

LA RÉGULATION DU POIDS CORPOREL: COMMENT COMPRENDRE L'OBÉSITÉ

**Dominique Garrel, M.D.
Professeur associé
Département de nutrition
Université de Montréal**

Conflits d'intérêts potentiels

- **Relations avec des intérêts commerciaux** : Aucune
- **Subventions/soutien pour la recherche** : Novonordisk
- **Bureau des conférenciers/honoraires** : Novonordisk, . Jenssen, Valeant
- **Honoraires d'expert-conseil** :Novonordisk, Sanofi, Valeant, Jenssen, Lilly

PLAN

1. Importance du problème
2. Bases théoriques thermodynamiques
3. Le cerveau sait réguler le bilan énergétique
4. Pourquoi on y comprend rien
5. La génétique nous aide-t-elle ?
5. Approches thérapeutiques

L'obésité est reconnue comme une maladie chronique et un problème de santé mondial



"...obesity is a primary disease, and the full force of medical knowledge should be brought to bear on the prevention and treatment of obesity as a primary disease..."¹



World Health Organization

"Obesity is a chronic disease, prevalent in both developed and developing countries, and affecting children as well as adults"³



"Recognizing obesity as a disease will help change the way the medical community tackles this complex issue that affects approximately one in three Americans"²



"FDA agrees with these comments that obesity is a disease...Being overweight, i.e., being above one's ideal weight but less than obese, however, is not a disease."³



"It is imperative that health care professionals recognize obesity has a chronic disease if we want better prevention and management"³



"Obesity is a chronic and often progressive condition like diabetes or hypertension."⁴

1. Mechanick *et al. Endocr Pract* 2012;18:642–8; 2. AMA position statement. Available at: <http://www.ama-assn.org/>; 3. TOS Obesity as a Disease Writing Group. *Obesity* 2008;16:1161–77; 4. Canadian Obesity Network. 5As of Obesity Management. Downloaded from www.obesitynetwork.ca on November 17, 2014.

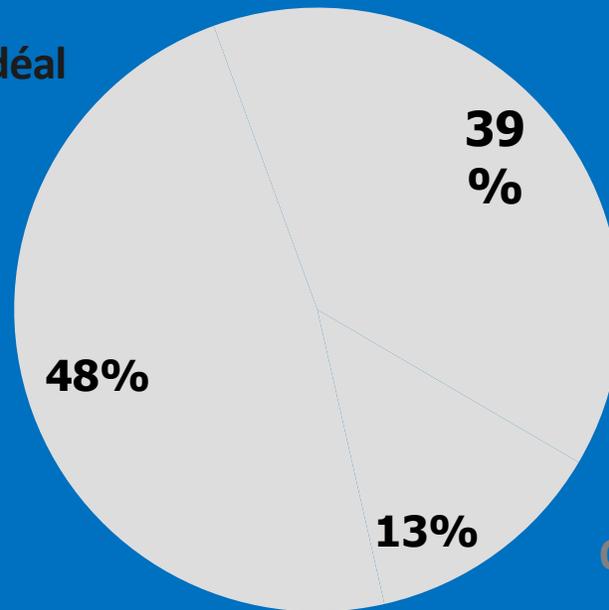
L'obésité est répandue mondialement¹

L'organisation mondiale de la santé (OMS) estime (adultes >18 ans)^a

Que la moitié de la population adulte mondiale est affectée de surpoids ou d'obésité en 2014



Poids idéal



Surpoids

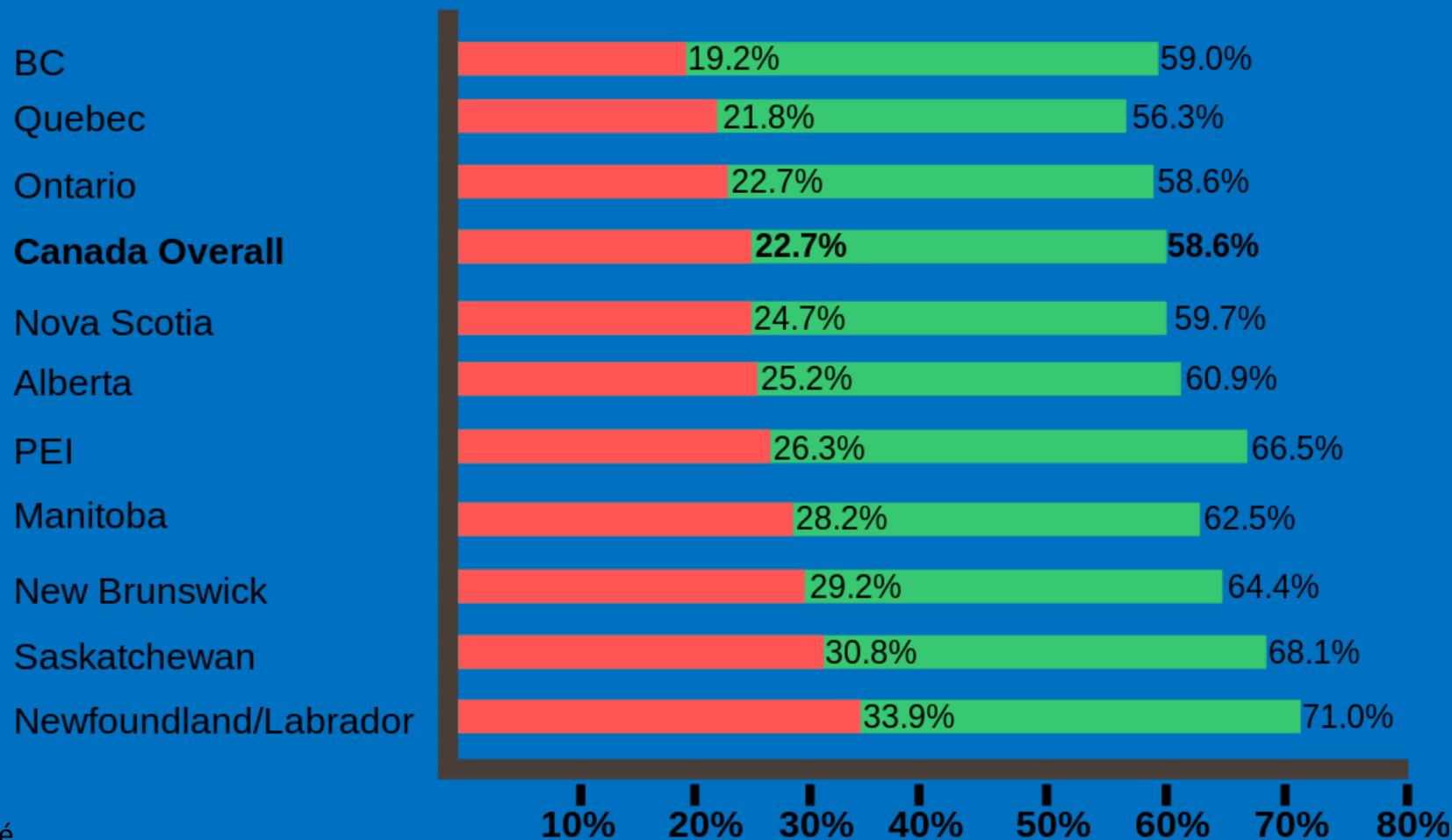
>1.9 billion
adultes affectés de surpoids

Obésité

>600 million
adultes souffrant
d'obésité

Estimés obtenus de l'Observatoire mondial des données et statistiques.

LES TAUX D'OBÉSITÉ PAR PROVINCE CANADIENNE, 2004



 % de population avec obésité
 % de population avec surpoids ou obésité

PHYSIOPATHOLOGIE

LES LOIS DE LA THERMODYNAMIQUE:

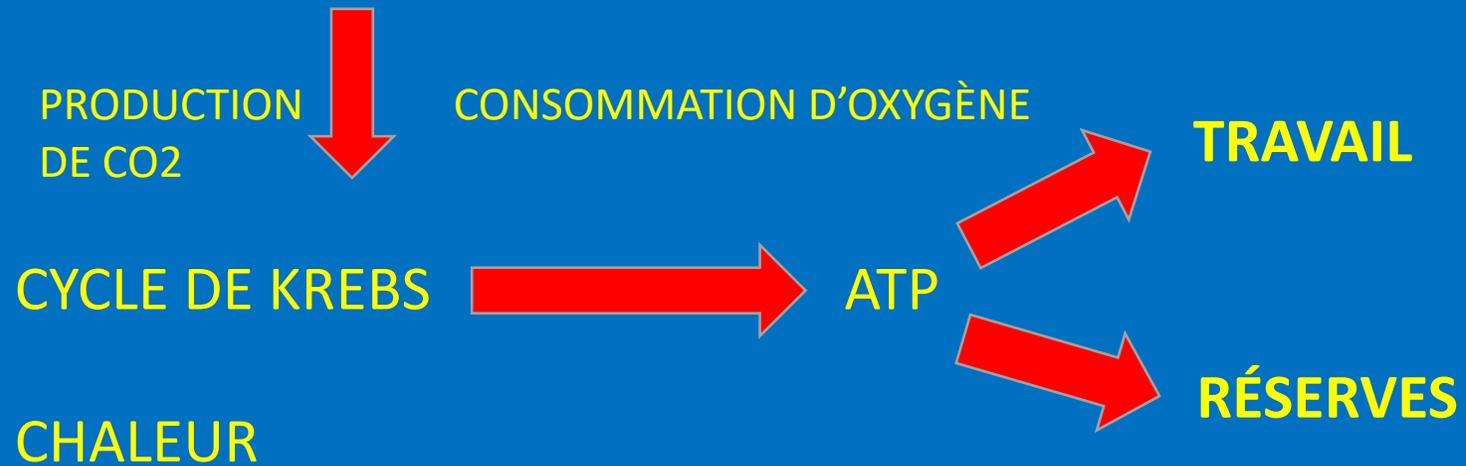
1. L'ÉNERGIE NE PEÛT NI SE CRÉER NI SE PERDRE
2. ELLE NE PEÛT QUE SE TRANSFORMER
3. L'ÉNERGIE QUE L'ORGANISME TRANSFORME
A DEUX SOURCES: LES ALIMENTS ET LES RÉSERVES
(PRINCIPALEMENT ACIDES GRAS)

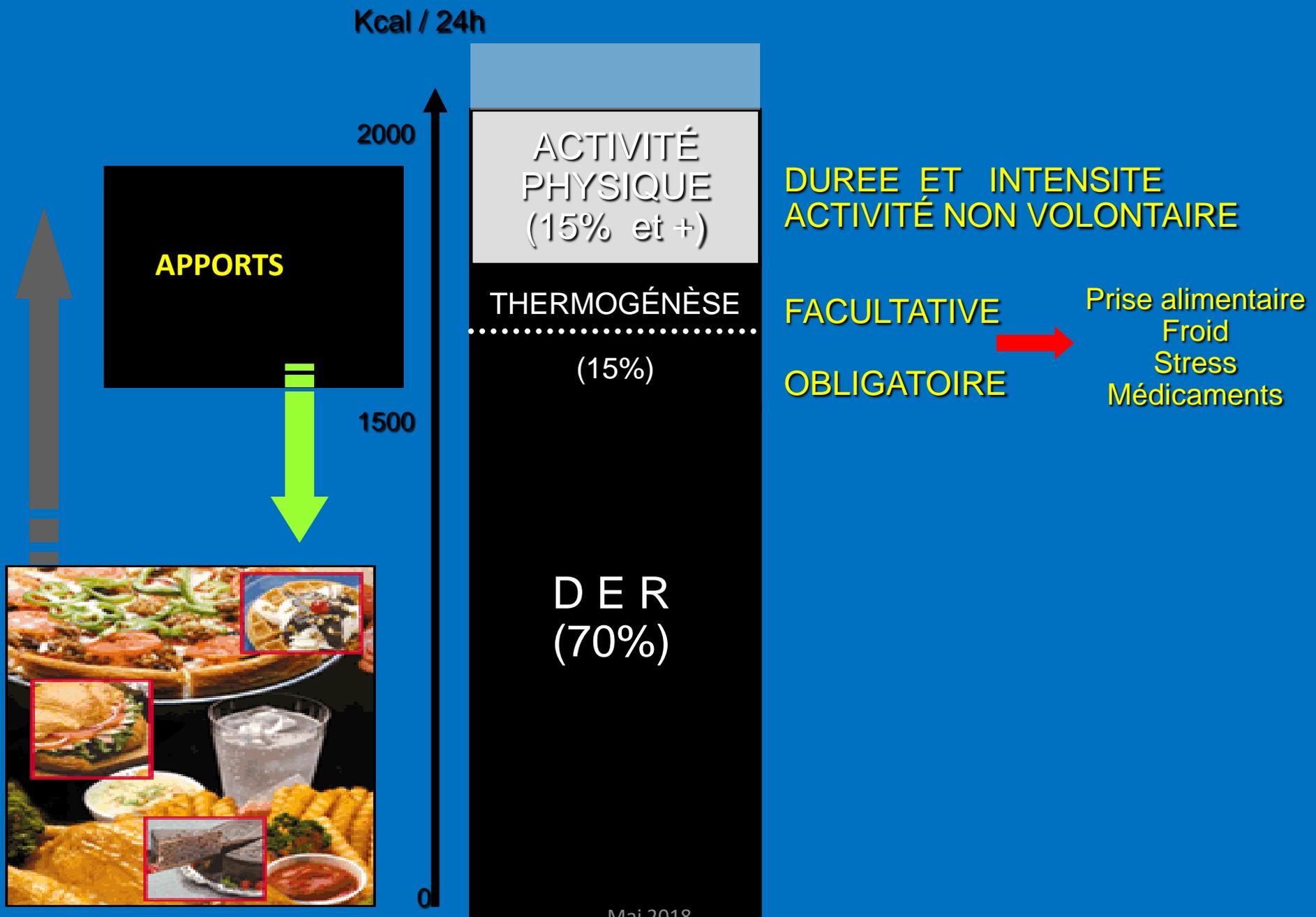


1 KG CORPOREL = 7500 KCAL

SOLEIL → PHOTONS → LIAISONS CARBONES

ACIDES GRAS CLUCOSE ACIDES AMINÉS





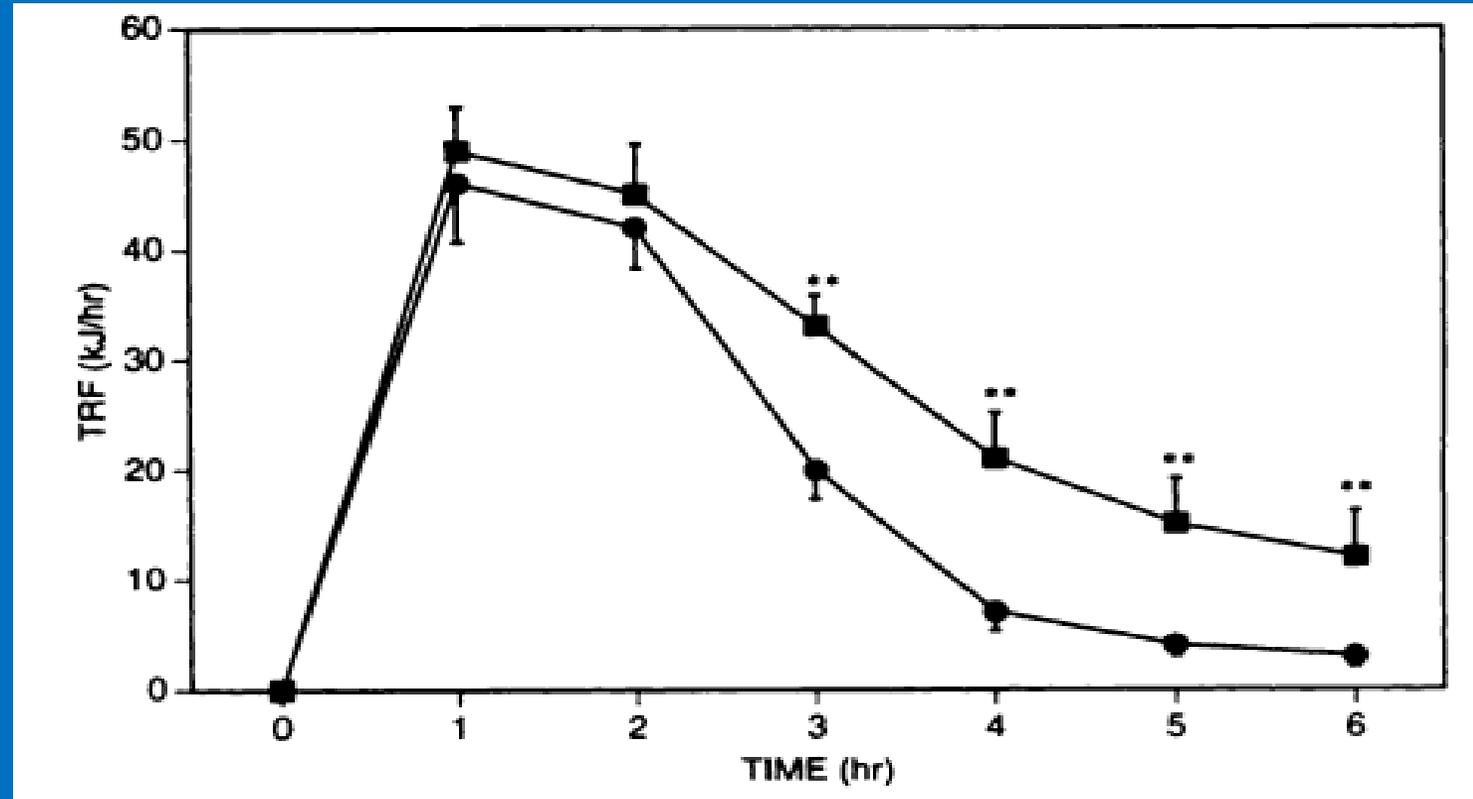
FACTEURS DÉTERMINANTS LA DÉPENSE ÉNERGÉTIQUE DE REPOS:

- **LA MASSE MAIGRE**
- **L'ÂGE, LE POIDS CORPOREL, LE SEXE**
- **L'HÉRÉDITÉ**
- **LE STATUT HORMONAL THYROIDIEN**

L'EFFET THERMIQUE DE L'ALIMENTATION:

- 8 À 10% DU CONTENU ÉNERGÉTIQUE DU REPAS
- COMPRENDS 2 COMPOSANTES:
- LE COÛT ÉNERGÉTIQUE DU MÉTABOLISME DES NUTRIMENTS
- UNE COMPOSANTE DITE FACULTATIVE, CONTRÔLÉE PAR LE SYSTÈME NERVEUX SYMPATHIQUE
- EST DIMINUÉ CHEZ LES OBÈSES

DIMINUTION DE L'EFFET THERMIQUE DE L'ALIMENTATION DANS L'OBÉSITÉ



L'EFFET THERMIQUE DE L'EXERCICE:

- VARIE PEU D'UN SUJET À L'AUTRE CAR LE RENDEMENT DE LA CONTRACTION MUSCULAIRE EST CONSTANT: 25%

LE CERVEAU ET LA RÉGULATION DU POIDS CORPOREL

LE CERVEAU CONTRÔLE LES APPORTS ET LA DÉPENSE ÉNERGÉTIQUE À L'AIDE DE MÉCANISMES COMPLEXES ET REDONDANTS

CES MÉCANISMES ONT ÉVOLUÉS VERS UN SYSTÈME QUI CONSERVE L'ÉNERGIE ET MOBILISE L'ORGANISME VERS LA RECHERCHE ET L'INGESTION DE NOURRITURE EN SITUATION DE CARENCE

UN EXEMPLE DE L'EFFICACITÉ DE CE CONTRÔLE EST APPORTÉ PAR UN PHÉNOMÈNE PHYSIOLOGIQUE: LE CYCLE MENSTRUEL

**UN EXEMPLE DE RÉGULATION SPONTANÉE DU BILAN ÉNERGÉTIQUE:
LE CYCLE MENSTRUEL**

**MESURE DES APPORTS ALIMENTAIRES QUOTIDIENS
PAR PESÉE DES ALIMENTS CHEZ 11 FEMMES DE POIDS
NORMAL PENDANT 40 JOURS.**

UN EXEMPLE DE RÉGULATION SPONTANÉE DU BILAN ÉNERGÉTIQUE: LE CYCLE MENSTRUEL

95% Simultaneous(Bonferoni) confidence intervals for
energy intake
(kcal)

Phase difference	Estimate	Confidence interval
Menstrual, luteal	-161	(-383, 49)
Follicular,luteal	-214	(-389, -39) [†]
Periovulatory, luteal	-283	(-505, -61) [†]
Menstrual, follicular	53	(- 173, 279)
Menstrual, periovulatory	121	(-144, 386)
Follicular, periovulatory	68	(- 157, 294)

[†] Differences between two phases (eg, difference between
the luteal
phase and the menstrual phase).

^t Significantly different from 0 at a 0.05.

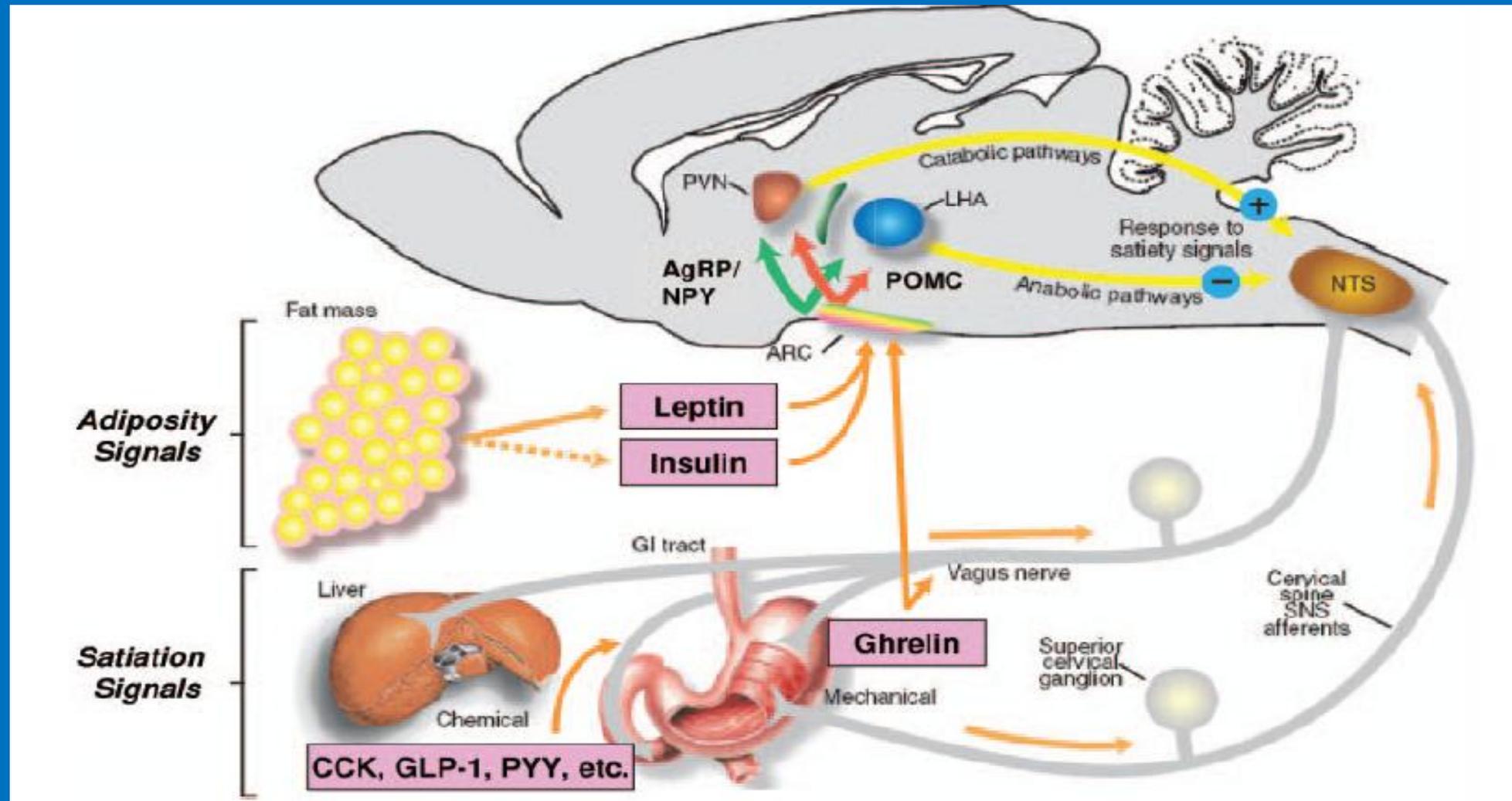
E Gong, D Garrel, DH Calloway, Am J Clin Nutr. 1989, 49:252

DANS CETTE ÉTUDE, LES VARIATIONS D'APPORTS CALORIQUES D'UN JOUR SUR L'AUTRE N'ÉTAIENT PAS DISTRIBUÉES DE FAÇON ALÉATOIRE MAIS UN CYCLES COURT DE «CORRECTION» POUR UN APPORT ÉLEVÉ EXISTAIT CHEZ CHAQUE SUJET

CES CYCLES VARIAIENT DE 3 À 7 JOURS

MECANISMES BIOLOGIQUES

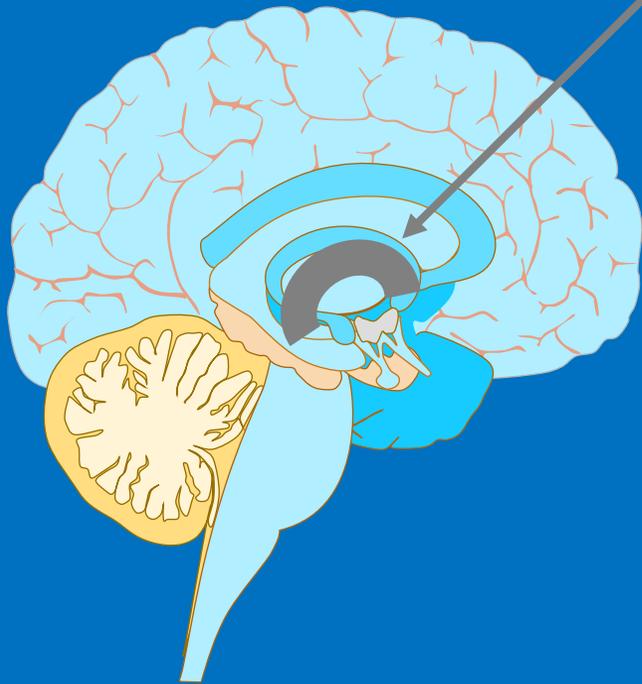
SCHÉMA DU CONTRÔLE HOMÉOSTATIQUE DU BILAN ÉNERGÉTIQUE



Stephen C. Woods *J Clin Endocrinol Metab* 93: S37-S50, 2008

Mai 2018

Système de récompense mésolimbique

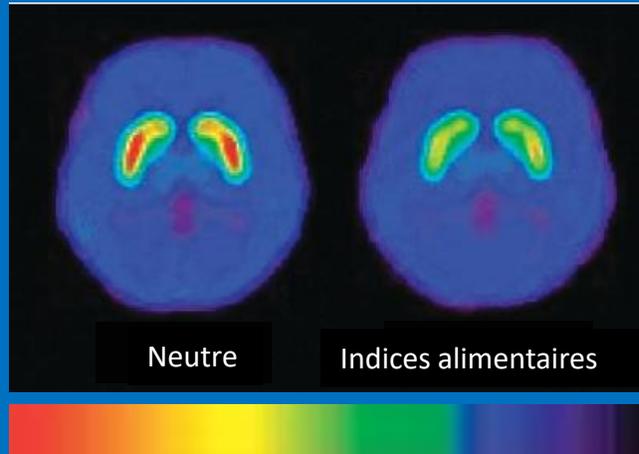


Système de récompense mésolimbique

- Centre du cerveau qui assure la médiation de la **motivation**, de la **récompense**, du **désir**, du **plaisir** et du **renforcement** associés aux activités nécessaires à la survie (p. Ex. Manger, se reproduire)^{1,2}
- Centres de signalisation des récepteurs dopaminergiques et opioïdes^{1,3}
- Le système de récompense mésolimbique a évolué pour répondre aux **aliments riches en graisses et en sucre** pour favoriser la survie^{1,3,4}
- Associé à un comportement alimentaire basé sur la récompense et à l'envie de manger dans un environnement abondant en nourriture^{1,4}

La dopamine dynamise le système de récompense

Les signaux alimentaires sont associés à une augmentation de la libération de dopamine dans les régions du cerveau de la voie de la récompense



Jaune / vert associé à une densité plus faible des récepteurs de dopamine disponibles en raison de la libération accrue de dopamine.

La stimulation répétée de la voie de récompense de dopamine peut conduire à:

- Consommation alimentaire compulsive
- Perte de contrôle de l'apport alimentaire
- Réponses conditionnées aux stimuli alimentaires

Activation du système de récompense mésolimbique modifiée chez des patients atteints d'obésité

Image reprise de Volkow ND et al,¹ avec permission de Royal Society.

POURQUOI ON Y COMPREND RIEN ?

CONSÉQUENCES DE L'ÉQUATION ÉNERGÉTIQUE:

C'EST LE CONTRÔLE DES APPORTS QUI AURA LE PLUS D'INFLUENCE SUR LE POIDS

PRÉCISION DES MESURES

APPORTS CALORIQUES: 200 à 300 kcal/jour

POIDS: 1%

**CHANGEMENT D'APPORTS CALORIQUES ESTIMÉS À
PARTIR DU POIDS MESURÉ TOUS LES JOURS: > 28J
POUR UN IC < 300 KCAL/J (KD Hall, Am J Clin Nutr 2011,
94:66)**

VARIABILITÉ DES APPORTS ÉNERGÉTIQUES:

LES MESURES FAITES SUR DES SUJETS EN SITUATION NON-EXPÉRIMENTALE MONTRENT QUE LA CONSOMMATION DE PLUS DE 25% DE CALORIES EXCÉDENTAIRES PAR RAPPORT AUX BESOINS SURVIENT TOUS LES 2 OU 3 JOURS.

DE PLUS, LA CONSOMMATION D'ÉNERGIE SUR BASE QUOTIDIENNE N'EST PAS RELIÉE À LA DÉPENSE ÉNERGÉTIQUE DU MÊME JOUR.

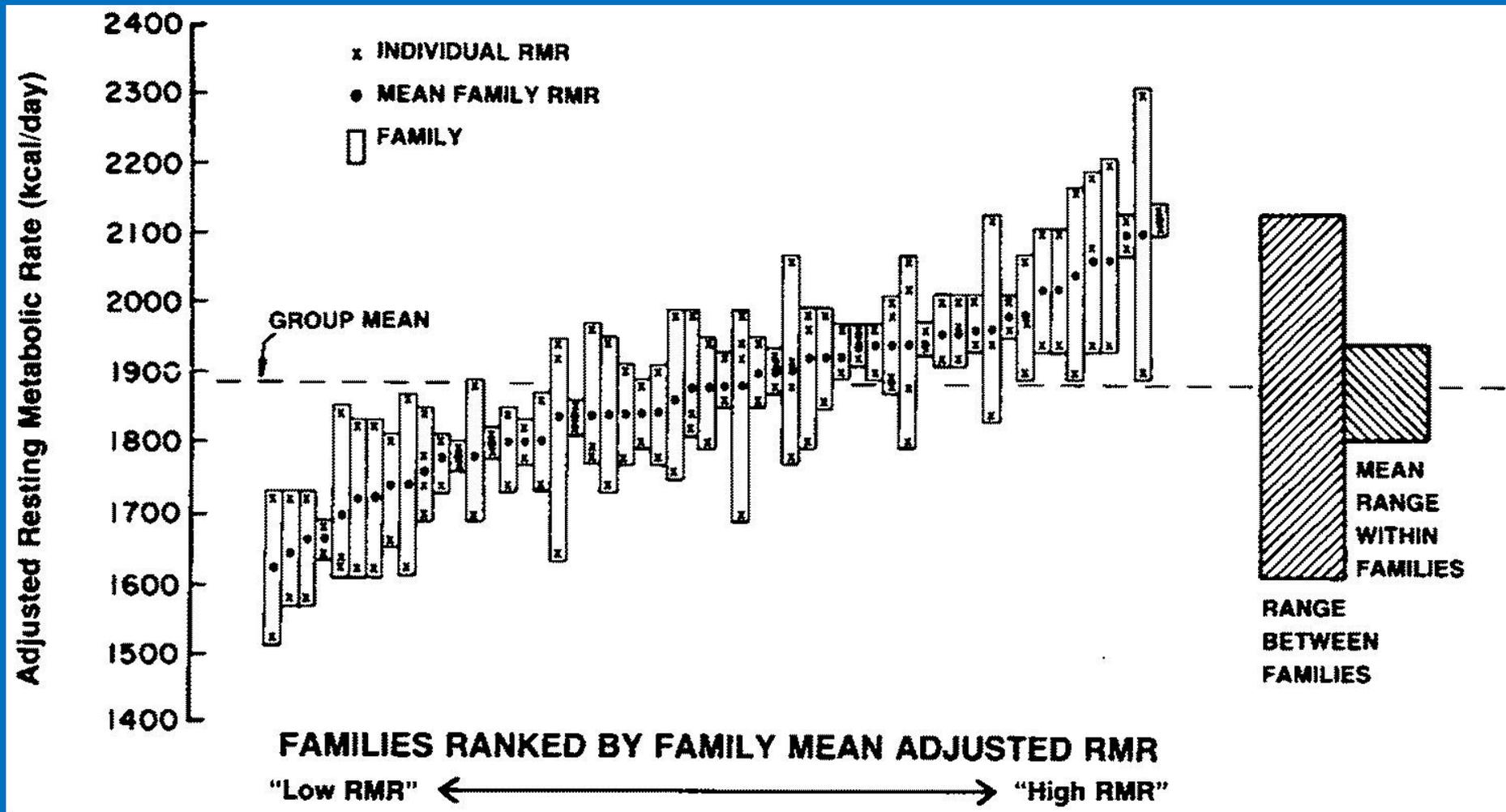
EN RÉSUMÉ

- **LES APPORTS ÉNERGÉTIQUES SONT TRÈS VARIABLES D'UN JOUR À L'AUTRE**
- **LES CORRECTIONS SEMBLENT SE FAIRE SUR PLUSIEURS JOURS**
- **LE CERVEAU PEUT GÉRER DES CHANGEMENT DE 200 KCAL/J SUR 2 SEMAINES**

**EN CONCLUSION, L'IMPOSSIBILITÉ DE MESURER
DE FAÇON PRÉCISE LES ÉLÉMENTS DE L'ÉQUATION
ÉNERGÉTIQUE EXPLIQUE EN GRANDE PARTIE
LA DIFFICULTÉ À LIER L'ALIMENTATION ET LE POIDS**

**MÊME EN PRÉSENCE DE DÉSÉQUILIBRES EXTRÊMES
LES VARIATIONS DE LA RÉPONSE PONDÉRALE SONT
IMPORTANTES ET SUGGÈRENT UNE FORTE COMPOSANTE
GÉNÉTIQUE DANS L'HOMÉOSTASIE ÉNERGÉTIQUE**

LA GÉNÉTIQUE PEUT-ELLE NOUS AIDER ?

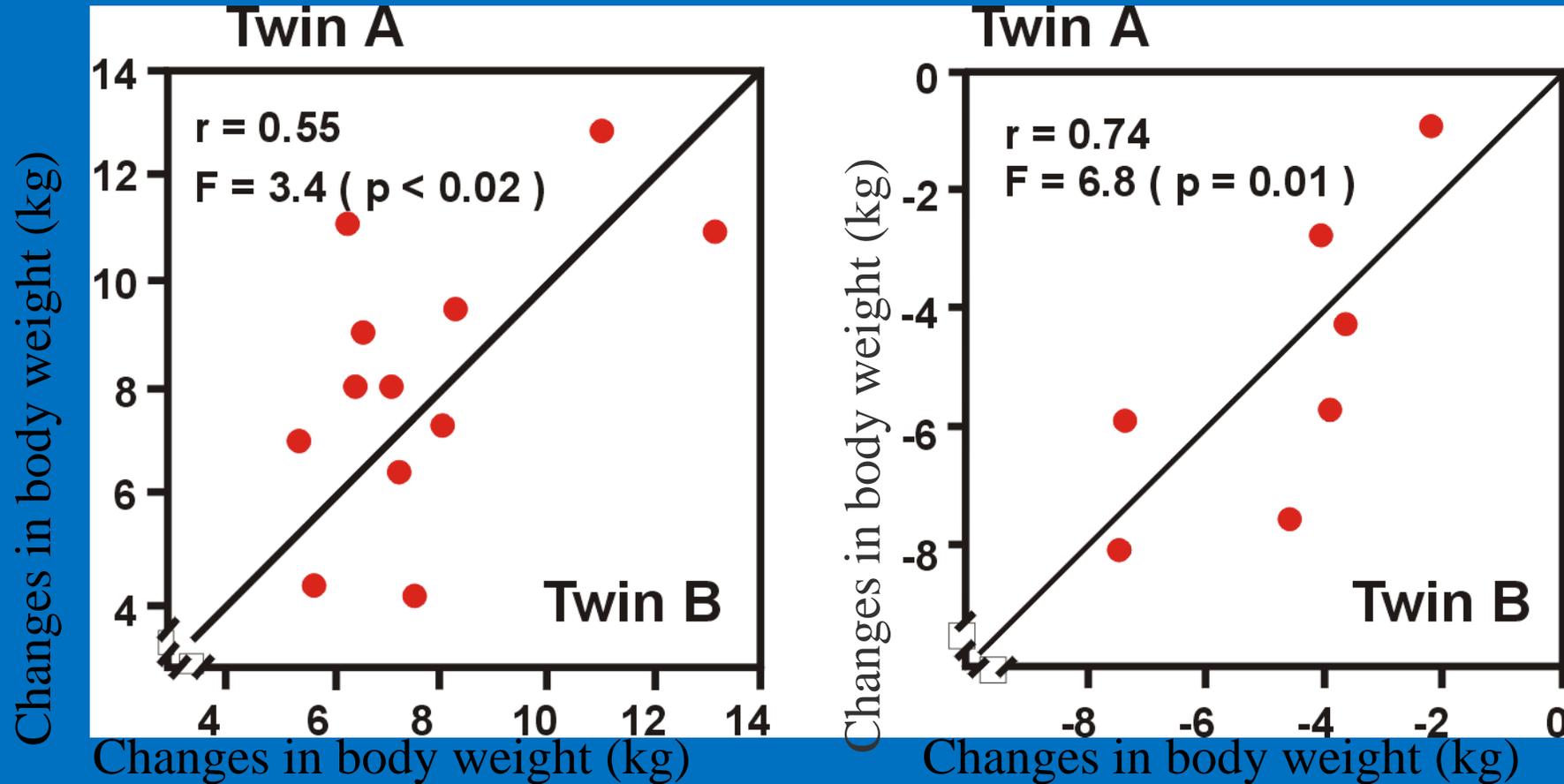


From C. Bogardus, N.Engl.J.Med , 1986 315:96

Modifications de la balance énergétique chez des jumeaux MZ

Sur-nutrition

Balance énergétique négative



Bouchard et al NEJM, 1990 Mai 2018

Bouchard et al. Obes Res, 1994

GAINS EN GRAISSE VISCÉRALE APRÈS 100 JOURS DE SURALIMENTATION

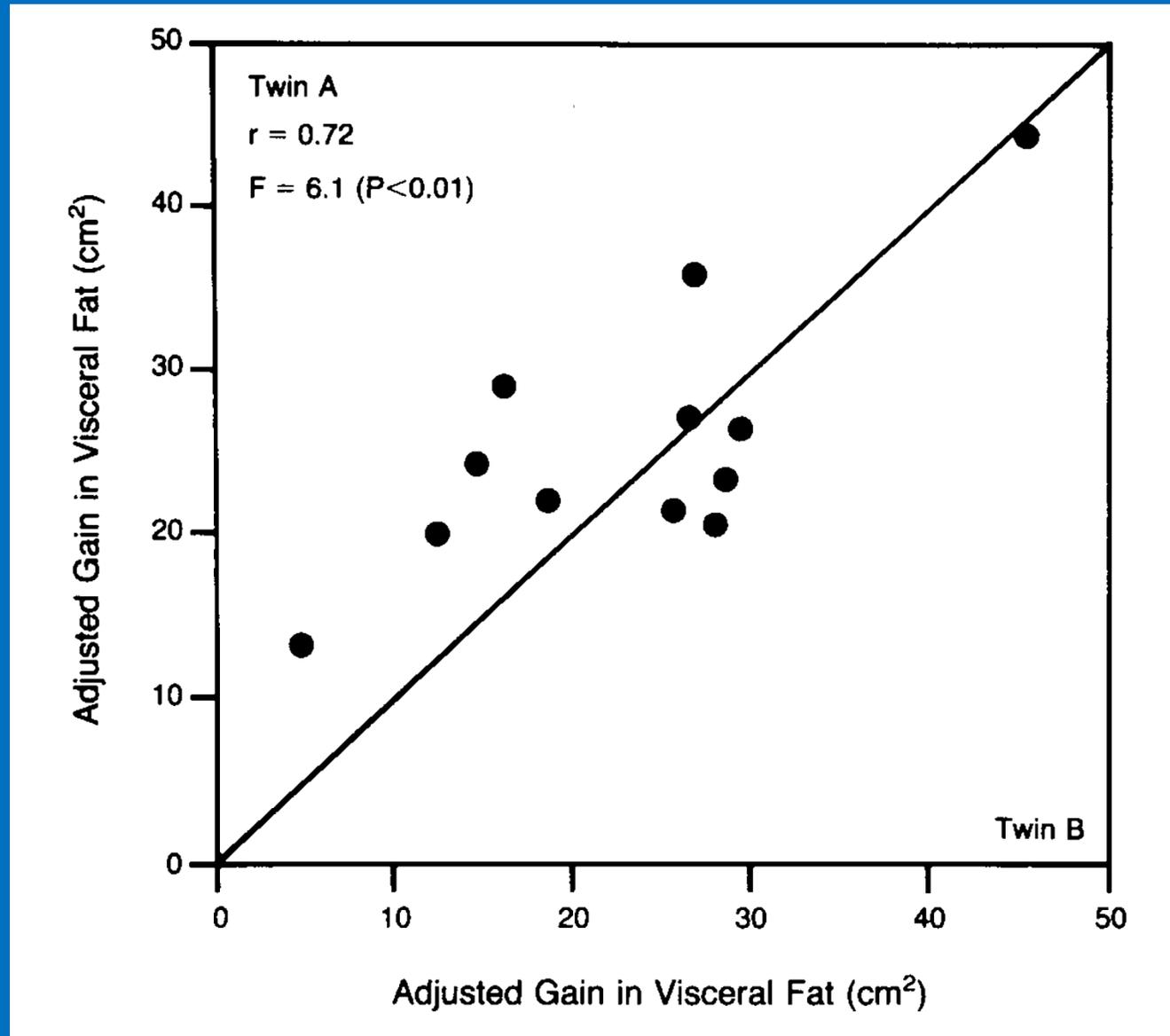
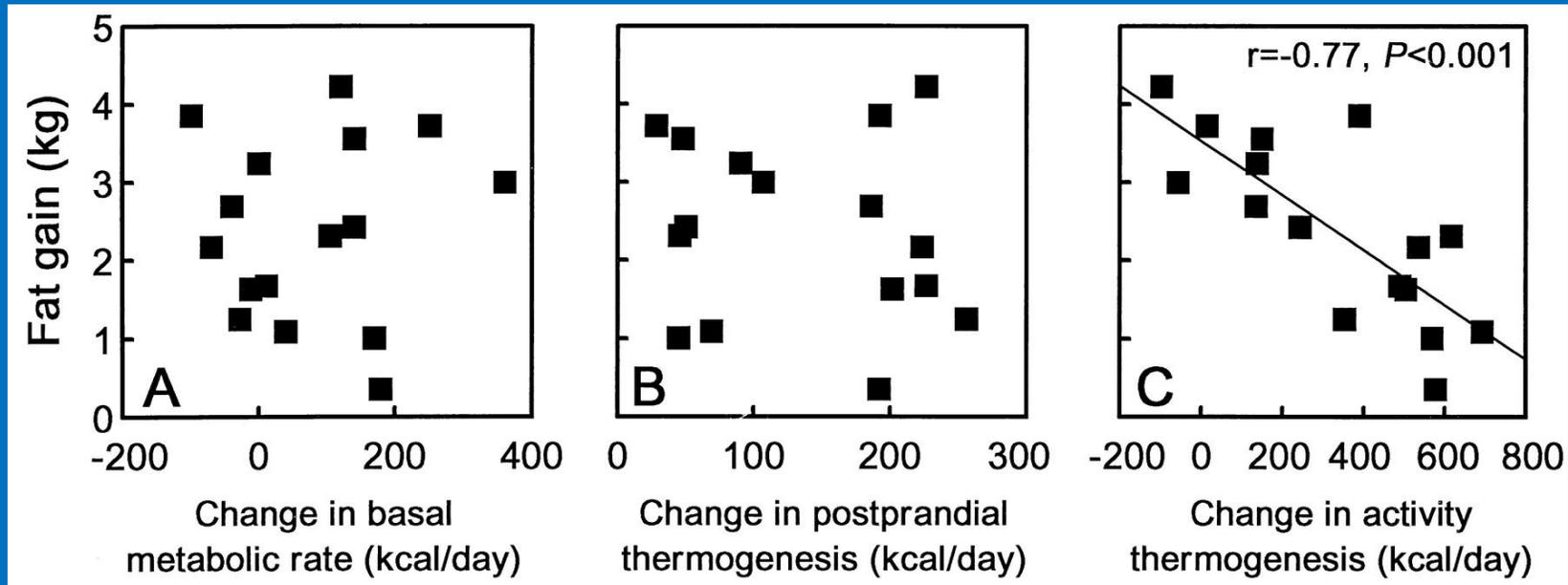


Figure 1 The relation of the change in (A) basal metabolic rate, (B) postprandial thermogenesis, and (C) activity thermogenesis with fat gain after overfeeding (27–33).

16 volontaires, 8 semaines de suralimentation à 1000 kcal/j



J A Levine et al. Science 1999;283:212-214

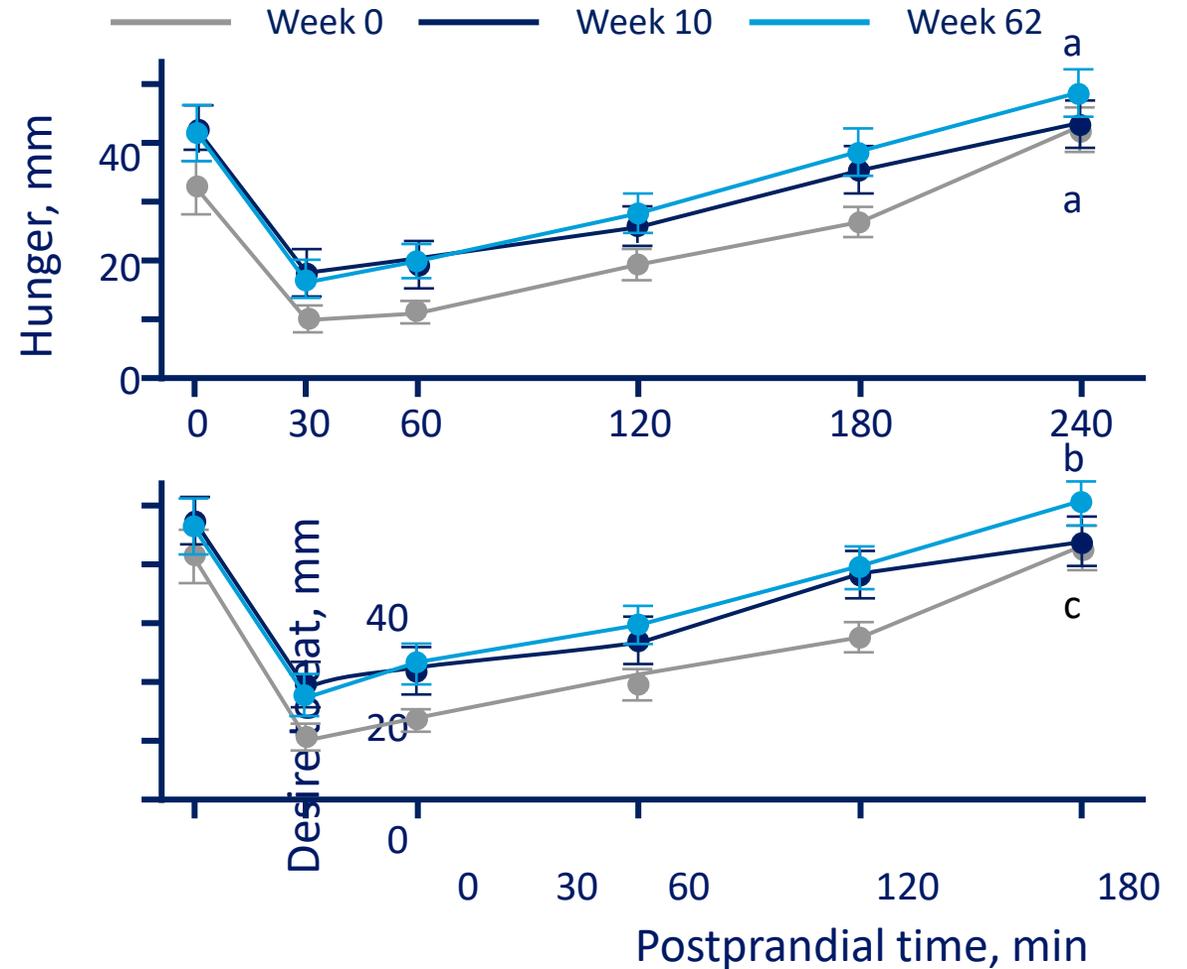
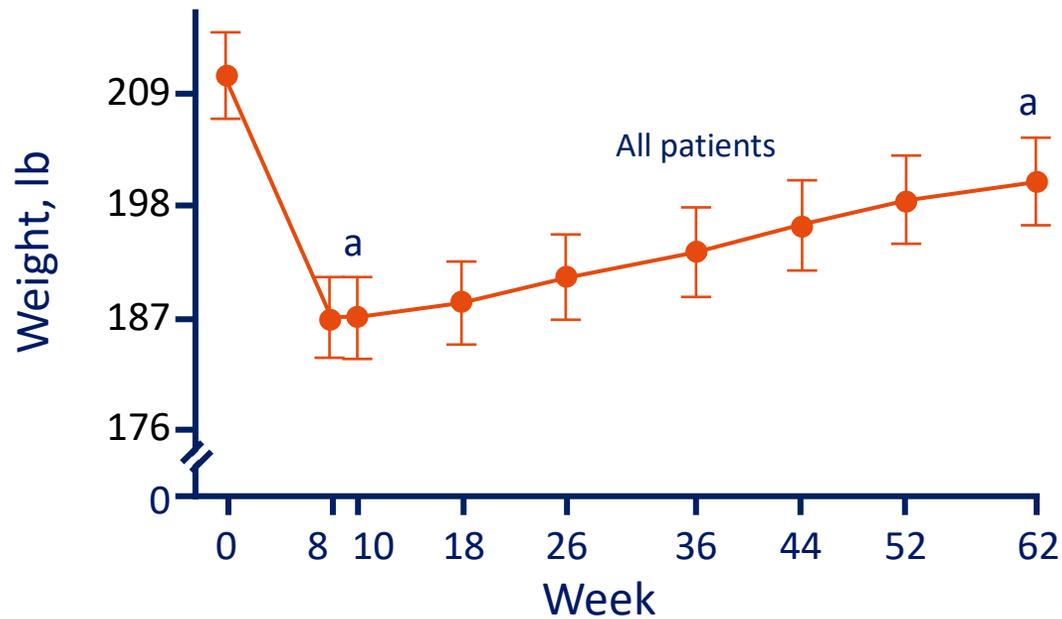
Mai 2018

**CONSIDÉRANT L'ENSEMBLE DES ÉTUDES SUR
L'INFLUENCE DE L'HÉRÉDITÉ, ON ESTIME
QUE 40 À 70% DE LA VARIANCE DU POIDS CORPOREL
DANS UNE POPULATION EST LIÉE À DES FACTEURS
GÉNÉTIQUES**

LA RÉPONSE PHYSIOLOGIQUE À LA PERTE DE POIDS

Hunger increases in response to weight loss

- Most overweight or obese patients lost weight on a 10-week VLCD
- Appetite was measured using VAS scores at 0, 10, and 62 weeks

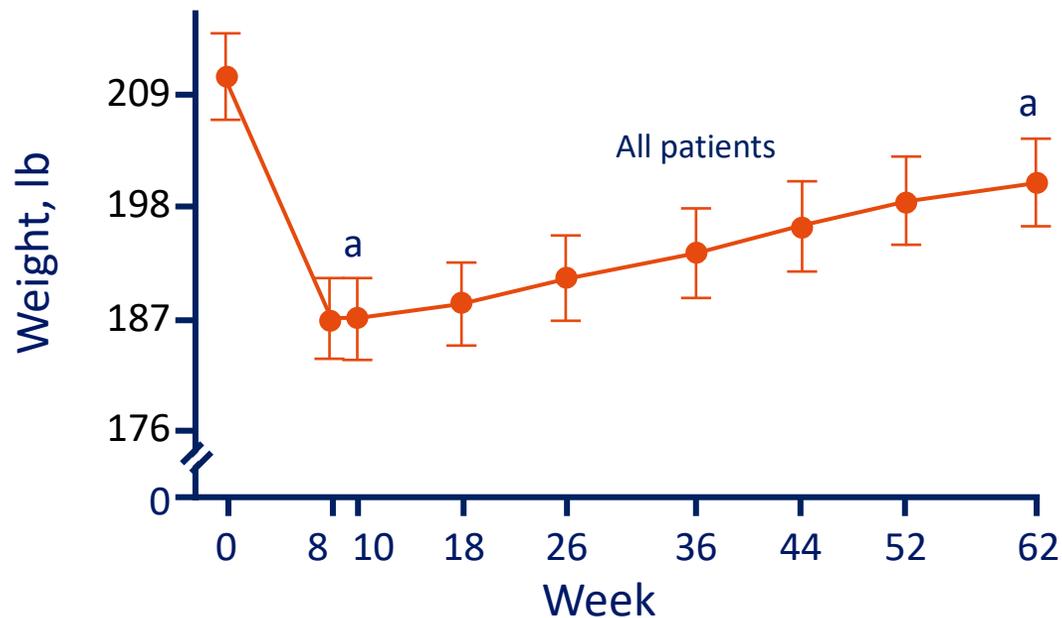


VAS, visual analogue scale; VLCD, very low calorie diet.
^a $P < 0.001$, ^b $P = 0.09$, ^c $P = 0.008$ vs mean at baseline (week 0).
 Sumithran P et al. *N Engl J Med*. 2011;365:1597–1604.

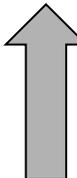
Long-term persistence of hormonal adaptations to weight loss

Following weight loss, hormones change as early as week 10

Adaptations favor weight regain and persisted over the course of the study



- 
- Insulin
 - Leptin
 - PYY
 - CCK
 - GLP-1

- 
- Ghrelin

CCK, cholecystokinin; GLP-1, glucagon-like peptide-1; PYY, peptide YY; VLCD, very low calorie diet.

^a $P < 0.001$ vs mean at baseline (week 0).

Sumithran P et al. *N Engl J Med.* 2011;365:1597-1604.

LES CHANGEMENTS DES DÉPENSES ÉNERGÉTIQUES FAVORISENT LA REPRISE PONDÉRALE:

MÉTABOLISME DE REPOS: 20%



DÉPENSE NON VOLONTAIRE: 30%



EFFICACITÉ DE LA CONTRACTION MUSCULAIRE: 25%



LA PRISE EN CHARGE

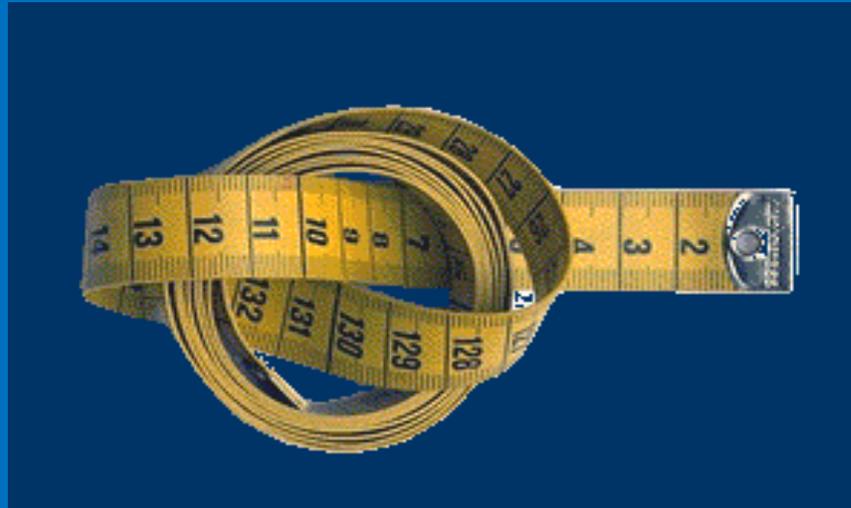
La mesure habituelle de l'obésité est l'indice de masse corporelle (IMC)

$$\text{IMC} = \frac{\text{Poids (kg)}}{[\text{Taille (m)}]^2}$$

Classification	IMC (kg/m ²)	Risque de comorbidité
Poids-santé	18,5-24,9	Normal
Embonpoint	25,0-29,9	Accru
Classe I – obésité	30,0-34,9	Élevé
Classe II – obésité	35,0-39,9	Très élevé
Classe III – obésité morbide (massive)	≥40,0	☐ Extrêmement élevé

Le tour de taille, un marqueur de substitution des graisses abdominales

Femmes



Hommes

>88 cm = Risque accru

>102 cm = Risque accru

LA CLASSIFICATION D'EDMONTON:

STADE 0: PAS DE COMORBIDITÉ

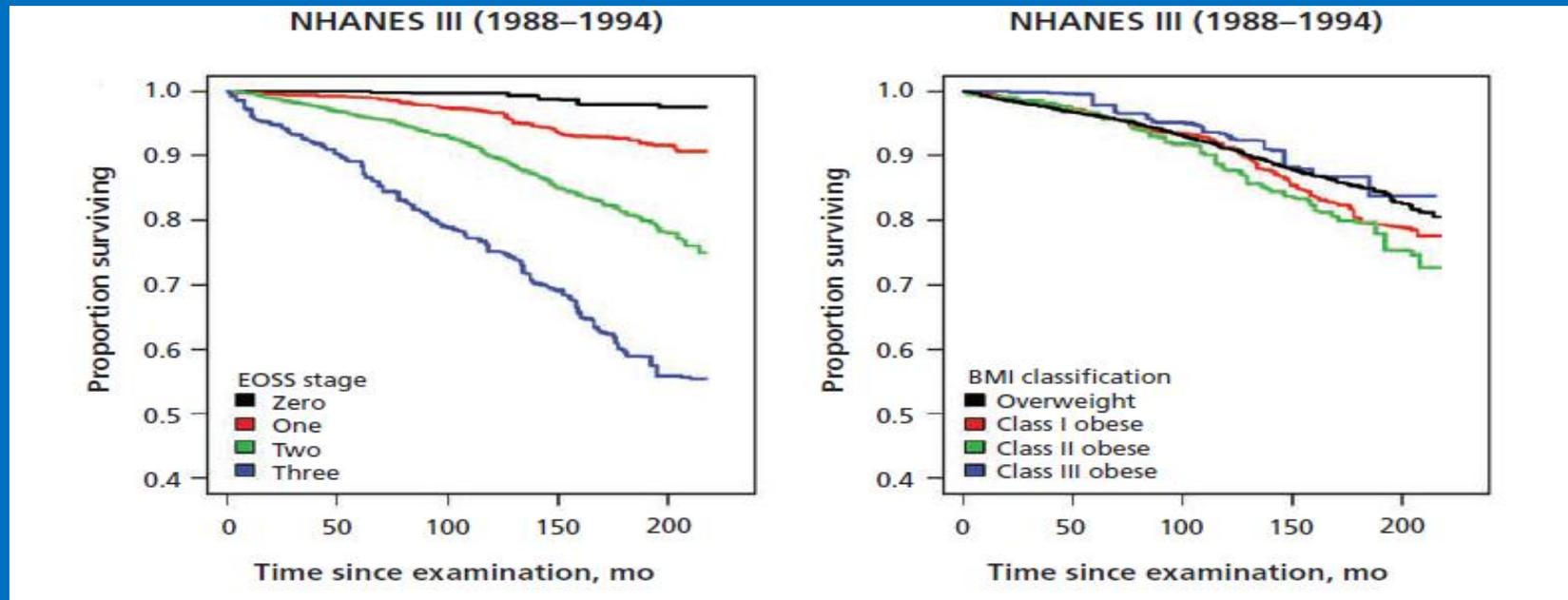
STADE 1: ÉTAT PRÉ-MORBIDE: SYNDROME MÉTABOLIQUE, PRÉ-DIABÈTE

STADE 2: PRÉSENCE DE MORBIDITÉ SANS ATTEINT D'ORGANES CIBLES

STADE 3: ATTEINTE D'ORGANES CIBLES SIGNIFICATIVE (IM. ACV..)

**STADE 4: INSUFFISANCE FONCTIONNELLE SÉVÈRE
D'UN OU DE PLUSIEURS ORGANES CIBLES**

MORTALITÉ ET CLASSIFICATION D'EDMONTON



Avantages pour la santé de la perte de poids

Complication de l'obésité	Perte de poids requise pour un bénéfice thérapeutique (%)	Notes
Diabète (prévention)	3-10	Bénéfice maximal à 10%
Hypertension	5 to >15	La pression artérielle diminue encore à > 15%
Dyslipidémie	3 to >15	Les triglycérides continuent de diminuer à > 15%
Hyperglycémie	3 to >15	A1C diminue encore à > 15%
NAFLD	10	Améliore la stéatose, l'inflammation et la fibrose légère
Apnée du sommeil	10	Peu de bénéfice à 5%
Ostéo-arthrose	5-10	Améliore les symptômes et la mécanique du stress articulaire
Incontinence à l'effort	5-10	
Maladie de reflux gastro-œsophagien	5-10 chez les femmes; 10 chez les hommes	
Syndrome des ovaires polykystiques	5-15 (>10 idéal)	Abaisse les androgènes, améliore l'ovulation et augmente la sensibilité à l'insuline

1. EFFORTS PERSONNELS AVEC SUIVI MÉDICAL:

76704 HOMMES ET 99791 FEMMES SUIVIS 10 ANS

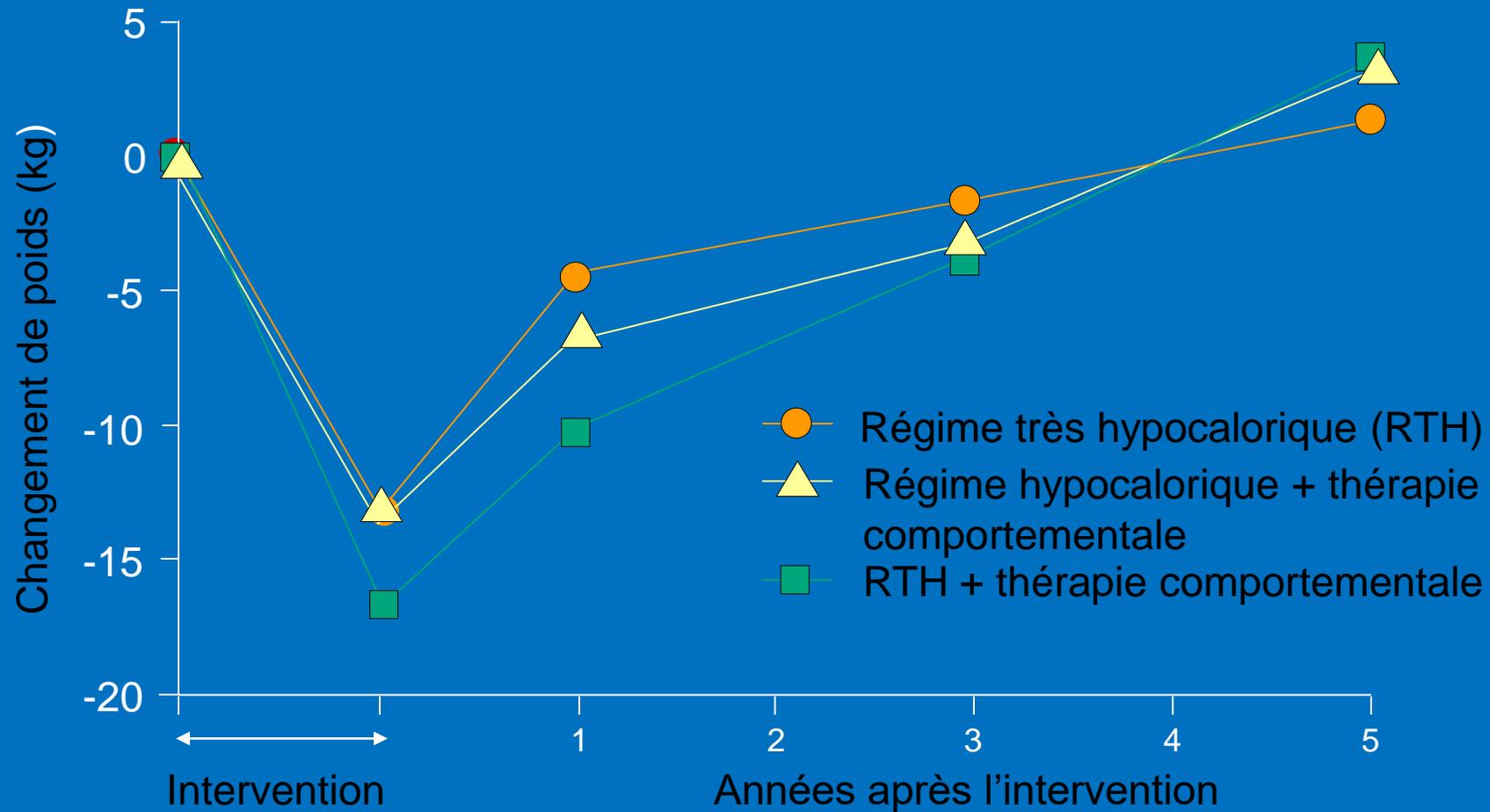
PROBABILITÉ DE NORMALISER LE POIDS:

- **ENTRE 30 ET 35 IMC: HOMMES 1 SUR 210, FEMMES: 1 SUR 129**
- **ENTRE 40 ET 45: HOMMES: 1 SUR 1290 FEMMES 1 SUR 677**

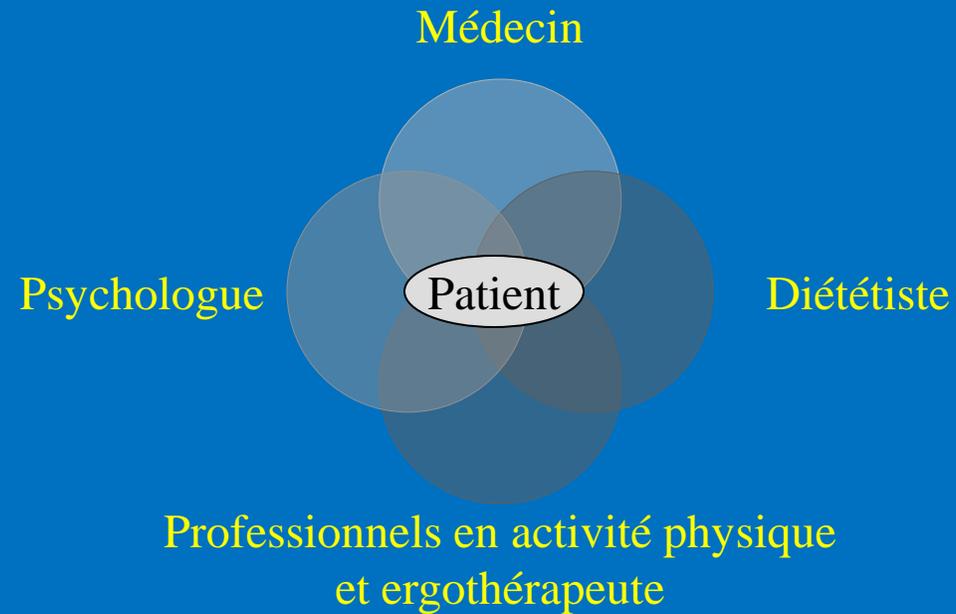
PROBABILITÉ DE PERDRE 5% DU POIDS: 1 SUR 10

2. PRISE EN CHARGE MULTIDISCIPLINAIRE: 30% DE PATIENTS PERDENT DE 5 À 10% DE LEURS POIDS ET STABILISENT SUR 3 ANS : COÛT: 3000\$

Intervention diététique et comportementale : effet à long terme



Équipe de soins de santé : l'approche multidisciplinaire

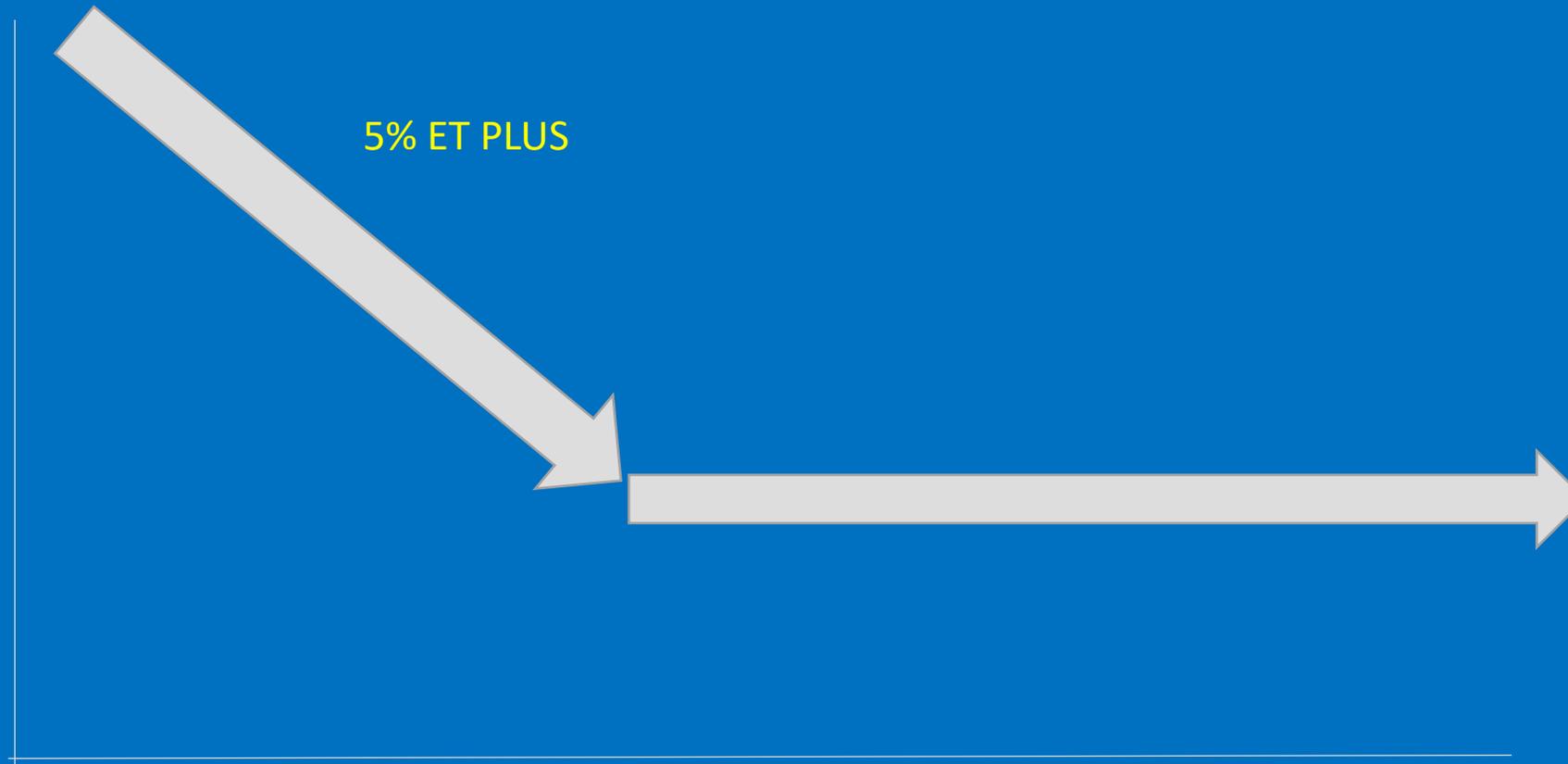


Activité physique et programme d'entraînement

- Recommandations

CDC et American College of Sport Medicine	30 min (150 min/semaine) d'activités d'intensité modérée presque tous les jours pour une meilleure santé
The Institute of Medicine	60 min (420 min/semaine) d'exercice tous les jours pour une bonne maîtrise du poids corporel

QU'EST-CE QU'UN TRAITEMENT RÉUSSI ?



4-6 MOIS

Mai 2018

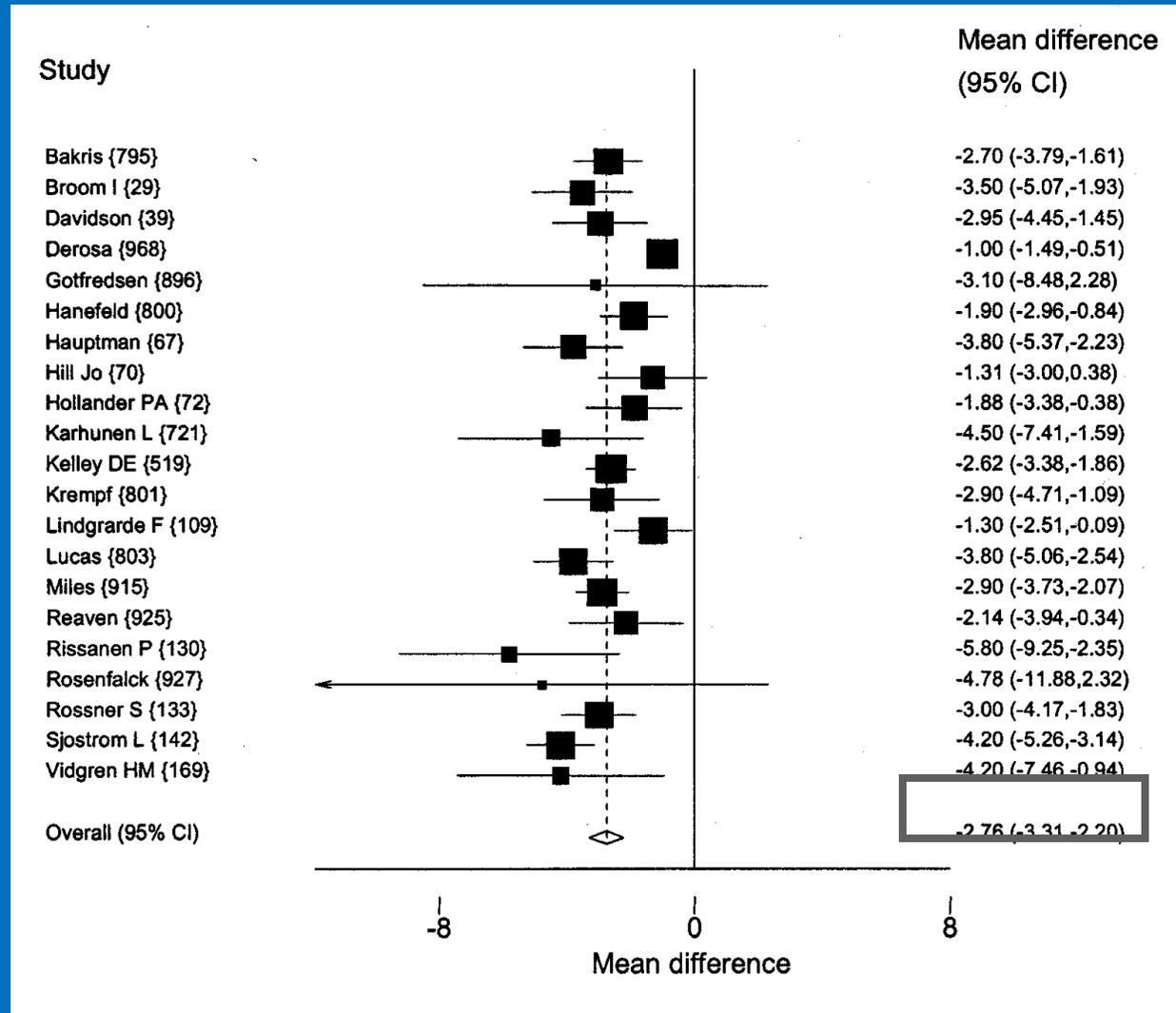
MOYENS PHARMACOLOGIQUES APROUVÉS AU QUÉBEC:

1. ORLISTAT

2. SAXENDA

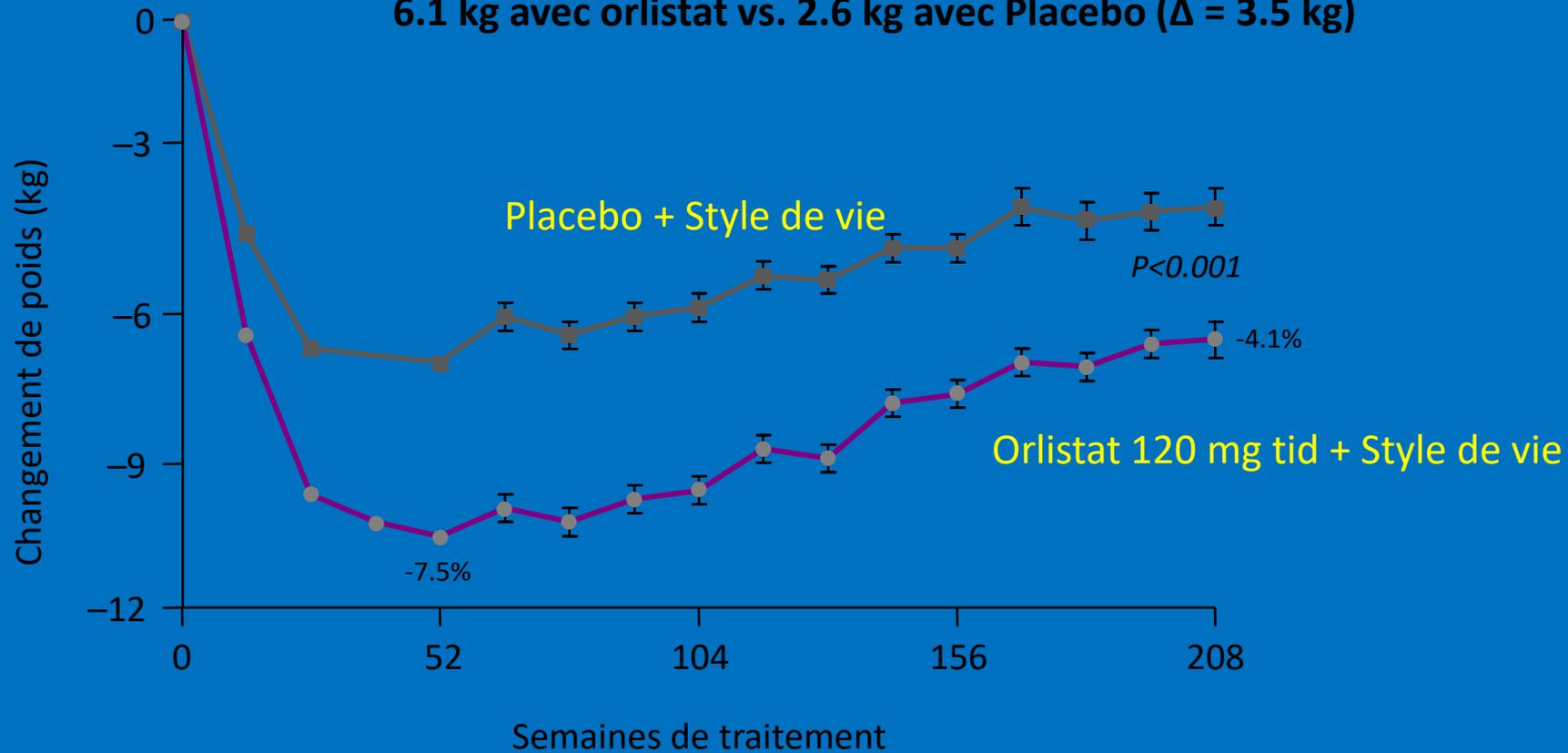
3. CONTRAVE

Études orlistat 1 an



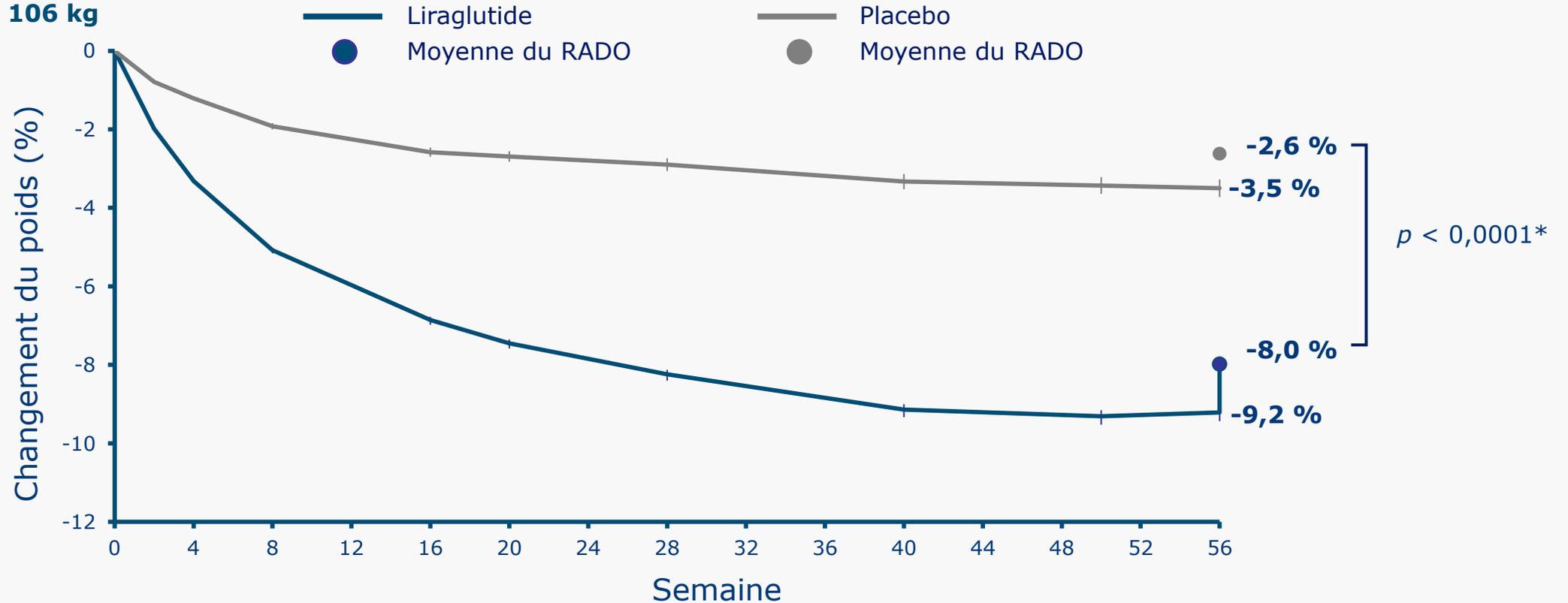
Effet à long terme du traitement avec Orlistat (Etude XENDOS)

Perte de poids à 1 an ;
6.1 kg avec orlistat vs. 2.6 kg avec Placebo ($\Delta = 3.5$ kg)



Changement du poids corporel (%)

Poids au départ : **106 kg**



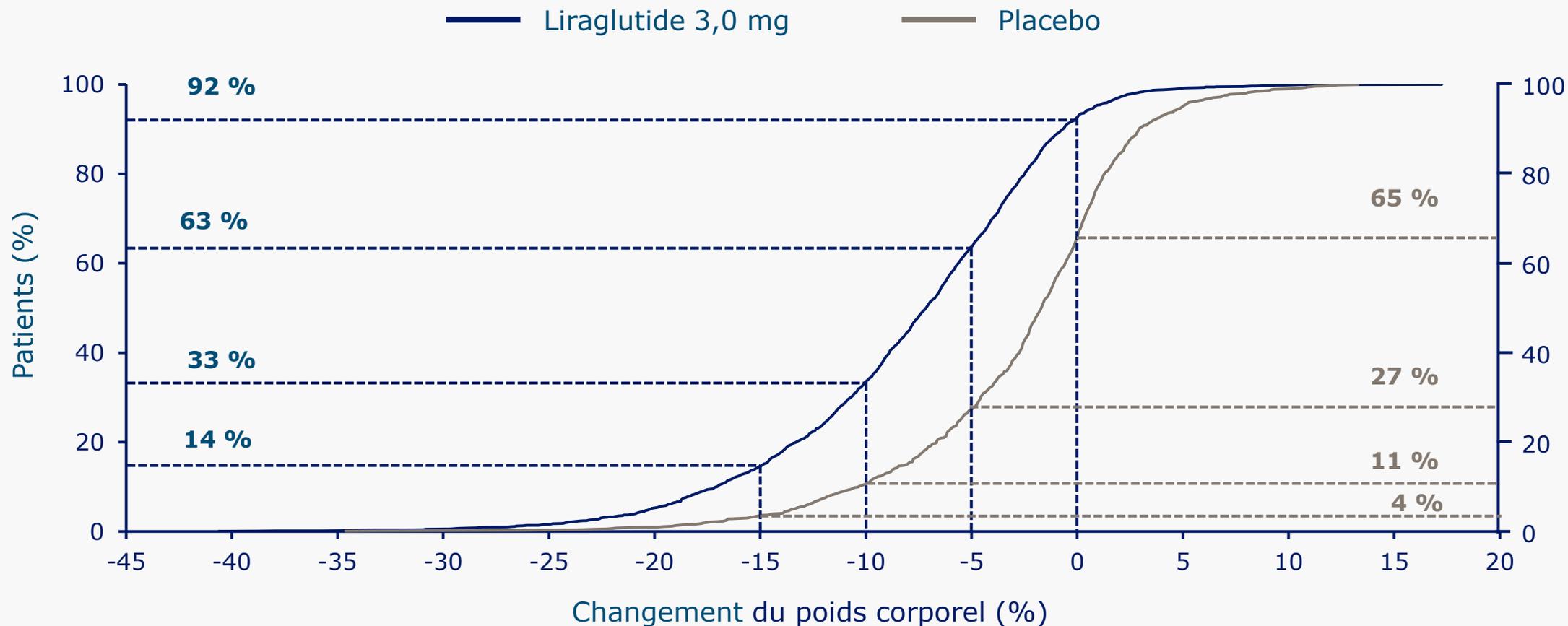
Variation moyenne du tour de taille : Liraglutide : **-8,2 cm** (115 cm au départ)
Placebo : **-3,9 cm** (114,5 cm au départ) ($p < 0,001$)

Données pour l'ensemble de l'analyse, visites effectuées à jeun seulement. Les tracés du graphique représentent les moyennes observées (\pm erreurs-types). Les cercles représentent les moyennes du report en aval de la dernière observation (RADO) pour l'ensemble de l'analyse.* L'analyse statistique a été effectuée selon la méthode de covariance (ANCOVA). Test de l'absence de traitement par présence de prédiabète : $p = 0,5907$

D'après la monographie de Saxenda® (liraglutide), Novo Nordisk Canada Inc., juin 2015.

Distribution cumulative du changement pondéral

Après 56 semaines



Le graphique illustre la distribution cumulative du changement pondéral (%) après 56 semaines de traitement.

NB32 (Contrave) est la combinaison de deux éléments : naltrexone et bupropion

• COMPOSITION

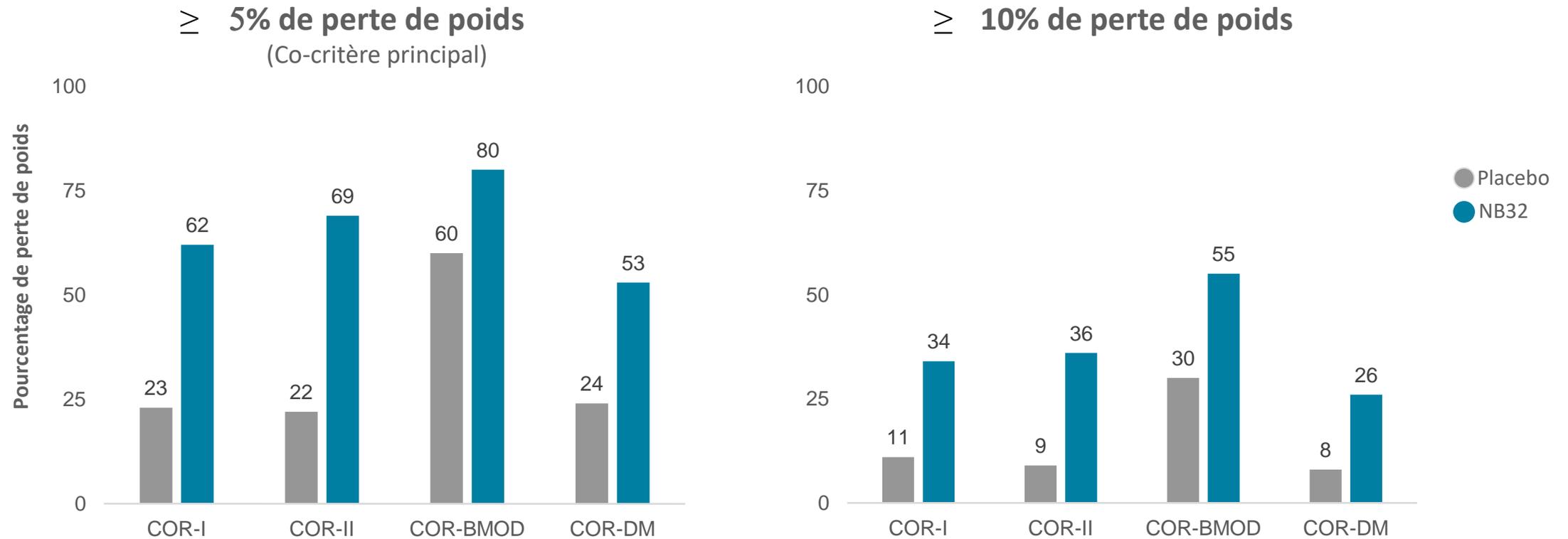
Naltrexone HCl^{1,2}

- Antagoniste des récepteurs des opiacées
- Indications: dépendance à l'alcool et prévention de la rechute à la dépendance aux opioïdes
- Utilisé de puis plus de 20 ans

Bupropion HCl^{1,3}

- Inibiteur de recapture de la dopamine et de la norepinephrine
- Indications: depression majeure et cessation tabagique
- Utilisé de puis plus de 20 ans

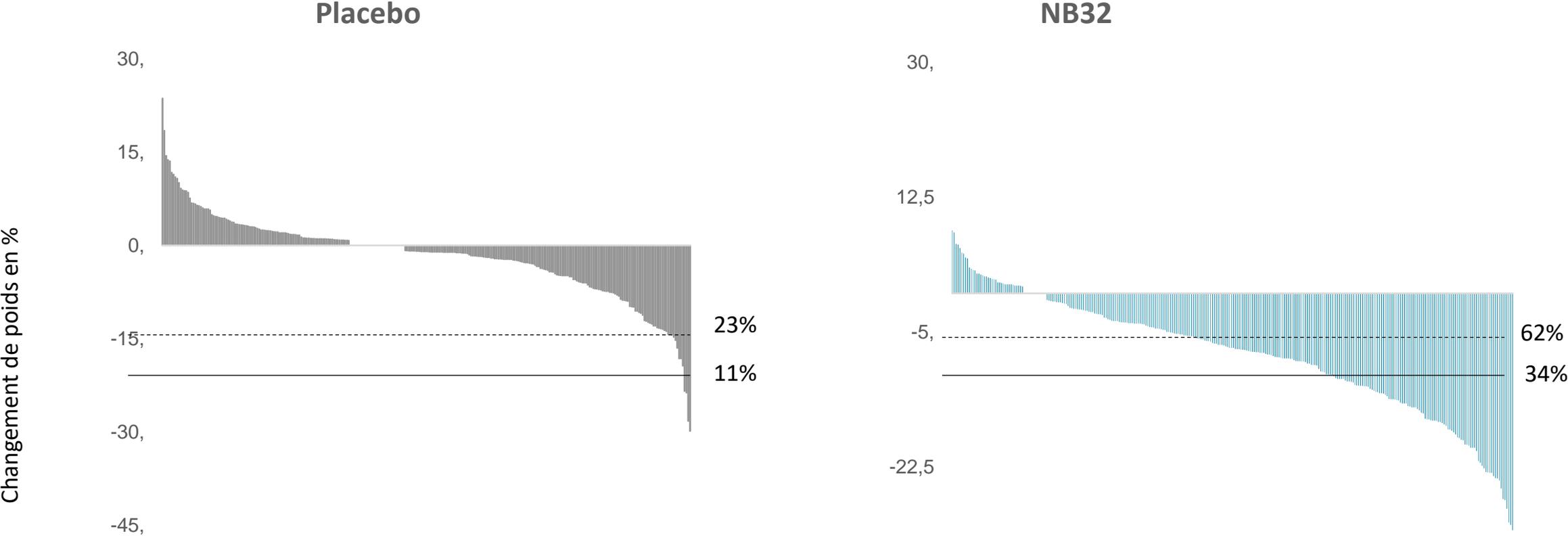
Résultats : pourcentage de sujets ayant $\geq 5\%$ ou $\geq 10\%$ de perte de poids corporel versus placebo



^aPopulation ayant complété les études; COR-II basé sur un point de terminaison de 28 semaines, tous les autres basés sur un point de terminaison de 56 semaines.

BMOD=behavior modification; **DM**=type 2 diabetes mellitus.

Changement individuel du poids corporel de la base à la semaine 56 dans l'étude COR-I



Chaque ligne verticale représente la variation du poids corporel de la ligne de base à la semaine 56 pour un sujet individuel

Innocuité évaluée dans 5 essais contrôlés par placebo en double aveugle chez 4754 patients avec embonpoint / obésité pendant 56 semaines

- Les effets indésirables les plus fréquents pour naltrexone / bupropion
 - Nausées, constipation, vomissements, vertiges et bouche sèche.

Incidence des événements indésirables gastro-intestinaux les plus fréquents

Adverse Reaction	CONTRAVE* n = 2545 (%)	Placebo n = 1515 (%)
Nausée	32.5	6.7
Constipation	19.2	7.2
Maux de tête	17.6	10.4
Vomissement	10.7	2.9
Vertiges	9.9	3.4
Insomnie	9.2	5.9
Bouche sèche	8.1	2.3
Diarrhée	7.1	5.2

- La grande majorité des sujets traités ayant présenté des nausées ont signalé l'événement dans les 4 semaines suivant le début du traitement. Les événements étaient généralement spontanés; la majorité des événements ont été résolus dans les 4 semaines et presque tous résolus à la 24e semaine.

*3239 sujets traités par naltrexone / bupropion et 1515 sujets traités par placebo

Contre-indications

Reliées au naltrexone

- Utilisation chronique d'opiacés
- Arrêt abrupt de consommation de drogues

- Insuffisance hépatique sévère
- Insuffisance rénale sévère

Reliées au bupropion

- Hypertension non maîtrisée
- Autres produits contenant du bupropion
- Convulsions, boulimie ou anorexie
- Arrêt abrupt de consommation de d'alcool
- Utilisation de IMAO
- Utilisation de thioridazine

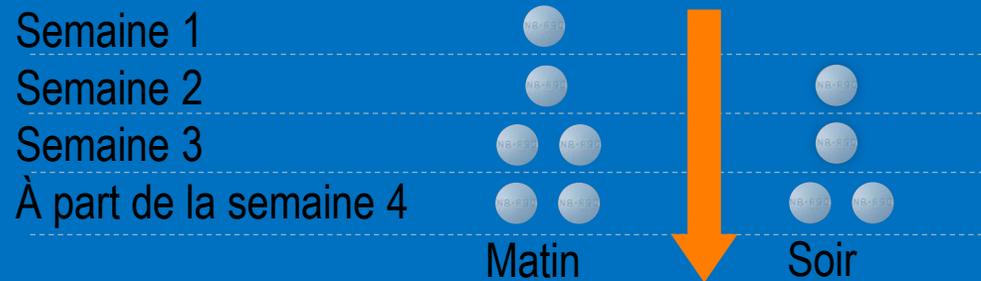
- Insuffisance hépatique sévère
- Insuffisance rénale sévère

Reliées à tous les médicaments pour la gestion du poids:
Grossesse

POSOLOGIE

La dose quotidienne maximale recommandée est de deux comprimés deux fois par jour, soit une dose totale de 32 mg de chlorhydrate de naltrexone et de 360 mg de chlorhydrate de bupropion¹

La posologie doit être augmentée progressivement sur une période de 4 semaines



- **Administration**

- Les comprimés doivent être avalés le matin et le soir et **ne doivent pas être coupés, mâchés ou écrasés**
- Dans les études cliniques, Naltrexone –Bupropion (CONTRAVE) était administré avec les repas. Cependant, **ne doit pas être pris avec un repas riche en graisses** en raison de l'augmentation importante de l'exposition générale au bupropion et à la naltrexone qui en résulte.

La nécessité de poursuivre le traitement doit être évaluée après 16 semaines, puis réévaluée annuellement.

AJUSTEMENTS POSOLOGIQUES

Insuffisance rénale modérée à sévère	1 co 2 f.p.j.
Insuffisance hépatique légère à modérée	1 co die
Passage à ou d'un IMOA	Intervalle de 14 jours entre les deux agents
Utilisation en concomitance avec la ticlopidine ou le clopidogrel	1 co. 2 f.p.j.
Médicaments métabolisés par le CYP 2D6 <u>Ne pas utiliser avec Contrave:</u> <ul style="list-style-type: none">tamoxifène <u>Surveiller:</u> <ul style="list-style-type: none">ISRS et anti-dépresseurs tricycliquesantipsychotiques (halopéridol, rispéridone)β-bloquants (metoprolol)Anti-arythmique de classe 1C	<ul style="list-style-type: none">Si le patient est déjà traité par CONTRAVE, initier le traitement concomitant à sa dose la plus faible.Si CONTRAVE est rajouté à un médicament métabolisé par CYP2D6, il faut considérer diminuer la dose du traitement initial <i>(surtout pour les médicaments avec une marge thérapeutique étroite)</i>

Lignes directrices canadiennes pour la prise en /clinique de l'obésité

- Bien que le régime alimentaire et l'exercice soient le pilier des programmes de perte de poids, la **pharmacothérapie** et la **chirurgie bariatrique** sont des **traitements d'appoint utiles** chez les bons patients

Traitement	Catégorie d'IMC (kg/m ²)				
	≥ 25	≥ 27	≥ 30	≥ 35	≥ 40
Programme de modification du mode de vie*	Avec comorbidité	Avec comorbidité	+	+	+
Pharmacothérapie		Avec comorbidité	+	+	+
Chirurgie bariatrique				Avec comorbidité	+

IMC = indice de masse corporelle

*Le programme de modification du mode de vie comprend un régime alimentaire, l'activité physique et une thérapie cognitive comportementale.

+ indique que le traitement est recommandé chez les sujets de cette catégorie d'IMC

QUESTIONS ?