projections de type « série exponentielle » sont vérifiées.

En France par exemple, et selon les prévisions de l'OMS, la proportion de femmes en surpoids (IMC supérieur ou égal à 25 kg/m²) atteindrait 58 % des femmes en 2030, celle des hommes 66 %, contre respectivement 43 % et 54 % en 2015. Même tendance pour l'obésité avec des pourcentages atteignant 29 % chez les femmes et 25 % chez les hommes.

Or les surcharges pondérales sont associées à de nombreuses maladies ; sont avérées notamment les co-morbidités liées au diabète, à l'hypertension et aux maladies cardiaques... Ainsi 347 millions de personnes souffrent de diabète dans le monde et l'on estime que cette maladie coûte chaque année 15 milliards d'euros à la société.

Selon une vaste étude publiée dans *The Lancet Oncology* cette année [2], près de 500 000 des nouveaux cas de cancers survenus en 2015 chez des adultes – soit 3,6 % du nombre total des cancers dans le monde – seraient liés à un surpoids ou une obésité. Deux tiers de ces tumeurs associées à un excès de poids sont recensés chez des patients vivant en Europe ou aux États-Unis. Elle complète une étude du Centre international de recherche sur le cancer (CIRC), qui avait déjà en 2012 montré que le surpoids et l'obésité ont été responsables de 500 000 cas de cancers dans le monde [3]. L'un des plus fréquents liés est le cancer du sein chez les femmes ménopausées [4].

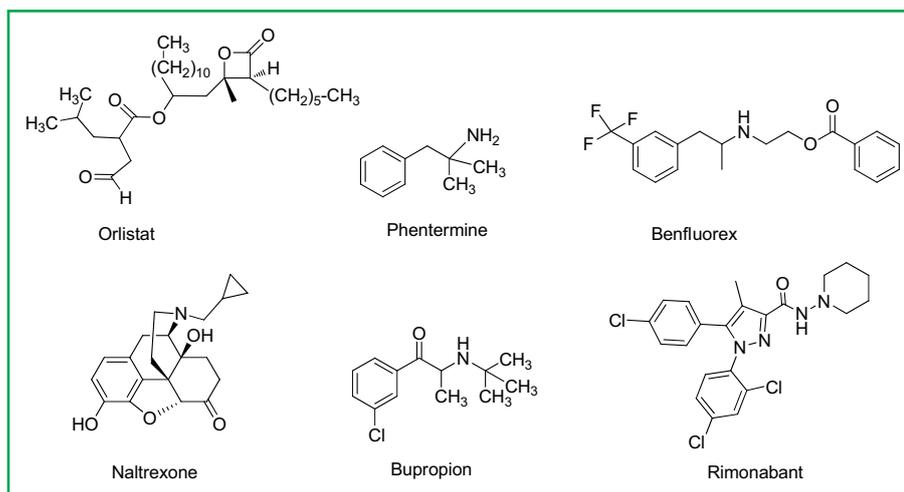
Il est également établi que le surpoids et l'obésité sont à l'origine de désordres métaboliques, responsables par exemple de l'accumulation de graisses dans le foie. Cette

Actuellement, il n'existe pas de médicament efficace pour lutter contre ces surcharges pondérales. Un seul traitement médicamenteux basé sur un inhibiteur de la pancréase hépatique, l'orlistat, est autorisé en France [6]. Il s'agit du Xénical®, produit par le laboratoire Roche. Également à base d'orlistat ou tétrahydrolipstatine, l'Alli® avait été introduit sur le marché en 2009 par GSK, mais du fait de risques d'hépatotoxicité, sa commercialisation a été arrêtée.

Plusieurs tentatives de mise sur le marché ou d'usage détourné d'autres médicaments ont échoué ou causé des accidents sanitaires, tel le Médiator® de Servier, à base de benfluorex, initialement destiné au traitement du diabète de type 2 dit gras. Il a été abondamment prescrit pour lutter contre l'obésité, voire le surpoids, malgré l'absence d'indication sur ce sujet retenue lors de son AMM. Cinq millions de personnes en auraient consommé et le Médiator® pourrait, selon certaines données, avoir tué au final entre 1 000 et 2 000 personnes.

Un échec retentissant a été celui du rimonabant ou Acomplia® de Sanofi. Moins de deux ans après sa mise sur le marché, il a été retiré de la vente en 2008 car selon l'Afsaps (aujourd'hui ANSM, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) : « *des troubles dépressifs parfois sévères étaient observés, y compris chez des patients sans antécédents psychiatriques.* »

En 2012, l'European Medicines Agency (EMA) rejetait une demande d'autorisation du Qsiva® produit par le laboratoire américain Vivus. Selon la revue indépendante *Prescrire*, Qsiva®, qui associe la phentermine, un anorexigène amphétaminique, au topiramate, un antiépileptique, n'a pas sa place dans le traitement de l'obésité, compte tenu de ses graves effets indésirables [6]. Des études principales montraient une perte de poids, certes pertinente sur le plan clinique à la suite du traitement par Qsiva®, mais le Comité des médicaments à usage humain (CHLMP) s'est inquiété des effets à long terme du médicament sur le cœur et les vaisseaux sanguins, des effets psychiatriques à long terme et des effets cognitifs (problèmes de mémoire et d'attention...) [7].



Principes actifs utilisés dans le traitement de l'obésité.

Alors quoi de nouveau sous le Soleil ?

Alors que l'Agence du médicament (ANSM) avait exprimé des réserves à l'égard de ce traitement [8], la Cour européenne a donné son feu vert fin mars 2015 au mélange de naltrexone, déjà utilisée pour traiter la dépendance à l'alcool et aux opiacés, et de bupropion, un antidépresseur, anti-tabac, pour le traitement de l'obésité. Commercialisé sous le nom de Mysimba®, ce médicament doit être combiné à un régime pauvre en calories et à de l'exercice physique.

Non seulement le Mysimba® serait d'une « **efficacité limitée sur la perte de poids** », mais il pourrait poser des problèmes de sécurité, l'ANSM évoquant en particulier des « **incertitudes sur des risques** » d'ordre neuropsychiatrique (dépression, suicide...) et cardiovasculaires pour une utilisation à long terme de ce produit. En février dernier, la revue *Prescrire* s'alarmait contre la commercialisation du Mysimba®, évoquant « **une recommandation inacceptable qui doit être rejetée** » [9].

C'est le second médicament contre l'obésité récemment approuvé après le liraglutide de Novo Nordisk. Baptisé Saxenda®, le liraglutide est un analogue du glucagon-like-peptide [10], déjà approuvé pour traiter le diabète de type 2 en Europe sous le nom commercial Victoza®, à des doses inférieures à 1,8 mg par jour. La dose prévue pour son utilisation dans la gestion du poids est de 3 mg à administrer en injection quotidienne. Il s'agit d'un traitement qui reste cher et n'est pas dénué d'effets secondaires.

Les causes ?

En dehors des cas d'obésité dus à des facteurs génétiques (50 à 80 % des cas), dont certains sont bien connus, ou à des facteurs endocrinologiques (comme ceux liés à l'âge, l'IMC est considéré comme pertinente par l'OMS jusqu'à environ 65 ans), on s'accorde à dire que dans la plupart des cas, ce sont les facteurs environnementaux et les modifications comportementales des individus qui sont responsables des prises de poids (malbouffe, sédentarité, manque d'exercice physique). En effet, même la présence de facteurs génétiques ne suffit pas à expliquer l'apparition de l'obésité, sauf pour la très rare maladie de Prader-Willi.

Selon une enquête récente de l'Institut national du sommeil et de la vigilance (INSV) [11] menée auprès de 49 086 personnes, le risque d'obésité serait également lié au sommeil. Les obèses sont beaucoup plus nombreux chez les « petits

dormeurs », quel que soit leur sexe. Sous l'effet du manque de sommeil, le corps métaboliserait moins bien les graisses et les sucres. Le stress peut également être un facteur aggravant.

En dehors de ces approches médicamenteuses et des approches plus fondamentales, notons la mise en relief du rôle de l'intestin grêle qui contribue à une aggravation de la maladie, soit par une inflammation chronique qui favorise l'absorption de nutriments [12], soit par le dérèglement de son microbiote [13].

Au-delà, il existe un certain nombre de traitements bien établis et correctement évalués pour lutter contre l'obésité. Ils s'articulent autour de la prise en charge alimentaire, de l'exercice physique, de la modification du comportement, du traitement médicamenteux et de la chirurgie. Cette dernière, dite chirurgie bariatrique, restreint l'absorption

d'aliments en modifiant l'anatomie du système digestif. Technique lourde, elle ne devrait être utilisée qu'en cas d'obésité massive (IMC supérieure à 40), à la limite sévère (IMC 35), et être associée à un suivi sérieux des patients.

Conclusion

Ce nouveau fléau, réel, impacte sévèrement la vie aussi bien professionnelle que sociale des personnes atteintes, même si son expansion tend à moins les stigmatiser. Un champ d'investigation considérable est ouvert, et notamment en chimie thérapeutique. Tout ou presque est à découvrir : meilleure compréhension des mécanismes impliqués dans la maladie, nouvelles cibles thérapeutiques à trouver, mécanismes d'action des molécules d'intérêt et de leurs nombreux effets secondaires... le tout associé à un marché fabuleux !

Références

- [1] www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/fr
- [2] Eveno C. *et al.*, Body-mass index, cancer, and implications for screening, *The Lancet Oncology*, **2015**, 3, p. 102.
- [3] Arnold M. *et al.*, Global burden of cancer attributable to high-body mass index in 2012: a population-based study, *The Lancet*, **2012**, 16(1), p. 36.
- [4] <http://curie.fr/actualites/surpoids-obesite-facteurs-risque-majeurs-cancer-005765?prehome=0>
- [5] Martin K.A. *et al.*, New targets to treat obesity and the metabolic syndrome, *Eur. J. Pharmacol.*, **2015**, sous presse.
- [6] Topiramate + phentermine (Qsiva®) : une association coupe-faim beaucoup trop dangereuse, *Prescrire*, **2013**, 33(352), p. 98.
- [7] www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002350/smops/Negative/human_smop_000435.jsp&mid=WC0b01ac058001d127
- [8] <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/L-ANSM-saisit-le-Comite-permanent-des-medicaments-a-usage-humain-de-la-Commission-europeenne-sur-Mysimba-Point-d-Information>
- [9] Danger de l'anorexigène Mysimba®, *Prescrire*, **2015**, 35(378), p. 305.
- [10] Clements J.N., Shealy K.M., Liraglutide: an injectable option for the management of obesity, *Ann. Pharmacother.*, **2015**, 49, p. 938.
- [11] www.institut-sommeil-vigilance.org
- [12] Monteiro-Sepulveda M. *et al.*, Jejunal T cell inflammation in human obesity correlates with decreased enterocyte insulin signaling, *Cell Metabolism*, **2015**, 22, p. 113.
- [13] Le Chatelier *et al.*, Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers, *Nature*, **2013**, 500, p. 541.



Claude Monneret

est directeur de recherche émérite au CNRS* et vice-président de l'Académie nationale de pharmacie.

* Institut Curie, 26 rue d'Ulm, F-75248 Paris Cedex 05.
Courriel : claudemonneret@curie.fr