Comprendre les mécanismes de la régulation pondérale pour mieux traiter l'obésité

Denis Richard, PhD

Résumé de la conférence : *La régulation du poids corporel dans l'obésité*, présentée à Montréal dans le cadre des activités d'éducation du Réseau canadien en obésité, juin 2006.

L'obésité résulte d'un déséquilibre entre la prise alimentaire et la dépense énergétique favorisant la déposition excessive de tissu adipeux.

Denis Richard est Directeur de la Chaire de recherche Merck Frosst/IRSC sur l'obésité et Directeur du Centre de recherche de l'Hôpital Laval.

De par sa prévalence élevée et le risque qu'elle constitue pour la santé et les coûts médicaux notables qu'elle entraîne, l'obésité se classe, en ce début de 21e siècle, parmi les plus importants problèmes de santé auxquels fait face l'humanité. On estime actuellement le nombre d'obèses, dans le monde, à plus de 300 millions d'individus.

Définir l'obésité

L'obésité entraîne une accumulation excessive de tissu adipeux, qui se traduit par une surcharge pondérale. Cette accumulation de graisse est, de ce fait, indirectement estimée par l'indice de masse corporelle (IMC), une mesure anthropométrique servant de norme internationale définissant l'embonpoint ou l'obésité et calculée selon la formule : poids (kg) / taille au carré (m^2). Le seuil de l'IMC (> 30) utilisé pour définir l'obésité repose en partie sur le risque de maladie associé à la condition.

L'obésité morbide et viscérale

L'obésité est qualifiée de morbide ou massive lorsque l'IMC dépasse 40 kg/m^2. Elle est désignée « viscérale » lorsqu'elle se caractérise par une accumulation excessive de graisse dans la cavité abdominale. C'est sous cette forme androïde (typique à l'homme) que l'obésité entraîne le risque le plus marqué pour la cardiopathie, l'accident vasculaire cérébral et le diabète de type 2.

Copyright© Vente et distribution commerciale interdites
La reproduction non autorisée est prohibée. Les personnes autorisées peuvent télécharger, afficher, visualiser et imprimer une copie pour leur usage personnel

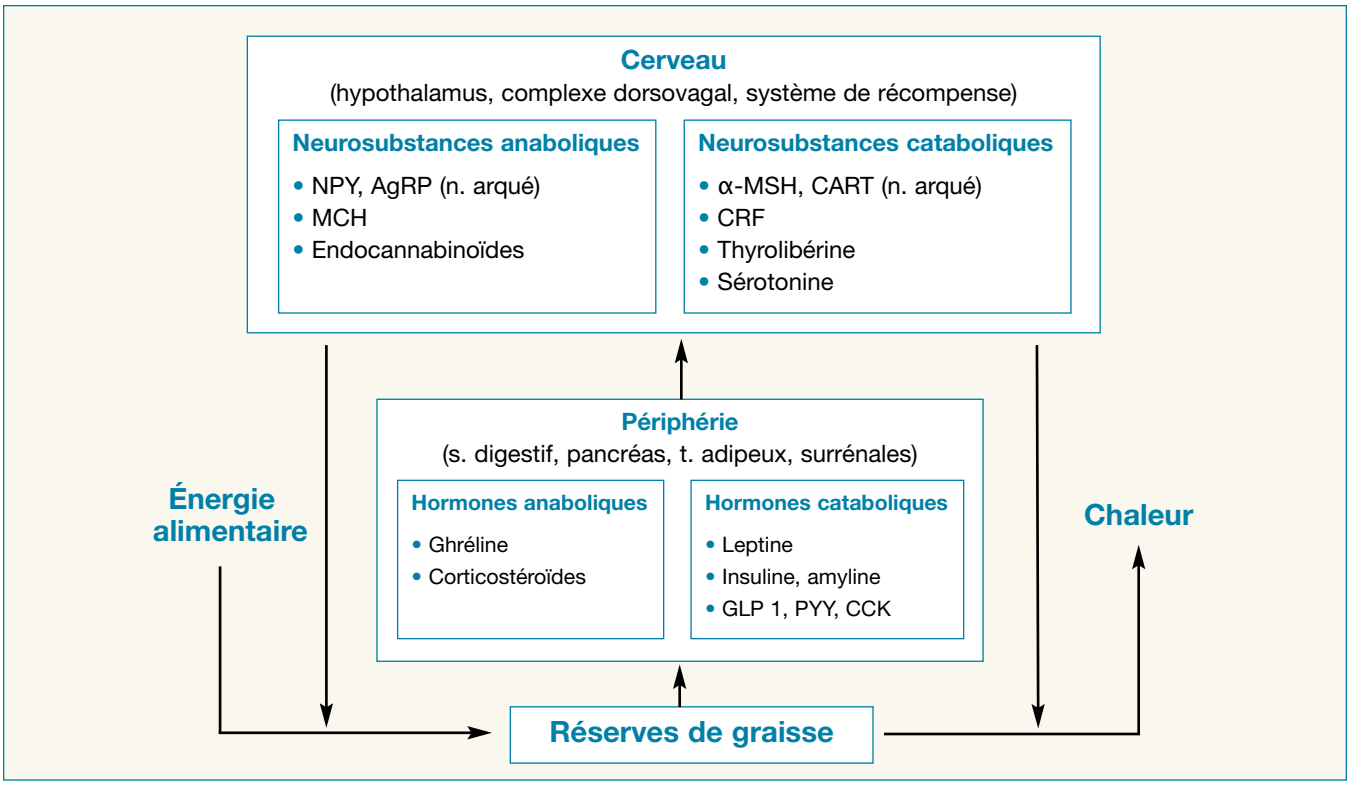

Figure 1. La régulation des réserves de graisse

Le bilan énergitique positif

La déposition accrue de masse adipeuse résulte d'un bilan énergétique positif (excès de prise alimentaire par rapport à la dépense énergétique). Le mot « obésité », dérivé du latin *obedere* (manger en excès), évoque en soi cette notion de déséquilibre entre la prise et la dépense d'énergie.

L'environnement

Le bilan d'énergie positif est, de nos jours, favorisé par un environnement incitant à la sédentarité et la prise abusive d'aliments riches en graisse et en sucre au détriment de saines habitudes de vie. Pareil milieu, qualifié de « obésogène », entraîne quasi indubitablement la déposition excessive de graisse chez les individus dont le terrain génétique est propice à l'obésité.

La génétique

Chez l'homme, l'obésité monogénique (associée à un seul gène) est rare; la prédisposition à l'obésité semble plutôt polygénique, et les gènes candidats de l'obésité codent des protéines ou peptides qui sont, pour la plupart, reliés aux contrôles de la prise d'aliments et de la dépense d'énergie.

Le fonctionnement de la régulation pondérale

Le poids corporel (plus précisément la masse adipeuse ou réserves de graisse) fait l'objet d'une étroite régulation. Ainsi, tout changement des réserves de graisse entraîne des adaptations compensatrices qui opposent ledit changement et, du même coup, tendent à contrecarrer la majorité des stratégies utilisées pour traiter l'obésité.

La régulation des réserves de graisse est complexe (figure 1). Des groupes de neurones de l'hypothalamus, du complexe dorsovagal (situé dans le tronc cérébral) et du système de récompense contrôlent la prise alimentaire et la dépense énergétique (ou production de chaleur — thermogenèse). L'action de ces systèmes neuronaux centraux est modulée par des hormones périphériques capables

d'informer le cerveau des variations de l'état nutritionnel (dans un mécanisme régulateur à court terme) ou des réserves de graisse (dans un mécanisme régulateur à moyen ou long terme).

Le contrôle hypothalamique autonome de la prise et de la dépense d'énergie

La régulation du poids dépend de contrôles hypothalamiques, largement autonomes ou neurovégétatifs, exercés sur la prise et la dépense d'énergie. Deux populations de neurones du noyau arqué (ARC), petite structure de la partie la plus ventrale de l'hypothalamus bordant le troisième ventricule, jouent un rôle clé dans ces contrôles :

- une population de neurones produit des peptides anorexigènes et thermogènes réduisant le poids (« cataboliques »), en l'occurrence la proopiomélanocortine (POMC) et le *cocaine-and amphetamine-regulated transcript* (CART).
- un autre groupe de neurones fabriquent les peptides « anaboliques », soit le neuropeptide tyrosine (NPY) et l'*agouti-related peptide* (AgRP).

La POMC produit plusieurs molécules incluant l'*a-melanocyte-stimulating hormone* (a-MSH), un fragment qui exerce des effets « cataboliques » majeurs par l'intermédiaire du récepteur 4 des mélanocortines (MC4R), l'un des récepteurs clés de la régulation pondérale. Chez la souris, l'invalidation du récepteur MC4R produit une obésité massive, alors que chez l'homme, on estime que la mutation du récepteur MC4R est responsable de 4 % des obésités massives représentant ainsi la principale cause des obésités humaines monogéniques. L'antagonisme de ce récepteur avec soit des drogues ou encore le peptide endogène AgRP abolit les effets « cataboliques » associés à l'activation du MC4R. L'AgRP est exprimé dans les mêmes neurones que ceux exprimant NPY, un peptide « anabolique » reconnu. Les neurones POMC/CART et NPY/AgRP du ARC se projettent dans plusieurs régions cérébrales incluant les noyaux paraventriculaire (PVH), latéral (LH) et dorsomédian (DMH) de l'hypothalamus, où l'on retrouve des neurones exprimant la *melanin-concentrating hormone* (MCH — peptide « anabolique » du LH), la corticolibérine et la thyrolibérine (CRF et TRH — peptides « cataboliques » du PVH). Ces neurones sont parmi les principales cibles des peptides CART, POMC, NPY et AgRP.

La leptine de même que l'insuline régulent le poids corporel à la baisse. Ces hormones réduisent la prise alimentaire et stimulent la thermogenèse.

Le contrôle hormonal de la prise et de la dépense d'énergie

Les hormones cataboliques

L'activité des neurones de l'ARC est modulée par la leptine et l'insuline, des hormones « cataboliques » sécrétées respectivement par le tissu adipeux et le pancréas, et dont les concentrations varient en proportion des réserves adipeuses.

La leptine de même que l'insuline régulent le poids corporel à la baisse. Ces hormones réduisent la prise alimentaire et stimulent la thermogenèse en inhibant la production des peptides NPY et AgRP tout en stimulant la production d'α-MSH à partir de la POMC. Les rôles régulateurs de la leptine et de l'insuline sont particulièrement manifestes dans la perte de poids. Des études réalisées chez l'animal montrent qu'un déficit énergétique abaisse les niveaux circulants de leptine et d'insuline et s'accompagne d'une élevation marquée de la production de molécules stimulant l'appétit et réduisant la thermogenèse.

Les hormones gastrointestinales

L'activité des neurones POMC/CART et NPY/AgRP est aussi modulée par les hormones digestives ghréline,

Figure 2. Les choix alimentaires sont souvent déterminés par le plaisir.

cholécystokine (CCK), PYY et *glucagon-like peptide 1* (GLP1) sécrétées par des cellules endocrines du tractus digestif. Les hormones gastrointestinales sont largement « cataboliques » représentant avant tout des signaux de satiété. Elles informent de l'état nutritionnel et régissent la fréquence et la durée des repas.

La ghréline représente la seule hormone du tube digestif à stimuler la prise alimentaire. Cette hormone, principalement synthétisée par des cellules de la muqueuse gastrique, est larguée dans la circulation où ses niveaux culminent avant les repas et s'associent à la sensation de faim. La sécrétion de ghréline est, en outre, exacerbée par la perte de poids.

Parmi les autres hormones gastrointestinales influençant la régulation pondérale, on retrouve deux produits des cellules intestinales de type « L », en occurrence le PYY et le GLP1 dont l'action est rassasiante et exercée via les voies sanguine et vagale.

Les hormones gastrointestinales circulantes sont en mesure d'atteindre le parenchyme cérébral, car elles franchissent la barrière hématoencéphalique. Le flot sanguin amène ces hormones non seulement dans le voisinage des neurones de l'ARC mais aussi dans celui du complexe dorsovagal. Ce dernier inclut l'area postrema, le noyau du tractus solitaire et le noyau dorsomoteur du nerf vague et joue un rôle prépondérant dans le contrôle de l'activité digestive et dans la régulation autonome du poids. Les hormones gastrointestinales peuvent encore agir sans avoir au préalable à traverser la barrière hématoencéphalique en liant leurs récepteurs soit aux des organes circumventriculaires, structures cérébrales démunies de barrière hématoencéphalique, soit aux afférences vagales émergeant du tractus digestif dans le voisinage des cellules endocrines gastrointestinales.

Le système de récompense

La régulation pondérale est grandement déterminée par la prise alimentaire, dont le contrôle est non seulement autonome et stimulé par le déficit énergétique et l'état nutritionnel mais aussi par le plaisir (figure 2). Les aliments énergétiques et palatables que l'on retrouve en abondance dans un environnement « obésogène » sont en effet capables de générer l'ingestion de nourriture par simple plaisir, et ce, en l'absence de déficit énergétique. L'ingestion d'aliments palatables et densément énergétiques peut même aussi conforter dans les situations de dépression et de stress.

L'appétit pour les nourritures riches et appétissantes est géré par les voies neuronales qui forment le système de récompense. Ce système inclut, en plus du cortex orbitofrontal, l'amygdale, l'aire tegmentale ventrale et le noyau accumbens. Ce dernier gère les composantes motivationnelles (le *wanting*) et hédoniques (le *liking*) de la récompense générée par la prise de nourriture. Il reçoit un important contingent de fibres dopaminergiques provenant de l'aire tegmentale ventrale.

La dopamine, les opioïdes et les endocannabinoïdes

La dopamine en agissant sur ces récepteurs D1 et D2 semble nécessaire à l'expression de la composante motivationnelle de la faim. Chez l'animal, la destruction du système dopaminergique mésolimbique inhibe les comportements associés au désir de manger (motivation à

manger) sans cependant changer la valeur hédonique des aliments, qui dépend en grande partie de l'action des opioïdes endogènes et des endocannabinoïdes qui sont reconnus pour renforcer l'action positive des substances stimulant l'appétit. L'injection dans le noyau accumbens d'agonistes du récepteur des opioïdes de types μ entraîne chez le rat l'ingestion préférentielle de nourriture riche en graisse et en sucre. Les endocannabinoïdes qui sont des ligands naturels des récepteurs des cannabinoïdes (incluant le delta-9-tétrahydrocannabinol ou THC — la substance active du cannabis) exercent des effets similaires aux opioïdes dans le noyau accumbens. Les endocannabinoïdes comprennent deux cannabinoïdes naturels endogènes, soit l'anandamide et 2-arachidonoyl glycérol, qui par l'intermédiaire du récepteur des cannabinoïdes 1 (CB1) affectent la régulation du bilan d'énergie. Chez la souris, l'élévation des endocannabinoïdes stimule l'appétit tandis que l'invalidation du gène codant le CB1 prévient le développement de l'obésité.

L'activation du système de récompense, quoique pouvant se faire en l'absence de déficit énergétique, est néanmoins stimulée par ledit déficit. Des connections bidirectionnelles lient l'hypothalamus latéral au noyau accumbens. Ces connections mettent, entre autres, en jeu des neurones produisant les substances orexigènes que sont la MCH et les endocannabinoïdes. Ainsi, le déficit énergétique rend les aliments déjà palatables encore plus appétissants et plus attrayants (au plan motivationnel).

Le traitement traditionnel de l'obésité

L'étude des mécanismes de la régulation pondérale est nécessaire à la compréhension de l'obésité et du même coup apparaît essentielle à la découverte de cibles thérapeutiques pour les interventions, tant behaviorales que pharmacologiques, visant à traiter l'obésité.

La plupart des approches thérapeutiques réduisant le poids entraînent malencontreusement des compensations tendant à opposer la perte de poids. Les experts s'entendent sur le concept de *defended body weight* pour définir le poids que l'on tend à préserver. Ce « poids de consigne » semble le plus élevé qu'on ait atteint. La « défense » de ce poids (et des réserves de graisse associées) entraîne une augmentation de l'appétit et une diminution de la dépense énergétique, des adaptations qui préviennent le maintien de la perte de poids, et qui ainsi contribuent à l'insuccès relatif des stratégies traditionnelles d'amaigrissement basées sur le changement des habitudes de vie (alimentation et exercice).

Il apparaît incidemment nécessaire de raffiner les stratégies traditionnelles utilisées à la lumière de la compréhension présente des mécanismes de régulation du poids corporel et de la connaissance de l'impact de l'environnement obésogène sur cette régulation. Il est aussi capital, compte tenu du défi que comporte la perte de poids, de mettre sur pied des infrastructures comprenant les ressources humaines nécessaires au soutien des programmes de perte de poids basés sur l'assainissement des habitudes de vie. Il demeure indéniable que l'application de ces programmes soit une approche à privilégier pour traiter l'obésité.

La plupart des approches thérapeutiques réduisant le poids entraînent malencontreusement des compensations tendant à opposer la perte de poids.

Le traitement médical de l'obésité

Les découvertes des dernières années permettant la détermination de certains mécanismes régissant la régulation pondérale ont entraîné l'identification d'un certain nombre de cibles potentielles pour le développement de drogues anti-obésité. La pharmacothérapie de l'obésité est cependant encore à un stade de développement rudimentaire.

L'orlistat et la sibutramine

En Amérique du Nord, seulement deux médications sont actuellement utilisées dans le traitement à long terme de l'obésité. Ces médications sont l'orlistat et la sibutramine. Cette dernière médication exerce des effets anorexigènes en bloquant centralement la recaptation de la sérotonine et de la noradrénaline. Pour sa part, l'orlistat, un ihibiteur de la lipase digestive, réduit la quantité d'énergie digestible sans pour autant causer de changements dans la régulation du bilan d'énergie, qui pourraient prévenir les compensations inhérentes à ses effets amaigrissants.

Les drogues sympathomimétiques

Les drogues « sympathomimétiques », comme le diéthylpropion, la phendimétrazine et la phentermine, sont aussi approuvées par la FDA (*Food and Drug Administration* — États-Unis). Ces drogues *amphetamine-like* ne peuvent, au mieux, servir que dans le traitement à court terme de l'obésité, celles-ci étant entachées d'effets secondaires importants (abus et dépendance).

Le rimonabant

Parmi les cibles les plus prometteuses identifiées pour le développement de nouvelles drogues contre l'obésité, on retrouve le récepteur CB1 que l'on bloque avec des molécules tel le rimonabant, le premier antagoniste du CB1 développé en clinique. Son utilisation est actuellement autorisée dans 42 pays et commercialisée dans 20 d'entre eux pour le traitement de l'obésité accompagnée de facteurs de risque associés. Le blocage des récepteurs CB1 constitue une avenue nouvelle dans le traitement de l'obésité, du fait qu'il touche les composantes hédoniques et motivationnelles du contrôle de la prise alimentaire.

Les nouvelles cibles

Les autres cibles principales visées par l'industrie pharmaceutique incluent les récepteurs des hormones gastrointestinales GLP1 et PYY que l'on essaie de stimuler, le récepteur de la ghréline que l'on essaie de bloquer, le MC4R que l'on tente d'activer, le récepteur de la sérotonine 2C que l'on essaie de stimuler, les récepteurs de la MCH et du neuropeptide Y que l'on essaie d'inhiber et le récepteur des opioïdes μ que l'on essaie de bloquer. Le développement de drogues contre l'obésité est confronté aux effets secondaires souvent centraux que produisent les ligands des récepteurs des différents systèmes impliqués dans la régulation du poids, ces systèmes n'étant inopportunément pas exclusifs aux contrôles de la prise alimentaire et de la dépense d'énergie.

Bref...

L'obésité résulte d'un déséquilibre entre la prise alimentaire et la dépense énergétique favorisant la déposition excessive de tissu adipeux. Ce déséquilibre est favorisé par l'environnement « obésogène » dans lequel on vit et par des prédispositions génétiques.

L'étude des mécanismes par lesquels l'environnement et la génétique interagissent dans la régulation du poids apparaît fondamentale à la compréhension de l'obésité et de son traitement.

Des découvertes importantes ont été réalisées au cours des dernières années, qui devraient nous permettre de raffiner les stratégies tant behaviorales que pharmaceutiques pour enrayer l'épidémie actuelle d'obésité.

Les percées récentes dans le domaine de la régulation pondérale serviront aussi à éclaircir les mécanismes par lesquels la chirurgie bariatrique (chirurgie de l'obésité) favorise si efficacement la perte de poids. Il est en effet de plus en plus évident que cette chirurgie altère la régulation hormonale et centrale des réserves de graisse. *Clin*

Bibliographie :

1. Cooke D, Bloom S: The obesity pipeline: current strategies in the development of anti-obesity drugs. Nature Reviews, 2006; 5:919-31.
2. Cummings DE, Overduin J: Gastrointestinal regulation of food intake. The Journal of Clinical Investigation, 2007; 117:13-23.
3. Levin BE: Why some of us get fat and what we can do about it. J Physiol, 2007, in press.
4. Morton GJ, Cummings DE, Baskin DG, et coll: Central nervous system control of food intake and body weight. Nature, 2006; 443:289-95.