



2 juin 2022

Physiopathologie de l'obésité : l'essentiel

Pr Pierre Déchelotte

Département of Nutrition – CHU de Rouen

INSERM 1073 – Rouen Normandie



DÉCLARATION de LIENS D'INTÉRÊTS

➤ **Activités de conseil, fonctions de gouvernance, rédaction de rapports**

Oui

Société(s) : TargEDys SA, GMTs

➤ **Essais cliniques, autres travaux, communications de promotion**

Oui

Société(s) : Nutriset, TargEDys SA, Biocodex, Fresenius-Kabi

➤ **Intérêts financiers (actions, obligations)**

Oui

Société(s) : TargEDys SA, GMTs, Maatpharma, Ektah

➤ **Liens avec des personnes ayant des intérêts financiers ou impliquées dans la gouvernance**

Non

➤ **Réception de dons sur une association dont je suis responsable**

Non

➤ **Perception de fonds d'une association dont je suis responsable et qui a reçu un don**

Non

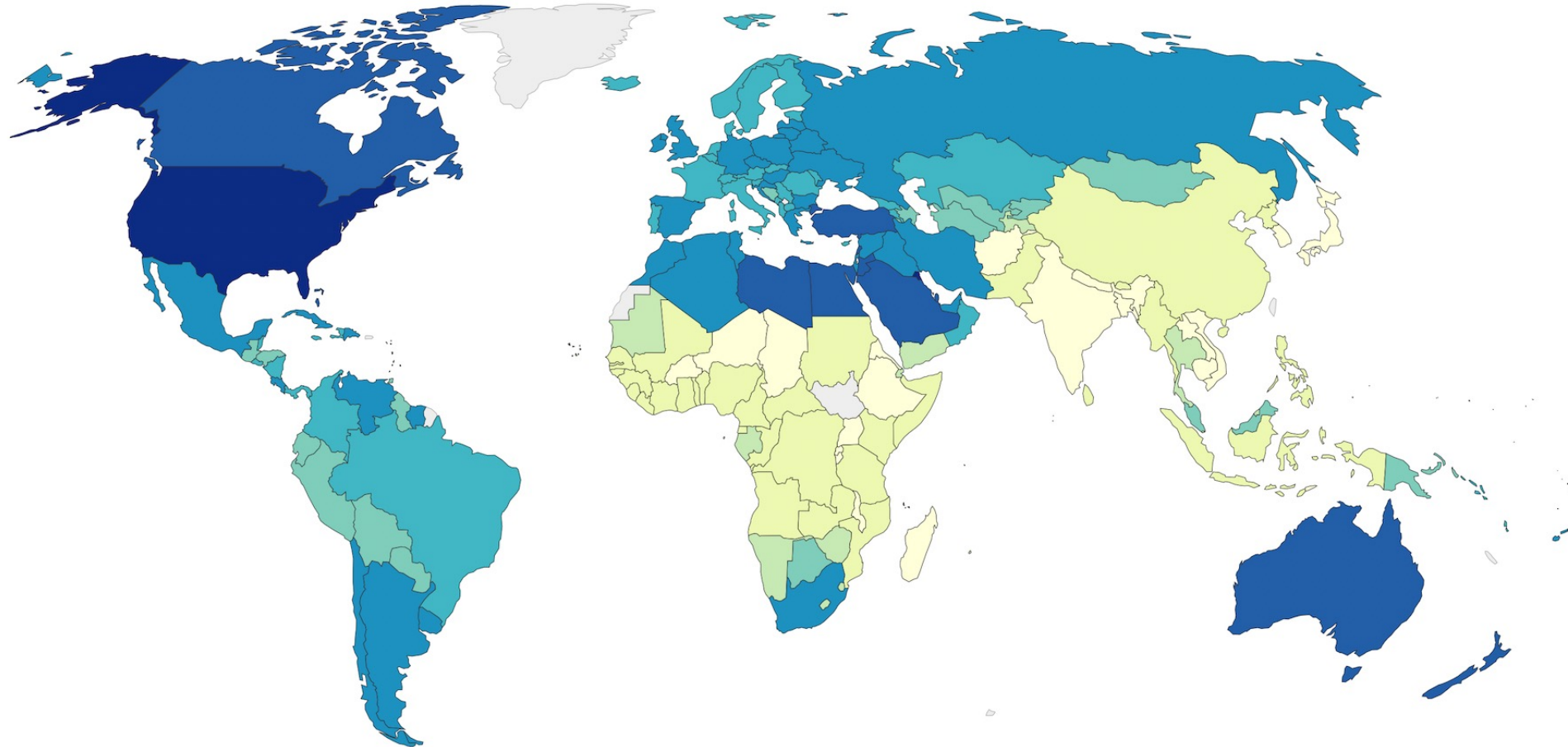
➤ **Détention d'un brevet, rédaction d'un ouvrage utilisé par l'industrie**

Oui

Société(s) : TargEDys SA

Share of adults that are obese, 2016

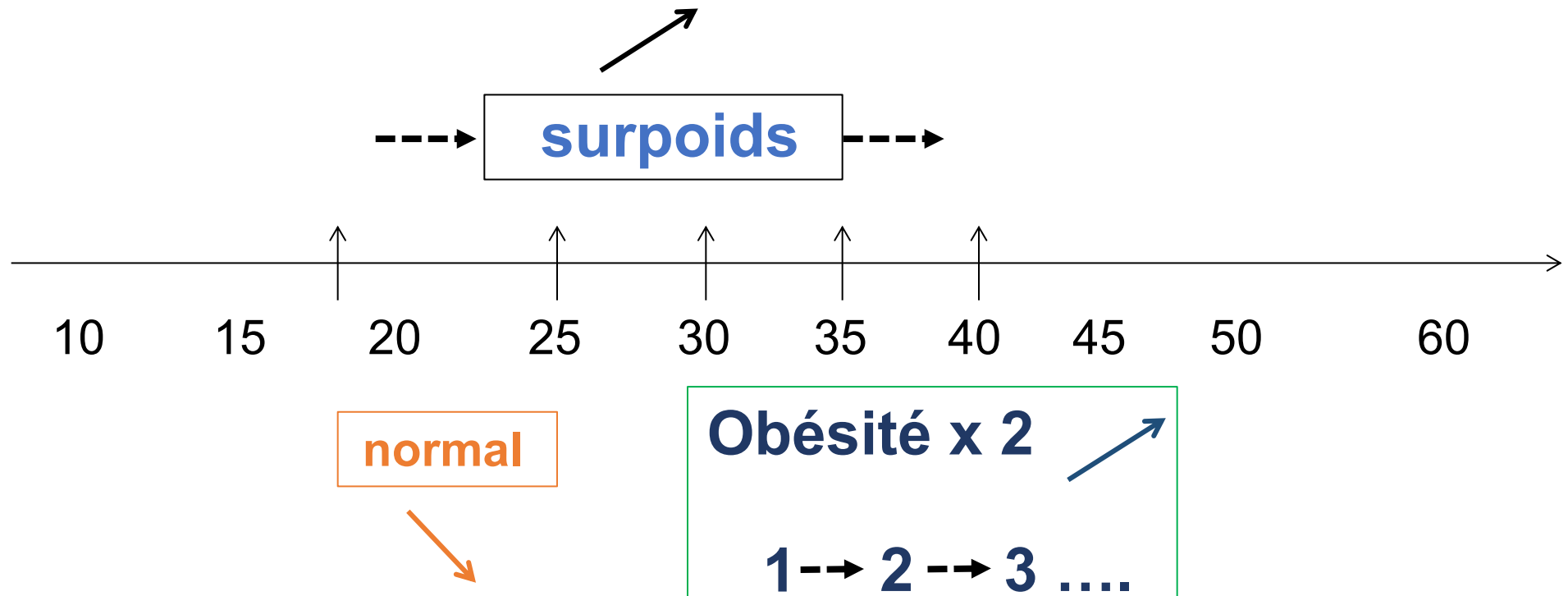
Obesity is defined as having a body-mass index (BMI) equal to, or greater than, 30. BMI is a person's weight (in kilograms) divided by their height (in meters) squared.



<https://ourworldindata.org/obesity>: map video from 1975 to 2016



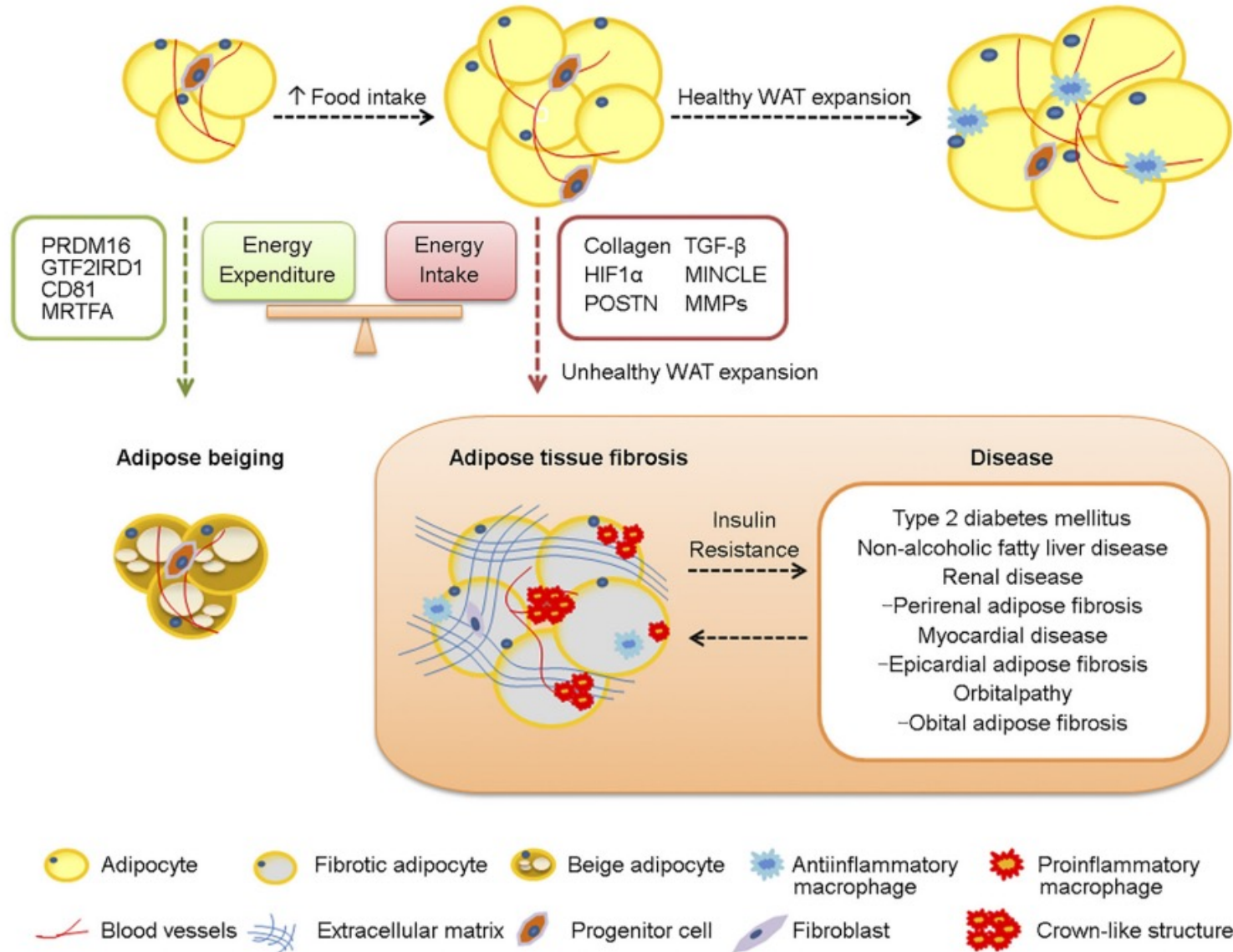
Glissement à droite de l'IMC en France (enquêtes OBEPI 1997-2020)



Pour certains, l'obésité c'est d'abord une maladie

.... du tissu adipeux :

Fight against fibrosis in adipose tissue remodeling



Mais l'obésité c'est une aussi une maladie due à

.... des facteurs génétiques : monogéniques

polygéniques

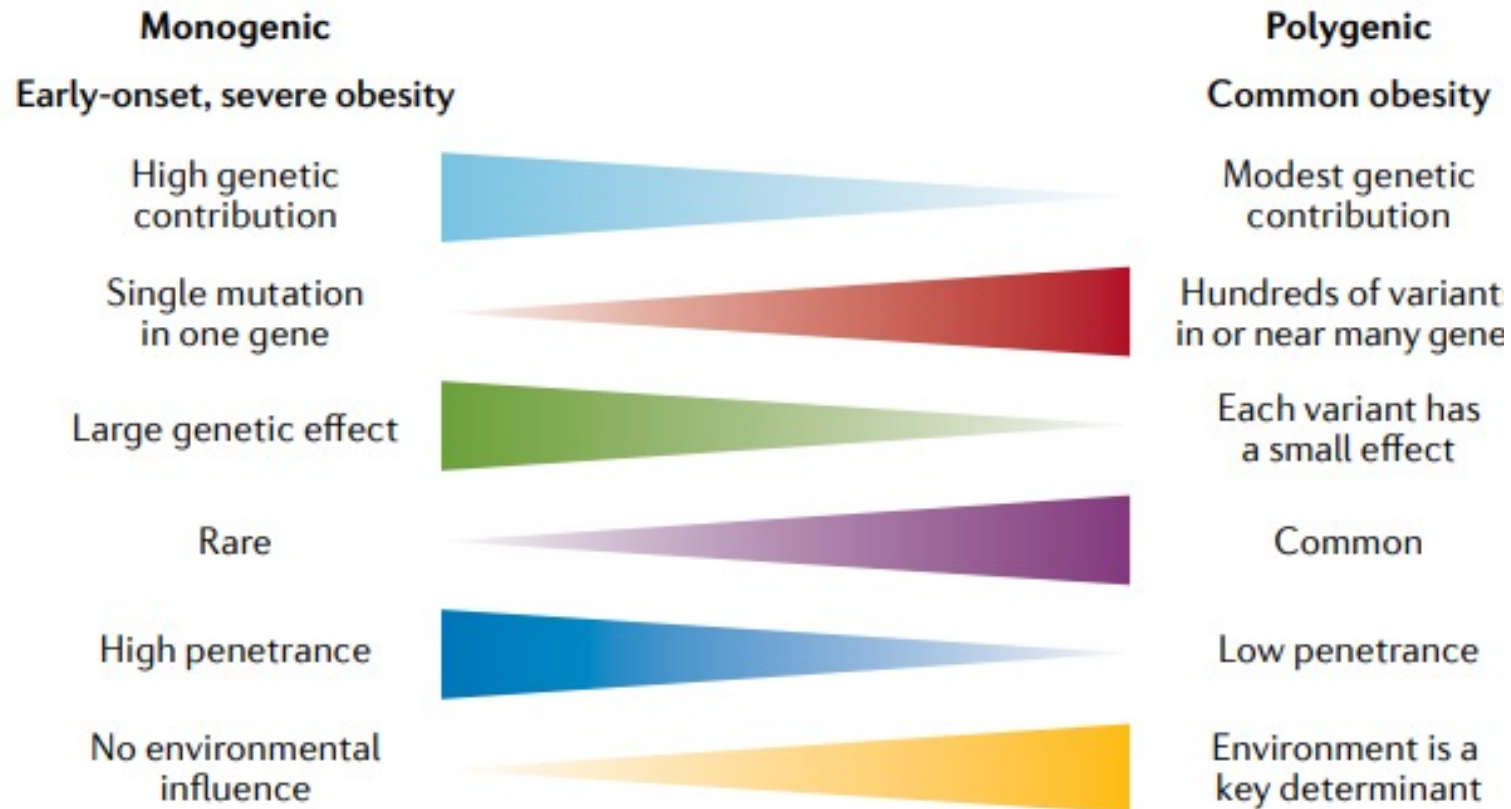


Fig. 2 | Key features of monogenic and polygenic forms of obesity.

épigénétiques

Loos & Yea,
Nat Rev Genetics 2022

Gènes de la voie leptine-melanocortine impliqués dans les obésités monogéniques

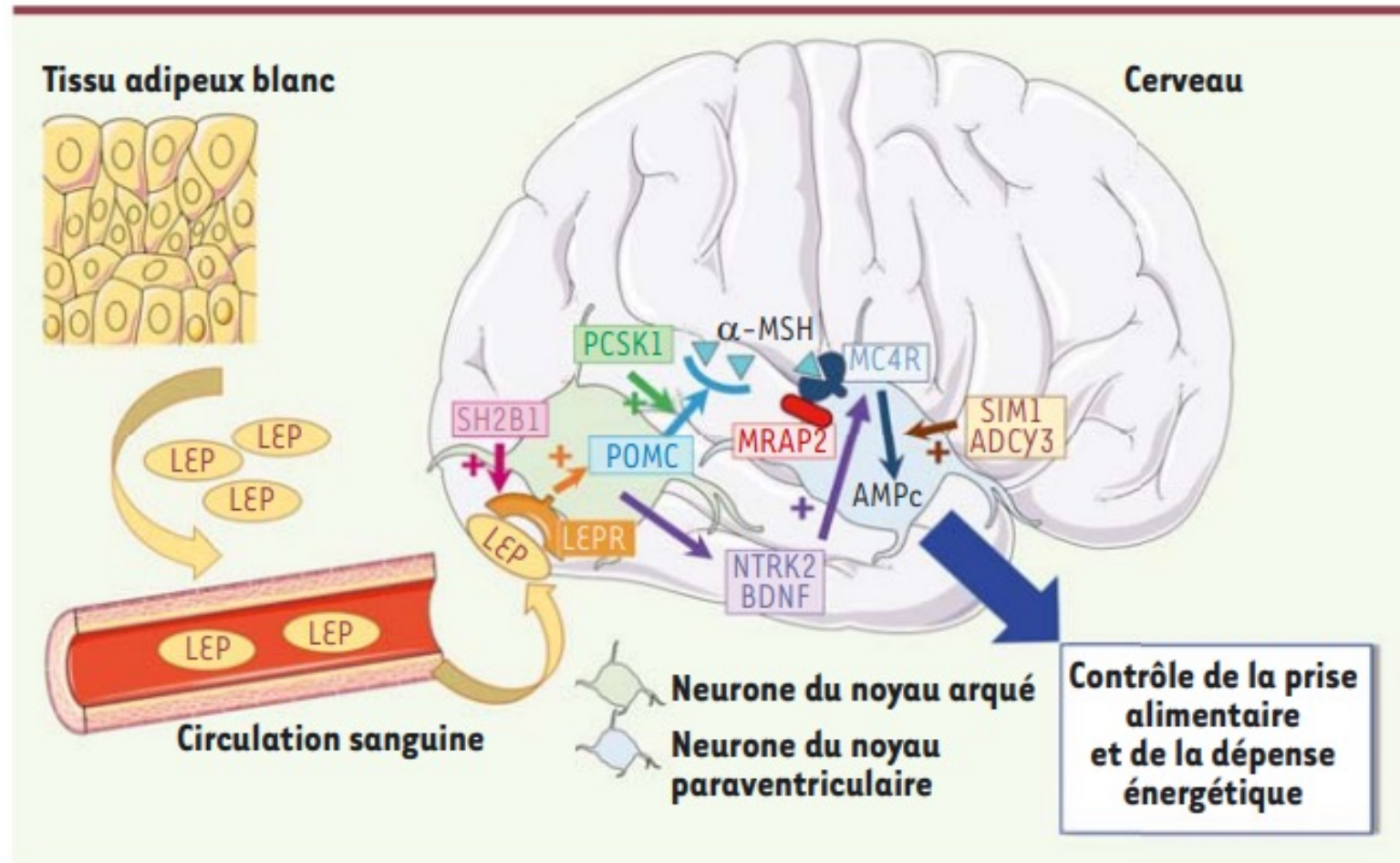
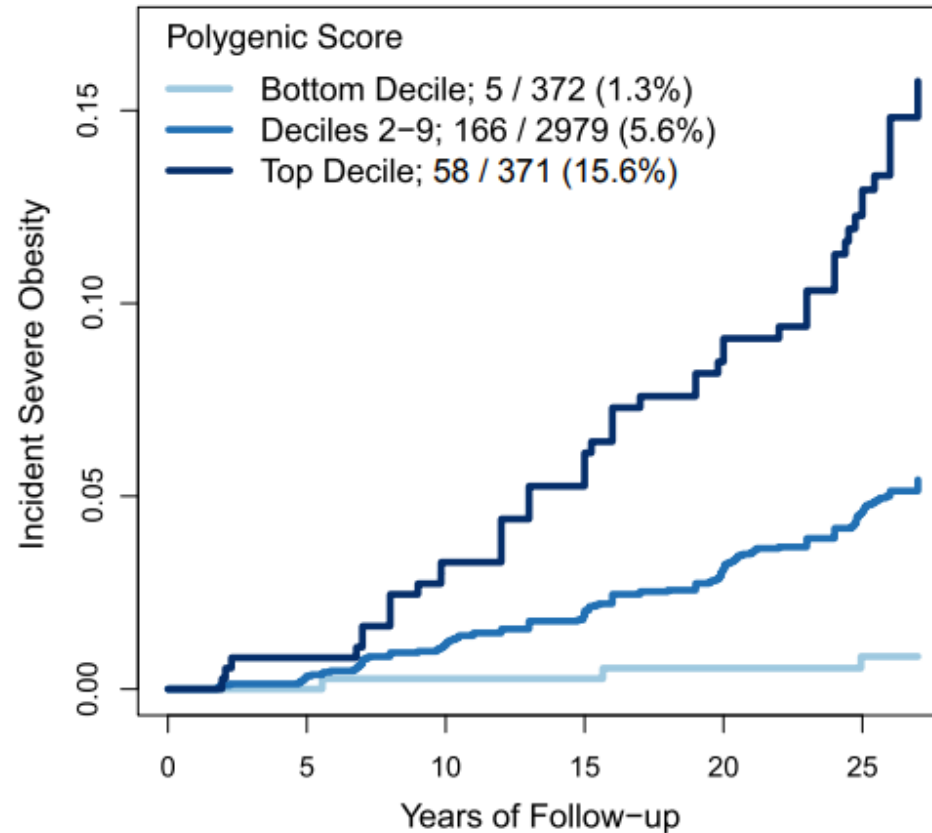
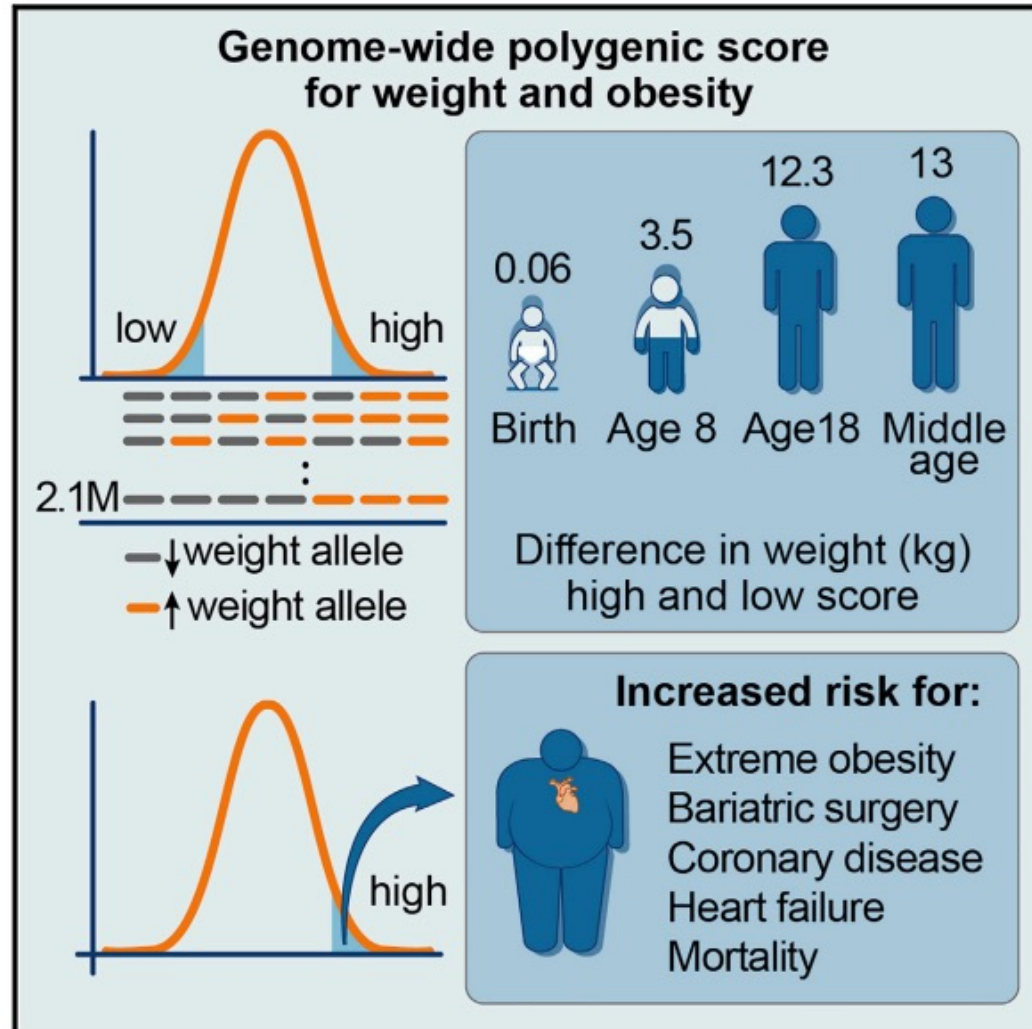


Figure 1. Gènes impliqués dans la voie de la leptine-mélanocortine dont les mutations pathogènes entraînent des formes monogéniques d'obésité.

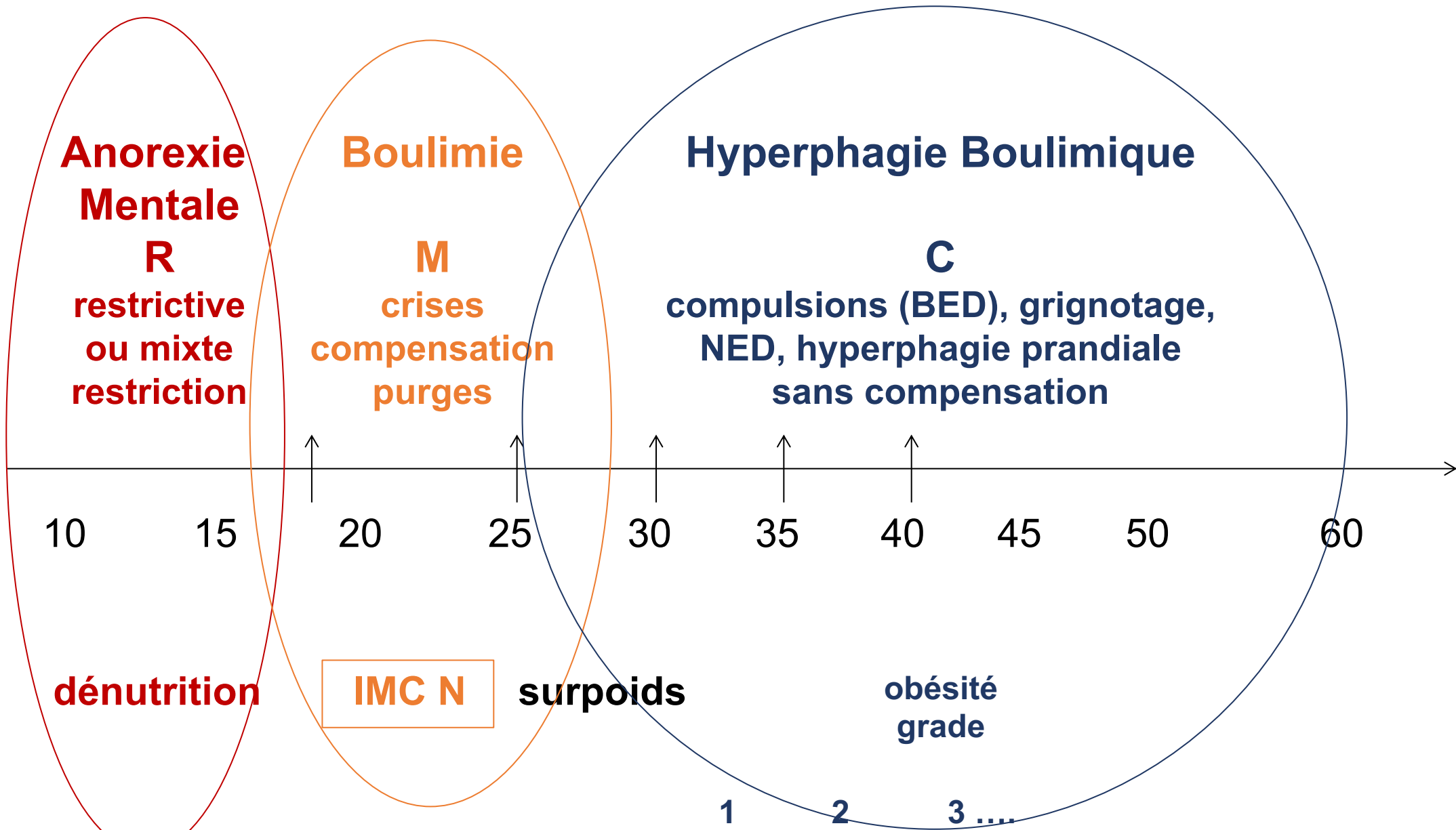
Polygenic Prediction of Weight and Obesity Trajectories from Birth to Adulthood

Graphical Abstract

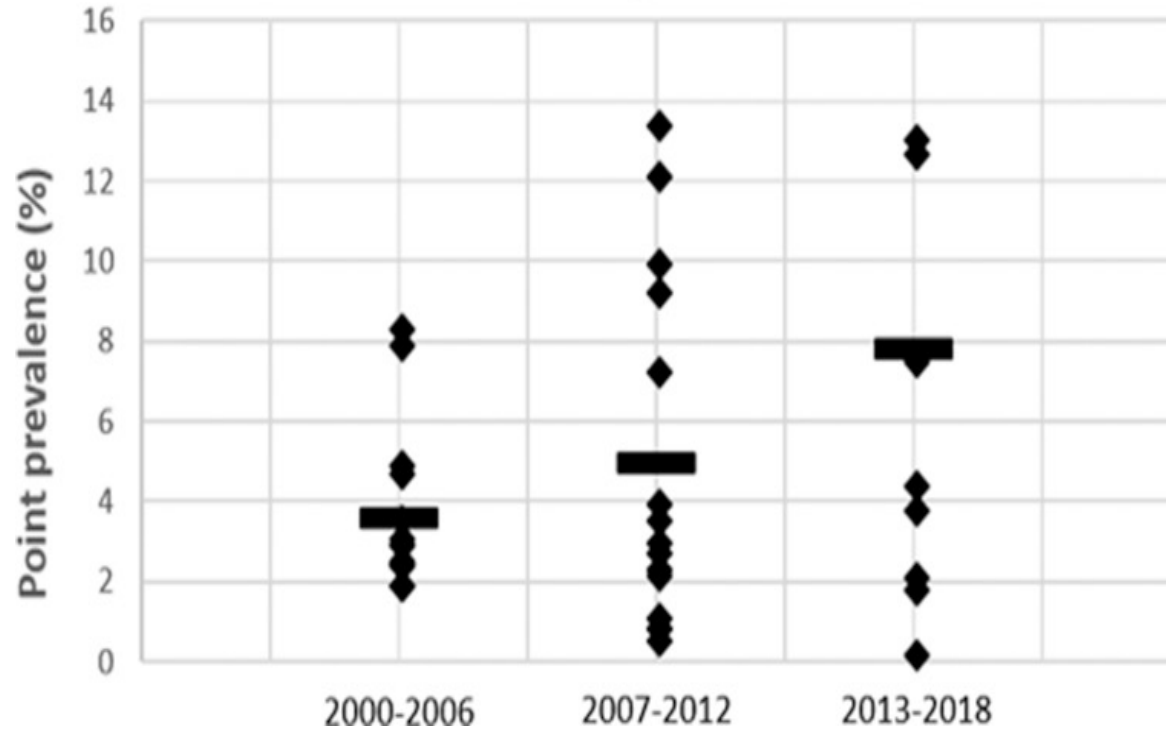


Khera et al,
Cell 2019

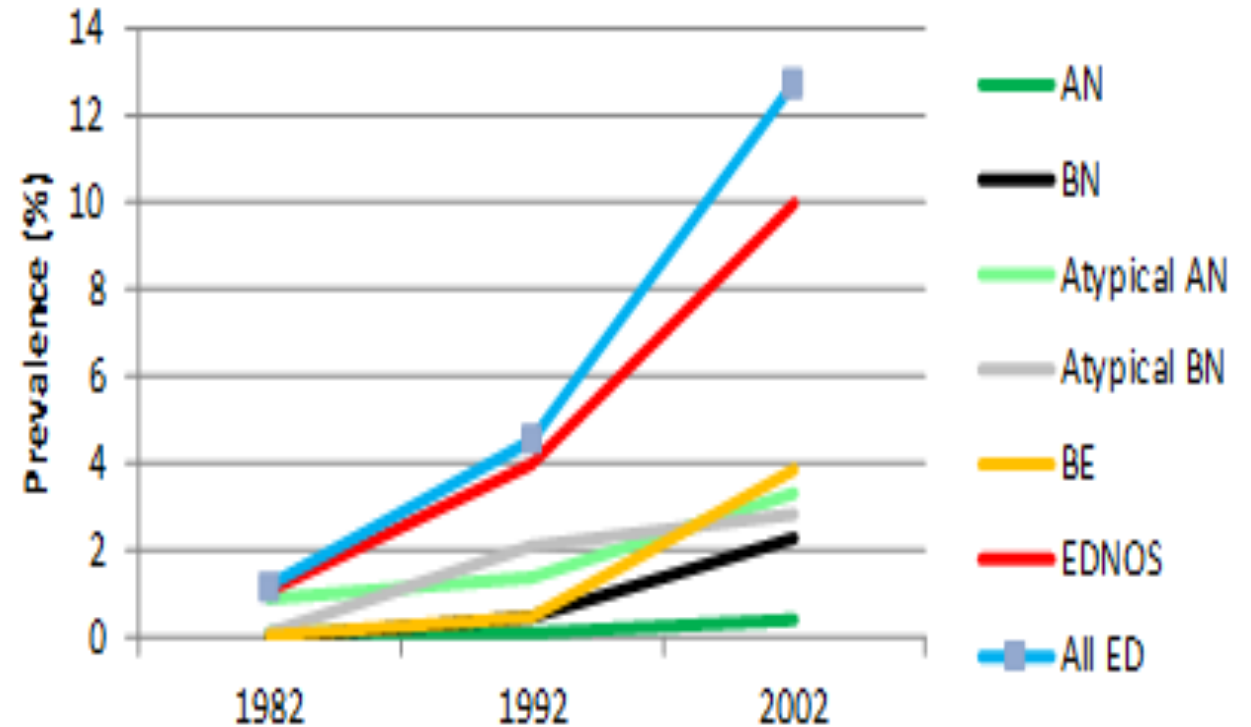
... un dérèglement du comportement alimentaire



Evolution of prevalence of ED (DSM-IV) all countries



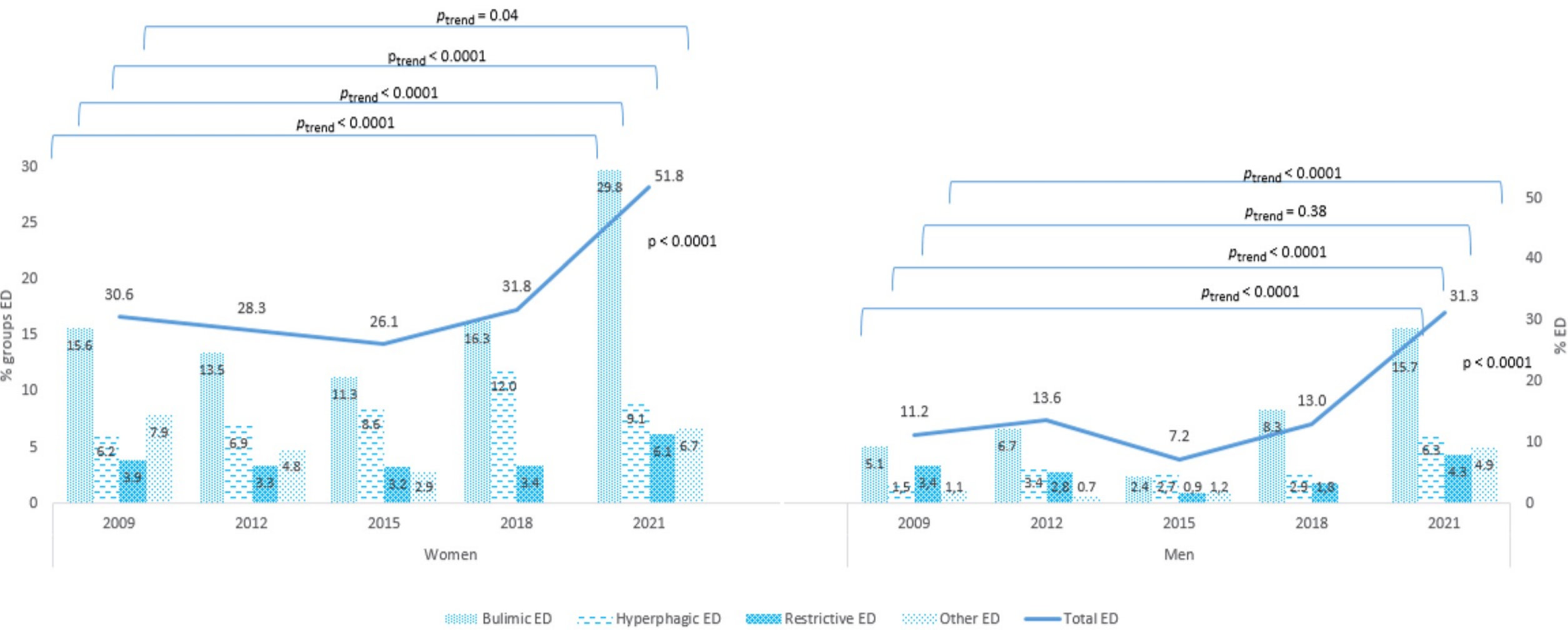
Evolution of prevalence of ED (DSM-IV) in Japan



Galmiche, Dechelotte and Tavalacci, *Am J Clin Nutr*, 2019

Sharp Increase in Eating Disorders among University Students since the COVID-19 Pandemic

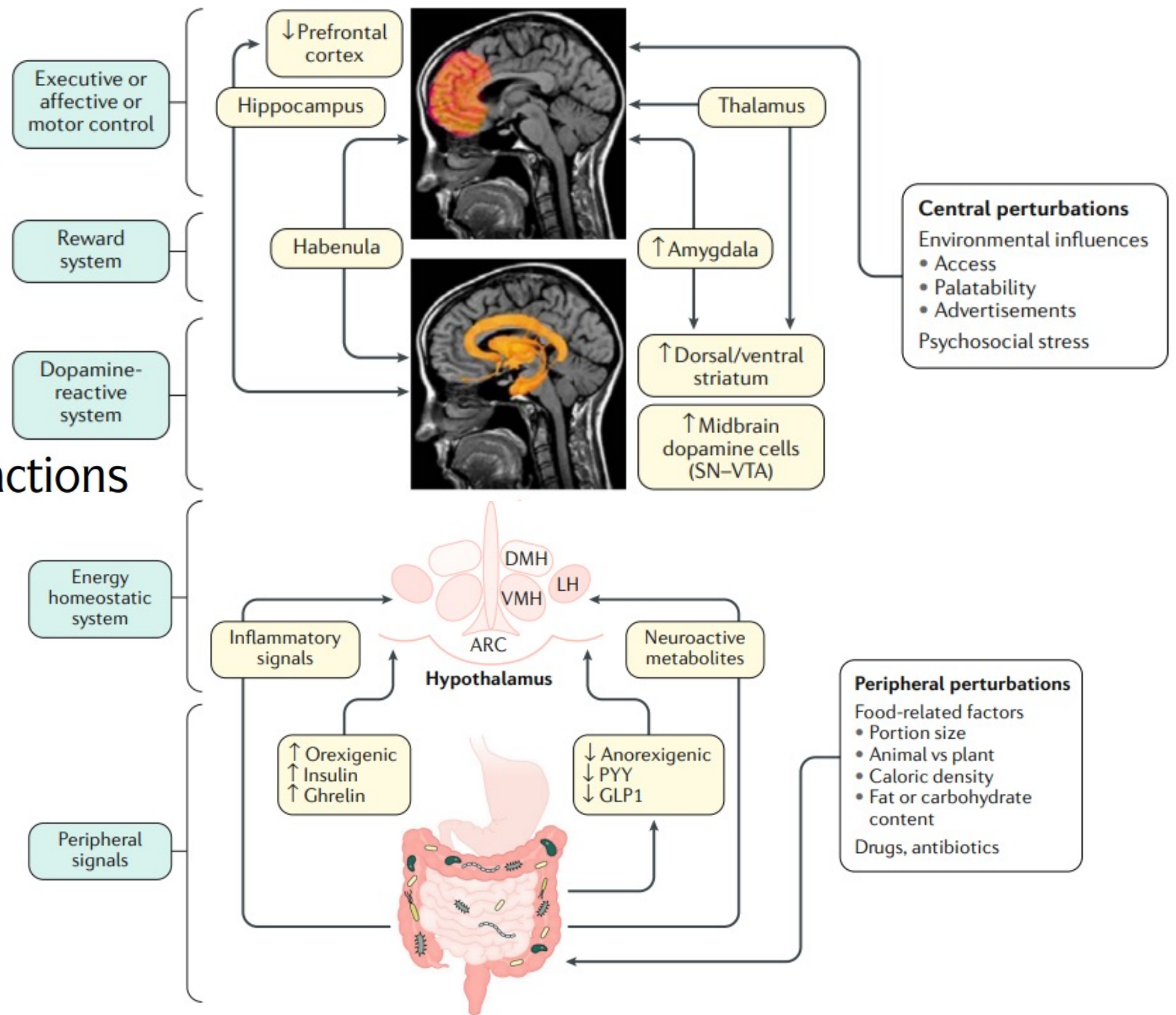
Marie-Pierre Tavoracci, Joel Ladner and Pierre Dechelotte



... une addiction alimentaire

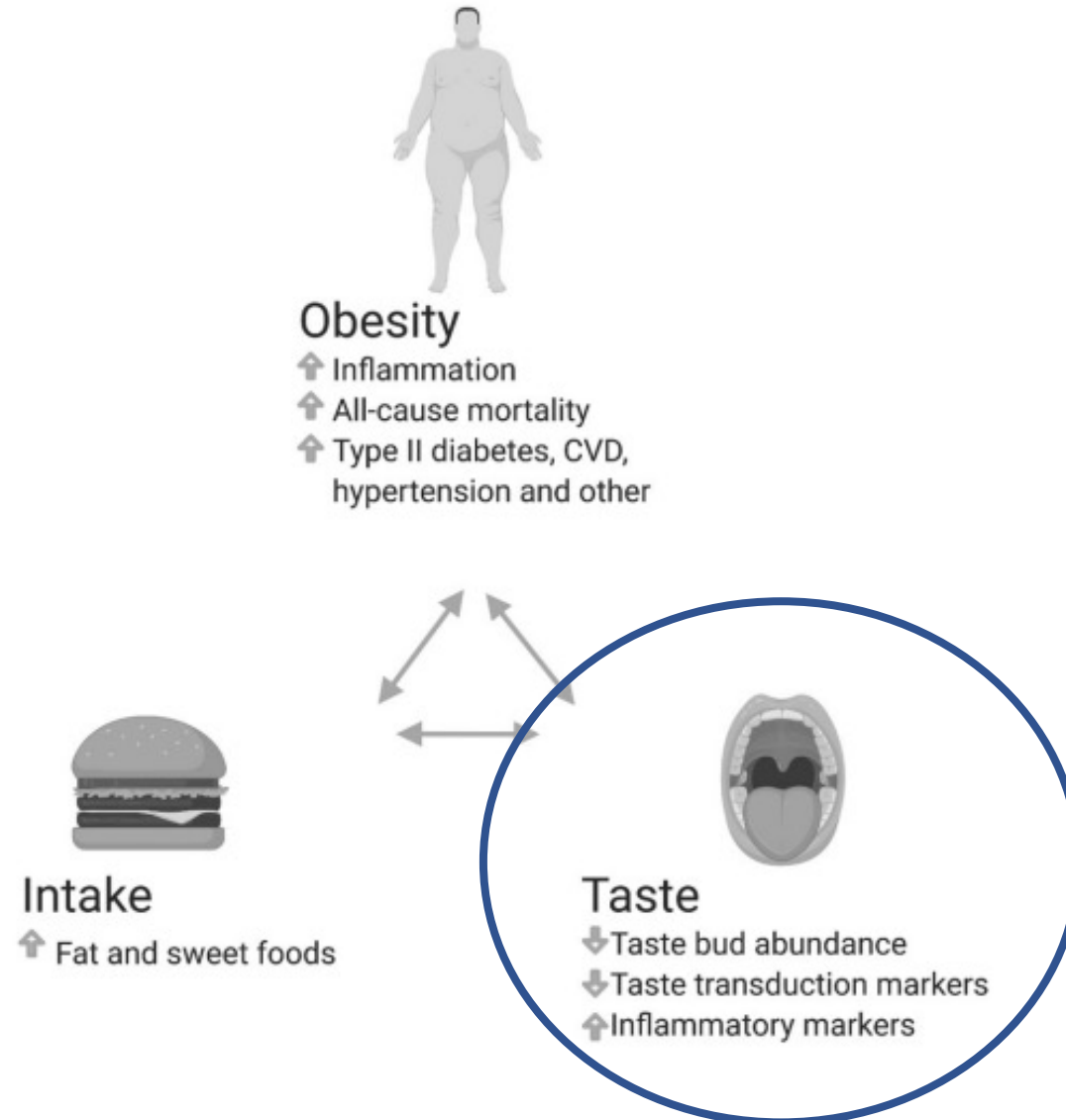
Brain–gut–microbiome interactions in obesity and food addiction

Gupta et al,
*Nat Rev
Gastro&Hepatol*
2020



... un dérèglement sensoriel : goût - satiété

Obesity-induced taste dysfunction, and its implications for dietary intake



Harnischfeger & Dando
Int J Obesity
2021

... une immuno-inflammation locale

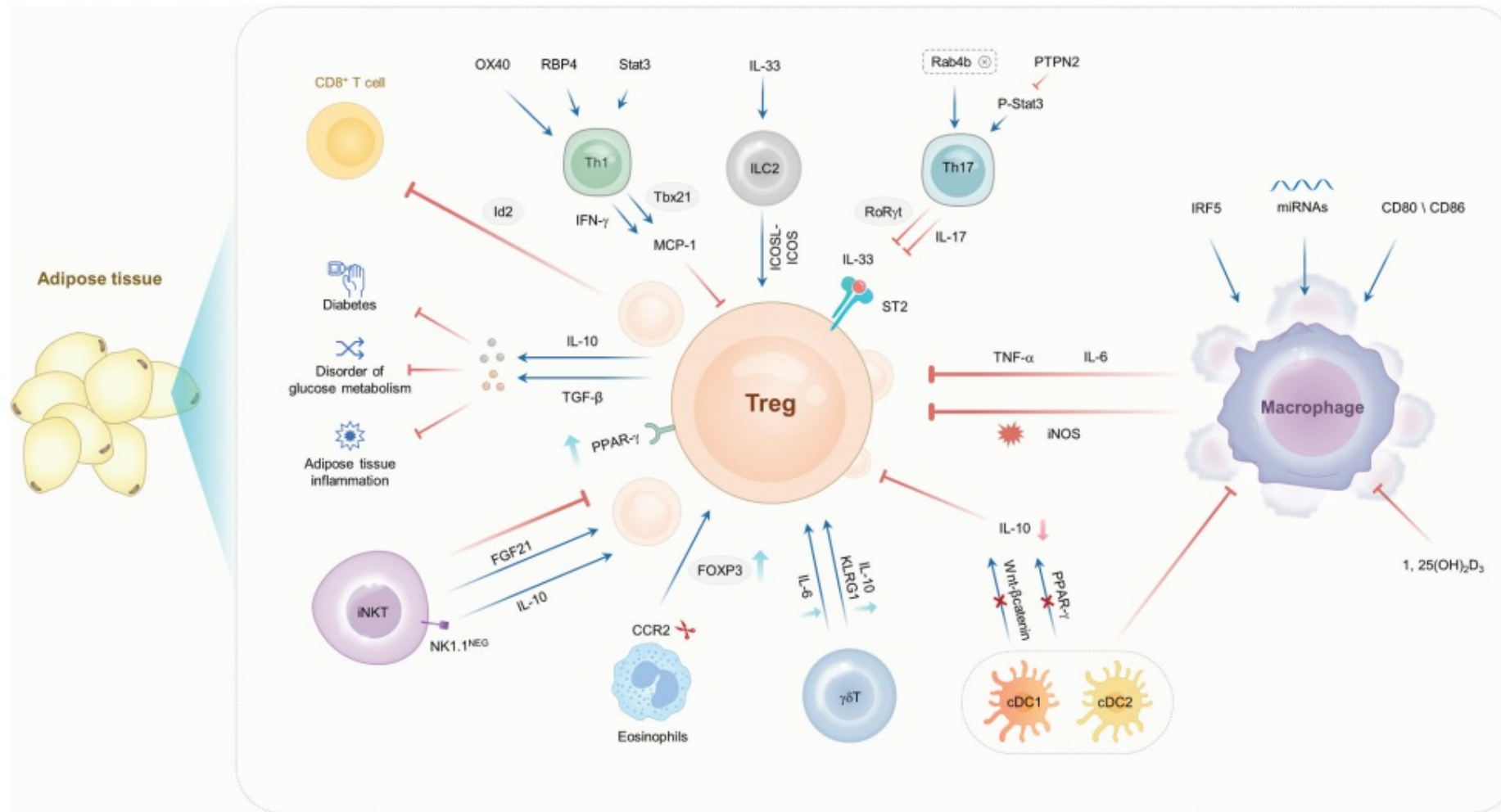
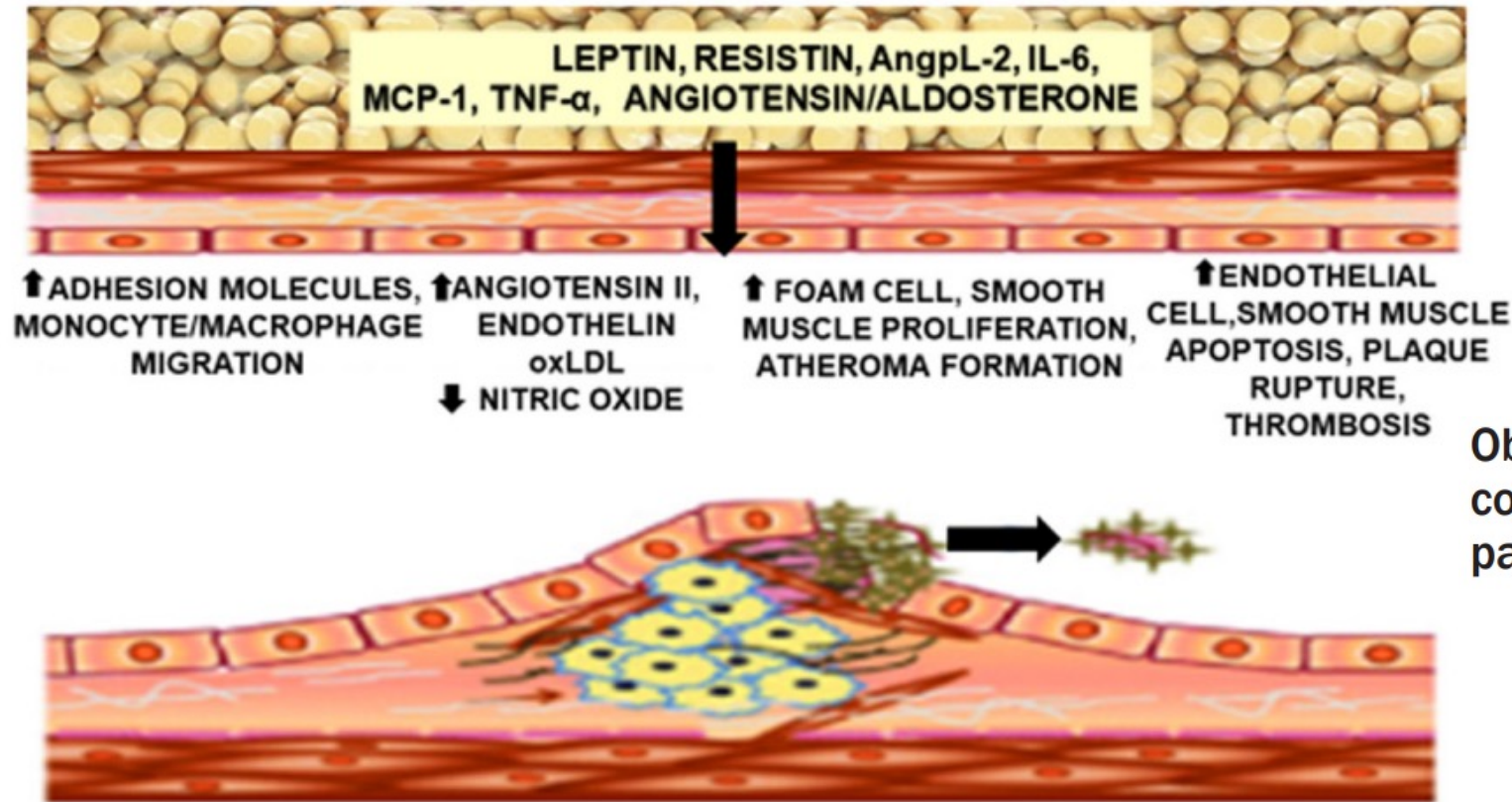


Figure 1. The molecular mechanisms by which the interactions between treg cells and various immune cells are regulated in obesity with IR. IR, insulin resistance; treg, regulatory T; ILC2s, type 2 innate lymphoid cells; iNKT, Invariant natural killer T; DCs, Dendritic cells; FOXP3, transcription factor forkhead box protein P3; IL, interleukin; TGF- β , transforming growth factor- β ; RBP4, retinol-binding protein 4; IFN- γ , interferon- γ ; MCP-1, monocyte chemoattractant protein-1; Stat3, signal transducer and activator of transcription 3; PTPN2, protein tyrosine phosphatase N 2; PPAR- γ , peroxisome proliferator-activated receptor- γ .

Liu et al
Adipocyte
2021

... immuno-inflammation locale et systémique

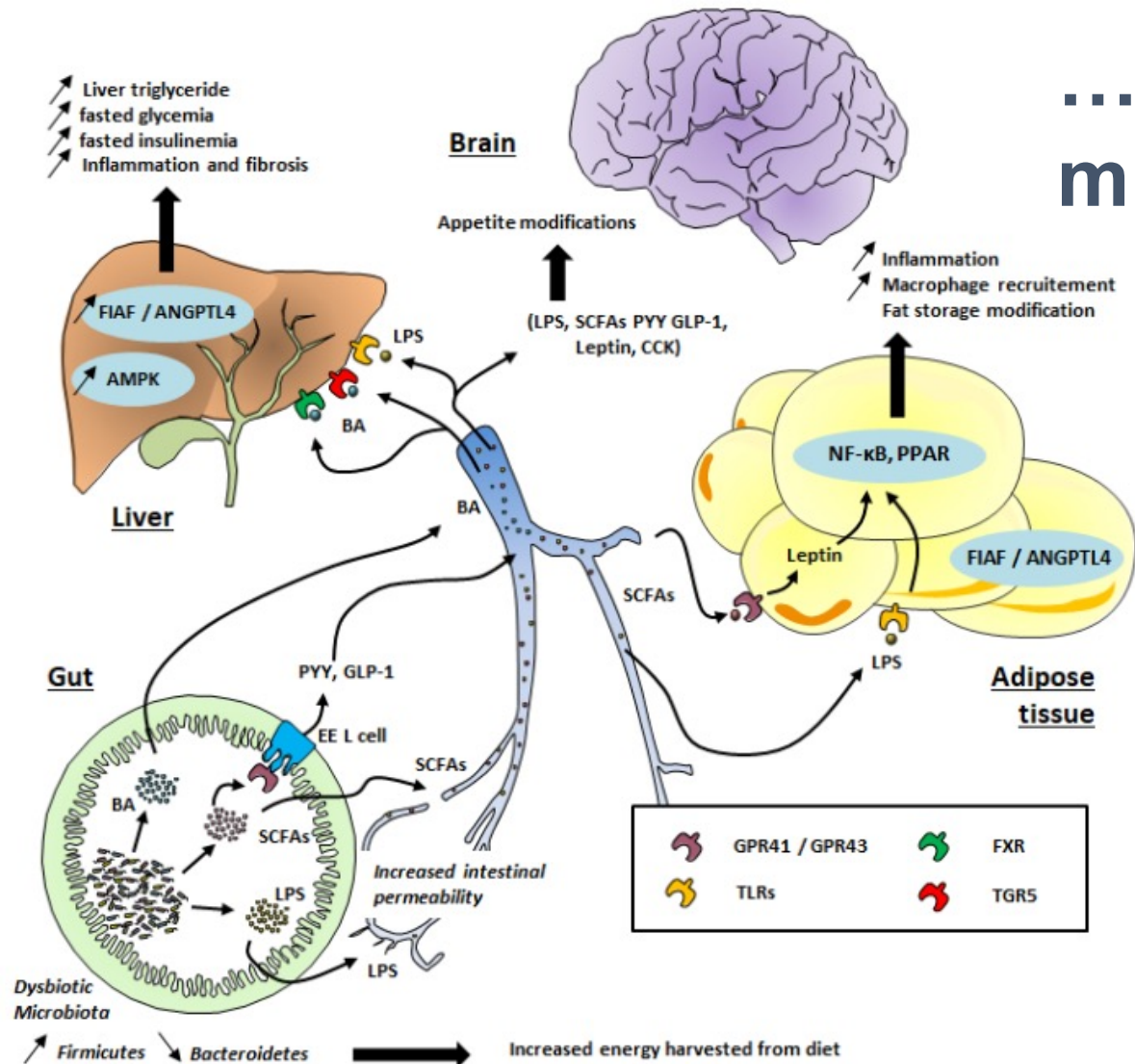


Obesity and obesity-induced inflammatory disease contribute to atherosclerosis: a review of the pathophysiology and treatment of obesity

Henning
Am J Cardiovasc Dis
2021

Figure 2. Obesity is characterized by decreases in anti-inflammatory/atheroprotective adipokines (adiponectin and omentum-1) and increases in proinflammatory/atherogenic adipokines [leptin, resistin, rbp4, angp1, IL-6, macrophage chemoattractant protein (MCP)-1] as well as increases in free fatty acids, and inflammatory cells. These factors participate in vascular inflammation and endothelial cell dysfunction which contribute to the inception and progression of atherosclerosis.

... une atteinte de la symbiose microbiote - barrière intestinale

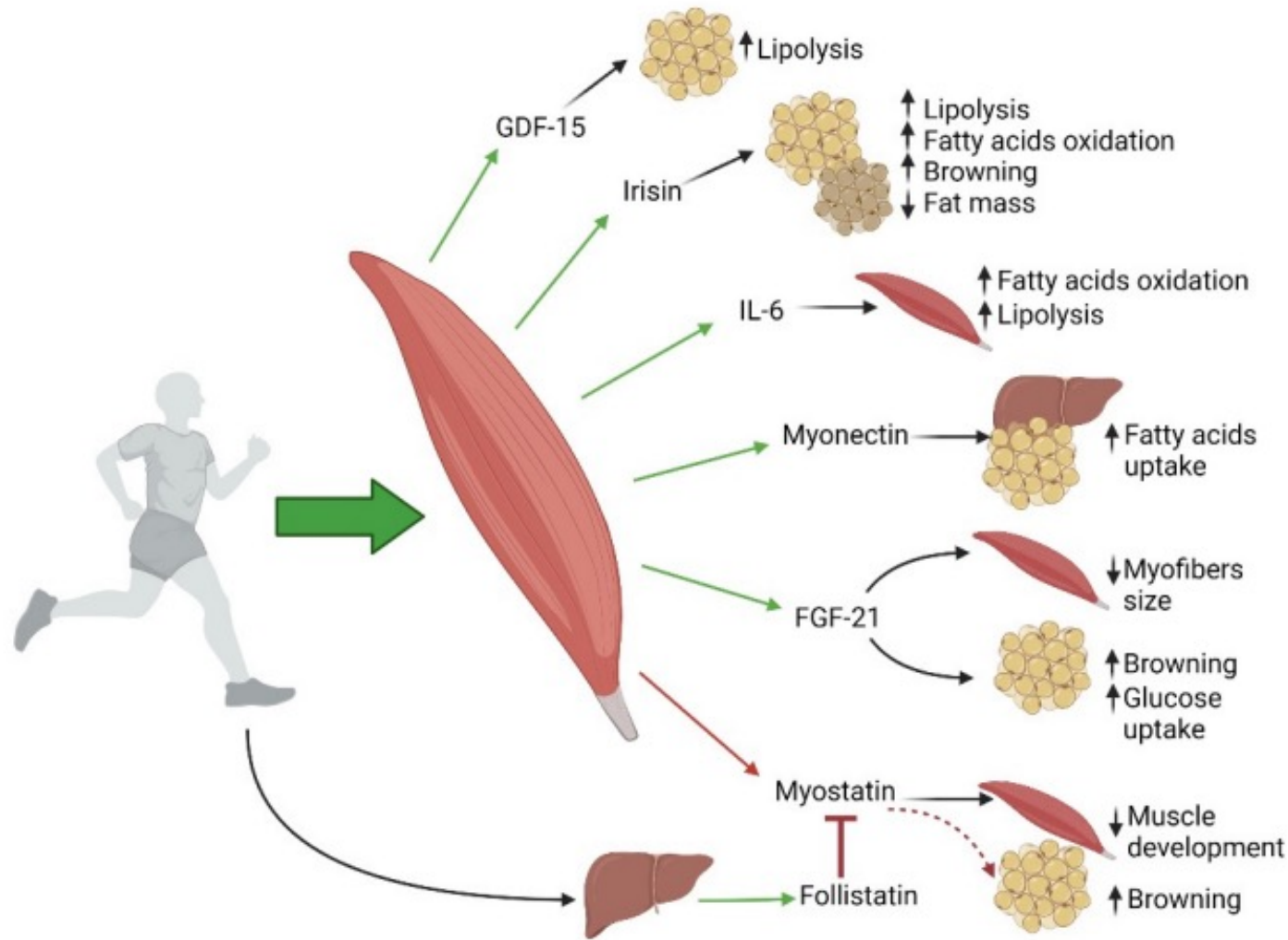


Dysbiotic Gut Bacteria in Obesity: An Overview of the Metabolic Mechanisms and Therapeutic Perspectives of Next-Generation Probiotics

Breton, Galmiche et Déchelotte
Microorganisms
 2022

Figure 1. Gut microbiota's contribution to obesity development. TLR: Toll-Like Receptor; GPR: G-protein coupled receptor; FXR: Farnesoid X Receptor; TGR5: Takeda G protein-coupled receptor 5; SCFAs: Short-Chain Fatty Acids; LPS: lipopolysaccharides; PPAR: Peroxisome proliferator-activated receptors; FIAF: Fasting-induced adipose factor; ANGPTL: angiopoietin-like protein; BA: Bile Acid, EE, Entero-endocrine cells; CCK: Cholecystokinin; PYY: peptide tyrosine tyrosine; GLP-1: Glucagon-like peptide 1; AMPK: AMP-activated protein kinase, NF-κB: Nuclear factor-kappa B.

... un dérèglement du dialogue avec le muscle



Feraco et al
Int J Molec Sci
2021

Exploring the Role of Skeletal Muscle in Insulin Resistance: Lessons from Cultured Cells to Animal Models

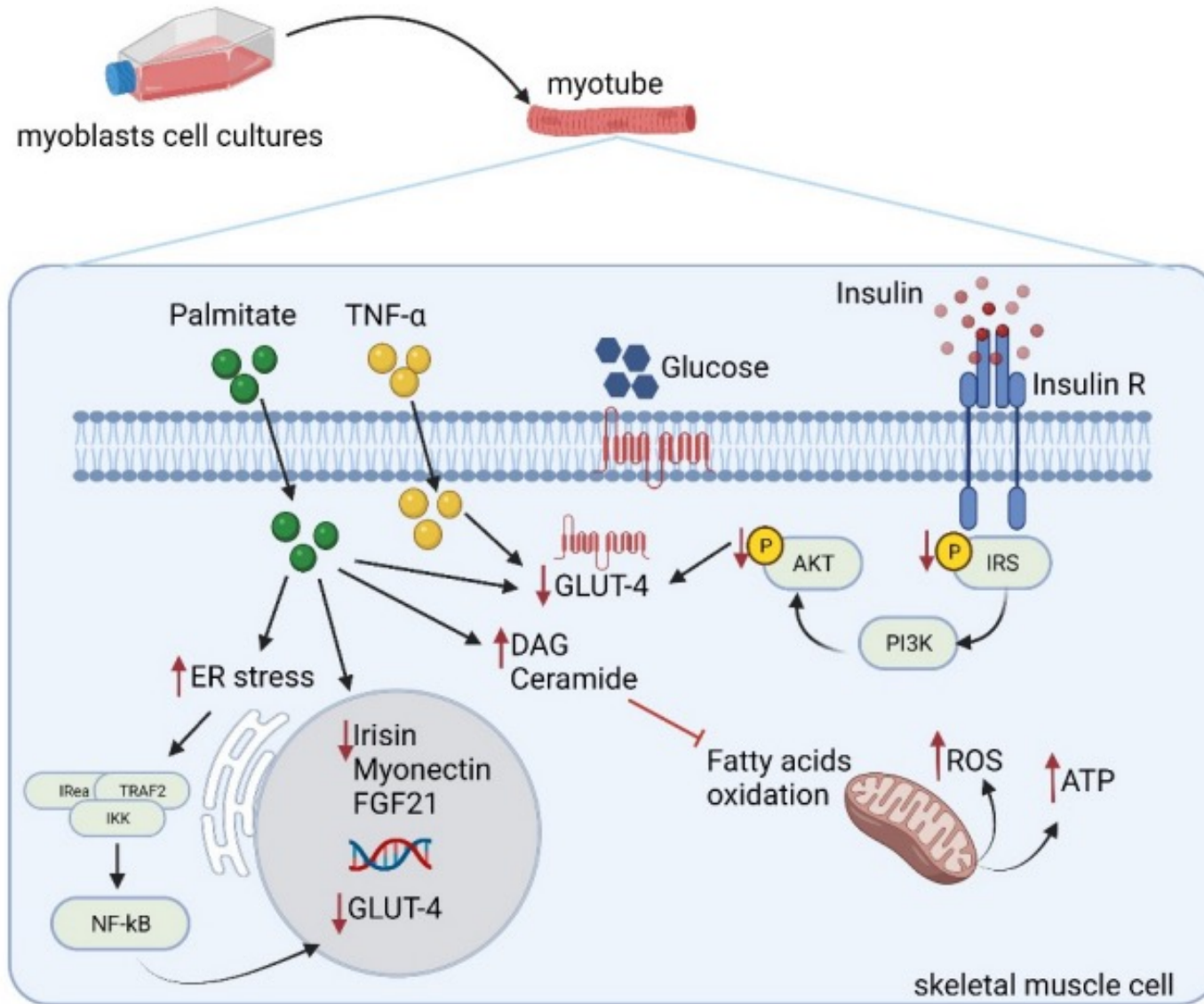


Figure 2. Schematic representation of insulin resistance induction in skeletal muscle cell

Feraco et al
Int J Molec Sci
2021

Et si l'obésité était aussi une maladie

... psychiatrique!

Depression and obesity: evidence of shared biological mechanisms

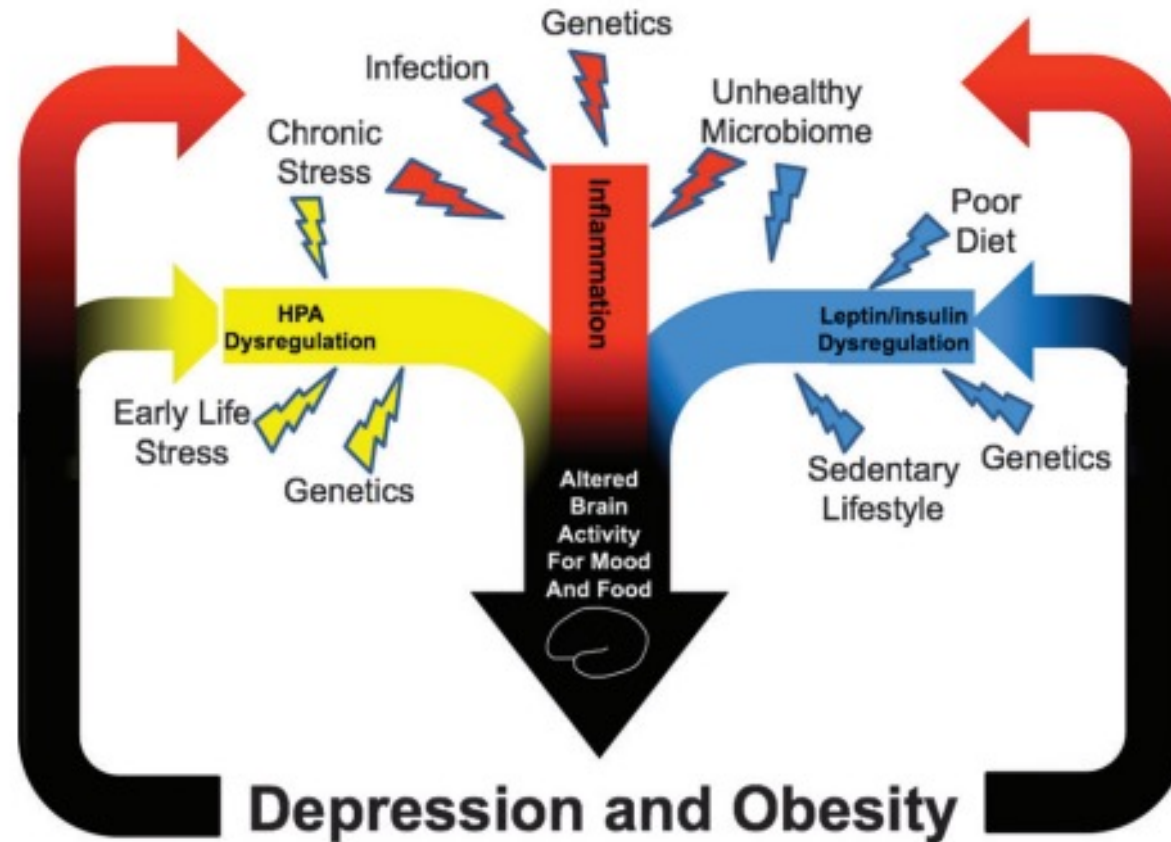


Fig. 1 Overview of the shared biological pathways influencing depression and obesity

Milaneschi et al
Molec Psychiatry
2019

En conclusion:

- Physiopathologie complexe, multifactorielle
- Contribution des différents mécanismes variable selon les patients, l'âge, le stade évolutif
- Phénotypage individualisé → poids respectif des mécanismes → orientation thérapeutique, options pharmacologiques
- Approche thérapeutique multimodale+++ et graduée
- Vision intégrative et multidisciplinaire
- Avenir : médecine predictive ?

Merci aux membres de l'UMR 1073, du service de Nutrition et à nos soutiens financiers





Bientôt à Rouen : Journées Polepharma de Microbiomique (4-5 oct 2022)
pierre.dechelotte@chu-rouen.fr <https://microbiote.polepharma.com>