

2m11.3427.10

Université de Montréal

Effet de la sibutramine sur le métabolisme de repos et postprandial et sur la consommation de glucides

par

Amélie Roy

Département de nutrition

Faculté de médecine

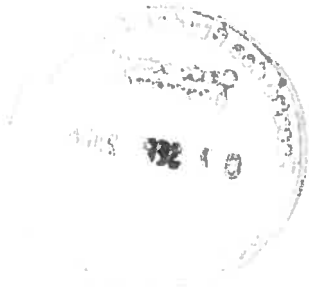
Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de Maîtrise ès sciences (M. Sc.)
en nutrition

Avril, 2006

©, Amélie Roy, 2006



QU
145
U58
2006
V-014



AVIS

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

NOTICE

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :

Effet de la sibutramine sur le métabolisme de repos
et postprandial et sur la consommation de glucides

présenté par :

Amélie Roy

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Dr Eugenio Rasio
Dr Dominique R. Garrel
Dr Marie Marquis

Mémoire accepté le :

Résumé

On reconnaît que l'obésité résulte d'une balance énergétique positive, mais son étiologie multifactorielle et les interactions gènes-environnement compliquent son traitement. La pharmacothérapie, avec la modification des habitudes de vie et la chirurgie bariatrique, est l'un des traitements reconnus.

La sibutramine est un médicament inhibant la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline. Chez l'animal, elle induit une perte de poids en réduisant les apports énergétiques par une potentialisation de la satiété et en augmentant la dépense énergétique par la stimulation de la thermogenèse du tissu adipeux brun. Chez l'humain, ses effets sur la dépense énergétique et sur les préférences alimentaires restent à élucider.

L'objectif du présent ouvrage était d'évaluer l'impact de la sibutramine sur la dépense énergétique de repos (MR) et postprandiale (ETA) et sur les préférences alimentaires (goût sucré) chez des hommes obèses de poids stable. Les participants étaient randomisés pour recevoir, alternativement, 15 mg de sibutramine ou un placebo durant 1 semaine.

La sibutramine n'a pas influencé le MR et l'ETA. Au cours du repas d'épreuve, les apports en énergie, glucides et protéines étaient significativement plus faibles avec la sibutramine. Le nombre d'items (goût sucré) consommés et l'apport en lipides ne furent pas réduits significativement. Les rappels de 24 heures n'ont pas montré de variation significative des apports en énergie et en macronutriments.

L'administration à court terme de la sibutramine réduirait les apports énergétiques, mais ne semble pas affecter la dépense énergétique et la préférence alimentaire pour le goût sucré. Chez l'humain, la sibutramine affecterait donc probablement la satiété à court terme.

Mots-clés : sibutramine, dépense énergétique, métabolisme de repos, thermogenèse alimentaire, préférence alimentaire, glucides, sérotonine, 5-HT, régulation de l'appétit.

Summary

Although it is known that obesity results from positive energy balance, its multifactorial etiology and the genes-environment interactions complicate its treatment. Pharmacotherapy is, with lifestyle modifications and bariatric surgery, an effective treatment.

Sibutramine is a prescription drug that inhibits the reuptake of serotonin and noradrenalin. In animals, it induces weight loss by reducing energy intakes via a satiety potentialization and by increasing energy expenditure via brown adipose tissue thermogenesis stimulation. In humans, the effects on energy expenditure and on food preferences are not established.

The objective of this thesis was to evaluate, in obese but weight-stable men, the impact of sibutramine on resting (REE) and postprandial (TEF) energy expenditure and on food preferences (sweet taste). Participants were randomized to receive, alternatively, either sibutramine 15 mg or a placebo during two 1-week study periods.

There was no difference in REE and TEF between sibutramine and placebo. During the test meal, energy, carbohydrate and protein intakes were significantly lower with sibutramine. The number of sweet items ingested and fat intakes did not decrease significantly. No significant differences in energy and macronutrient intakes were reported in the 24-hour food recalls.

Therefore, short-term sibutramine administration seems to reduce energy intakes but does not seem to affect energy expenditure or preference for sweets, suggesting that the main mechanism of action of the drug may be to increase satiation.

Keywords: sibutramine, energy expenditure, resting metabolic rate, thermogenic effect of feeding, food preference, carbohydrate, serotonin, 5-HT, appetite regulation.

Table des matières

Résumé	iii
Summary	iv
Table des matières	v
Liste des tableaux	viii
Liste des figures	ix
Liste des annexes	x
Liste des abréviations.....	xi
Remerciements.....	xiii
Introduction	1
Chapitre I - Revue de la littérature.....	4
1 Les causes de l'obésité	5
<i>1.1 Les déterminants environnementaux.....</i>	<i>5</i>
1.1.1 La grosseur des portions	5
1.1.2 La teneur en matières grasses de la diète.....	6
1.1.3 L'inactivité physique	8
1.1.4 Les troubles des conduites alimentaires	9
<i>1.2 Les déterminants génétiques.....</i>	<i>9</i>
1.2.1 Les types d'obésité	10
1.2.2 L'héritabilité de l'obésité.....	11

2	Le métabolisme énergétique	15
2.1	<i>Les composantes de la dépense énergétique</i>	16
2.1.1	Le métabolisme basal (MB).....	16
2.1.2	L'effet thermique de l'alimentation (ETA)	24
2.1.3	La thermogenèse liée à l'activité physique (TAP).....	31
2.1.4	La dépense énergétique non liée à l'activité physique (DÉNAP).....	32
3	La régulation de l'appétit chez l'humain.....	36
3.1	<i>Les régulateurs centraux de l'appétit.....</i>	38
3.1.1	Les régulateurs hypothalamiques de l'appétit	39
3.1.2	La voie de la récompense et la régulation de l'appétit	42
3.2	<i>Le contrôle périphérique de l'appétit.....</i>	43
3.2.1	Le tissu adipeux et la régulation de l'appétit	43
3.2.2	Les hormones pancréatiques et la régulation de l'appétit.....	46
3.2.3	Les hormones intestinales et la régulation de l'appétit.....	48
3.3	<i>La sérotonine et la régulation de l'appétit</i>	52
3.4	<i>Les mécanismes régulant la préférence alimentaire.....</i>	56
3.4.1	L'importance de la définition des termes	56
3.4.2	Les facteurs biologiques et les prédispositions génétiques.....	57
3.4.3	L'influence des autres déterminants	61
3.4.4	La préférence alimentaire et l'obésité.....	63
3.4.5	Le plaisir de manger et l'obésité.....	64
4	Le traitement médical de l'obésité	65
4.1	<i>La modification des habitudes de vie</i>	66
4.2	<i>Le traitement chirurgical</i>	66
4.3	<i>Le traitement pharmacologique</i>	66
4.3.1	L'orlistat	67
4.3.2	Le rimonabant.....	68
4.4	<i>La sibutramine et le traitement de l'obésité.....</i>	69
4.4.1	La pharmacologie de la sibutramine.....	69

4.4.2	La sibutramine et les autres médicaments sérotoninergiques	70
4.4.3	Les effets de la sibutramine	71
Chapitre II - Projet de recherche.....		91
1	Objectifs et hypothèses	92
2	Manuscrit	93
Chapitre III - Discussion générale		113
1	Introduction	114
2	La sibutramine et la perte de poids.....	115
3	La sibutramine et la dépense énergétique	115
3.1	<i>L'impact sur le métabolisme de repos.....</i>	<i>115</i>
3.2	<i>L'impact sur l'effet thermique de l'alimentation.....</i>	<i>117</i>
4	La sibutramine et les apports alimentaires	118
5	La sibutramine et les préférences alimentaires.....	120
6	La sibutramine, son effet sur la tension artérielle et le rythme cardiaque	122
Conclusion.....		124
Bibliographie.....		126
Annexe		i
	<i>Annexe 1 : Formulaire de consentement.....</i>	<i>ii</i>

Liste des tableaux

Tableau I : La classification du poids au Canada.....	1
Tableau II : L'héritabilité de l'obésité chez l'humain, selon le type d'études.....	13
Tableau III : L'effet thermique des macronutriments.....	28
Tableau IV : Les neuromédiateurs régulant l'appétit chez l'humain.....	37
Tableau V : Effets de la leptine sur les groupes neuronaux du noyau arqué de l'hypothalamus.....	45
Tableau VI : L'implication de la sérotonine dans la régulation de l'appétit.....	55
Tableau VII : Options thérapeutiques recommandées par le NIH pour le traitement du surpoids et de l'obésité.....	65
Tableau VIII : Mécanismes d'action des médicaments à action centrale impliqués dans la perte de poids.....	71
Tableau IX : Effets aigu et à court terme de la sibutramine sur le poids et la dépense énergétique.....	72
Tableau X : Effets de la sibutramine sur le poids.....	74
Tableau XI : L'effet de la sibutramine sur les apports en énergie et macronutriments ...	81
Tableau XII : L'effet de la sibutramine sur la faim, la satiété et le nombre d'items consommés.....	83
Tableau XIII : L'effet chronique de la sibutramine sur la tension artérielle.....	87
Tableau XIV : L'effet de la prise aiguë ou chronique de la sibutramine sur la fréquence cardiaque.....	89

Liste des figures

Figure 1 : L'interaction entre les gènes et l'environnement dans l'obésité	13
Figure 2 : Répartition des déterminants génétiques et non génétiques de l'IMC et la ventilation des facteurs génétiques	14
Figure 3 : Influences internes et externes sur la balance énergétique	15
Figure 4 : Les différentes composantes de la masse maigre	18
Figure 5 : Agrégation familiale du métabolisme de repos ajusté pour la masse maigre, le sexe et l'âge des individus.....	22
Figure 6 : La régulation de l'appétit, un résumé	38
Figure 7 : Implication du système des mélanocortines dans l'action hypophagique de 5-HT	54
Figure 8 : Les facteurs influençant le désir de consommer un aliment.....	62
Figure 9 : Structure de la sibutramine et de ses deux principaux métabolites actifs	69
Figure 10 : Perte de poids moyenne durant les phases de perte et de maintien du poids au cours de l'étude STORM	76

Liste des annexes

Annexe 1. Formulaire de consentement	ii
--	----

Liste des abréviations

AgRP :	Protéine agouti ou « <i>agouti related protein</i> »
AP :	Activité physique
ARNm :	ARN messager ou acide ribonucléique messager
ATP :	Adénosine triphosphate
ATPase :	Adénosine-triphosphatase
CART :	<i>Cocain-amphetamine-regulated transcript</i>
DÉ :	Dépense énergétique
DÉNAP :	Dépense énergétique non liée à l'activité physique
DÉR :	Dépense énergétique de repos
ETA :	Effet thermique de l'alimentation
FC :	Fréquence cardiaque
GLP-1	<i>Glucagon-like peptide 1</i>
HT :	Hormone thyroïdienne
IC:	Intervalle de confiance
IGF-1 :	<i>Insuline growth factor-1</i>
IMC :	Indice de masse corporelle
K ⁺ :	Potassium
MB :	Métabolisme basal ou métabolisme de base
MR :	Métabolisme de repos
Na ⁺ :	Sodium
NIH :	<i>National Institutes of Health</i>
NPV:	Noyau paraventriculaire
NPY :	Neuropeptide Y
NS :	Non significatif
OXM :	Oxyntomodulin
PP :	Polypeptide pancréatique
PROP :	6-n-propylthiouracil
PTC :	Phenylthiocarbamide
PYY :	Peptide YY

SNC :	Système nerveux central
SNS :	Système nerveux sympathique
UCP :	Protéine découplante ou « <i>uncoupling protein</i> »
TA :	Tension artérielle
TAP :	Thermogénèse liée à l'activité physique
5-HT :	Hydroxytryptamine ou sérotonine

Remerciements

Ma décision d'entreprendre des études de deuxième cycle en nutrition fut grandement influencée par mon travail en recherche clinique auprès de patients obèses, mais surtout par le Dr Dominique Garrel. En effet, je tiens sincèrement à vous remercier Dr Garrel pour avoir, peut-être bien malgré vous, attisé chez moi cette curiosité scientifique et surtout de m'avoir encouragée et donné les moyens de la mettre à profit. Je tiens également à vous remercier de votre confiance et de votre support dans mes (nombreux) moments de doute et de m'avoir amenée à réviser mes objectifs, sans pour autant me décourager.

Je tiens également à remercier ma sœur Marie-Ève et mes amis pour leur support tout au long de cette démarche et surtout pour leurs bons mots, leurs délicieux soupers et leur écoute, si appréciés dans mes moments d'incertitude face à mes études.

Finalement, il m'importe de remercier sincèrement mes parents qui, depuis l'enfance, m'ont donné l'envie et surtout, les moyens de me surpasser et de toujours viser plus haut. Je les remercie également de leur support moral et financier tout au long de mes études. Les connaissances et compétences acquises au cours de ces deux dernières années sont pour moi un héritage considérable que je conserverai et mettrai à profit toute ma vie durant, et que je m'engage à léguer à mon tour.

Introduction

L'obésité et le surpoids (Tableau 1) affectent de plus en plus d'individus et sont considérés comme un intervalle de poids au cours duquel un excédent de masse grasse s'est accumulé jusqu'à avoir des effets indésirables sur la santé (1). Au Canada, 33 % des adultes présentaient un surpoids et 15 % souffraient d'obésité en 2003 (2). Ce constat pourrait s'avérer encore plus sombre considérant que ces résultats proviennent de mesures autorapportées. En effet, de récentes données mesurées montrent que la prévalence de l'obésité chez les Canadiens a plus que doublé depuis 20 ans (3).

Tableau I : La classification du poids au Canada

Classification	Catégorie de l'IMC (kg/m ²)	Risque de développer des problèmes de santé
Poids insuffisant	<18,5	Accru
Poids normal	18,5-24,9	Moindre
Excès de poids	25,0-29,9	Accru
Obésité		
Classe I	30,0-34,9	Élevé
Classe II	35,0-39,9	Très élevé
Classe III	≥40,0	Extrêmement élevé

} Surpoids

Source : *Adapté de Santé Canada, 2003 (4)*

Bien que dans la population générale, la glotonnerie et la paresse soient perçues comme étant à l'origine de l'obésité, on reconnaît depuis longtemps les multiples causes de l'obésité. En effet, elle résulte d'un déséquilibre énergétique positif consécutif à l'interaction entre différents facteurs environnementaux et génétiques, affectant ainsi l'une ou l'autre des composantes de la balance énergétique. Il est donc maintenant plus approprié de parler « d'obésités » étant donné les différents phénotypes de cette maladie et l'hétérogénéité de ses impacts sur la santé des individus. C'est donc pour cette raison qu'il n'existe pas de traitement unique et universel de l'obésité et que la pharmacothérapie n'est qu'une des avenues possibles et complémentaires aux modifications des habitudes de vie et à la chirurgie bariatrique dans le traitement médical de cette pandémie.

La sibutramine est l'une des deux médicaments dont l'utilisation à long terme est permise par Santé Canada pour le traitement du surpoids compliqué ou de l'obésité. Par ses propriétés pharmacologiques, la sibutramine inhibe la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (5).

Chez les rongeurs, la sibutramine induit une perte de poids via deux mécanismes soit : en réduisant les apports énergétiques via une potentialisation de la satiété et en augmentant le métabolisme de repos (MR) (6). Chez l'humain, bien que l'on reconnaisse que la sibutramine induit la réduction des apports alimentaires (7-9) et l'augmentation de la satiété ou la réduction de l'appétit (10-12), on ne connaît pas encore avec certitude son effet sur la dépense énergétique. En effet, des résultats parfois contradictoires émanent d'études utilisant des doses de 10 à 30 mg de sibutramine et portant sur des individus d'âge, de poids et de sexe différents (10-15).

En fait, il est possible que la sibutramine, étant donné son action potentielle sur le système nerveux sympathique chez l'humain (10;16), puisse favoriser la perte de poids en augmentant la dépense énergétique de repos et postprandiale. De plus, l'état des connaissances actuelles laisse supposer que cette molécule pourrait prévenir la réduction de la dépense énergétique inhérente à la perte de poids (12;14).

On ne connaît par contre pas l'impact de la sibutramine sur les préférences alimentaires. En effet, la d-fenfluramine (un médicament stimulant la sécrétion de sérotonine) induit la réduction de la consommation de glucides (17;18) et cela laisse présager une influence similaire de la sibutramine (inhibant la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline) sur les apports en glucides et sur les préférences alimentaires. Peu de données sont disponibles quant à cet effet potentiel de la sibutramine chez les humains et les résultats actuels semblent contradictoires (7;9).

Étant donnée les moyens limités à notre disposition pour lutter contre l'obésité, malgré sa progression fulgurante à travers le monde, il s'avère nécessaire de se questionner quant aux effets réels de la sibutramine, tant au niveau de la dépense que des apports

énergétiques, chez l'humain. Un tel questionnement permettra d'évaluer et d'optimiser son implication dans le traitement de l'obésité.

L'objectif du travail de recherche inhérent au présent mémoire de maîtrise était de mesurer l'effet, à court terme et en l'absence de perte de poids significative, de 15 mg de sibutramine sur le métabolisme de repos (MR), l'effet thermique de l'alimentation (ETA) chez les hommes obèses. L'effet de cette molécule sur les préférences alimentaires, plus particulièrement la préférence pour les aliments ayant un goût sucré, a également été évalué.

Chapitre I - Revue de la littérature

1 Les causes de l'obésité

On reconnaît que les causes du surpoids sont multiples et liées, entre autres, à une balance énergétique positive. Le terme balance énergétique implique la notion de variation entre la dépense énergétique, dont l'activité physique (obligatoire ou non), et les apports énergétiques sous forme alimentaire. Mais quels sont les facteurs qui influencent positivement la balance énergétique favorisant ainsi le gain pondéral ?

1.1 Les déterminants environnementaux

Bien que l'importance de la génétique soit clairement établie pour expliquer la susceptibilité d'un individu à développer une obésité, on reconnaît qu'elle ne peut expliquer à elle seule l'épidémie actuelle d'obésité. En effet, la prévalence de l'obésité n'a cessé d'augmenter depuis une vingtaine d'années, mais il est impossible que le génome humain soit le seul responsable d'une telle augmentation (19). Ce qui laisse croire à une influence considérable de l'environnement dans le développement de l'obésité (19) et même à l'existence d'un environnement dit pathologique (20), voire même obésogène (21).

1.1.1 La grosseur des portions

On reconnaît le lien probable entre l'importance du phénomène du «*supersizing*», que ce soit au niveau des portions offertes au restaurant ou à l'épicerie, et l'obésité (22-24). Rolls et al. (22) ont en effet démontré que devant une portion plus importante d'aliments, on consomme jusqu'à 30 % plus de calories et que cette augmentation n'est pas compensée par une réduction des apports au repas suivant, créant ainsi un excès énergétique. Le format des emballages d'aliments peut aussi influencer positivement les quantités qui seront préparées, servies et consommées (25) et ce, que les aliments soient appréciés ou non par les individus (26).

1.1.2 La teneur en matières grasses de la diète

Plusieurs auteurs font un parallèle entre la consommation de matières grasses et l'obésité. En effet, Bray et al. (27) dans leur revue, ont montré que d'un point de vue épidémiologique, une augmentation de la consommation de lipides alimentaires est associée à une augmentation de la prévalence de l'obésité. En fait, cette dernière serait liée à une augmentation des apports caloriques suite à l'augmentation de la densité énergétique de l'alimentation.

Aussi, Blundell et al. (28), dans leur revue portant sur l'implication des matières grasses dans le contrôle de l'appétit, montrent que ces dernières auraient peu d'effet sur le rassasiement et voire même sur la satiété, favorisant ainsi une surconsommation énergétique. Par contre, l'utilisation de méthodes d'évaluation différentes quant à l'impact des nutriments sur le rassasiement et la satiété complique la généralisation de conclusions à toutes les populations en ce qui a trait à l'effet à court et à long terme des lipides alimentaires (27-29). De plus, la terminologie utilisée pour définir le rassasiement et la satiété dans certaines études peut également porter à confusion (30).

Finalement, on doit également se questionner quant à l'impact de la palatabilité et de la densité énergétique des aliments, tous deux fortement influencés par le contenu en lipides, sur les apports énergétiques et leurs liens potentiels avec l'obésité (29).

1.1.2.1 La densité énergétique

La densité énergétique d'un aliment correspond à la quantité d'énergie pour un poids donné de cet aliment (kJ/g). Plusieurs auteurs ont montré le lien entre la densité énergétique des aliments et les apports caloriques des individus (25;31-34). On reconnaît également qu'à poids égal d'aliments, plus la densité énergétique de ces derniers augmente, plus importante est la quantité d'énergie consommée et ce, sans modification quant à la sensation de plénitude ou de faim.

Ainsi, comme en font état Rolls et al. dans leur revue sur la variation de la densité énergétique comme stratégie de réduction du poids (33), la diminution de la densité

énergétique est associée à une réduction des apports énergétiques. Ils rapportent également que dans un cadre expérimental (en laboratoire), les participants tendent à consommer le même poids d'aliments, peu importe la densité énergétique de ceux-ci.

Les études épidémiologiques tendent elles aussi à démontrer un lien positif entre la densité énergétique et l'augmentation des apports alimentaires (33). En effet, dans un cadre expérimental, la densité énergétique expliquerait jusqu'à 40 % de la variance des apports alimentaires, mais seulement 7 % dans des conditions de vie réelles.

Bien que l'on reconnaisse l'influence des matières grasses sur la densité énergétique des aliments, les données actuelles démontrent que la densité énergétique, à elle seule, a un impact plus important sur les apports alimentaires que n'importe quel macronutriment isolé (32). De plus, une récente étude chez des jumeaux homozygotes a montré une influence familiale sur la préférence pour les aliments de forte densité énergétique et leur contribution à l'apport énergétique total (35).

Plus d'études sont par contre nécessaires afin d'établir la pertinence d'utiliser exclusivement la réduction de la densité énergétique afin de diminuer la prévalence de l'obésité (33).

1.1.2.2 La palatabilité des aliments

Bien que plusieurs définitions semblent co-exister, Stubbs et al. définissent la palatabilité d'un aliment comme étant le plaisir orosensoriel momentané associé à un aliment (29). La présence de lipides, d'alcool et de protéines contribue à la palatabilité des aliments (36). La consommation d'aliments de palatabilité élevée entraîne une augmentation du temps de consommation du repas puisqu'elle induit une réduction des signaux de satiété à court terme (37). En effet, dans un cadre expérimental, la palatabilité des aliments serait positivement corrélée à la quantité d'aliments consommés (29), voire même à une consommation compulsive (37) de ces derniers. Il appert que la palatabilité altère la régulation de l'appétit et mène à cette consommation compulsive via deux mécanismes distincts. D'abord en activant le système de la récompense (i.e. : les opiacés

endogènes, la dopamine et la sérotonine) et puis en altérant la réponse aux apports alimentaires qui mène habituellement à l'atteinte de la satiété (37).

Par contre, la palatabilité d'un aliment n'expliquerait qu'environ 2 % de la variabilité des apports dans des conditions de vie habituelles (36). Aussi, on doit considérer le fait que la palatabilité d'un aliment peut varier en fonction de sa consommation. En effet, le niveau de plaisir à long terme associé à la consommation d'un aliment peut s'amenuiser en fonction des conséquences de son ingestion (29).

Donc, il est probable que l'interaction entre la teneur en lipides, la densité énergétique et la palatabilité des aliments puissent favoriser une surconsommation énergétique et éventuellement, mener à un gain de poids (29). Mais il est nécessaire d'évaluer séparément leurs effets à court et long terme sur les apports énergétiques avant de pouvoir statuer quant à leur lien de causalité direct avec l'obésité.

1.1.3 L'inactivité physique

La réduction de la dépense énergétique associée aux activités de la vie quotidienne dans notre société plus sédentaire (19) pourrait avoir un effet aussi important que la modification des apports alimentaires dans la prévalence de l'obésité (38).

En effet, tel que mentionné dans le rapport de consultation sur la prévention et la prise en charge de l'obésité de l'Organisation mondiale de la santé (1), plusieurs activités de la vie quotidienne représentent une dépense énergétique réduite étant donné l'évolution de la science, l'industrialisation, la robotisation et la modernisation. Nous n'avons qu'à penser aux déplacements de plus en plus motorisés, à l'aménagement facilité du domicile et des milieux de travail ou à l'urbanisation des lieux publics. De plus, l'augmentation des activités quotidiennes sédentaires (dormir : 0.9 METs vs marcher avec un chien : 3.0 METs), telle que l'écoute de la télévision (1 METs), a déjà été démontrée comme étant corrélée avec une augmentation de la prévalence de l'obésité et du diabète de type 2 chez les femmes (39) et il en serait de même chez les enfants (40).

1.1.4 Les troubles des conduites alimentaires

L'hyperphagie boulimique ou le « *binge eating disorder* » est un trouble des conduites alimentaires non spécifique (41). Ce syndrome implique des épisodes fréquents et persistants de crises de boulimie ou d'hyperphagie non accompagnés d'un recours régulier aux comportements compensatoires inappropriés tels que l'induction de vomissements ou l'abus de laxatifs (42).

Aux États-Unis, la prévalence de l'hyperphagie boulimique oscillerait entre 2 % et 5 % dans la population générale et la moitié des personnes qui en souffrent présentent un surpoids (42;43). Or, chez les personnes présentant un surpoids, la prévalence du syndrome est estimée à 5 % (42) et elle s'élève à 8 % chez les individus obèses (44). Fait intéressant, on note une prévalence augmentée variant entre 16 % et 30 %, chez les individus qui tentent de perdre du poids par des méthodes commerciales (44) et elle serait encore plus importante chez les obèses morbides (45).

Les individus atteints d'hyperphagie boulimique réussissent rarement à restreindre leurs apports alimentaires, d'où leur surpoids (44). Chez les individus obèses, plus le degré d'obésité est élevé, plus sévère est le syndrome (42). De plus, ces derniers manifestent souvent des attentes irréalistes en terme de perte de poids ainsi qu'une faible confiance en leurs capacités de réussite (44). L'hyperphagie boulimique pourrait donc contribuer au développement de l'obésité, en favorisant le gain de poids suite aux épisodes répétés d'hyperphagie, ou au maintien de celle-ci, en limitant les possibilités de perte de poids (42). En effet, ces épisodes d'hyperphagie peuvent impliquer des apports caloriques plus élevés que les apports quotidiens totaux d'un individu (44).

1.2 Les déterminants génétiques

On reconnaît la contribution de la génétique à l'obésité depuis très longtemps. En 1965, Mayer stipulait que 80 % de la descendance de deux parents obèses serait obèse, comparé à seulement 14 % de la descendance de deux parents de poids normal (46). C'est par contre en 1977, au cours d'une étude portant sur des couples de jumeaux (47),

que l'on a observé pour la première fois que la présence d'une agrégation familiale de l'obésité serait liée à des facteurs génétiques plutôt qu'environnementaux.

Donc, bien avant la venue de la génomique, qui nous a récemment permis d'étoffer notre compréhension des causes et des mécanismes liés à cette maladie, on reconnaissait l'importance de la génétique par rapport à l'environnement dans la survenue de l'obésité (48).

1.2.1 Les types d'obésité

La contribution de l'hérédité à l'obésité s'exprime sous deux formes, l'une (monogénique) n'affectant que certains gènes par des mutations uniques et l'autre (polygénique) impliquant plutôt l'interaction de plusieurs variants génétiques avec un environnement dit à risque (48).

1.2.1.1 Les formes monogéniques d'obésité

Les formes monogéniques d'obésité impliquent une mutation unique dans les chromosomes X de certains gènes. Ces mutations expliquent à elles seules le développement d'une vingtaine de syndromes génétiques d'obésités (49). Ces syndromes, quoique rares, sont caractérisés par une obésité importante et plusieurs d'entre eux impliquent un retard mental. Le plus fréquent étant le syndrome de Prader-Willi caractérisé, entre autres, par l'obésité, l'hyperphagie et l'hypogonadisme. Des études multicentriques impliquant les familles touchées par ces syndromes sont maintenant nécessaires afin de cerner et de caractériser les gènes responsables de ces maladies rares aux traits cliniques divers (48).

En plus des syndromes génétiques d'obésité, l'approche moléculaire ou génomique combinée à l'évaluation clinique a permis de découvrir des formes d'obésités liées à l'altération des voies de la leptine et des mélanocortines (49). Celles-ci participant activement à la régulation énergétique (50), leur altération entraîne une obésité à

présentation exceptionnelle, à pénétrance complète et de transmission autosomique récessive (48).

La déficience du récepteur MC4R des mélanocortines est la forme d'obésité monogénique la plus commune. Elle serait présente chez 1 à 6 % des individus obèses, et sa prévalence augmenterait avec la sévérité et l'âge précoce du début de l'obésité (49;51). Chez l'enfant, la sévérité de l'obésité serait corrélée au degré d'altération du récepteur MC4R, mais cette corrélation s'estomperait chez l'adulte (49).

1.2.1.2 Les formes polygéniques d'obésité

Les formes polygéniques d'obésité dites obésités communes impliquent, d'une part, l'interaction de plusieurs variants de gènes distincts qui se combinent différemment selon les individus ou les populations (48). Considérés isolément, ces variants n'ont que peu d'effet sur le poids des individus. C'est suite à leur interaction avec d'autres gènes et des facteurs environnementaux prédisposant au gain de poids, que ces variants ou gènes de susceptibilité contribuent à l'obésité.

D'autre part, les formes polygéniques d'obésité peuvent impliquer un faible nombre de mutations de gènes différents, mais dont l'impact est marqué. L'expression de ces gènes pourrait dépendre des facteurs environnementaux (formes oligogéniques). Au moins sept gènes situés sur les chromosomes 2,5,10,11,19 et 20 pourraient être impliqués dans l'obésité commune (48). « *The Human Obesity Gene Map* », une mise à jour annuelle des différents gènes en lien avec l'obésité et leurs mutations, est publiée annuellement par des chercheurs québécois (52).

1.2.2 L'héritabilité de l'obésité

Les ressemblances familiales sont primordiales dans l'étude des causes de l'obésité et du surpoids. En effet, le risque familial relatif de développer l'obésité serait de 2 à 10 fois plus important au sein de familles d'individus obèses comparé à la

population générale (49;53). Ce risque s'accroît lorsque le degré d'obésité augmente (54).

La génétique expliquerait, à elle seule, jusqu'à 80 % de la variabilité de l'IMC d'un individu (49). En effet, les enfants adoptés présentent une composition corporelle d'une plus grande similarité à celle de leurs parents biologiques qu'à celle de leurs parents adoptifs et ce, qu'ils souffrent ou non d'obésité (55).

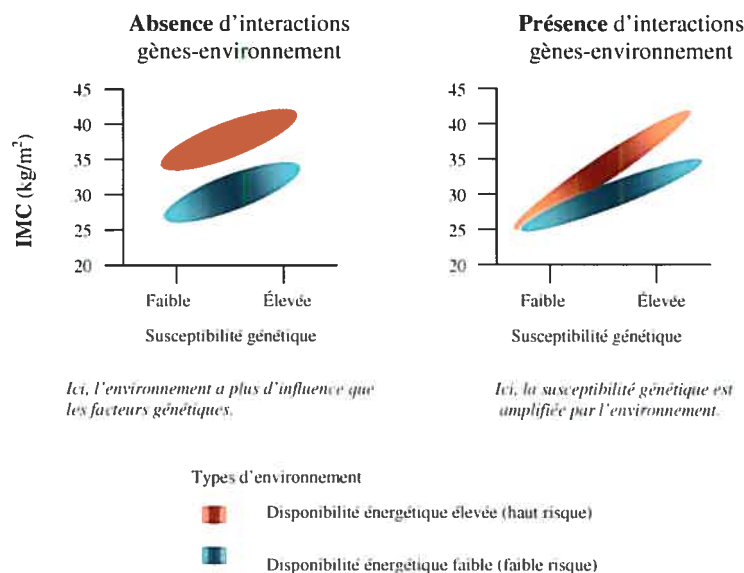
Bien que l'on convienne de ressemblances familiales dans la prévalence du surpoids et de l'obésité, la contribution relative de l'hérédité et de l'environnement familial reste encore indéterminée. En effet, le niveau d'héritabilité de la masse corporelle (et l'IMC) varie selon le type de population étudiée (53) (Tableau II, p.12). Par exemple, elle est estimée comme étant de l'ordre de 25 à 40 % (ajustée pour l'âge et le sexe des individus) lorsque l'on considère l'effet de différents types d'apparement par descendance et par adoption, mais comme étant de 50 à 80 % lorsqu'elle est estimée à partir d'études de jumeaux. En effet, Stunkard et al. (56), dans une étude comparant des couples de jumeaux homozygotes et dizygotes, ont estimé à 78 % l'héritabilité de la masse corporelle. Cette valeur a par la suite été augmentée à 81 % suite au suivi, 25 ans plus tard, de cette même cohorte. Par contre, lorsqu'il est question d'adoption seulement, l'héritabilité serait plutôt de 10 à 30 %.

Cette variation de l'héritabilité pourrait résulter d'une confusion entre la transmission culturelle, c'est-à-dire de facteurs non génétiques transmis des parents aux enfants, et la transmission génétique, tel que démontré par l'Étude des familles de Québec (53).

Tableau II : L'héritabilité de l'obésité chez l'humain, selon le type d'études

Type d'études	Héritabilité	Références
Famille	30 à 50 %	(49)
Adoption	10 à 30 %	(53)
Jumeaux	50 à 80 %	(56)
Combinées	25 à 40 %	(53)

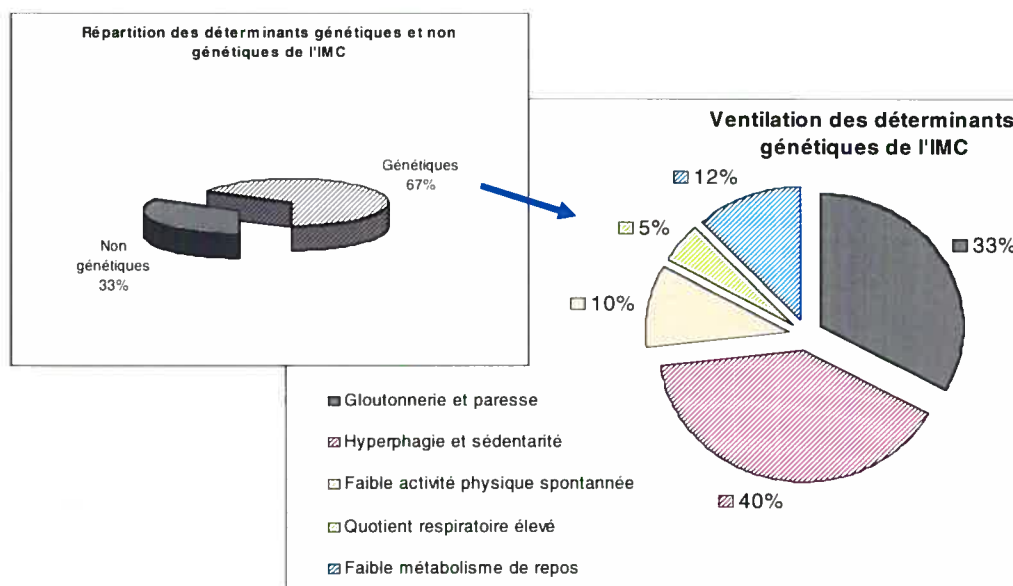
Donc, la susceptibilité d'un individu à développer une obésité est grandement influencée par les facteurs génétiques, mais la présence d'un environnement prédisposant pourrait être nécessaire à son expression phénotypique (50;57). Par exemple, il est reconnu que les Indiens Pima sont génétiquement prédisposés à l'obésité et au diabète (58). Par contre, ceux d'entre eux qui habitent un environnement dit restrictif présentent une prévalence plus faible d'obésité que ceux habitant un environnement obésogène (57), comme le sud des États-Unis par exemple (Figure 1).

Figure 1 : L'interaction entre les gènes et l'environnement dans l'obésité

Source : Adaptée de Schwartz et al., 2000 (59)

Donc, d'après les études portant sur les jumeaux monozygotes qui furent élevés séparément, Ravussin et al. (60) ont déterminé qu'environ deux tiers de la variabilité de l'IMC (et donc de l'obésité) d'un individu est attribuable à des facteurs génétiques et que le tiers résiduel serait expliqué par des facteurs non génétiques ou environnementaux. Ils suggèrent donc la répartition illustrée à la Figure 2 quant aux déterminants génétiques de l'IMC et associent le tiers résiduel des facteurs non génétiques à la glotonnerie et la paresse.

Figure 2 : Répartition des déterminants génétiques et non génétiques de l'IMC et la ventilation des facteurs génétiques



Source : *Adaptée de Ravussin et al., 2000 (60)*

Par souci de clarté, la contribution de la génétique aux différents déterminants de la balance énergétique sera discutée plus longuement et intégrée dans les différentes sections qui suivent et qui portent sur les déterminants des apports et de la dépense énergétique.

2 Le métabolisme énergétique

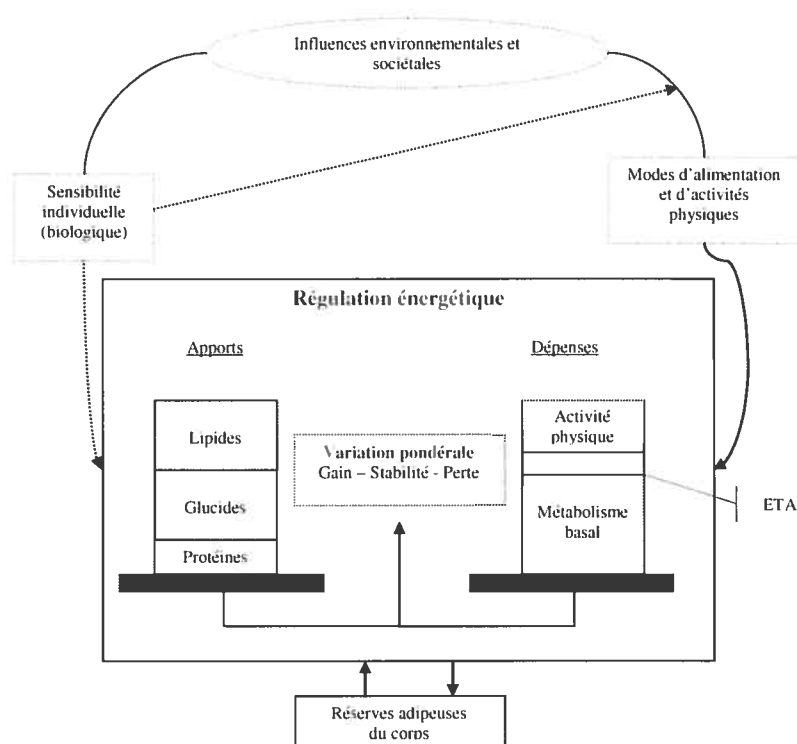
La balance énergétique est régulée par l'équation suivante (61) :

$$\text{Variation des réserves énergétiques} = \text{apports énergétiques} - \text{dépenses énergétiques}$$

Un bilan énergétique positif résultera d'un apport énergétique plus grand que la dépense, favorisant ainsi une augmentation des réserves énergétiques et, par le fait même, une augmentation du poids corporel. Inversement, une réduction des réserves énergétiques et une perte de poids associée surviendront en présence d'un bilan énergétique négatif (1).

Malgré la simplicité avérée de cette équation, il est à noter que plusieurs mécanismes physiologiques et externes peuvent influencer cette dernière, tel que démontré par la Figure 3.

Figure 3 : Influences internes et externes sur la balance énergétique



Source : Adaptée de l'Organisation Mondiale de la Santé, 1997 (1)

2.1 Les composantes de la dépense énergétique

Les composantes de la dépense énergétique (DÉ) chez l'humain sont le métabolisme de repos (incluant le métabolisme basal), l'effet thermique de l'alimentation et l'effet thermique de l'activité physique (incluant la dépense énergétique liée à l'exercice et la dépense énergétique non liée à l'activité physique (DÉNAP)).

2.1.1 Le métabolisme basal (MB)

Le métabolisme basal correspond à la quantité d'énergie nécessaire au maintien des fonctions vitales du corps humain telles que les fonctions cérébrales, de régulation de la température corporelle, du taux de renouvellement des tissus, de la circulation sanguine et du tonus musculaire d'un individu au repos (62). En fait, c'est l'énergie dépensée par un individu à peine éveillé, suite à une période de sommeil et de 12 heures de jeûne (63). Le MB est donc la principale composante de la DÉ quotidienne, et représente entre 60 à 80 % de la variance de celle-ci (63).

2.1.1.1 Le métabolisme de repos (MR)

Le métabolisme de repos est, quant à lui, mesuré chez un individu éveillé, mais au repos complet et au moins 12 heures suite à l'absorption du dernier repas (63). En fait, le MR serait environ 3 % plus élevé que le MB, ce surcroît étant lié au coût énergétique de l'éveil (62). Lorsque mesuré à l'aide de la calorimétrie indirecte, dans des conditions standards, la variation intra-individuelle du MR chez les adultes en santé est de 3 à 8 % (64).

2.1.1.2 Les facteurs influençant le métabolisme de repos (MR)

2.1.1.2.1 La variabilité des mesures du MR

Haugen et al. (65) ont évalué la variabilité des mesures du MR, ainsi que la nécessité d'un jeûne de 12 heures précédant la mesure du MR chez des hommes et des femmes d'âge (21-67 ans), d'IMC (17-34 kg/m²) et d'adiposité (6-54 %) divers. Les

mesures étaient prises à l'aide de la calorimétrie indirecte. Ils ont montré une forte corrélation ($r=0,93$) entre les mesures prises lors de deux journées différentes, qu'elles aient été effectuées le matin ou l'après-midi.

Aussi, ils concluent que la mesure du MR par la calorimétrie indirecte après quatre heures de jeûne et de repos est augmentée d'environ 6 % ou 420 kJ (100 kcal) par rapport à la mesure du matin (suivant 12 heures de jeûne) (65). Ces résultats sont donc à considérer lors de l'élaboration de protocoles impliquant la mesure de la dépense énergétique par la calorimétrie indirecte.

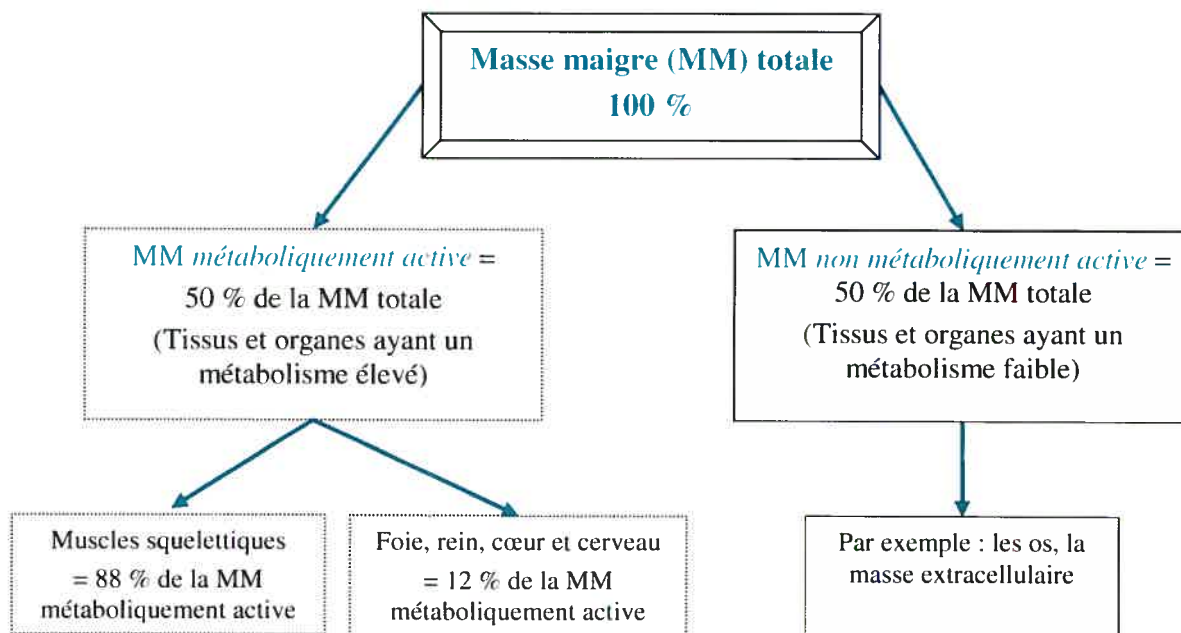
2.1.1.2.2 La dépense énergétique du corps, des organes et des tissus

Elia et al. (66) ont évalué la contribution des principaux organes du corps humain à la dépense énergétique. Le foie, les reins, le cerveau, et le cœur, bien qu'ils ne représentent que 5 % du poids corporel total, contribuent de manière importante au métabolisme de repos. En effet, ces organes contribuent respectivement à 21, 8, 20 et 9% du MR.

2.1.1.2.3 La composition corporelle (masse maigre et masse adipeuse)

La masse maigre peut expliquer, à elle seule, jusqu'à 80 % de la variance de la dépense énergétique quotidienne (66;67). La masse maigre est très hétérogène : d'une part elle comprend une composante métaboliquement active composée des muscles squelettiques, des tissus cérébral, hépatique, cardiaque et rénal; d'autre part, une composante qui comprend les tissus et les organes ayant une faible dépense énergétique, comme par exemple les os (68). Il est par contre difficile de dissocier ces deux composantes au moment des mesures de la DÉ (Figure 4, p.18).

Figure 4 : Les différentes composantes de la masse maigre



Source : Adaptée de Muller et al., 2002 (68)

La masse adipeuse, quant à elle, est la moins active métaboliquement et elle ne compte que pour 4 % de la variance du MR chez les individus de poids normal. Cette valeur peut augmenter jusqu'à 10 % chez les sujets obèses présentant un pourcentage de gras plus élevé (63).

En effet, chez les individus obèses, le MR est plus élevé que celui des individus minces. Cette variation est probablement liée à l'augmentation parallèle de la masse maigre à la celle de masse adipeuse. Par contre, lorsque corrigé pour la masse maigre, le MR des personnes obèses semble correspondre à celui des individus minces (69). Certains individus feraient par contre exception à cette règle et présenteraient un MR diminué, augmentant ainsi leur risque de présenter un surpoids ou une obésité (70).

2.1.1.2.4 *Le sexe des individus*

L'effet du sexe des individus sur la DÉ serait lié à la variation de la composition corporelle. En effet, les hommes présentent une masse musculaire plus importante que les femmes, augmentant ainsi la dépense énergétique liée à la masse maigre.

En fait, les femmes auraient un MR de 3 à 10 % plus faible que celui des hommes (71) et ce, même après une correction pour la masse maigre, la masse adipeuse, l'âge et le VO₂ max (63;71). Cette différence pourrait être expliquée par la variation des hormones sexuelles, la composition des fibres musculaires (72), les variations de la glycogénogenèse hépatique, de l'activité de la pompe ATPase Na⁺-K⁺, de l'activité du système nerveux sympathique (SNS) et de la variation de la température corporelle (63;71).

2.1.1.2.5 *Les hormones sexuelles et le cycle menstruel*

Les variations hormonales liées aux différentes phases du cycle menstruel, en plus des variations reconnues de la température corporelle, semblent influencer le MR (73). En effet, certaines études chez les femmes préménopausées (74-76), mais pas toutes (77;78), montrent une augmentation du MR au cours de la phase lutéale, période où les taux de progestérone et d'œstrogène sont les plus élevés. L'hétérogénéité des résultats obtenus au cours de ces études pourrait être liée à une évaluation inadéquate des phases du cycle menstruel (73).

En effet, Day et al (73), ont montré une réduction du MR lors de la suppression à court terme de l'activité hormonale en l'utilisant de l'acétate de cétrorélix, un antagoniste de la gonadolibérine (GnRH). Leurs résultats suggèrent donc l'implication du système nerveux sympathique (β -adrénergique) dans l'atténuation de la dépense énergétique.

Dans leur revue, Buffenstein et al. (79), font état d'une réduction du métabolisme de repos de l'ordre de 5 à 10 % (soit environ 1000 kJ (240 kcal) par jour) entre la phase lutéale et la dernière demie de la phase folliculaire (74-76). Cette variation, qui pourrait

être expliquée par une modification de l'oxydation des macronutriments (79), serait potentiellement compensée par une réduction de l'activité physique et une augmentation des apports énergétiques.

En effet, Gong et al. (80), ont montré une augmentation des apports énergétiques au cours de la phase lutéale de 1184 kJ (283 kcal) en comparaison avec la phase pré-ovulatoire et de 895 kJ (214 kcal) en comparaison avec la phase folliculaire chez des femmes de 24 à 43 ans. L'évaluation des apports était établie à l'aide d'une méthode de pesée d'aliments au cours d'un cycle menstruel complet (80).

2.1.1.2.6 L'âge

Le MR diminuerait en fonction de l'âge des individus. Cette réduction de la dépense énergétique serait principalement liée à la réduction de la masse maigre (72) et de la réduction de ses composantes métaboliquement actives au profit de composantes moins énergivores (81-83). Divers mécanismes ont été pressentis pour expliquer ces variations dont l'altération des pompes $\text{Na}^+\text{-K}^+$ (84), la diminution de l'utilisation de l'oxygène, la réduction du taux de renouvellement protéique, la diminution de la sensibilité aux hormones thyroïdiennes (85) et à la réponse adrénérergique. Plus d'études sont par contre nécessaires afin d'expliquer les mécanismes liant l'âge à la réduction de la dépense énergétique (81).

2.1.1.2.7 Les facteurs hormonaux

Les catécholamines (noradrénaline et adrénaline) augmentent la dépense énergétique via l'augmentation de la glycolyse et de la lipolyse (62). La stimulation adrénérergique influence la cinétique des protéines de manière différente selon les récepteurs qui sont stimulés.

En effet, la stimulation des récepteurs α -adrénérergiques entraîne un catabolisme protéique, tandis que celle des récepteurs β -adrénérergiques favorise plutôt la voie anabolique (gluconéogenèse et réduction des pertes azotées au niveau musculaire).

Les hormones thyroïdiennes (HT) quant à elles, augmentent le MR via l'augmentation de la thermogénèse (86;87). Cette augmentation de la dépense énergétique est principalement liée à la production de chaleur nécessaire au maintien de la température corporelle et à la transduction d'énergie entre les tissus (88). Les HT accroissent à la fois les composantes obligatoire et facultative de la thermogénèse (86). Bien que l'on reconnaisse depuis longtemps l'impact des HT sur la DÉ, les mécanismes impliqués restent par contre incertains (88).

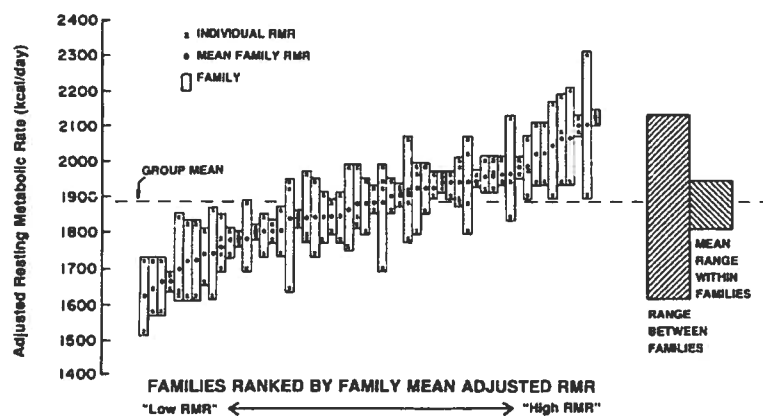
En effet, plusieurs voies anaboliques et cataboliques seraient influencées par les HT dont l'augmentation de l'activité de la pompe ATPase $\text{Na}^+\text{-K}^+$, la réduction de l'efficacité de la synthèse de l'ATP, l'augmentation de la cinétique des protéines et la potentialisation des effets du système nerveux sympathique au niveau des récepteurs adrénérgiques et du complexe adényl cyclase (86).

2.1.1.2.8 *Les facteurs génétiques*

Bogardus et al. (89) furent les premiers à montrer que la variance du MR, bien que principalement (81 %) liée à la masse maigre, l'âge et le sexe des individus, était également liée à leur l'hérédité (« *family membership* ») (11 %). Voir Figure 5, p.21.

Bouchard et al. (90) ont, par la suite, montré une corrélation plus importante du MR, corrigé pour l'âge, la composition corporelle, le sexe et l'IMC, chez les jumeaux homozygotes que chez les jumeaux hétérozygotes. La génétique expliquerait donc de 40 à 80 % de la variance du MR (91).

Figure 5 : Agrégation familiale du métabolisme de repos ajusté pour la masse maigre, le sexe et l'âge des individus



Source : Reproduite à partir du journal *The New England Journal of Medicine*, vol. 315, Borgardus C et al. Familial dependence of the resting energy expenditure, 96-100. Copyright © 1986, avec la permission de la Massachusetts Medical Society. Tous droits réservés. (89)

2.1.1.2.9 L'activité du système nerveux sympathique

Chez l'humain, la stimulation des récepteurs β -adrénergiques par le système nerveux sympathique a pour effet d'augmenter le MR (92). On reconnaît qu'à court terme, les agents sympathomimétiques augmentent la dépense énergétique, mais lorsque utilisés à long terme, ils pourraient avoir l'effet inverse (93).

Par contre, il n'est pas clair si la stimulation du SNS influence directement le MR ou si son effet sur la dépense énergétique s'explique plutôt via l'augmentation de la thermogénèse (92). Les variations méthodologiques des études impliquant le blocage complet des récepteurs β -adrénergiques à l'aide de bêtabloqueurs semblent, en partie, expliquer cette confusion dans la littérature.

En effet, suite à l'élaboration d'un protocole rigoureux permettant d'apprécier le blocage complet des récepteurs β -adrénergiques, Monroe et al. (92) ont révélé le support

β -adrénergique du tonus sympathique du MR chez des individus sains et de poids normal. Étonnamment, chez les indiens Pima, population où la prévalence de l'obésité est l'une des plus importante au monde, il ne semble pas y avoir de lien entre l'activité du SNS et le MR, comme c'est le cas dans la population caucasienne (94).

Finalement, les études portant sur le taux de renouvellement de la noradrénaline ont démontré que la variabilité des mesures du MR serait majoritairement expliquée par les variations de l'activité du SNS, confirmant ainsi le rôle de ce dernier dans la modulation du MR et de la dépense énergétique chez l'humain (93).

2.1.1.2.10 Les protéines découplantes (UCP)

La protéine découplante UCP₁ est l'un des transporteurs des mitochondries qui permet le découplage entre la pompe à protons et la production de l'ATP, favorisant ainsi la dissipation de l'énergie dans le tissu adipeux. Chez les rats et chez les nouveau-nés humains, elle participe donc à la thermorégulation en réaction au froid ou à la suralimentation via l'activation de récepteurs β -adrénergiques (95).

L'absence de tissu adipeux brun chez l'humain adulte différencie l'influence de ces protéines chez ce dernier. On retrouverait par contre des homologues de la protéine UCP₁, soit UCP₂ dans le tissu adipeux et UCP₃ dans le muscle squelettique chez l'humain (96;97). Contrairement à l'UCP₁, ces homologues n'auraient pas d'effet calorigène puisque leur expression est stimulée en période de jeûne, période où la dépense énergétique est habituellement réduite. Leur impact serait plutôt associé à une stimulation de l'oxydation des lipides.

Kovacs et al. (98) ont pour leur part montré qu'une mutation du gène de l'UCP₂ serait associée à une variation de la dépense énergétique quotidienne chez les indiens Pima. Leurs résultats ne leur permettent toutefois pas d'établir un lien direct entre cette mutation et l'incidence de l'obésité ou du diabète dans cette population (98). Plus d'études sont donc nécessaires pour comprendre le lien entre les protéines découplantes et la variation de la dépense énergétique chez l'humain.

2.1.1.3 Le rôle du MR dans l'étiologie de l'obésité

La réduction du MR semble être un facteur prédisposant au gain pondéral tant chez les nourrissons, les enfants et les adultes (70). Aucune donnée n'est par contre disponible actuellement quant au lien de causalité direct entre un MR abaissé et la survenue de l'obésité.

Par contre, dans leur méta-analyse, Astrup et al. (99) ont montré que le métabolisme de repos moyen d'individus anciennement obèses était de 3 à 5 % plus faible que celui d'individus de poids normal n'ayant jamais souffert d'obésité. Aussi, d'après leurs conclusions, la prévalence d'un MR abaissé serait plus fréquente chez les individus ayant été obèses par le passé. Par contre, il n'est pas clair si cette réduction caractéristique du MR dans cette population découle d'une prédisposition génétique ou non.

2.1.1.4 La mesure du métabolisme de repos

Il importe de mentionner qu'étant donné que la mesure directe et réelle du métabolisme basal nécessite une méthodologie rigoureuse et implique que les participants doivent dormir au laboratoire, la mesure du métabolisme de repos est la plus souvent utilisée en recherche clinique (64;100). En fait, tel que mentionné précédemment, elle ne diffère du MB que d'environ 3 % étant donné l'état d'éveil des participants (62).

2.1.2 L'effet thermique de l'alimentation (ETA)

2.1.2.1 Définitions

La thermogenèse représente l'augmentation du MB en réponse à un stimulus ne provenant pas de l'activité musculaire (62). Donc, l'effet thermique de l'alimentation correspond à l'intégration de l'augmentation du MR suite à la consommation d'aliments (91). Elle contribue à près de 10 % de la dépense énergétique totale chez les individus sédentaires, et comprend deux composantes : l'une obligatoire et l'autre facultative (63).

2.1.2.1.1 La thermogenèse obligatoire

La composante obligatoire de la thermogenèse est associée au coût de l'absorption, de la digestion et du stockage des nutriments. Elle dépend alors de l'activité métabolique des substrats. L'activité physique, la fréquence de consommation des repas et l'augmentation des portions pourraient contribuer à son augmentation (101).

2.1.2.1.2 La thermogenèse facultative

La composante facultative de la thermogenèse serait quant à elle contrôlée par le système nerveux sympathique (102). L'augmentation de l'activité du SNS serait liée à la sécrétion d'insuline faisant suite à l'ingestion d'un repas (63) ainsi qu'à la stimulation oropharyngée induite par ce même repas (103). Chez l'animal, la composante facultative de l'ETA représenterait de 30 à 40 % de l'ETA total (101). Chez l'homme la présence d'une composante facultative de l'ETA a été démontrée chez des participants obèses et de poids normal à qui l'on administrait un repas par voie orale ou intragastrique et en évaluant l'impact de la stimulation oropharyngée(102;104) .

2.1.2.2 La mesure de l'ETA

2.1.2.2.1 L'importance de la méthodologie de mesure

La méthodologie utilisée dans la mesure de l'ETA est primordiale étant donné la faible variation de la dépense énergétique suivant l'absorption d'un repas, soit entre 210 à 420 kJ (50 à 100 kcal) pour une période de 4 à 8 heures (101).

La durée de la mesure influencera également la précision des mesures de l'ETA. En effet, on reconnaît que l'augmentation de la DÉ liée à l'alimentation se déroule sur une période variant de 4 à 8 heures (105). Ainsi, il importe de poursuivre la mesure de la dépense énergétique postprandiale assez longtemps pour mesurer l'entité de l'effet, ce que plusieurs études ont négligé par le passé.

En effet, Reed et al. (105) ont démontré que lorsque l'ETA était évaluée sur une période totale de 6 heures, 60 % de son effet était mesuré après 3 heures, 78 % après 4 heures et 91 % après 5 heures et ce, suite à des repas d'épreuve de teneur énergétique variable. Ils recommandent donc que la mesure de l'ETA se poursuive durant au moins 5 heures afin de s'assurer de la validité de cette dernière.

Aussi, Houde-Nadeau et al. (106) ont, pour leur part, montré que la mesure de l'ETA totale d'un repas d'épreuve de 3350 kJ (800 kcal) nécessitait 6 heures. Ils ont aussi montré que si l'ETA n'était mesurée que durant 3 heures, il était alors nécessaire de tripler le nombre de mesures afin d'obtenir une fiabilité comparable à une mesure de plus de 5 heures.

De telles conditions de mesure impliquent une immobilité prolongée de la part de participants, soit au moins 7 heures afin de pouvoir inclure la mesure du métabolisme de repos. Or, Piers et al. (107) ont démontré que l'alternance entre des périodes de mesure et de repos produit des données, bien que moins élevées, plus stables et plus fiables que celles issues de mesures continues. En effet, les mesures prises en continu sont probablement affectées par un niveau plus important de mouvement spontané, contribuant ainsi à la mesure de l'ETA via une activité physique légère.

Donahoo et al. (64), dans leur revue portant sur la variabilité des mesures de la dépense énergétique, concluent à un coefficient de variabilité de l'ETA d'environ 20 % lorsque cette dernière est mesurée à l'aide de la calorimétrie indirecte.

2.1.2.3 Les facteurs influençant l'ETA chez l'humain

2.1.2.3.1 L'âge des individus

L'âge des individus semble avoir peu ou pas d'impact sur l'ETA lorsqu'il est question de la consommation de repas mixtes. Par contre, une réduction de 15 à 25 % de l'ETA a été démontrée chez les sujets âgés suite à l'ingestion d'un repas riche en glucides (108), laissant présager une influence du système nerveux sympathique dans de

telles conditions (108;109). Une telle réduction de l'activité du SNS chez les hommes âgés a aussi été montrée par Schwartz et al. (110).

2.1.2.3.2 Le sexe des individus

D'après la récente revue de la littérature de Donahoo et al. (64), l'ETA ne semble pas être affectée par le sexe des individus.

2.1.2.3.3 Le cycle menstruel

L'effet du cycle menstruel et de ses différentes phases sur l'ETA n'est pas clairement établi, étant donné les conclusions divergentes des différentes études à ce sujet (63). Piers et al. (77) ont en effet montré une augmentation de l'ETA en phase lutéale contrairement à Melanson et al. (111) qui n'ont vu aucune variation significative. Tai et al. (78), ont pour leur part montré une diminution significative de l'ETA entre les phases folliculaire et lutéale, en plus d'une différence entre les phases pré et postovulation chez des jeunes femmes de poids normal à la suite de l'ingestion d'un repas liquide de 3140 kJ (750 kcal).

Comme pour l'évaluation de l'impact du cycle menstruel sur le MR, l'hétérogénéité des méthodologies (i.e. : temps de mesure et composition du repas d'épreuve) peut être une source de confusion. D'où l'importance d'un protocole précis de prise de mesures lors de l'inclusion de participantes non ménopausées au cours d'une étude évaluant l'ETA.

2.1.2.3.4 La grosseur et la composition du repas d'épreuve

2.1.2.3.4.1 La grosseur du repas (la teneur énergétique du repas)

L'ETA serait positivement corrélée avec la teneur énergétique du repas (63;101;112-114), celle-ci étant plus élevée lorsque l'ingestion calorique est plus importante (105;114).

2.1.2.3.4.2 La composition du repas

L'amplitude de l'augmentation de la dépense énergétique suite à la consommation d'un repas serait liée à la composition en macronutriments de celui-ci, plus précisément de sa teneur en glucides et en protéines (101;114). Cette variation serait liée au coût énergétique de leur métabolisation et de leur utilisation. Par exemple, les lipides, étant donné le maigre (~2 %) effet thermique de la lipogenèse (63), n'ont qu'un faible effet sur la thermogénèse alimentaire (Tableau III).

Tableau III : L'effet thermique des macronutriments

Macronutriments	Effet thermique (% de l'énergie ingérée)
Protéines	20-30
Glucides	8
Lipides	2
Alcool (éthanol)	22
Repas mixtes	10

Source : *Tableau issu des références (61;63;100).*

Aussi, on reconnaît que le coût énergétique associé à la digestion, l'absorption et le transport des différents nutriments représente une dépense négligeable en comparaison à leurs valeurs calorifiques totales (101). De plus, la thermogénèse d'un repas n'est pas significativement altérée par le fait que celui-ci soit administré par voie intragastrique ou parentérale (115).

Fait intéressant, chez des jeunes femmes en santé de poids normal, l'irrégularité dans la fréquence des repas aurait pour effet de réduire l'ETA par rapport à des apports alimentaires réguliers et ce, sans variation quant à la quantité d'énergie consommée (116). Bien que le poids des participantes soit resté stable au cours de l'étude, les auteurs suggèrent que l'irrégularité dans la prise des repas pourrait, à long terme, favoriser le gain de poids via la réduction de la thermogénèse alimentaire (116).

2.1.2.3.5 La composition des repas précédents

Au-delà de la composition du repas d'épreuve lui-même, l'alimentation des jours précédents pourrait également influencer la mesure de l'ETA. En effet, une alimentation riche en glucides aurait pour effet d'augmenter l'ETA (117). Cette augmentation serait associée aux réserves de glycogène, tant hépatiques que musculaires. Lorsque celles-ci sont remplies, une consommation ultérieure de glucides entraîne la lipogenèse. Ce mécanisme de régulation étant moins coûteux que la glycogénogenèse, la dépense énergétique postprandiale est donc réduite (101;118).

De plus, la suralimentation et la sous-alimentation au cours des jours précédents la prise de mesures peuvent affecter l'ETA (64).

2.1.2.3.6 La consommation de caféine

Acheson et al. (119) ont montré que la caféine, en plus de ses effets sur l'augmentation du MR, aurait des effets sur la thermogenèse alimentaire, la régulation des triglycérides et l'oxydation des lipides. D'après eux, la stimulation d'un cycle futile et l'activation de protéines découplantes expliqueraient ces effets.

2.1.2.3.7 La résistance à l'insuline

Sachant que l'assimilation du glucose a pour effet d'augmenter l'ETA, on peut supposer que la résistance à l'insuline, étant donné son impact négatif sur le métabolisme du glucose, affectera l'ETA des individus qui en souffrent.

Ce postulat fut confirmé par Ravussin et al. (120), à l'aide d'un protocole où l'on corrigeait la résistance à l'insuline d'individus obèses jumelés à des individus de poids normal. De plus, Seagle et al. (121) ont montré que la résistance à l'insuline, indépendamment de l'obésité à laquelle elle est souvent associée, réduit l'ETA.

2.1.2.3.8 Le rôle du système nerveux sympathique dans l'ETA

Le système nerveux sympathique affecterait la thermogenèse alimentaire par son action β -adrénergique (103). En effet, de 30 à 40 % de l'ETA serait régulé par l'activation du SNS et par la stimulation des récepteurs β -adrénergiques (122). De plus, l'augmentation de la thermogenèse liée à l'activation du SNS suite à un repas serait associée à l'action de l'insuline (63;93), en plus d'être liée à la stimulation oropharyngée (103).

2.1.2.3.9 Les facteurs génétiques et l'ETA

L'héritabilité de l'ETA serait de l'ordre de 40 et 60 % (91). En fait, une seule étude évaluant l'effet thermique d'un repas riche en glucides chez des paires de jumeaux homo et dizygotes ainsi que des paires composées de parents et de leurs descendants, a montré une telle héritabilité. En effet, des corrélations respectives de 35, 52 et 30 % furent mesurées pour chacune des paires (90), laissant présager que la génétique aurait un effet minimal de 30 % sur l'ETA.

2.1.2.4 Le rôle de l'ETA dans l'étiologie de l'obésité

Bien que plusieurs chercheurs soutiennent que la diminution de l'ETA soit un facteur dans le développement de l'obésité (101), cette question reste une source importante de débats (123). En fait, la seule étude prospective publiée à ce jour sur l'effet de la réduction de l'ETA a montré que la variabilité de celle-ci, évaluée en chambre calorimétrique, n'était pas associée à une augmentation du poids (124).

2.1.3 La thermogenèse liée à l'activité physique (TAP)

2.1.3.1 Définition

La thermogenèse liée à l'activité physique (TAP) comprend deux composantes, l'une étant sous contrôle volontaire et dépendante de la pratique d'exercices et l'autre non. En fait, cette dernière peut être définie comme étant la thermogenèse non liée à l'activité physique et elle comprend, entre autres, le coût énergétique des activités de la vie quotidienne, de la contraction involontaire des muscles, du maintien de la posture et des mouvements spontanés (61).

2.1.3.2 Les facteurs influençant la TAP chez l'humain

Tel que mentionné précédemment, la TAP correspond à la dépense d'énergie liée à l'exercice physique volontaire. Or, la vaste majorité des individus n'adhère pas intentionnellement à la pratique d'exercices physiques (125). Ainsi, la thermogenèse liée à l'exercice peut être considérée comme nulle. En conséquence, la variance de la TAP est majoritairement expliquée par la variation de la dépense énergétique non liée à l'activité physique (126).

Par contre, il est à noter qu'une activité physique en elle-même implique à la fois la quantité d'énergie qui lui est associée et la fréquence ou l'intensité auxquelles elle est pratiquée. Le coût énergétique associé à la pratique d'exercices physiques a été compilé et mis à jour par Ainsworth et al. (127).

De plus, le niveau d'activité physique volontaire d'un individu peut être influencé par plusieurs facteurs dont l'âge, le sexe, la composition corporelle et les variations saisonnières (64;128;129). L'héritabilité du niveau d'activité physique varie entre 29 et 62 % selon que l'on se réfère aux études de jumeaux (130) ou de familles (131).

2.1.3.3 Le rôle de la dépense énergétique liée à l'activité physique dans l'étiologie de l'obésité

De nombreuses données suggèrent que l'inactivité physique est associée à un risque élevé d'obésité (19;132). Par contre, il n'est pas clair si le surpoids et l'obésité entraînent une réduction de l'activité physique ou l'inverse. En effet, la réduction de la TAP chez les personnes obèses semble être compensée par une augmentation de la dépense énergétique reliée aux activités impliquant le support du poids corporel (129;133).

2.1.4 La dépense énergétique non liée à l'activité physique (DÉNAP)

2.1.4.1 Définition

En 1999, Levine et al. (134) ont introduit la notion de dépense énergétique non liée à l'activité physique (DÉNAP) comme composante de la dépense énergétique totale. Celle-ci correspond au coût énergétique des activités de la vie quotidienne qui ne sont pas intentionnellement des exercices, tels que les mouvements spontanés (« *fidgeting* ») et le maintien de la posture (134).

2.1.4.2 Les facteurs influençant la DÉNAP chez l'humain

La DÉNAP est influencée par plusieurs facteurs qui peuvent en expliquer l'importante variance, soit jusqu'à 8370 kJ (2000 kcal) par jour (64;134). Ces derniers peuvent être catégorisés en facteurs environnementaux et biologiques (128).

2.1.4.2.1 Les facteurs environnementaux influençant la DÉNAP

Les facteurs environnementaux qui influent sur la DÉNAP peuvent être subdivisés en facteurs égocentriques et géocentriques, tel que proposé récemment par Levine et al. (126).

2.1.4.2.1.1 Les facteurs environnementaux égocentriques influençant la DÉNAP

Les facteurs environnementaux égocentriques concernent les activités d'un individu qui sont liées à son occupation et à ses activités de loisirs. La majeure partie de la variance de la DÉNAP entre les individus est liée à leur occupation (126). En effet, l'emploi occupé par un individu a un impact manifeste sur la DÉNAP. Nous n'avons qu'à penser aux différences dans la DÉ d'un travail physique en contexte agricole comparé à celle d'un travail de bureau (64;132).

2.1.4.2.1.2 Les facteurs environnementaux géocentriques influençant la DÉNAP

Les facteurs environnementaux géocentriques concernent plutôt les activités d'une population. Plusieurs facteurs environnementaux peuvent affecter la DÉNAP tels que l'environnement urbain, la robotisation, le niveau d'éducation et les variations saisonnières du niveau d'activité physique. Ces différents facteurs, quoique peu étudiés à ce jour, semblent favoriser la sédentarité (126;132). La consultation de la revue de Levine et al. (126) est fortement suggérée pour plus de détails.

2.1.4.2.2 *Les facteurs biologiques influençant la DÉNAP*

L'activation de la DÉNAP en période de suralimentation permettrait de limiter le gain de poids des individus en limitant le gain de masse adipeuse. En effet, en période de suralimentation, plus de 85 % de l'excès calorique est stocké dans les adipocytes, le plus souvent sous forme de triglycérides (62;134)

Un facteur déterminant de la DÉNAP est l'efficacité énergétique avec laquelle un mouvement ou une activité non liée à l'exercice sont effectués. En effet, Levine et al. (135) ont montré que certains mouvements, effectués de temps à autre, sont peu énergivores. Par contre, lorsque ces mêmes mouvements sont répétés fréquemment, ils sont associés à une augmentation de la dépense énergétique. Les mouvements spontanés du corps en sont un exemple.

Plusieurs facteurs biologiques peuvent influencer l'efficacité énergétique dont le poids corporel et sa variation, le métabolisme des muscles squelettiques, la génétique, l'âge, l'entraînement physique et le sexe des individus (128). L'activité physique spontanée (une composante de la DÉNAP) est un trait familial (136). De plus, la diminution de cette dernière est associée au gain de poids chez l'homme (137).

2.1.4.2.3 La variation de la DÉNAP et la balance énergétique

On reconnaît que chez l'humain, la DÉNAP augmente en présence d'une balance énergétique positive et qu'elle est réduite en présence d'une balance énergétique négative (138). Cette réduction de la dépense énergétique serait liée à la déplétion des réserves chez les rongeurs (126) et serait accompagnée d'une augmentation, à court terme, de l'activité physique dans le but de contrer cette réduction. Donc, il existerait une régulation centrale de la DÉNAP, utilisant l'hypothalamus comme intégrateur, mais le mécanisme de régulation reste à élucider (126) quoique certains postulats aient été émis concernant l'implication de l'orexine (128;139).

2.1.4.3 Le rôle de la DÉNAP dans l'étiologie de l'obésité

Sachant qu'au moins 75 % de la variance du MR est expliquée par la variation de la masse maigre (66;67) et que la l'ETA représente de 10 à 15 % de la dépense énergétique totale (63), on peut supposer que la variance de cette dernière soit expliquée par la variation de la DÉNAP (128).

En effet, Levine et al. (134) ont démontré que, lors d'une période de suralimentation (+ 4185 kJ ou + 1000 kcal die) de huit semaines, près des deux tiers de la variation de la dépense énergétique totale des participants étaient expliqués par la variation de la DÉNAP. Cette variation de la dépense énergétique expliquait la différence (jusqu'à 10 fois moins) de stockage énergétique dans les adipocytes. Les auteurs concluent donc à l'importance de l'activation de cette dépense énergétique sous forme de mouvements spontanés, du maintien de la posture et des activités de la vie quotidienne comme un moyen de prévenir le gain de poids.

Aussi, le rôle de la DÉNAP dans l'étiologie de l'obésité a récemment été soulevé par Levine et al. (133). Ils ont en effet montré que, lorsque confinés dans un espace restreint, les participants minces et sédentaires restent debout ou bougent 152 minutes de plus quotidiennement que les participants obèses qui eux restent assis plus longtemps (164 minutes). Les auteurs estiment que si les participants obèses adoptaient la même variation de leur posture au cours de la journée que les participants minces, leur dépense énergétique quotidienne augmenterait de 1465 kJ (350 kcal) (126). Une telle variation de la dépense énergétique serait suffisante pour induire une perte de poids d'environ 15 kg par an si les apports restent constants. Donc, en présence d'une balance énergétique positive, l'effet de DÉNAP revêt une grande importance pour le contrôle du poids (138).

3 La régulation de l'appétit chez l'humain

Bien que les apports alimentaires des individus soient très variables en termes quantitatifs et qualitatifs à chaque repas, il apparaît que leur régulation à long terme soit très précise. Tel que mentionné au Chapitre 1, plusieurs facteurs non biologiques peuvent influencer les apports alimentaires dont le coût et le goût des aliments, les influences sociales, le moment de la journée et leur praticité (132;140).

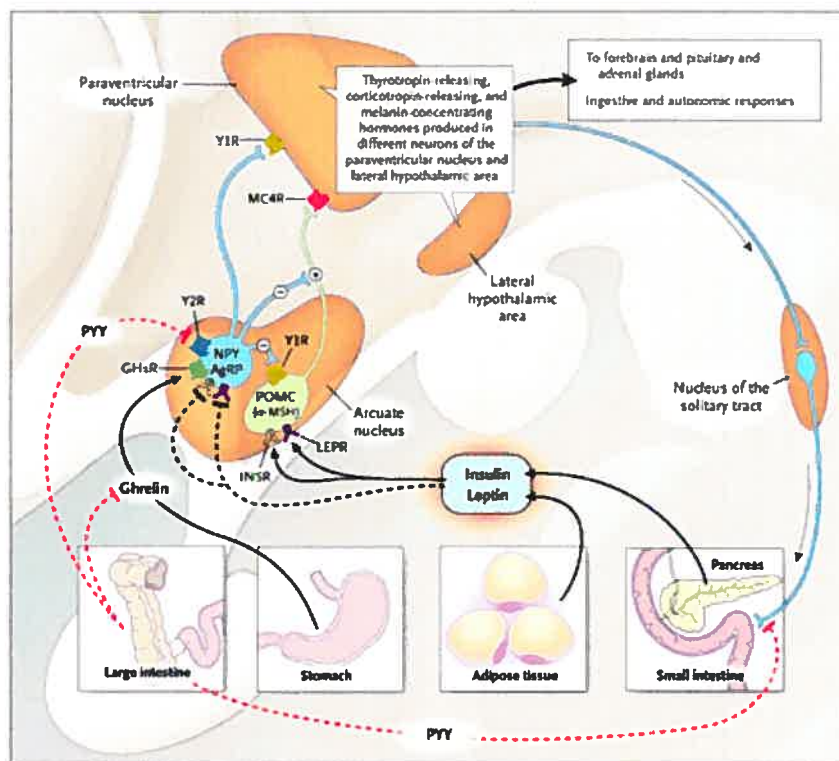
Par contre, la régulation de l'appétit fait appel à un contrôle central et périphérique des apports alimentaires influencés par différents neuromédiateurs. Ces neuromédiateurs sont présentés au Tableau IV (p.37) et le rôle des plus reconnus chez l'humain sera discuté dans la section qui suit. De plus, leurs sites d'action et leurs interactions sont illustrés, à titre de référence, à la Figure 6 (p.37).

Tableau IV : Les neuromédiateurs régulant l'appétit chez l'humain

Stimulants de la prise alimentaire	Inhibiteurs de la prise alimentaire
<p>Monoamines</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Noradrénaline (α-2) <p>Neuropeptides</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Agouti-related protein (AgRP) ▪ Endocannabinoïdes ▪ Galanine ▪ Ghreline ▪ <i>Growth hormone-releasing hormone (GHRH)</i> ▪ <i>Melanin-concentrating hormone (MCH)</i> ▪ Neuropeptide Y (NPY) ▪ Orexines ▪ Peptides opiacés ▪ <i>Pro-opiomelanocortin (POMC)</i> 	<p>Monoamines</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Noradrénaline (bêta) ▪ Sérotonine ▪ Dopamine ▪ Histamine <p>Neuropeptides</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Amyline, bombésine, <i>calcitonin-gene related peptide</i> ▪ Cholécystokine (CCK) ▪ <i>Corticotropin-releasing hormone (CRH)</i> ▪ <i>Glucagon-like peptides (GLP-1 et GLP-2)</i> ▪ <i>Alpha-melanocyte-stimulating hormone (α-MSH)</i> ▪ Neurotensine, ocytocine ▪ <i>Cocain-amphetamine-regulated transcript (CART)</i> ▪ Somatostatine, <i>thyrotropin-releasing hormone (TRH)</i> ▪ Urocortine ▪ Peptide YY (PYY)

Source : *Tableau issu des références (59;141;142)*

Figure 6 : La régulation de l'appétit, un résumé



Source : Reproduite à partir du journal *The New England Journal of Medicine*, vol. 349, Korner L et al. To eat or not to eat- How the gut talks to the brain, 926-928. Copyright © 2003, avec la permission de la Massachusetts Medical Society. Tous droits réservés. (143)

3.1 Les régulateurs centraux de l'appétit

La régulation centrale des apports alimentaires chez l'humain implique plusieurs régions du cerveau, la principale étant l'hypothalamus (144). L'ensemble des circuits du tronc cérébral et les autres voies impliquées dans les voies de la récompense seraient également indispensables.

3.1.1 Les régulateurs hypothalamiques de l'appétit

La balance énergétique est influencée par plusieurs molécules situées au sein de l'hypothalamus. Ces neuromédiateurs peuvent avoir des effets orexigènes (i.e. : favorisant la prise alimentaire) tels que le neuropeptide Y (NPY), l'*agouti-related protein* (AgRP) et la *melanin-concentrating hormone* (MCH) ou anorexigènes (i.e. : inhibant la prise alimentaire) comme la *pro-opiomelanocortin* (POMC), l'*alpha-melanocyte-stimulating hormone* (α -MSH) et la *cocain-amphetamine-regulated transcript* (CART) (59;142;144).

3.1.1.1 Le neuropeptide Y (NPY)

Ce neuropeptide fait partie du circuit anabolique (59) et il est exprimé majoritairement dans le noyau arqué de l'hypothalamus. Il favorise la prise alimentaire en période de jeûne et son injection répétée au niveau du noyau paraventriculaire (NPV) entraîne une hyperphagie et l'obésité (142). La concentration hypothalamique du NPY reflète le statut nutritionnel. En effet, chez le rat, le NPY et son ARNm sont réduits suite à la réalimentation (145;146). Fait intéressant, la leptine inhibe l'expression de NPY dans le noyau arqué (147). Le signal du NPY est donc nécessaire en réponse à la résistance à la leptine (59).

Finalement, la sérotonine inhiberait l'expression du NPY au niveau du noyau paraventriculaire de l'hypothalamus, diminuant ainsi l'appétit (148;149). La nature des récepteurs de la sérotonine impliqués dans l'interaction entre cette dernière et le NPY reste par contre à élucider (148).

3.1.1.2 L'*agouti-related protein* (AgRP)

L'AgRP est un peptide homologue de la protéine *agouti* et elle est exprimée au niveau du noyau arqué (150). La protéine *agouti* est un antagoniste de l' α -MSH et des récepteurs des mélanocortines, des peptides liés à la pigmentation (141). Son action antagoniste chez la souris résulte en un pelage jaune lorsque qu'elle affecte le MC1R au

niveau périphérique et une obésité importante chez l'humain si elle affecte le MC4R au niveau hypothalamique (51)

3.1.1.3 La melanin-concentrating hormone (MCH)

La *melanin-concentrating hormone* fut d'abord connue pour son rôle dans la pigmentation de la peau des saumons, mais son rôle dans la régulation de l'homéostasie via la régulation des apports alimentaires et de la dépense énergétique semble de plus en plus probant (151). Les évidences proviennent majoritairement d'études génétiques chez l'animal (152). On la retrouverait principalement dans la partie latérale de l'hypothalamus (152).

Chez le rat, l'administration intracérébrale de MCH stimule la prise alimentaire (153) et son infusion à long terme induit l'hyperphagie et la prise de poids chez la souris (154). De plus, l'expression de la MCH serait en partie contrôlée par la leptine (155). En effet, chez les souris déficientes en MCH, on note des niveaux abaissés de leptine et d'expression du POMC, en plus d'une anorexie menant à la maigreur (152).

Chez l'humain, on remarque une corrélation positive entre les concentrations sériques de MCH, l'IMC et la masse adipeuse chez des individus de poids normal (156). Ces observations permettent de croire à un rôle de la MCH dans l'induction de la faim (152). Par contre, les conclusions d'études animales quant au rôle de la MCH dans la régulation de l'homéostasie doivent être interprétées avec précaution et leur extrapolation chez l'humain doit être effectuée avec prudence. En effet, on note une différence de fonctionnement de la MCH chez l'humain comparé aux modèles animaux, notamment au niveau de ses récepteurs (151). Le rôle de la MCH dans le traitement de l'obésité chez l'humain présente donc un défi de taille pour la science étant donné l'absence de modèle animal représentatif (151).

3.1.1.4 Le système des mélanocortines

Les mélanocortines incluent l'*adrenocorticotrophin* et l'*alpha-melanocyte-stimulating hormone* (α -MSH) et sont des produits du clivage des peptides de la molécule du *pro-opiomelanocortin* (POMC) (157). Elles exercent leur fonction anorexigène en se liant à des récepteurs de la famille des mélanocortines. L'expression des molécules de POMC est régulée par le statut nutritionnel (158). En effet, leur expression hypothalamique (POMC ARNm) est faible en période de jeûne et augmente 6 heures suivant la réalimentation ou suite à l'administration de leptine (141).

Les récepteurs des mélanocortines MC3R et MC4R seraient impliqués dans la régulation de l'homéostasie et sont largement exprimés dans l'hypothalamus, plus précisément au niveau des noyaux arqué (ARC), ventromédian (VMH) et paraventriculaire (PVN) (142).

Chez les rongeurs, l'absence du récepteur MC4R cause une hyperphagie menant à l'obésité (158). Chez l'humain, les anomalies du récepteur MC4R sont impliquées dans 1 à 6 % des cas d'obésité sévères (51). L'implication possible du récepteur MC4R dans la survenue de l'hyperphagie boulimique fut soulevée, mais reste toutefois controversée (159;160).

De plus, un système des mélanocortines fonctionnel est nécessaire à l'effet anorexigène des médicaments sérotoninergiques (148). En effet, ce type de médication active les neurones POMC du noyau arqué, tel que démontré par Heisler et al. (161) dans leur étude portant sur l'activation centrale de la voie des mélanocortines par la d-fenfluramine. Ce médicament (d-fenfluramine) inhibe la recapture de la sérotonine, tout en stimulant sa sécrétion présynaptique. La sérotonine agirait donc en aval de la voie des mélanocortines via le récepteur 5-HT_{2c}, afin de réduire les apports alimentaires et ainsi entraîner une perte de poids (148).

3.1.1.5 Le cocain-amphetamine-regulated transcript (CART)

Le CART est un peptide anorexigène co-exprimé avec l' α -MSH/POMC dans le noyau arqué de l'hypothalamus. En période de restriction alimentaire, son expression serait donc réduite (162).

L'expression hypothalamique du CART est régie par plusieurs facteurs périphériques tels que la leptine (162). On reconnaît que l'administration centrale de CART réduit l'appétit et stimule la dépense énergétique (141). Mais il est possible qu'il existe plus d'une population de neurones qui expriment le CART au niveau hypothalamique et que certaines d'entre elles puissent également avoir un effet orexigène (163).

3.1.2 La voie de la récompense et la régulation de l'appétit

Malgré l'absence d'un déficit énergétique, les aliments et le plaisir qui leur est associé peuvent agir à titre de stimuli de l'appétit. Aussi, la récompense associée à la consommation d'aliments est elle-même liée à la balance énergétique. En effet, l'état de jeûne peut modifier la palatabilité des aliments et par le fait même la récompense (164). Des mécanismes homéostatiques et liés à la récompense co-existeraient donc dans la régulation de l'appétit.

La voie de la récompense implique ainsi l'interaction entre plusieurs systèmes dont celui des opiacés, de la dopamine, des cannabinoïdes et de la sérotonine (142). En effet, cette dernière pourrait influencer directement la voie de la récompense dans le noyau arqué via les récepteurs sérotoninergiques (161;165). Aussi, l'injection d'agonistes des opiacés et de la dopamine au niveau du noyau accumbens chez le rat, stimule de manière préférentielle la consommation d'aliments ayant une palatabilité élevée tels que le saccharose et le gras (166;167). De plus, chez l'humain, les antagonistes des opiacés réduisent la palatabilité des aliments, sans par ailleurs affecter la faim (168).

3.1.2.1 Les endocannabinoïdes

La stimulation de l'appétit associée à la consommation de marijuana est connue depuis longtemps (169), mais la récente découverte des récepteurs des cannabinoïdes de type 1 (CB1) et 2 (CB2) et la caractérisation des endocannabinoïdes, leurs ligands endogènes, a permis de mieux comprendre les implications d'un tel système (170).

Il y aurait en effet une interaction entre les cannabinoïdes et le système des mélanocortines dans la régulation des apports alimentaires (171). En fait, les récepteurs des cannabinoïdes seraient localisés en aval du système des mélanocortines. L'activation des récepteurs CB1 serait donc nécessaire à la prévention de l'altération des apports alimentaires par le système des mélanocortines (171). On retrouverait des récepteurs CB1 sur les adipocytes, d'où ils favoriseraient la lipogenèse (172). Le rimonabant (173), un antagoniste sélectif des récepteurs CB1, est actuellement à l'étude chez l'humain (phase 3) et pourrait s'avérer être efficace comme traitement pharmacologique de l'obésité.

3.2 Le contrôle périphérique de l'appétit

3.2.1 Le tissu adipeux et la régulation de l'appétit

Kennedy et al. (174) furent les premiers à évoquer une régulation des apports par les réserves adipeuses. Leur hypothèse expliquait le contrôle à long terme du poids via la présence séquentielle d'une restriction calorique et de la suralimentation (afin de reprendre le poids de départ). Par la suite Gibbs et al. (175) ont proposé un complément à ce modèle afin d'expliquer le contrôle des apports à court terme (i.e. : par repas) (59).

Donc, bien au-delà de sa fonction de mise en réserve d'énergie, on reconnaît maintenant au tissu adipeux une fonction endocrine. La leptine est l'une des principales hormones sécrétées par le tissu adipeux, mais on suppose également l'influence de l'adiponectine et de la résistine sur l'homéostasie (142).

3.2.1.1 La leptine

La leptine est une hormone peptidique (anorexigène) impliquée dans l'homéostasie et elle possède des fonctions neuroendocrines et immunitaires (152). Elle est produite par le gène *ob*, principalement exprimé dans les adipocytes (176), mais également dans l'épithélium gastrique (177) et le placenta (178).

Les taux circulants de leptine reflètent à la fois les réserves adipeuses et la balance énergétique. L'intégration des signaux nutritionnels de la leptine au niveau de l'hypothalamus permettrait l'homéostasie (179). En effet, les taux plasmatiques de leptine sont hautement corrélés avec la masse adipeuse (180) et la restriction énergétique (qui les réduisent) (181). Lorsque la restriction énergétique est corrigée par une réalimentation ou par l'injection d'insuline, les niveaux circulants de leptine sont normalisés.

De plus, l'administration aiguë (centrale ou périphérique) de leptine réduit l'hyperphagie (182) et son administration périphérique en continu permet une réduction des apports alimentaires et entraîne une déplétion de la masse adipeuse et du poids corporel (183).

Tant chez les humains que chez les rongeurs, la déficience en leptine engendrée par une mutation du gène de la leptine (*ob*) ou du récepteur de la leptine (*db*) entraîne une obésité massive (184). Bien que de telles mutations soient rares chez l'humain, les mutations du gène de la leptine peuvent être corrigées par une thérapie recombinante à la leptine (185). Les injections centrales de leptine étant jugées plus efficaces que les injections périphériques, l'hypothalamus fut reconnu comme étant le site d'action principal de l'homéostasie. L'injection périphérique de leptine affecte l'activité neuronale des régions hypothalamique latérale et préoptique, ainsi que celles du tronc cérébral (186).

En période de restriction alimentaire, les taux circulants de leptine sont faibles, ce qui stimule l'expression de NPY et d'AgPR entraînant ainsi une stimulation des neurones orexigènes NPY/AgRP (142). Toutefois, en présence de taux plasmatiques

élevés de leptine circulante, ce sont les voies anorexigènes régulées par POMC et CART qui sont activées (Tableau V).

Tableau V : Effets de la leptine sur les groupes neuronaux du noyau arqué de l'hypothalamus

Groupes neuronaux affectés par le récepteur de la leptine	Effets sur l'appétit	Effet de la leptine
Neuropeptide Y (NPY)	Stimulation	Inhibition
Agouti-related peptide (AgPR)	Stimulation	Inhibition
Pro-opiomelanocortin (POMC)	Inhibition	Stimulation
Cocain-amphétamine-regulated transcript (CART)	Inhibition	Stimulation

Source : *Adapté de Lubrano-Berthelier et al., 2005 (48)*

Seule une faible proportion des individus obèses présente une déficience en leptine. En effet, on remarque chez la majorité d'entre eux, des niveaux plasmatiques élevés de leptine (187). Ce qui laisse croire à la présence d'une résistance à l'action de la leptine, étant donné que son administration périphérique n'a que peu ou pas d'effet sur le poids chez l'humain (188;189). Cette résistance résulterait de la combinaison des effets d'un transport altéré à travers la barrière hémato-encéphalique et d'un signalement inadéquat dans les neurones influencés par la leptine. La résistance à la leptine pourrait donc être une conséquence de l'obésité, mais la sensibilité réduite à la leptine pourrait quant à elle en être une cause. À cet effet, Stanley et al. (142), suite à leur revue de la littérature, suggèrent que la leptine serait une hormone de jeûne plutôt qu'une hormone de rassasiement.

3.2.1.2 L'adiponectine

L'adiponectine est une protéine de 244 acides aminés sécrétée par le tissu adipeux (152). Elle est également connue sous les termes *adipocyte complement-related protein* (Acrp30), apM1 et adipoQ. Quoique les mécanismes sous-jacents à son implication dans le maintien de l'homéostasie (190) restent encore inconnus, on lui

reconnaît une action anti-inflammatoire et de sensibilisation à l'insuline (191). En fait, l'adiponectine est réduite en présence d'obésité et ce, parallèlement au niveau de sensibilité à l'insuline (191). De plus, on remarque que sa concentration plasmatique est inversement corrélée à l'adiposité chez l'humain, les rongeurs et les primates (142). Chez l'humain, la perte de poids, par restriction calorique ou chirurgie bariatrique, entraîne une augmentation de sa sécrétion (192). Les récepteurs de l'adiponectine seraient situés dans les muscles squelettiques (adipoR1), le foie (adipoR2) et dans l'hypothalamus (193).

Chez l'animal, les effets de l'administration périphérique d'adiponectine sur l'augmentation de la dépense énergétique semblent être régulés par l'hypothalamus et pourraient impliquer le système des mélanocortines (193).

L'adiponectine pourrait donc, en plus d'augmenter le métabolisme énergétique, contrer la résistance à l'insuline et l'athérogénèse chez l'animal (142), mais plus d'études sont nécessaires afin de bien cerner son rôle chez l'humain.

3.2.1.3 La résistine

La résistine est sécrétée par le tissu adipeux et elle augmenterait la résistance à l'insuline (142). Chez l'humain, les taux circulants de résistine seraient réduits suite à la perte de poids (194). Bien que cette hormone puisse être liée à la résistance à l'insuline chez la souris (195) et au diabète dans l'obésité, son rôle dans l'étiologie de l'obésité elle-même reste à confirmer.

3.2.2 Les hormones pancréatiques et la régulation de l'appétit

3.2.2.1 L'insuline

L'insuline est une hormone pancréatique qui atteint le cerveau via la circulation et y agit en réduisant l'apport énergétique (59). En effet, elle est le premier signal hormonal à être décrit dans la régulation du poids corporel par le système nerveux

central (196). Tout comme celle de la leptine, sa sécrétion est positivement corrélée avec l'homéostasie à long terme (142).

La sécrétion de l'insuline par les cellules β -pancréatiques est fonction des variations des niveaux de glucose sanguin, favorisant ainsi le contrôle glycémique. De plus, sa sécrétion est dépendante de la sensibilité périphérique, elle-même dépendante des réserves adipeuses des individus et de leur distribution (par exemple, abdominale) (197). En effet, les individus plus gras, sécrètent une quantité plus importante d'insuline pour un niveau de glucose sanguin donné. En fait, l'obésité abdominale est un facteur déterminant de la résistance à l'insuline (196;197).

Les données actuellement disponibles permettent d'évoquer la possibilité que l'insuline agisse tel un signal anorexigène dans le système nerveux central (SNC). En effet, son injection centrale, ou celle d'une substance mimétique, entraîne une réduction des apports alimentaires ainsi qu'une perte de poids (198), en plus d'altérer l'expression de gènes hypothalamiques reconnus pour leur rôle dans la régulation des apports alimentaires. Chez les primates et les rongeurs, la réduction des apports semble être fonction de la dose (142).

L'insuline atteint le SNC en proportion de la concentration d'insuline circulante (59). Bien que l'hypoglycémie résultant de l'administration systémique d'insuline rende difficile l'évaluation de son influence sur l'appétit, les études effectuées à l'aide de clamps hyperglycémiques ou euglycémiques, ont démontré une réduction des apports chez l'animal (199).

Les récepteurs de l'insuline sont largement répandus dans le cerveau, mais on les retrouve principalement au niveau du noyau hypothalamique, région reconnue pour son implication dans la régulation des apports (200).

Les voies par lesquelles l'insuline régit les apports alimentaires restent à être confirmées. On reconnaît par contre que le NPY pourrait agir à titre d'effecteur pour l'insuline (201) et que le système des mélanocortines serait un médiateur central (202).

Donc, le NPY et le système des mélanocortines seraient des intermédiaires importants de l'effet de l'insuline, en aval des apports alimentaires et de la régulation pondérale (142).

3.2.2.2 Le polypeptide pancréatique (PP)

Le polypeptide pancréatique (PP) fait partie de la même famille de polypeptides que le NPY et le peptide YY. Il est produit par les cellules périphériques des îlots de Langerhans et par le pancréas (exocrine) et le segment distal du tractus digestif (203). Les concentrations du PP présentent des variations diurnes, en plus d'augmenter suite à l'ingestion d'un repas, cette élévation se maintenant durant environ 6 heures (204). Les études chez les rongeurs laissent croire à l'implication du PP dans le contrôle de l'appétit (205) Il est à noter que la sécrétion postprandiale de PP s'effectue en deux phases et qu'elle est proportionnelle à l'apport calorique. Les taux sériques de PP peuvent également être augmentés par la ghreline, la motiline, la sécrétine et la distension intestinale. La somatostatine quant à elle entraînerait leur réduction (142).

Les taux sériques de PP seraient inversement corrélés avec l'adiposité, mais certains chercheurs n'ont pas remarqué de différences entre les taux mesurés chez les individus minces ou obèses (142). Les mécanismes impliqués dans la régulation du PP restent encore à être élucidés (141).

3.2.3 Les hormones intestinales et la régulation de l'appétit

3.2.3.1 Le peptide YY (PYY)

Le peptide YY est sécrété par les cellules L du tractus gastrointestinal. Sa sécrétion est corrélée avec les apports caloriques et ce, bien avant que les nutriments aient atteints la partie distale de l'intestin, ce qui laisse croire à l'influence d'un réflexe neuronal (206). Le contact direct des nutriments à la paroi intestinale serait alors secondaire.

La composition en macronutriments (lipides), l'acidité gastrique, la cholecystokinine, les sels biliaires, l'*insuline growth factor-1* (IGF-1) et le *calcitonine-gene-related peptide*

peuvent également augmenter la sécrétion de PYY, tandis que *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) la réduit (142). La distension gastrique quant à elle n'a aucun effet sur la sécrétion de PYY. Quoique le rôle de PYY dans le contrôle du poids reste à élucider, on reconnaît que l'administration de sa forme active, le PYY 3-36, occasionne une réduction marquée des apports alimentaires chez l'humain et l'animal (207). Le PYY pourrait donc s'avérer un traitement de choix pour l'obésité. En effet, malgré des taux plasmatiques de PYY réduits (à jeun et postprandial) chez les individus obèses, on remarque que ces derniers restent tout de même sensibles à l'action anorexigène d'une administration exogène de PYY (208).

3.2.3.2 La ghreline

La ghreline est un agoniste endogène d'un sécrétagogue du récepteur de l'hormone de croissance (GHS-R), un agent orexigène (209), et fut découverte en 1999. Lorsqu'elle est administrée au niveau central ou périphérique, elle stimule la sécrétion de l'hormone de croissance et l'augmentation des apports alimentaires, entraînant ainsi un gain de poids (152). En fait, la ghreline aurait pour fonction d'assurer les apports nécessaires à la GH pour la croissance et la réparation des tissus (210).

On la retrouve principalement dans les tissus gastriques, mais également au niveau de l'intestin, du pancréas, du système pituitaire, des reins et du placenta (210). Au niveau gastrique, elle est sécrétée par des cellules endocrines. Sa sécrétion est fonction d'un rythme endogène diurne (142) et de la balance énergétique, et est donc stimulée en période de jeûne et diminue suite à l'ingestion d'aliments (211). La distension gastrique ne serait par contre pas impliquée dans sa régulation (211).

En présence de balance énergétique positive (212) ainsi que chez les individus obèses (213), les taux circulants de ghreline sont abaissés et sont inversement corrélés à l'IMC des individus. La perte de poids, quant à elle, les augmenterait (214). La ghreline est la seule hormone dont l'action orexigène a lieu même lorsqu'elle est administrée en périphérie (142). Fait intéressant, la chirurgie bariatrique réduit les taux plasmatiques de ghreline et ce, malgré la perte de poids, ce qui pourrait contribuer à la réduction de

l'appétit et la poursuite de la perte de poids associées à ce type de traitement de l'obésité (214).

De plus, la ghreline serait liée à la prise de poids et l'obésité via son effet sur l'augmentation de l'appétit (215). Chez la souris, son administration périphérique chronique entraînerait un gain de poids, plus précisément au niveau de la masse adipeuse (210). Aussi, elle stimulerait les neurones du NPY et de l'AgRP, mais n'aurait pas d'effet sur l'expression du POMC (152). Également, étant donné sa réaction aux variations de la balance énergétique, la ghreline contrerait l'effet anorexigène de la leptine (63).

La ghreline est donc impliquée dans le contrôle de l'homéostasie chez l'humain comme chez l'animal, en induisant l'initiation des repas. Par contre, son potentiel thérapeutique reste à confirmer pour le traitement de l'obésité, tout comme celui de la cachexie (215).

3.2.3.3 Le glucagon-like peptide-1 (GLP-1)

Le glucagon-like peptide-1 est le produit du clivage du préglucagon par les *prohormones convertases* 1 et 2 au niveau du SNC et de l'intestin grêle et favorise la réduction des apports alimentaires (152). Sa sécrétion par les cellules L du petit intestin fait suite à l'ingestion de nutriments (216) et ses taux circulants sont inversement corrélés avec le poids corporel (142).

Chez l'humain, l'administration de GLP-1 inhibe les apports alimentaires, tant chez les individus en santé ou diabétiques, que chez les hommes obèses non diabétiques (141). Même si une réduction des niveaux de GLP-1 fut notée chez les individus obèses, ces derniers sont tout de même sensibles à son effet anorexigène (217). On peut donc supposer que de faibles taux circulants de GLP-1 peuvent favoriser l'obésité et que leur remplacement peut favoriser la satiété (142). En fait, on remarque une réduction de la sécrétion de GLP-1 chez les individus obèses, mais cette dernière est normalisée suite à la perte de poids (218).

Par contre, bien que les infusions de GLP-1 puissent normaliser la glycémie chez les patients diabétiques, ces dernières peuvent entraîner l'hypoglycémie chez les patients non diabétiques, limitant ainsi l'utilisation du GLP-1 comme traitement anti-obésité. De plus, il est à noter que la demi-vie de cette hormone est très courte et qu'elle est rapidement dégradée par l'enzyme DPP-IV (142).

3.2.3.4 L'oxyntomodulin (OXM)

Tout comme le GLP-1, l'*oxyntomodulin* est sécrétée, en postprandial, par les cellules L du petit intestin nécessitant les récepteurs GLP-1 (219) et sa sécrétion est proportionnelle aux calories ingérées (220). Chez l'humain, OXM réduit à la fois l'appétit et les apports alimentaires (jusqu'à 19 %) chez des individus sains et de poids normal et cet effet peut perdurer jusqu'à 12 heures (221). L'administration chronique de OXM durant un mois chez des sujets obèses a entraîné une perte de poids significative de 2,3 kg suite à une réduction significative des apports énergétiques (222). Bien que l'implication physiologique réelle de l'OXM dans la régulation pondérale soit encore inconnue, cette dernière présenterait un potentiel thérapeutique (142).

3.2.3.5 La cholécystokinine (CCK)

Le rôle de la CCK dans la régulation de la digestion et de l'appétit est connu depuis longtemps (223). Elle est sécrétée rapidement en postprandial par le tube digestif et particulièrement dans le duodénum et dans le jéjunum (141). Elle stimule la sécrétion d'enzymes biliaires et pancréatiques ainsi que la motilité intestinale, en plus de retarder la vidange gastrique (141). Chez l'humain elle réduit la grosseur et la durée des repas (224) et cet effet est potentialisé par la distension gastrique (225). La CCK accomplirait son action sur l'appétit via le récepteur CCK_A chez le rat (141). De plus, son expression à titre de neurotransmetteur au niveau SNS influencerait les comportements liés aux mécanismes de récompense, à l'anxiété, à la mémoire et à la satiété (223). Considérant sa courte demi-vie (1 à 2 minutes), son potentiel thérapeutique dans le traitement de l'obésité requiert une attention particulière (226).

3.3 La sérotonine et la régulation de l'appétit

La sérotonine (5-HT ou hydroxytryptamine) est un neurotransmetteur (monoamine) anorexigène. Elle est synthétisée à partir du tryptophane, un acide aminé essentiel (149). Son rôle dans la régulation de l'appétit et du comportement alimentaire est établi depuis une trentaine d'années (148). On a d'abord démontré qu'en augmentant les concentrations de 5-HT dans le système nerveux central par l'utilisation de ses précurseurs (le tryptophane et le 5-hydroxytryptophane) ou du 5-HT lui-même, on entraînait une réduction significative des apports alimentaires chez l'animal (148). La sérotonine pourrait même être considérée comme un signal de satiété chez l'humain (227).

À ce jour, au moins 14 récepteurs de la sérotonine sont répertoriés (228). De ceux-ci, les récepteurs 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B} et 5-HT_{2C}, sont reconnus pour leur implication dans la régulation des apports alimentaires, les deux derniers seraient également impliqués dans l'atteinte de la satiété (148;229). En fait, les connaissances concernant les impacts de la sérotonine sur les apports alimentaires proviennent majoritairement des études impliquant ses agonistes et antagonistes naturels ou pharmacologiques (148;227). Chez les individus, obèses ou minces, on reconnaît que les médicaments qui stimulent directement ou indirectement les récepteurs 5-HT_{2C} augmentent la satiété postprandiale de repas fixes. Ils réduisent également l'appétit qui précède ces repas et les apports alimentaires au cours de repas servis *ad libitum* (148). Tel est le cas de la sibutramine (7-10;12).

Le statut nutritionnel peut aussi affecter les concentrations centrale et plasmatique de sérotonine chez l'humain. D'une part, on a remarqué une réduction (corrélée à la perte de poids) des concentrations plasmatiques de tryptophane chez des femmes soumises durant 4 semaines à une diète hypocalorique réduite en glucides et lipides (230). Il est donc probable que la restriction calorique mène à une réduction de la production (par manque de précurseur) (230) ou de l'activité (148) de la sérotonine au niveau du système nerveux central. Donc, comme le mentionnent Halford et al., le jeûne

ou une diète hypocalorique pourrait induire une augmentation du taux de renouvellement du 5-HT en plus d'une augmentation de la sensibilité des récepteurs 5-HT (148). Les données issues des études portant sur l'anorexie associée au cancer chez les rats semblent corroborer l'effet anorexigène de la sérotonine (148).

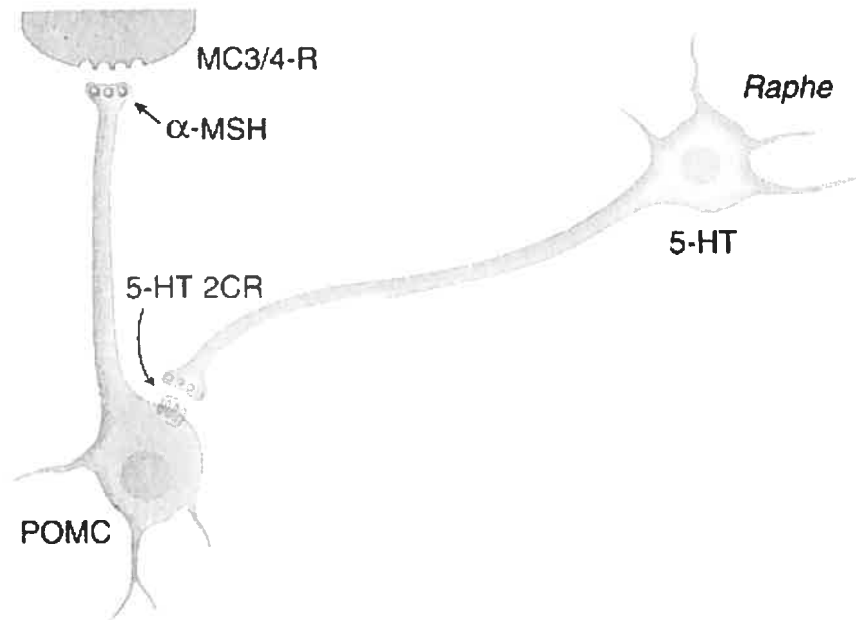
D'autre part, on a remarqué une réduction des concentrations plasmatiques de tryptophane chez les individus obèses (231) et cette dernière ne serait pas corrigée par une perte de poids. Dans ce cas, les concentrations centrales de sérotonine pourraient être réduites et ainsi contribuer à l'irrégularité des apports alimentaires chez les individus obèses (148).

L'influence de la sérotonine sur les apports en macronutriments reste à élucider. En effet, certains auteurs l'associent à la réduction des apports en lipides (232) et d'autres, à la réduction des apports en glucides (233). Par contre, on reconnaît que la consommation de glucides semble favoriser le taux de renouvellement de la sérotonine chez les patients dépressifs qui utilisent ces aliments pour leur bien-être (233). Aussi, chez l'animal on a montré que la sérotonine pourrait favoriser la réduction du stress en favorisant la consommation de matières grasses (234). D'où l'importance de la composition des repas d'épreuve servant à l'évaluation des impacts sérotoninergique sur les apports alimentaires et l'appétit (232) et ce, afin d'éviter des biais méthodologiques.

Aussi, chez l'animal, la leptine augmenterait le taux de renouvellement de la sérotonine au niveau hypothalamique via l'inhibition de la synthèse du monoxyde d'azote (235). Les effets de la leptine sur la perte de poids pourraient donc, en partie, être associés à la sérotonine (59).

Finalement, la sérotonine influencerait le contrôle de l'appétit par son interaction avec certains neurotransmetteurs. La Figure 7 (p.54) illustre le lien entre la sérotonine et le système des mélanocortines, tandis que Tableau VI (p.55) résume l'implication de la sérotonine dans la régulation de l'appétit chez l'humain.

Figure 7 : Implication du système des mélanocortines dans l'action hypophagique de 5-HT



Source : Reproduite à partir du journal *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 994, Heisler et al. Central serotonin and melanocortin pathways regulating energy homeostasis, p.169-174. Copyright © 2003, avec la permission de Blackwell Publishing. Tous droits réservés (165).

Tableau VI : L'implication de la sérotonine dans la régulation de l'appétit

Observations physiologiques	Modes d'action de la sérotonine	Lien avec la sérotonine
<i>Action directe de la sérotonine</i>		
Réduit les apports alimentaires chez l'animal et l'humain (148).	Contrôle des apports alimentaires et de la satiété principalement via les récepteurs 5-HT _{1A} , 5-HT _{1B} et 5-HT _{2C} .	L'augmentation (directe ou indirecte) des concentrations centrales de tryptophane entraîne la réduction des apports alimentaires chez l'animal.
<i>Action de la sérotonine sur les neurotransmetteurs</i>		
Neuropeptide Y (NPY)	Diminution de la quantité de NPY en présence de médication sérotoninergique (p.ex. d-fenfluramine inhibe l'effet hyperphagique en augmentant la sécrétion de 5-HT) Diminution de la densité des neurones NPY, donc augmentation de la synthèse de NPY en présence d'une réduction de la disponibilité de 5-HT au niveau central.	L'interaction entre la sérotonine et le NPY aurait lieu au niveau du NPY de l'hypothalamus. La nature des récepteurs à la sérotonine exprimés par le NPY au niveau du NPY est encore inconnue.
Un système des mélanocortines fonctionnel est nécessaire aux médicaments sérotoninergiques afin de réduire les apports alimentaires (161).	Le 5-HT activerait les neurones à POMC au niveau du noyau arqué (161). Les projections neuronales, l'expression des récepteurs (165) et l'activation des neurones POMC entraînent la sécrétion des récepteurs endogènes des mélanocortines α -MSH (165) reconnus pour leur effet anorexigène. Les médicaments sérotoninergiques activent la production d' α -MSH à partir des POMC (236)	La sérotonine converge vers le système des mélanocortines, qui influence l'homéostasie. Les récepteurs 5-HT _{2cR} et MC4R (161) influenceraient la balance énergétique. L'effet anorexigène de 5-HT ou des médicaments qui l'influencent serait inhibé par les antagonistes des récepteurs des mélanocortines MC3R et MC4R (165)

Source : *Tableau issu de Halford et al., 2005 (148)*

3.4 Les mécanismes régulant la préférence alimentaire

La régulation des apports alimentaires dépend des signaux physiologiques de rassasiement et de satiété, comme nous l'avons vu précédemment. Par contre, il importe de mentionner que ces signaux, dépendants des variations des réserves énergétiques, peuvent être contrecarrés par l'influence des préférences alimentaires et du plaisir associé à la consommation d'aliments (237).

3.4.1 L'importance de la définition des termes

Dans leur revue de la littérature portant sur les préférences et dégoûts alimentaires Rozin et al. (238) ont introduit l'importance de définitions claires concernant les termes **préférences**, **penchant** (« *liking* ») et **utilisation** d'un aliment.

Ils ont donc défini les **préférences** comme étant la sélection d'un aliment en particulier parmi au moins deux aliments disponibles. Le **penchant** pour un aliment réfère plutôt aux réactions hédoniques suscitées par cet aliment (rapports verbaux, échelles d'évaluation et expression faciales). L'**utilisation**, quant à elle, réfère à la mesure objective de la sélection d'un aliment, selon sa disponibilité et son coût.

Ces mêmes auteurs (238) évoquent que les outils de mesures disponibles ne permettent parfois pas de distinguer clairement le **penchant** de la **préférence**. En fait, le **penchant** pour un aliment ne serait qu'une des motivations qui affectent la **préférence** alimentaire (239). En effet, plusieurs autres facteurs peuvent influencer les choix alimentaires, les plus courants chez les Américains étant le goût, le coût, la praticité et la recherche de la santé (140).

Le **goût** d'un aliment est défini comme étant une combinaison des perceptions gustatives, olfactives et des perceptions orales de la texture (240). Il serait, avec la palatabilité et le plaisir (237), l'une des principales sources d'influence sur les choix alimentaires (240) et aurait une importance marquée chez les nourrissons et les enfants. En effet, les enfants ont tendance à consommer une plus grande quantité d'aliments

qu'ils aiment, ce qui ne semble pas être le cas pour les adultes (240). Il existe cinq saveurs de base reconnues : sucré, salé, amer, acide et l' « *umami* », la saveur associée au glutamate monosodique, un ingrédient utilisé dans la cuisine orientale (239).

Dans le cadre de ce mémoire, nous traiterons plus particulièrement des facteurs qui influencent les **préférences** alimentaires.

3.4.2 Les facteurs biologiques et les prédispositions génétiques

Par le passé, les préférences alimentaires étaient considérées comme étant innées et dictées par les besoins nutritionnels du corps (« *wisdom of the body* »), mais on reconnaît maintenant qu'elles relèvent plutôt de l'apprentissage (239). En fait, l'apprentissage des préférences alimentaires suppose à la fois des expériences avec les aliments et l'acte de manger et serait le résultat de l'interaction entre des prédispositions génétiques et des facteurs environnementaux (239).

D'après la revue de Birch (239), les préférences alimentaires seraient en fait des phénotypes des comportements alimentaires émanant de l'interaction entre les gènes et l'environnement. Les parents contribuant à la fois au bagage génétique et à l'environnement alimentaire d'un enfant, l'étude indépendante de ces facteurs est donc très complexe (241).

Chez les jeunes enfants, les ressemblances familiales avec les parents dans les préférences alimentaires sont faibles, mais tendent à augmenter au fur et à mesure de leur développement (239). Les ressemblances entre les membres de la fratrie seraient quant à elles plus importantes (242). De plus, on note une forte corrélation des apports alimentaires entre les époux à l'intérieur des familles, mais on ne sait pas si cette corrélation provient du partage de leur environnement ou si elle était préalablement existante, compliquant une fois de plus l'étude des facteurs génétiques sur les préférences alimentaires (243).

Chez l'adulte, l'influence des facteurs environnementaux, tels que leurs croyances et leurs attitudes face au poids corporel ou la perte de poids, sur la préférence alimentaire semble être plus importante que celle des facteurs génétiques (240). En effet, les études de familles et de jumeaux portant sur les préférences alimentaires semblent démontrer une faible héritabilité de celles-ci. Par exemple, Pérusse et al. (244), mentionnent que seulement 20 % de la variance associée à la préférence pour les glucides et les matières grasses serait expliquée par la génétique. Bien que l'héritabilité des préférences alimentaires pour des aliments (ou macronutriments) uniques semble faible, elle serait par contre notable pour l'apport total en macronutriments.

En effet, Reed et al. (243), dans leur revue portant sur l'héritabilité des préférences alimentaires, à l'aide d'études de jumeaux, montrent des variances de 32 à 67 % pour le pourcentage d'énergie provenant des glucides et de 4 à 48 % pour le pourcentage d'énergie provenant des lipides. Fait important, ces auteurs notent que la préférence pour le goût sucré ne peut être garante d'une préférence pour les glucides complexes, qu'ils aient un goût sucré ou non.

Aussi, cette préférence pour le goût sucré serait fonction de l'ethnicité plutôt qu'un facteur héréditaire comme tel. En fait, ce sont les seuils de perception du goût sucré ainsi que leur association hédonique qui varieraient selon les différentes populations (243).

Malgré la faible héritabilité associée aux préférences alimentaires, on reconnaît l'importance de prédispositions génétiques de celles-ci chez les humains (238;239).

3.4.2.1 La prédisposition à préférer les aliments sucrés et salés et à rejeter ceux qui sont amers et acides

Les humains possèdent un goût inné et universel pour les saveurs sucrées et leur reconnaissance aurait lieu au niveau du tronc cérébral (237). En effet, les nouveaux-nés présentent une réponse hédonique positive, traduite par leurs expressions faciales, face à des solutions sucrées et le rejet de la saveur amère (245). Cette préférence innée serait liée à un facteur de protection de l'espèce humaine. En effet, on suppose un lien entre la

saveur sucrée d'un aliment et sa densité énergétique élevée et le danger potentiel pour la santé souvent associé aux aliments à saveur amère (238;239;246).

Le rejet de la saveur amère serait, quant à lui, génétiquement déterminé. En effet, le phenylthiocarbamide (PTC) et le 6-n-propylthiouracil (PROP) sont deux composés perçus comme étant amers pour certaines personnes, mais ne sont pas reconnus par d'autres (246). Ce polymorphisme serait associé à un dégoût pour la majorité des saveurs rappelant l'amertume (246). La perception du PROP n'aurait par contre pas d'impact sur l'IMC ou la consommation de lipides par les individus (246).

Certes, la prédisposition à préférer les saveurs sucrées et salées et à rejeter les saveurs amères et acides affectent les comportements des nouveaux-nés face à ces saveurs, tant au niveau de leurs expressions faciales que de la consommation d'aliments (239). Par contre, ces données ne nous permettent pas de comprendre l'étendue du développement des préférences alimentaires chez l'adulte. En effet, celles-ci peuvent varier dans le temps, en fonction des expériences alimentaires et gustatives et de l'implication du système olfactif dans la perception du goût (239;243).

3.4.2.2 La prédisposition à rejeter de nouveaux aliments (néophobie)

La néophobie alimentaire réfère à la peur des nouveaux aliments et mène à une exclusion de ces derniers (238). Cette prédisposition semble inadéquate pour l'humain qui est entouré d'une variété d'aliments indispensable à l'atteinte de ses besoins nutritionnels : la variété est nécessaire, mais fait peur.

Cette fonction protectrice peut être modifiée par l'expérience, transposant ainsi la peur d'un aliment particulier en une préférence (239), tel que démontré par l'introduction des aliments solides chez le nourrisson. Birch (239), dans sa revue de la littérature sur le développement des préférences alimentaires traite des différents déterminants menant à la réduction de la néophobie alimentaire chez le nourrisson et l'enfant soit : les opportunités de consommation d'un aliment, les variations entre les sexes, les ressemblances familiales et l'impact de l'âge. Elle soulève également l'impact des

influences sociales sur la réduction de la néophobie et introduit l'importance du contexte de consommation.

3.4.2.3 La prédisposition à apprendre les préférences alimentaires par association

Les conséquences de la consommation d'un aliment peuvent grandement influencer la préférence ou l'aversion futures envers celui-ci (238;239). Par exemple, l'association de la consommation d'un aliment avec des effets gastrointestinaux désagréables peut mener à une **aversion apprise** envers cet aliment, et celle-ci entraînera son exclusion des choix alimentaires. Ces aversions apprises peuvent être formées pour des aliments qui étaient grandement appréciés, mais sont habituellement liées à de nouveaux aliments (239) et peuvent persister durant de longues périodes.

Les **préférences alimentaires apprises**, quant à elles, sont plutôt liées à aux conséquences d'une alimentation habituelle et auraient des effets plus importants sur les apports alimentaires que les aversions apprises (239). Dans le cas des préférences, les aliments peuvent être associés à d'autres saveurs ou d'autres nutriments, créant ainsi une interaction saveur-nutriment (239). Une telle interaction peut mener à l'apprentissage, tel que démontré par les différentes études de Birch portant sur l'influence de la densité énergétique sur les préférences alimentaires des enfants (239). En effet, par la modification de la densité énergétique et de la saveur de breuvages présentés à des enfants, ces études ont démontré que les enfants développaient une préférence pour les breuvages de forte densité énergétique (247-250).

Aussi, Rozin et al. évoquent la possibilité de l'existence d'un conditionnement de type pavlovien dans l'apprentissage des préférences alimentaires (238). Ce concept implique l'association d'un aliment aimé avec un événement agréable ou un autre aliment aimé ou connu. Ils citent en exemple l'appréciation du goût du café, que l'on associe habituellement à l'ajout de la saveur sucrée. Peu de données sont par contre disponibles pour corroborer l'existence d'un tel lien.

Birch (239), quant à elle, conclut que les préférences alimentaires sont essentiellement apprises et qu'elles sont donc modifiables.

3.4.3 L'influence des autres déterminants

Tel que discuté dans la section précédente sur l'influence des facteurs biologiques et génétiques, c'est l'environnement qui semble avoir l'impact le plus marqué sur les préférences alimentaires (239). Il existe plusieurs facteurs environnementaux qui influencent les préférences alimentaires. La culture, par exemple, semble être un déterminant important des préférences et des choix alimentaires. En effet, la culture affecte tant la signification non alimentaire associée à la consommation d'un aliment, que sa disponibilité, sa préparation, son assaisonnement et son utilisation (238).

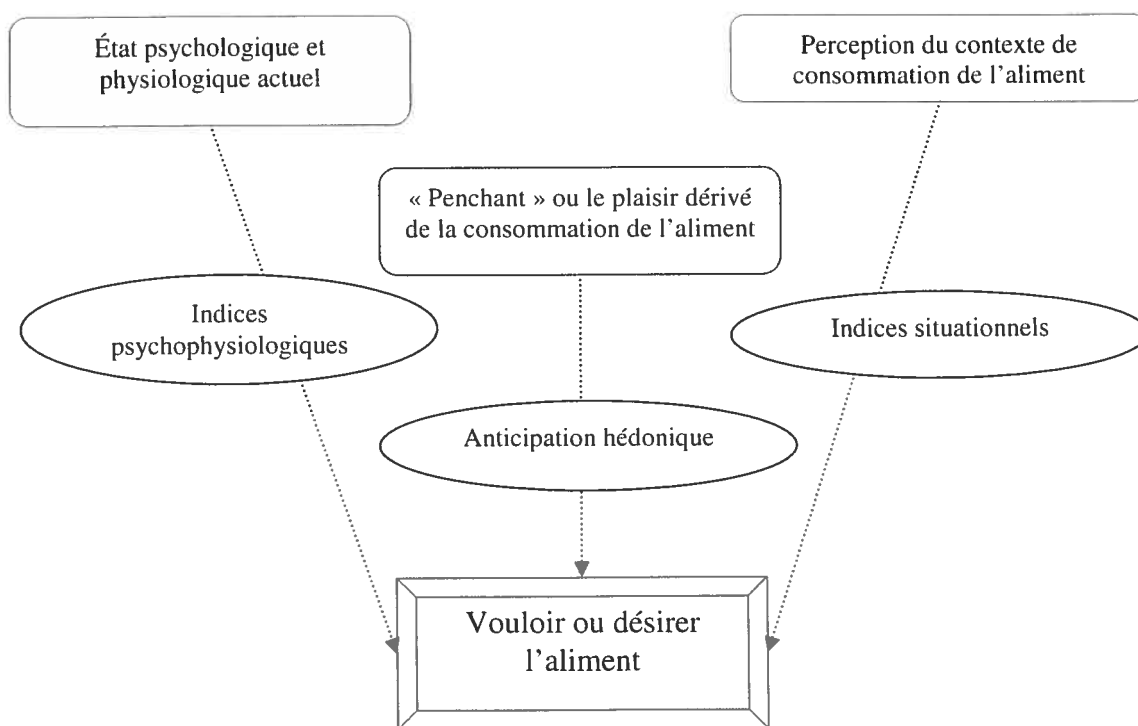
La **satiété sensorielle spécifique** serait un autre déterminant potentiel de la préférence alimentaire. En effet, ce concept stipule que, dès qu'un aliment est consommé, le plaisir associé à sa consommation est réduit comparé au plaisir potentiellement associé à la consommation d'un nouvel aliment (251). Fait d'intérêt, le développement de la satiété sensorielle spécifique est relié à la stimulation sensorielle et à l'ingestion d'un aliment plutôt qu'aux effets suivant son absorption. En effet, on remarque une réduction immédiate du plaisir lié à la consommation d'un aliment dit connu, mais l'ampleur de cette réduction ne change pas si la consommation se poursuit (252). Sorensen et al., dans leur revue portant sur l'effet des perceptions sensorielles des aliments sur l'appétit et les apports alimentaires, font état des différents déterminants de la satiété sensorielle spécifique (252). C'est le cas, par exemple, des perceptions gustatives sucrées et salées, l'intensité des saveurs, la perception visuelle et la texture de l'aliment. Par contre, l'effet du contenu en énergie et en macronutriments des aliments sur la satiété sensorielle reste à déterminer, étant donné les résultats parfois contradictoires.

Mela, dans sa revue portant sur les déterminants des choix alimentaires et leurs liens avec l'obésité et le contrôle du poids, révèle que les préférences alimentaires, quoiqu'importantes, ne sont pas les seuls déterminants du désir de consommer un

aliment (253). Il insiste en effet sur l'importance du contexte de consommation et des signaux physiologiques associés à la prise alimentaire (Figure 8). De plus, il fait référence à l'influence de la restriction comme déterminant du désir d'un aliment. En effet, le fait d'être concerné par les aliments et le contrôle du poids pourrait rendre un individu plus sensible aux signaux induisant la consommation ou la surconsommation alimentaire. Ainsi, il serait nécessaire de bien distinguer le **désir** d'un aliment et la **motivation** de le consommer et le **plaisir dérivé** de cette consommation lorsqu'on évalue les facteurs influençant la prise alimentaire.

C'est donc l'interaction entre les facteurs biologiques et environnementaux qui mènera un individu à développer une préférence alimentaire (238-240;253;254).

Figure 8 : Les facteurs influençant le désir de consommer un aliment



Source : *Adaptée de Mela, 2001 (253)*

3.4.4 La préférence alimentaire et l'obésité

On reconnaît que les mélanges de sucres et de matières grasses sont considérés comme étant d'une grande palatabilité chez l'humain (29;255). Fait intéressant, peu importe leur poids, tous les individus utiliseraient les mêmes références quant aux attributs de texture, de goût ainsi que leurs préférences hédoniques au moment de faire le choix d'un aliment (256). Par contre, les individus obèses consommeraient une alimentation de plus forte densité énergétique et incluant principalement des aliments salés (240).

Drewnowski, dans sa revue portant sur le lien entre les préférences et les apports alimentaires, fait le parallèle entre la préférence pour les aliments gras et l'augmentation du poids corporel chez les femmes obèses (240). Par contre, il n'est pas clair si cette préférence pour les aliments riches en gras mène nécessairement à une surconsommation de ces derniers (257), et ce même si on reconnaît que les personnes obèses ont tendance à surconsommer les aliments gras dans une plus forte proportion que les aliments sucrés.

En effet, quoique le penchant pour le goût sucré soit, dans la croyance populaire, lié à l'obésité, ce fait n'est pas corroboré dans la littérature chez l'humain. Au contraire, d'après Reed (243), la préférence marquée pour les aliments et les breuvages sucrés semble plutôt être associée à la maigreur et ce, tant chez l'humain que chez les rongeurs.

Par contre, la préférence pour les gras alimentaires est associée à l'obésité chez les humains (243). En effet, les individus obèses consomment une alimentation dont la proportion d'énergie sous forme de matières grasses est plus importante que les individus de poids normal (239;258). De plus, ils rapportent un **penchant** marqué pour ces mêmes aliments (243). Aussi, tel que mentionné précédemment, bien que l'héritabilité de la préférence alimentaire pour les matières grasses soit faible (243), elle pourrait précéder le gain de poids chez les femmes de poids normal ayant des prédispositions génétiques à développer l'obésité (259).

On pourrait donc supposer un lien, quoiqu'indirect, entre les préférences alimentaires et le développement de l'obésité. En fait, comme le mentionne Birch, les préférences alimentaires, qui autrefois assuraient la survie de l'espèce humaine, ne sont maintenant plus adaptées à l'environnement obésogène (21) actuel, favorisant ainsi une balance énergétique positive (239).

3.4.5 Le plaisir de manger et l'obésité

Blundell et al. (260) ont questionné la possibilité que la susceptibilité des individus au gain de poids soit caractérisée par une surconsommation alimentaire liée au plaisir de manger et ce, indépendamment de la recherche de l'homéostasie. Ils ont en effet montré que le plaisir de manger pouvait favoriser le gain de poids puisqu'il est souvent associé à la consommation d'aliments de haute palatabilité.

En effet, ces deux éléments utiliseraient des circuits neuronaux différents, d'où la possibilité de séparer leurs effets à l'aide de la manipulation de l'appétit et à l'aide d'agonistes ou d'antagonistes pharmacologiques. Par exemple, l'administration, chez des femmes obèses, de d-fenfluramine (un stimulant de la sécrétion de la sérotonine) a réduit la sensation de faim, sans par contre altérer le plaisir de manger (261).

Donc, le plaisir de manger pourrait favoriser le gain de poids par son association avec la palatabilité des aliments. En effet, tel que mentionné précédemment, la palatabilité des aliments est reconnue pour sa capacité à altérer les signaux de satiété et mener à une surconsommation alimentaire et ce, même en l'absence de déplétion énergétique (29;37).

Finalement, il importe de mentionner que le plaisir associé aux aliments, surtout ceux ayant une palatabilité élevée, serait principalement sous contrôle dopaminergique et ce, malgré l'implication du système de récompense (37). L'implication de la sérotonine dans la régulation de l'appétit et des choix alimentaires serait donc plutôt liée à son effet positif dans la gestion du stress, tel que démontré par des études chez l'animal (234).

4 Le traitement médical de l'obésité

Comme nous l'avons montré dans le premier chapitre, les causes de l'obésité sont multifactorielles et leurs interactions constantes rendent impossible un traitement unique ou universel de l'obésité.

En effet, le traitement de l'obésité peut être abordé sous différents angles : sous l'angle de la modification comportementale et des habitudes de vie, sous un angle pharmacologique ou sous un angle chirurgical.

Le choix de l'orientation du traitement le plus approprié par les professionnels de la santé sera, entre autres, effectué en fonction de l'évaluation du risque associé au niveau d'obésité de l'individu, tel que suggéré par les lignes directrices du *National Institutes of Health* (NIH) publiée en 2000 et présentées au Tableau VII (262) .

Tableau VII : Options thérapeutiques recommandées par le NIH pour le traitement du surpoids et de l'obésité

Types de traitements	Indices de masse corporelle (IMC, kg/m ²)				
	25,0-26,9	27,0-29,9	30,0-34,9	35,0-39,9	> 40
Modification des habitudes de vie (alimentation, activité physique et comportement)	Indiqué si ≥2 comorbidités*	Indiqué si ≥2 comorbidités*	Indiqué même sans comorbidités*	Indiqué même sans comorbidités*	Indiqué même sans comorbidités*
Pharmacothérapie		Indiqué si ≥2 comorbidités*	Indiqué même sans comorbidités*	Indiqué même sans comorbidités	Indiqué même sans comorbidités*
Chirurgie bariatrique*				Indiqué si comorbidités*	Indiqué si risques acceptables pour la chirurgie (263)

*Exemples de comorbidités : diabète, hypertension, hypercholestérolémie

Source : Adapté du NIH, 2000 (262)

4.1 La modification des habitudes de vie

Plusieurs études ont reconnu l'importance de la modification des habitudes de vie pour la perte et le contrôle du poids à long terme (262), tout comme dans la prévention de certaines maladies chroniques dont le diabète (264). Par contre, étant donné les limites de notre travail, cet aspect ne sera pas traité dans le présent mémoire.

4.2 Le traitement chirurgical

D'après les recommandations d'un panel du *National Institutes of Health* (NIH) publiées en 1991 (263), la chirurgie bariatrique devrait être considérée seulement chez un patient :

- Adéquatement informé et motivé
- Dont les risques chirurgicaux sont acceptables
- Présentant un IMC $>40 \text{ kg/m}^2$
- Pour qui les tentatives non chirurgicales de perte de poids ont échoué

Il importe également que le patient soit suivi par une équipe multidisciplinaire (médecin, chirurgien, psychologue, psychiatre et nutritionniste) en pré et postchirurgie (263).

Le consensus du NIH (263) mentionne également que, chez les adultes ayant un IMC >35 , auquel est associé une comorbidité sévère telle que le diabète, l'apnée du sommeil ou des affections du système locomoteur, la chirurgie bariatrique devrait être considérée.

Dans le cadre du présent mémoire, nous nous limiterons au traitement pharmacologique de l'obésité et, plus précisément, l'effet de la sibutramine.

4.3 Le traitement pharmacologique

Au Canada, seuls deux médicaments sont homologués pour le traitement à long terme du surpoids compliqué de comorbidités et de l'obésité, l'orlistat (Xénical^{MD},

Hoffmann-La Roche Limitée) et la sibutramine (Mériadia^{MD}, Laboratoires Abbott Limitée).

Par contre, certaines autres molécules telles que le diéthylpropion (Tenuate^{MD}, Sanofi-Aventis Canada inc.) et la phentermine (Ionamin^{MD}, Aventis Pharma inc.), sont des agents anorexigènes noradrénergiques et sympathomimétiques qui sont approuvés seulement dans le cadre d'un traitement à court terme. Leur utilisation à long terme n'est pas recommandée en raison de leur degré d'efficacité modeste et la fréquence de leurs effets indésirables (265)

Finalement, un antagoniste du récepteur CB1 des endocannabinoïdes, le rimonabant (Acomplia^{MD}, Sanofi-synthélabo inc.), est présentement à l'étude (phase 3) chez l'humain (170).

4.3.1 L'orlistat

L'orlistat est un inhibiteur de la lipase gastrointestinale bloquant l'hydrolyse des triglycérides, limitant ainsi leur absorption. En fait, l'orlistat inhibe environ 30 % de l'absorption des graisses alimentaires (266). Les effets secondaires les plus couramment associés à ce médicament sont les flatulences accompagnées de pertes huileuses, les selles huileuses et les ballonnements (265). De plus, par son effet sur l'absorption des graisses, l'orlistat réduit la disponibilité des vitamines liposolubles, d'où la recommandation d'une prise concomitante de multivitamines.

L'inhibition de la lipase gastrointestinale pourrait également affecter la sécrétion de CCK qui, tel que mentionné précédemment, favorise la satiété. En effet, la sécrétion de CCK, stimulée par l'hydrolyse des lipides, est réduite en présence de l'orlistat (267). Cette médication pourrait donc potentiellement créer une hyperphagie via la suppression de la sécrétion endogène de CCK, mais peu de données sont disponibles à cet effet.

Dans leur récente méta-analyse sur le traitement pharmacologique de l'obésité, Li et al. (265) ont établi que, comparé au placebo, l'orlistat entraînait une perte de poids

moyenne de -2,89 kg (-3,15 à -2,27 kg, IC de 95 %) après 12 mois de traitement. Padwal et al. (268), dans leur méta-analyse, ont pour leur part montré une perte de poids similaire à Li et al., soit -2,7 kg (-3,1 à -2,3 kg, IC 95 %) comparé au placebo et pour le même intervalle de temps.

Aussi, l'orlistat, indépendamment de la perte de poids qu'il induit, permettrait d'améliorer la tolérance au glucose et même de retarder la progression vers le diabète chez des individus obèses et intolérants au glucose (269). De plus, l'orlistat combiné à une modification de l'alimentation, permettrait de réduire l'incidence du diabète de type 2 sur 4 ans (diminution de 37 % par rapport au placebo) chez une population similaire (270).

4.3.2 Le rimonabant

Le rimonabant (SR141716A) est un bloqueur sélectif du récepteur cannabinoïde-1 (CB1) ayant une action à la fois centrale et périphérique. Il a d'abord été élaboré pour l'arrêt tabagique (267). L'efficacité du rimonabant (20 mg) durant 12 mois sur la perte de poids et les facteurs de risques cardiovasculaires et métaboliques a été démontrée par les études RIO-Europe (271) et RIO-Lipids (272) chez des patients en surpoids ou obèses et dyslipidémiques. L'efficacité de cette même dose combinée à un déficit énergétique de 2510 kJ (600 kcal) durant 2 ans a aussi été démontrée par l'étude RIO-North-America (273). Fait d'intérêt, la perte de poids induite par cet antagoniste du récepteur CB1 se prolonge durant au moins neuf mois avant d'atteindre un plateau, contrairement aux autres molécules actuellement sur le marché où le plateau est atteint plus rapidement (267).

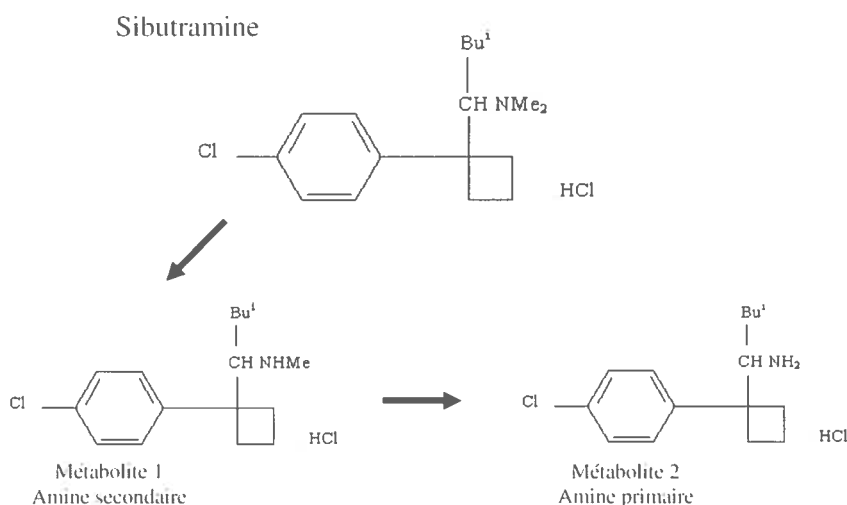
Malgré les résultats encourageant sur la perte de poids, plus d'études sont nécessaires avant la mise en marché du rimonabant et ce, étant donné les taux élevés d'abandon au cours des études et l'absence de données quant à sa sécurité à long terme (plus de 2 ans).

4.4 La sibutramine et le traitement de l'obésité

4.4.1 La pharmacologie de la sibutramine

La sibutramine fut d'abord formulée comme un antidépresseur, mais ne fut jamais utilisée à cette fin. Elle est un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (5-HT) et de la noradrénaline, deux neurotransmetteurs sécrétés par les neurones hypothalamiques (5). La sibutramine, dont la structure est présentée à la Figure 9, est une amine tertiaire et dépend de ses deux métabolites pharmacologiques actifs, l'un primaire (M2) et l'autre secondaire (M1). Ces métabolites sont issus de la déméthylation de la sibutramine lorsqu'elle est administrée chez l'humain ou l'animal (274-276).

Figure 9 : Structure de la sibutramine et de ses deux principaux métabolites actifs



Source : Adaptée de Stock, 1997 (274)

Ni la sibutramine ni ses métabolites actifs ne stimulent la sécrétion de neurotransmetteurs (5-HT et NA) et n'ont d'affinité pour leurs récepteurs respectifs (274;275). Les effets de la sibutramine *in vitro* sur les récepteurs de la dopamine ainsi que sur sa recapture seraient négligeables et ne sont donc pas considérés comme étant liés à son mode d'action (277;278).

De plus, la sibutramine et ses métabolites (M1 et M2) n'influenceraient pas l'activité de la monoamine oxydase, tant *in vitro* que *in vivo* (274;278). Ces métabolites seraient tout aussi efficaces, sinon plus, dans l'inhibition de la recapture de la NA et du 5-HT que leurs inhibiteurs pharmacologiques respectifs, la nisoxetine et la fluoxetine (277;278). Les concentrations maximales des deux métabolites de la sibutramine sont atteintes entre 2,5 et 3,6 heures suivant leur administration et leur demi-vie varie entre 14 et 19 heures (275). Ces deux dernières caractéristiques ne semblent pas être altérées par une administration répétée du médicament (275).

Aussi, Lechin et al. (279) ont tout récemment montré que la sibutramine (15 mg) stimule le système nerveux sympathique au niveau neuronal, mais non l'activité sympathique surrénale chez des individus sains. De plus, d'après ces mêmes auteurs, la sibutramine réduirait l'activité parasympathique, tel qu'illustré par la faible augmentation de la tension artérielle diastolique associée à la prise de cette médication.

Donc, la sibutramine réduit significativement les apports alimentaires chez l'animal et chez l'humain (7;12;280). Par contre, son effet réel sur la thermogénèse alimentaire chez l'humain reste à confirmer (11;14).

4.4.2 La sibutramine et les autres médicaments sérotoninergiques

Contrairement aux autres composés pharmacologiques à action centrale reconnus pour leur effet sur la perte de poids, la sibutramine et ses métabolites n'ont pas d'effet sur la sécrétion de sérotonine, de noradrénaline et de dopamine (5;275;278). En effet, ils n'accomplissent pas leur action en augmentant les fonctions catécholaminergiques ou sérotoninergiques (Tableau VIII, p.71). Donc, les risques de valvulopathie et d'hypertension pulmonaire associés à la prise concomitante de fenfluramine ou de dexfenfluramine (dexfenfluramine) avec la phentermine (qui ont mené à son retrait du marché en 1997) sont faibles (281). Pour ces mêmes raisons, les risques d'utilisation abusive et de neurotoxicité sont considérés comme négligeables (278).

Tableau VIII : Mécanismes d'action des médicaments à action centrale impliqués dans la perte de poids

Médicaments	Neurotransmetteurs dont la sécrétion est favorisée	Neurotransmetteurs dont la recapture est inhibée
Dexamphétamine	Noradrénaline et dopamine	-
Phentermine	Noradrénaline et dopamine	-
Fenfluramine	Sérotonine	-
Dexfenfluramine	Sérotonine	-
Fluoxétine	-	Sérotonine
Sibutramine	Augmentation de la dopamine au niveau des axones (279)	Sérotonine et noradrénaline

Source : *Adapté de Finer, 2002 (5)*

4.4.3 Les effets de la sibutramine

La sibutramine, comparée à un placebo, est reconnue pour entraîner une perte de poids plus importante (265;282) et même favoriser le maintien de cette perte de poids à long terme (283).

Le Tableau IX (p.72-73) résume les effets aigus et à court terme de la sibutramine sur la perte de poids et la dépense énergétique. Étant donné le sujet du présent mémoire, les articles mentionnés dans ce tableau seront traités plus en détail dans les sections subséquentes.

Tableau IX : Effets aigus et à court terme de la sibutramine sur le poids et la dépense énergétique

Description (références)	Effet sur le poids	Effet sur la dépense énergétique (DÉ)
<p>Seagle et al. 1998 (11)</p> <ul style="list-style-type: none"> 44 femmes obèses Perte de poids de 8 semaines + 4 semaines de maintien Restriction énergétique 5020 kJ (1200 kcal) die S 10 mg et 30 mg 	<ul style="list-style-type: none"> Perte de poids significative S vs P, aux semaines 8 (p<0,001) et 12 (p<0,05) Influence sur la perte de masse maigre et adipeuse Pas de différence significative entre S 10 mg et S 30 mg 	<p>Mesure de la DÉ 3 heures post prise médication</p> <ul style="list-style-type: none"> Pas d'effet aigu sur le MR Pas d'effet sur le MR entre la mesure de base et les semaines 8 et 12 et ce, malgré perte de poids significative sous S 10 et 30 mg
<p>Hansen et al. 1998 (10)</p> <ul style="list-style-type: none"> 12 hommes de poids normal Sans intervention nutritionnelle Repas test de 2100 kJ (500 kcal) S 30 mg 	<ul style="list-style-type: none"> Non évalué 	<p>Mesure de la DÉ durant 5,5 heures post prise médication</p> <ul style="list-style-type: none"> Après 5,5 heures, augmentation significative vs P de la DÉ à jeun (183 %, 0,20 kJ/min et après un repas (34 %, 0,15 kJ/min) (p<0,02) Lors des 3,5 dernières des 5,5 heures de mesures, augmentation significative vs P pour la DÉ à jeun (152 %, 0,22 kJ/min et après un repas (87 %, 0,26 kJ/min) (p<0,01) Augmentation moyenne de la DÉ avec ou sans repas : 0,15 kJ/min pour les 5,5 heures et 0,26 kJ/min pour les dernières 3,5 heures, ce qui correspond à une augmentation de 3 à 5 % du MR
<p>Barkeling et al. 2003 (8)</p> <ul style="list-style-type: none"> 36 obèses (9 H et 27 F) S 15 mg durant 14 jours en chassé croisé avec placebo et 2^e phase ouverte de 10 mois avec S 15 mg Petit déjeuner standard (1837 kJ) et dîner <i>ad libitum</i> (650 kJ/100 g). (4 heures post déjeuner) 	<ul style="list-style-type: none"> Diminution significative du poids entre S 15 mg et P après 14 jours (-0,8, ANOVA p <0,01) Diminution significative du poids S 15 mg et <i>baseline</i> (-10,9 kg, p<0,001), et tour de taille (-9,0 cm, p<0,0001) 	<ul style="list-style-type: none"> Non évalué
<p>Hirsch et al. 2000 (13)</p> <ul style="list-style-type: none"> 22 hommes (22 à 38 ans), poids normal et jamais obèses S 15 mg vs phentermine vs P 	<ul style="list-style-type: none"> Gardé constant via design du protocole 	<ul style="list-style-type: none"> Augmentation non significative du MR avec la sibutramine 15 mg (p<0,54)

Description (références)

Starling et al. 2001 (15)

- 15 femmes afro-américaines
- IMC 21,9 à 43,3 kg/m²
- S, 30 mg

Rolls et al. 1998 (7)

- 12 femmes obèses
- IMC 30,5 à 41,9 kg/m²
- Pas en période de perte de poids
- P, S 10 et S 30 durant 14 jours avec période d'épuration de 14 jours

Hansen et al. 1999 (12)

- 32 obèses (7 H et 25 F)
- IMC moyen 33,9±0,5 kg/m²
- Poids stable (au moins 3 mois)
- S 15 mg durant 8 semaines, sans restriction calorique
- Évaluation DÉ en chambre calorimétrique

Persky et al. 2004 (284)

- 9 (5 H et 4 F; 30,5 ans)
- Surpoids, IMC 25,4 et 25,6 kg/m²
- S 10 mg

Walsh et al. 1999 (14)

- 19 femmes obèses
- IMC ~34 kg/m²
- S 15 mg durant 12 semaines + déficit énergétique de 2510 kJ (600 kcal)

Effet sur le poids

- Non évalué

Perte de poids significative vs P :

- S 10 et 30 mg (Jour 7, p<0,015 et Jour 14 p<0,001)
- Jour 7 : S 10 mg, -0,7 kg et S 30 mg, -0,6 kg
- Jour 14 : S 10 mg, -0,8 kg et S 30 mg, -1,2 kg

- Perte de poids significative vs P (-2,4 kg vs +0,3 kg, p<0,001), et liée à une perte significative de masse maigre (p<0,001) et de masse adipeuse (p<0,001)

- Non évalué

- Absence de réduction significative du poids (-8,1±3,8 kg vs -5,1±4,4 kg, p=0,13)
- Réduction significative de la masse adipeuse (-14,2±7,8 kg vs -6,5±7,8 kg, p=0,04)

Effet sur la dépense énergétique (DÉ)

Mesure de la DÉ 2,5 heures suite à prise de médication

- Pas d'effet de S vs P sur le MR, le RER*, la DÉ postexercice

*RER = *Respiratory exchange ratio*

- Non évalué

- Absence de différence significative quant à la DÉ sous S comparé au P, malgré la réduction plus importante du poids et de la masse maigre notée avec S.

- Différence significative de la DÉ avec S vs P (p=0,011) si ajustée pour la perte de poids totale, mais non pour la variation de la masse adipeuse ou maigre. Les auteurs font état des limites possibles de leurs mesures pour expliquer l'absence de résultats significatifs.

- Augmentation significative de 40 kJ/h (9,8 kcal/h) du MR vs placebo (p<0,001). Donc, S 10 mg induirait une augmentation de la DÉ quotidienne de l'ordre de 1050 kJ (250 kcal).

- Absence de réduction significative du MR.
- Tendence, non significative, d'augmentation du MR lorsque ce dernier est exprimé en fonction du poids (p=0,31) ou de la masse maigre (p=0,11)

4.4.3.1 Effets de la sibutramine sur le poids

L'effet de la sibutramine (5 mg ou plus par jour) sur la perte pondérale chez les patients obèses est dépendante de la dose et significativement plus importante qu'un placebo (285;286).

Dans leur revue systématique portant sur l'efficacité et la sécurité de la sibutramine (10 à 20 mg) chez les adultes obèses, Arterburn et al. (282) concluent que ce médicament entraîne une perte de poids significative comparé à un placebo. En effet, la différence de perte de poids moyenne pour les études d'une durée de 12 et 52 semaines était de -2,78 kg (sibutramine – placebo, intervalle de confiance (IC) de 95 %, -2,26 à -3,29 kg) et de -4,45 kg (IC de 95 %, -3,62 à -5,29 kg) respectivement. De plus, les individus sous sibutramine présentaient de 20 à 30 % plus de chance de perdre au moins 5 % de leur poids initial, comparés à ceux sous placebo (282).

Fait important, la majorité des études incluses dans cette revue systématique comprenaient une intervention nutritionnelle impliquant un déficit énergétique. Aussi, l'hétérogénéité des résultats des études d'une durée de 16 à 24 semaines, ne permettait pas de statuer avec certitude sur l'effet réel de la médication sur la perte de poids durant cet intervalle de temps.

Des résultats similaires quant à la perte de poids ont été montrés par des méta-analyses sur le traitement pharmacologique à long terme de l'obésité, tel qu'illustré par le Tableau X.

Tableau X : Effets de la sibutramine sur le poids

Méta-analyses (références)	Perte de poids moyenne comparée au placebo (IC 95 %)	Durée
Li et al., 2005 (265)*	-4,45 kg (-3,62 à -5,29 kg)	44 à 54 semaines
Padwal et al., 2003 (268)	-4,3 kg (-3,6 à - 4,9 kg)	52 semaines

*Note : cette méta-analyse reprenait intégralement les résultats de Arterburn et al. (282)

Aussi, une étude récente (287) confirme que la perte de poids associée à la sibutramine est potentialisée lorsqu'elle est combinée à la modification des habitudes de vie (5). En effet, Wadden et al. (287) ont mis en évidence que l'ajout d'une intervention de groupe (30 sessions), traitant de la modification des habitudes de vie à la prise de 15 mg de sibutramine par jour, entraînait une perte de poids moyenne plus importante après un an (-12,1 kg vs -5,0 kg lorsque la sibutramine est utilisée seule, $p < 0,001$). Il est à noter que tous les participants de l'étude devaient se soumettre à une prescription nutritionnelle limitant leurs apports quotidiens entre 5020 et 6276 kJ (1200 et 1500 kcal).

Finalement, on reconnaît que la prise intermittente de sibutramine (15 mg) entraîne une perte de poids similaire à sa prise continue (288). En fait, la faible prise de poids inhérente à l'arrêt de la médication est aussitôt corrigée par la reprise du traitement.

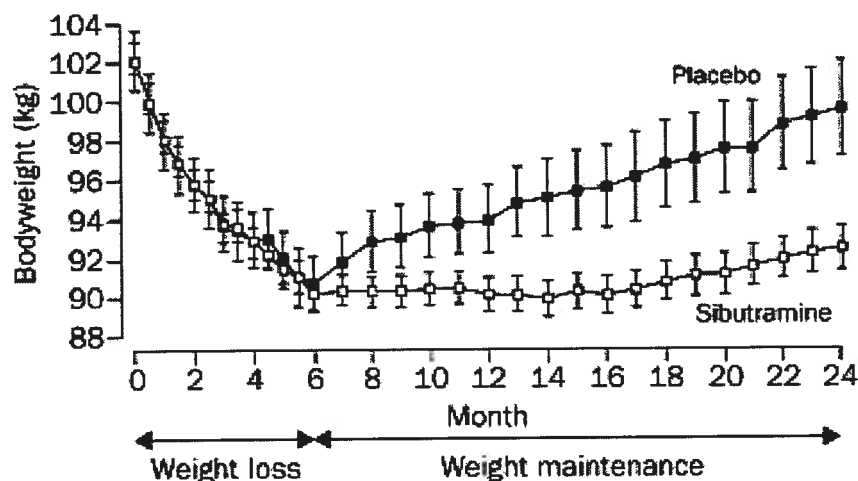
4.4.3.1.1 *Effets de la sibutramine sur le maintien de la perte de poids*

L'efficacité de la sibutramine quant au maintien de la perte de poids a d'abord été évaluée lorsque combinée à une alimentation de très faible teneur énergétique (289), puis par l'étude STORM (283). Cette dernière étude européenne multicentrique (605 patients obèses) était d'une durée totale de 24 mois. En fait, elle comprenait une première phase ouverte, d'une durée de 6 mois, où tous les patients recevaient de la sibutramine (10 mg par jour) en plus d'un programme d'intervention quant aux habitudes de vie. Par la suite, les participants ayant perdu au moins 5 % de leur poids initial étaient randomisés (modification des habitudes de vie et placebo ou sibutramine 10 mg) pour une seconde phase, d'une durée de 18 mois, visant le maintien du poids.

Malgré un taux élevé d'abandon (~50 %), les auteurs ont montré, en utilisant des analyses de type « *intention-to-treat* », que 43 % des participants sous sibutramine avaient maintenu, au 24^e mois, 80 % de la perte de poids obtenue au cours de la première phase, comparé à 16 % des participants sous placebo ($p < 0,001$). Par rapport au

poids initial, les participants sous sibutramine avaient perdu significativement plus de poids que ceux sous placebo (-10,2 kg vs -4,7 kg, $p < 0,001$) au 24^e mois (Figure 10).

Figure 10 : Perte de poids moyenne durant les phases de perte et de maintien du poids au cours de l'étude STORM



Source : Reproduite à partir du journal *The Lancet*, vol. 356, James WP et al. Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomized trial. STORM Study Group. Sibutramine Trial of Obesity Reduction and Maintenance, 2119-2125. Copyright © 2000, avec la permission de Elsevier. Tous droits réservés. (283)

Aussi, cette étude a démontré que la perte de poids induite par la sibutramine survenait habituellement au cours des six premiers mois du traitement (Figure 10) et pourrait donc être considérée comme étant un élément prédictif de la perte de poids à plus long terme (283).

De plus, les auteurs font état de bénéfices additionnels à la perte de poids seule sur les concentrations de HDL cholestérol, de VLDL cholestérol et de triglycérides plasmatiques. L'intérêt réel de ces bénéfices par rapport aux risques cardiovasculaires des personnes obèses fut par contre contesté (290).

En effet, il importe de mentionner que la perte de poids induite par la sibutramine est associée à la fois à des modifications positives et négatives des facteurs de risques

cardiovasculaires et métaboliques. C'est le cas de l'augmentation potentielle de la tension artérielle et du rythme cardiaque, tel que soulevé par Arterburn et al. (282).

4.4.3.2 Effets de la sibutramine sur la dépense énergétique

La sibutramine stimule la thermogénèse chez le rat en augmentant, de manière soutenue (plus de 6 heures), la dépense énergétique via l'augmentation de la consommation d'oxygène (6;274;278). Cette augmentation de la thermogénèse serait liée à l'activation de la thermogénèse du tissu adipeux brun par le système nerveux sympathique (274;278) et serait régulée par des récepteurs β_3 -adrénergiques (6).

Chez l'humain, les résultats d'études sur les effets aigus et chroniques de la sibutramine présentent certaines inconsistances quant aux effets potentiels de cette dernière sur la dépense énergétique mesurée à l'aide de la calorimétrie indirecte (Tableau IX, p.72-73).

D'abord, Seagle et al. (11) ont évalué l'effet de la prise de sibutramine (10 ou 30 mg ou un placebo) combinée à une alimentation réduite en énergie (5020 kJ ou 1200 kcal), chez 44 femmes obèses durant 8 semaines. L'effet chronique de la sibutramine sur le MR a été mesuré au premier et au dernier jour de l'étude. L'effet aigu a quant à lui été mesuré trois heures suivant la première prise de la médication ou du placebo. Bien que la sibutramine ait induit une perte de poids significative (~7,5 kg) par rapport au placebo (~3,0 kg, $p < 0,001$), il n'y avait pas de différence significative entre les deux doses de médication.

Étonnamment, aucune différence significative quant à l'effet aigu de la sibutramine sur le métabolisme de repos (MR) ne fut notée pour chacun des groupes et ce, même après ajustement pour la masse maigre. La réduction attendue du MR suite à la perte de poids, après 8 semaines de traitement, fut significativement plus importante pour les groupes sous sibutramine comparés au placebo, mais, encore une fois, cette différence perdait toute significativité lorsque le MR était ajusté pour la masse maigre.

Tel que soulevé par Danforth (280), Seagle et al. (11) ont peut-être raté l'effet aigu de la sibutramine en mesurant le MR seulement trois heures après la prise de cette dernière. En effet, le pic d'efficacité ou la concentration plasmatique maximale des métabolites actifs (M1 et M2) de la sibutramine sont réputés pour être atteints au moins 3 à 3,5 heures suivant la prise orale de la médication (274;275).

Hansen et al. (10), ont pris en considération cet effet pharmacocinétique de la sibutramine dans l'élaboration de leur protocole. En effet, ils ont évalué l'effet aigu d'une dose unique de sibutramine (30 mg) comparé à un placebo chez 11 jeunes hommes de poids normal. La dépense énergétique s'est alors avérée significativement ($p < 0,02$) plus élevée sous sibutramine que sous placebo, à la fois à jeun (MR) et en postprandial (ETA) au cours des 5,5 heures du protocole. Cette même augmentation significative ($p < 0,01$) fut perçue lorsqu'on ne considérait que les 3,5 dernières heures du protocole.

Fait intéressant, tout comme Seagle et al. (11), Hansen et al. (10) n'ont noté aucun effet significatif de la sibutramine sur la dépense énergétique durant les trois premières heures du protocole. De plus, suite à cette étude, Hansen et al. (10), soulèvent l'implication du système nerveux sympathique dans l'augmentation de la dépense énergétique liée à la sibutramine. En effet, d'après ces derniers, l'augmentation de la thermogenèse pourrait expliquer au moins 25 % de l'augmentation du rythme cardiaque notée dans cette étude.

Ces mêmes auteurs (12) ont aussi évalué l'effet chronique de la sibutramine (sans intervention nutritionnelle) durant 8 semaines chez 32 individus obèses recevant quotidiennement 15 mg de sibutramine ou un placebo. L'impact de la médication sur la dépense énergétique de 24 heures était mesuré au premier et au dernier jour de l'étude.

La sibutramine a induit une perte de poids significative (-2,4 kg) par rapport au placebo (-0,3 kg, $p < 0,001$). Malgré une perte significative de masses maigre ($p < 0,001$) et adipeuse ($p < 0,001$), la réduction de la dépense énergétique totale des sujets sous sibutramine ne fut pas significativement différente de celle des sujets sous placebo. De plus, en corrigeant la dépense énergétique totale pour la perte de poids, on remarque que

la réduction de cette dernière est significativement ($p < 0,02$) moins importante dans le groupe sibutramine comparé au placebo. Les auteurs suggèrent donc que la sibutramine, prise de manière chronique, permettrait de contrer la réduction de la dépense énergétique habituellement attribuable à la perte de poids (12).

Walsh et al. (14) ont évalué l'effet chronique (12 semaines) de la sibutramine (15 mg par jour) contre un placebo, sur le MR et la thermogénèse induite par l'adrénaline chez 19 femmes obèses. Les participantes étaient invitées à consommer une alimentation hypocalorique (2510 kJ ou 600 kcal de moins que leurs besoins estimés) et comprenant 30 % de l'énergie sous forme de lipides alimentaires.

Aucune différence significative ne fut notée dans les concentrations plasmatiques d'adrénaline ou de noradrénaline entre les sujets sous sibutramine ou sous placebo. Bien que les sujets sous sibutramine aient perdu plus de poids que ceux sous placebo, seule la perte de masse adipeuse s'est avérée statistiquement significative ($p = 0,04$).

Ces auteurs ont démontré, chez les participantes sous sibutramine, une corrélation inverse entre la variation du MR exprimée en proportion de la masse maigre et la variation de la masse maigre elle-même. Donc, l'habituelle corrélation positive entre la perte de poids et la réduction du MR de repos serait contrée par sibutramine. Par contre, le nombre de sujets limitait la significativité de cette découverte ($p = 0,09$). Les auteurs soulèvent donc la possibilité d'un effet de la sibutramine sur le maintien à long terme de la perte de poids, plutôt que sur une perte de poids rapide ou aiguë.

Finalement, Persky et al. (284) ont récemment montré que l'administration aiguë de 10 mg de sibutramine chez des individus en surpoids pouvait induire une augmentation significative ($p < 0,001$) du MR de l'ordre de 40 kJ/h (9,8 kcal/h). Une telle variation du MR pourrait induire une augmentation de la DÉ quotidienne jusqu'à 1050 kJ (250 kcal).

Plus d'études sont donc nécessaires pour établir l'effet réel de la sibutramine sur la dépense énergétique (MR et ETA) chez l'humain. De plus, ces futurs protocoles

devront être conçus afin de permettre l'évaluation de variation de la dépense énergétique de l'ordre de 2 à 4 % (15). Les études mentionnées précédemment permettent par contre de mettre en évidence l'importance du choix des sujets (sexe et IMC) (280), du temps de mesure (15;274;280) et de la composition des repas d'épreuve (14) dans l'élaboration des protocoles visant l'évaluation de la variation de la dépense énergétique induite par la sibutramine.

4.4.3.3 Effets de la sibutramine sur les apports alimentaires

Chez l'animal, tant maigre qu'obèse, la réduction des apports alimentaires associés à la sibutramine résulte d'une potentialisation de la satiété (274). Cette potentialisation découlerait d'une précipitation du processus physiologique normal de satiété (274).

Chez l'humain l'effet de la sibutramine sur les apports alimentaires résulterait d'une interaction synergique entre les fonctions noradrénergiques et sérotoninergiques du système nerveux central. Cet effet fut démontré, chez le rat, par une inhibition partielle de la réduction des apports alimentaires lorsque la sibutramine est combinée à des antagonistes noradrénergiques tel que le métoprolol, un bêtabloqueur (291;292).

On reconnaît que la sibutramine induit une variation des apports énergétiques totaux, de l'appétit ou de la perception de la satiété chez les hommes de poids normal (9;10) et chez les individus obèses (7;8;11;12). Par souci de clarté et de concision, les résultats des études portant sur l'effet de la sibutramine sur les apports en énergie et en macronutriments et sur l'évaluation de l'appétit ou de la satiété sont présentés aux Tableaux XI et XII (p. 81 à 84).

Tableau XI : L'effet de la sibutramine sur les apports en énergie et macronutriments

Description (références)	Effet sur les apports énergétiques	Effet sur les apports en macronutriments
Seagle et al. 1998 (11) <ul style="list-style-type: none"> ▪ 44 femmes obèses ▪ Perte de poids de 8 semaines + 4 semaines de maintien ▪ Restriction énergétique 502 KJ (1200 kcal) par jour ▪ S 10 mg et 30 mg 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Non évalué 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pas d'effet significatif de S (10 ou 30 mg) vs P sur : faim ou satiété en soirée, besoin urgent d'aliments au goût sucré ou salé, ni d'aliments glucidiques ou de collations sources de glucides.
Rolls et al. 1998 (7) <ul style="list-style-type: none"> ▪ 12 femmes obèses ▪ IMC 30,5 à 41,9 kg/m² ▪ Pas en période de perte de poids ▪ P, S 10 et S 30 durant 14 jours avec période d'épuration de 14 jours 	<p>Diminution significative des apports énergétiques totaux :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Jour 7</u> S 30 mg vs P: 23 % p<0,05) et différence significative avec S 10 mg (p<0,007). ▪ <u>Jour 14</u> S10 mg vs P 19 % (p<0,05) S 30 mg 26 % (p<0,05) 	<p>Pourcentage de macronutriments La proportion des nutriments consommés quotidiennement est affectée par la sibutramine (au Jour 7)</p> <p>Glucides : Augmentation significative de la proportion de glucides avec S 30 mg au jour 7 vs S 10 mg ou P (p<0,041)</p> <p>Lipides : diminution significative de la proportion de lipides avec S 30 mg vs P ou S 10 mg au jour 7 (p<0,049)</p> <p>Protéines : pas de différence significative avec S 10 ou 30 mg <i>Pas différence significative quant à la proportion des macronutriments par repas aux jours 7 ou 14</i></p> <p>Apports en grammes de nutriments Glucides : Pas de variation significative quant aux apports totaux, seule une diminution significative du nombre de grammes de glucides consommés au souper avec S 30 aux jours 7 (p<0,026) et 14 (p<0,034)</p> <p>Lipides : réduction significative des apports totaux comparés au placebo avec S 30 mg au Jour 7 (p<0,011) et avec S 10 et S 30 mg au Jour 14 (p<0,022). Aussi, diminution significative des apports au dîner au Jour 14 avec S 10 et S 30 mg (p<0,049) et aussi avec S 30 mg au souper (p<0,022)</p> <p>Protéines : Diminution significative des apports totaux avec S 30 mg au Jour 7 (p<0,004) et avec S 10 et S 30 mg au Jour 14 (p<0,001). Aussi, diminution significative des apports au dîner avec S 30 au Jour 7 (p<0,033) et avec S 10 et S 30 mg au Jour 14 (p<0,012). Réduction significative avec S 10 et S 30 mg au souper au Jour 7 (p<0,002) et avec S 30 mg au Jour 14 (p<0,009)</p>

Description (références)

Effet sur les apports énergétiques

Diminution significative des apports **énergétiques totaux**, (~12 %) vs P (p<0,001) et liée à une diminution significative des apports énergétiques au dîner (p<0,05) et au souper (p=0,05)

Chapelot et al. 2000 (9)

- 2-4 hommes de poids normal
- IMC 18-25 kg/m²
- Poids stable depuis au moins 3 mois
- S 15 mg vs P en chassé-croisé avec période d'épuration de 7 jours

Apports totaux = repas au laboratoire et à l'extérieur (journal alimentaire)

Note : diminution similaire, mais non significative si seuls les apports post-laboratoires sont considérés.

Effet sur les apports en macronutriments

Au laboratoire

- Diminution significative des apports énergétiques au cours de la journée, en protéines (p<0,001), lipides (p=0,01) et glucides (p=0,001),
- Au cours du dîner, réduction significative seulement pour protéines et lipides au dîner.
- Pas de modification du pourcentage d'énergie provenant des macronutriments par S 15 mg, malgré une réduction significative des apports énergétiques totaux.
- Réduction significative de l'apport en glucides notée si on excluait les items du dessert au moment du souper
- Pas de modification significative du pourcentage des macronutriments par S 15 mg au cours des **3 repas**, ni au niveau des **apports totaux**

Les auteurs concluent à un impact spécifique de S sur l'apport en glucides au moment du souper si on considère le repas en entier (incluant le dessert)

- Effet de S sur rassasiement plutôt que satiété étant donné son effet sur la première partie du repas vs la deuxième.

La réduction des apports liés à la sibutramine n'a pas induit de variation dans le choix des macronutriments comme substrats.

* Le système VIKTOR évalue simultanément le poids d'aliments consommés ainsi que leur rythme de consommation (8).

Tableau XII : L'effet de la sibutramine sur la faim, la satiété et le nombre d'items consommés.

Description (références)	Effet sur l'évaluation de l'appétit, de la faim ou de la satiété	Effet sur le nombre d'items ou le poids des aliments consommés
Seagle et al. 1998 (11)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 44 femmes obèses ▪ Perte de poids de 8 semaines + 4 semaines de maintien ▪ Restriction énergétique 502 KJ (1200 kcal) par jour ▪ S 10 mg et 30 mg 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Non évalué
Hansen et al. 1998 (10)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pas d'effet significatif de S sur l'évaluation de la faim ($p=0,07$) à l'aide de VAS ▪ Augmentation significative de l'évaluation de la satiété avec S vs P ($p<0,05$) soit après un repas : 2,3 vs -2,44 ou à jeun, -2,4 vs -9,6 ($p<0,01$) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Non évalué
Barkeling et al. 2003 (8)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 36 obèses (9 H et 27 F) ▪ S 15 mg durant 14 jours en chassé croisé avec placebo ▪ 2^e phase ouverte de 10 mois avec S 15 mg ▪ Petit déjeuner standard (1837 KJ) et dîner <i>ad libitum</i> (650 KJ/100 g), servi 4 heures post début du petit déjeuner. 	<p>Évaluation de : consommation (g), durée et rythme</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Diminution significative de 16 % de la consommation avec sibutramine vs P ($p<0,0001$) après 14 jours de prise de médication et réduction de 27 % ($p<0,01$) après 10 mois de traitement. ▪ Réduction des apports serait liée à la réduction significative ($p<0,001$) de la durée de consommation.
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Utilisation du système VIKTOR[®] 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pas de différence significative de S vs P au cours des journées complètes de test pour l'évaluation subjective des sensations de faim, de plénitude, de nausée, de soif et de consommation prospective. ▪ Par contre, lorsque l'on prend en considération seulement les évaluations pré-repas, on remarque une réduction significative de S 30 mg vs P de la faim ($p<0,02$) et de la consommation prospective ($p<0,038$) au jour 14. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diminution significative des apports sous sibutramine comparé au placebo, en grammes et en proportion d'énergie et au niveau de la densité énergétique ▪ Aux jours 7 et 14, diminution significative de ($p<0,05$) de S 10 et S 30 mg vs placebo pour les apports (kJ) en aliments de faible densité énergétique ▪ Au jour 14 diminution significative ($p<0,05$) des apports en aliments de haute densité énergétique avec S 30 mg vs P.
Rolls et al. 1998 (7)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 12 femmes obèses ▪ IMC 30,5 à 41,9 kg/m² ▪ Pas en période de perte de poids ▪ P, S 10 et S 30 durant 14 jours avec période d'épuration de 14 jours 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diminution significative des apports sous sibutramine comparé au placebo, en grammes et en proportion d'énergie et au niveau de la densité énergétique ▪ Aux jours 7 et 14, diminution significative de ($p<0,05$) de S 10 et S 30 mg vs placebo pour les apports (kJ) en aliments de faible densité énergétique ▪ Au jour 14 diminution significative ($p<0,05$) des apports en aliments de haute densité énergétique avec S 30 mg vs P.

Description (références)

Chapelot et al. 2000 (9)

- 24 hommes de poids normal
- IMC 18-25 kg/m²
- Poids stable depuis au moins 3 mois
- S 15 mg vs P en chassé-croisé avec période d'épuration de 7 jours

Effet sur l'évaluation de l'appétit, de la faim ou de la satiété

- La faim précède le petit déjeuner et la plénitude gastrique, pas de différence significative.
- Réduction significative de la faim 240 minutes suivant la prise de S 15 mg vs P (p<0,05), tendance similaire pour la plénitude gastrique mais non significative (p=0,12).
- Pas de différence significative à d'autres moments.

Effet sur le nombre d'items ou le poids des aliments consommés

- Diminution significative du nombre total de grammes d'aliments (p=0,001), et diminution était aussi significative au dîner (p<0,01) et au souper (p<0,05)
- Diminution significative, au cours de la journée, du nombre d'items consommés (1,6; soit ~ 10%) (p<0,01), effet plus prononcé au dîner (p<0,05) qu'au souper (p=0,01)
- Pas de variation significative de la densité énergétique

Donc la sibutramine aurait un effet plus prononcé au moment du dîner, soit environ 4 heures suivant sa prise

Si évalué avec ANOVA

- Diminution significative, comparé au placebo, de l'évaluation de la faim (15,6±2,5 vs 24,4±2,2, p<0,02) et la consommation anticipée (18,3±3,3 vs 29,8±2,9, p<0,02). Pas de différence significative quant à l'évaluation de la satiété ou du rassasiement

Hansen et al. 1999 (12)

- 32 obèses (7 hommes et 25 femmes)
- IMC moyen 33,9±0,5 kg/m²
- Poids stable depuis au moins 3 mois
- S 15 mg durant 8 semaines
- Évaluation en chambre calorimétrique
- Pas de restriction calorique

Si évalué avec analyse de covariance avec les valeurs à jeun.

- Diminution significative de la faim et la consommation anticipée aux jours 1, 56 et 57
- Augmentation de la satiété par rapport au placebo aux jours 1 et 56 (p<0,05)

Diminution de l'évaluation de la faim et de la consommation anticipée induite par la sibutramine, en plus d'une augmentation de l'évaluation de la satiété.

* Le système VIKTOR évalue simultanément le poids d'aliments consommés ainsi que leur rythme de consommation (8).

À la lumière de ces études, il semble que la sibutramine réduise significativement l'appétit (la motivation à manger) et les apports alimentaires chez l'humain.

En fait, les individus sous sibutramine consommeraient moins d'aliments (nombre d'items ou de grammes) (7-9). En plus, ils consommeraient moins de calories au cours de la journée et au moment des repas (7-9), l'effet le plus marqué étant souvent noté au moment du dîner, coïncidant ainsi avec le pic d'action des métabolites de la sibutramine (274;280).

Par contre, l'effet de la sibutramine quant aux proportions de macronutriments consommés n'est pas clairement établi. Chapelot et al. (9) soulèvent la possibilité que la sibutramine ait un effet spécifique sur la consommation de glucides au moment du souper et que cette spécificité serait liée à l'effet sérotoninergique de cette médication.

En ce qui a trait à l'appétit, il semble que sa réduction soit surtout reliée à une potentialisation de la satiété à court terme (rassasiement). Aussi, plusieurs études montrent des effets de la sibutramine sur l'appétit avant le repas (Tableau XII, p.83-84). Par contre, les différentes méthodologies utilisées (types d'échelles) afin d'évaluer l'appétit, la faim et la plénitude, ainsi que les différentes terminologies utilisées par les auteurs pour les définir (30), rendent difficile l'explication du mécanisme sous-jacent.

Aussi, peu de données sont disponibles en ce qui a trait à l'effet de la sibutramine sur la structure alimentaire. En effet, seuls Barkeling et al. (8), étant donné l'utilisation du système VIKTOR, ont pu soulever la possibilité que la réduction à long terme du nombre d'aliments ingurgités soit liée à une réduction du temps total de consommation puisque le rythme de consommation est resté le même). Le système VICKTOR permet de mesurer le poids des aliments consommés ainsi que leur rythme de consommation et ce, à l'insu des participants (8). Il est à noter que dans cette étude, le repas servi n'était pas un repas de type buffet, mais un repas traditionnel servi *ad libitum*.

Plusieurs mécanismes d'action ont été proposés pour expliquer la réduction des apports et de l'appétit liée à la sibutramine. Par exemple, Chapelot et al. (9) ont soulevé

la possibilité d'un ralentissement de la vidange gastrique ou d'une réduction de l'utilisation des acides gras libres, prolongeant ainsi la satiété. Rolls et al. (7), quant à eux, suggèrent que la sibutramine agirait au niveau de la modulation des signaux périphériques de satiété (autres que les signaux gastrointestinaux) ou de l'implication du système nerveux central via la sérotonine dans la modification des choix alimentaires.

Bien que l'on reconnaisse les effets de la sibutramine sur la réduction des apports, le débat quant à son mécanisme d'action subsiste toujours.

4.4.3.4 Effets secondaires associés à la prise de sibutramine

La majorité des effets secondaires associés à la sibutramine sont compatibles avec la pharmacologie de cette molécule (285). En plus d'une augmentation potentielle de la tension artérielle (TA) et de la fréquence cardiaque (FC), la présence d'insomnie, de nausée, de sécheresse buccale et de constipation seraient les effets les plus fréquemment mentionnés (7 à 20 %) par les patients sous traitement avec la sibutramine (293).

Étant donné les risques cardiovasculaires associés à une augmentation de la tension artérielle ou de la fréquence cardiaque, l'effet de la sibutramine sur ces paramètres sera traité plus en détail dans les sections suivantes.

4.4.3.4.1 Effets de la sibutramine sur la tension artérielle

Dans leur méta-analyse de 21 essais comparatifs avec placebo sur l'effet de la sibutramine sur la perte de poids et la tension artérielle, Kim et al. (294) ont montré que la sibutramine induit une augmentation significative, quoique légère, de la tension artérielle. En effet, ils ont montré une augmentation nette de la tension artérielle de 1,6 mm de Hg pour la composante systolique et de 1,8 mm de Hg pour la composante diastolique. Aussi, l'augmentation de la tension artérielle, tant systolique que diastolique, semblait plus importante lorsque le poids initial des participants était de 92

kg et plus, et la composante systolique était augmentée de manière plus importante chez les participants de plus de 44 ans (294).

Dans leurs méta-analyses respectives sur le traitement pharmacologique de l'obésité, Li et al. (265) et Padwal et al. (293) ont évalué la modification de la tension artérielle, exprimée en fonction de la différence moyenne comparée au placebo (Tableau XIII).

Tableau XIII : L'effet chronique de la sibutramine sur la tension artérielle

Références	Durée du traitement et tension artérielle	
Li et al., 2005 (265)	16 à 24 semaines	44 à 54 semaines
<i>Systolique (mm de Hg)</i>	-1,6 à 5,6	4,6
<i>Diastolique (mm de Hg)</i>	-0,8 à 1,7	2,8
Padwal et al., 2004 (293)	≥ 52 semaines	
<i>Systolique (mm de Hg)</i>	-	1,9 (0,2 à 3,6 - IC 95 %, hétérogénéité p=0,06)
<i>Diastolique (mm de Hg)</i>	-	1 à 4 , données trop hétérogènes pour être groupées

Hansen et al. (12) ont, quant à eux, montré une augmentation significative ($p < 0,05$) de la tension artérielle diastolique sous sibutramine 15 mg durant 8 semaines ($74,3 \pm 3,1$ vs $81,4 \pm 2,5$ mm de Hg, $p < 0,01$) vs placebo ($72,2 \pm 2,7$ vs $73,0 \pm 2,2$ mm de Hg, NS) chez des individus obèses.

Récemment, Lechin et al. (279), ont montré que chez des individus sains, l'augmentation modérée de la tension artérielle diastolique (TAD) induite par la prise aiguë de 15 mg de sibutramine serait due à la potentialisation de l'effet de noradrénaline au niveau du SNC. Cette dernière serait donc responsable de la relâche périphérique du SNS neuronal, excluant ainsi la participation du SNS adrénergique.

Donc, la sibutramine induirait une augmentation de la tension artérielle pouvant être corrigée par la perte de poids, mais également par son action paradoxale sur le système nerveux, au niveau central et périphérique.

En effet, la sibutramine augmenterait la tension artérielle au niveau périphérique par son effet sur le taux de renouvellement de la noradrénaline, mais la réduirait au niveau central en diminuant le flux sympathique via les récepteurs α_2 -adrénergiques (295). En fait, l'action inhibitrice de la sibutramine au niveau central est semblable à celle de la clonidine (296). La clonidine est un agoniste α -adrénergique prescrit pour le contrôle de la tension artérielle et qui a pour effet de réduire le flux sympathique au niveau du SNC, en plus de réduire la résistance au niveau périphérique. Elle induit ainsi une réduction de la tension vasculaire rénale, de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle (297). Ces données supportent donc l'hypothèse selon laquelle la sibutramine agit sur le système nerveux sympathique.

De plus, Jordan et al. (296), suite à leurs études chez des patients obèses normatendus et hypertendus, soulèvent la possibilité que l'utilisation chronique de la sibutramine et la perte de poids qu'elle induit pourraient contrecarrer l'effet hypertenseur de cette dernière. Aussi, tout comme l'avaient fait Birkenfeld et al. (295), ils soulèvent la possibilité que les individus obèses, étant donné leur activité sympathique plus importante même au repos (298), réagissent mieux que les individus jeunes et minces à l'effet inhibiteur de la sibutramine sur le système nerveux sympathique.

Étant donné les faibles augmentations de la tension artérielle notées au Tableau XIII (p.87), l'utilisation de la sibutramine chez des individus normatendus et hypertendus et contrôlés (296;299-301) fut jugée efficace et sécuritaire (293). Finalement, Bray (302) propose l'utilisation intermittente de la sibutramine ainsi qu'une prescription ciblée de cette dernière aux patients chez qui elle n'induit qu'une faible augmentation de la TA et ce, afin de maximiser la sécurité de son utilisation.

4.4.3.4.2 Effets de la sibutramine sur la fréquence cardiaque

L'augmentation de la fréquence cardiaque associée à la prise aiguë et chronique de la sibutramine est considérée comme un effet secondaire de cette médication. En

effet, une telle augmentation fut notée par plusieurs auteurs, tel qu'illustré par le Tableau XIV.

Tableau XIV : L'effet de la prise aiguë ou chronique de la sibutramine sur la fréquence cardiaque

Études (références)	Dosage	Durée et participants	Effet sur la FC (vs placebo) battements/min
Starling et al. (15)	30 mg	Aiguë, femmes afro-américaines (poids normal et obèses)	158 ±14 vs 150±2 (p=0,01)
Hansen et al. (12)	15 mg	8 semaines, obèses	7,1±2,1 vs -1,7±1,2 (p<0,001)*
Walsh et al. (14)	15 mg	12 semaines	+3,1±8,6 % vs -5,4±7,2 % (p=0,035)
Arterburn et al. (282)	10 et 15 mg	Méta-analyse <i>Résultats hétérogènes</i> ▪ 8 à 12 semaines ▪ 16 à 24 semaines ▪ 44 à 54 semaines	Effet moyen de +3,76 (IC 95 %; +2,70 à +4,82) ▪ +1,3 ▪ + 0,75 à 5,9 ▪ + 5,9
Padwal et al. (293)		Revue systématique <i>Résultats hétérogènes</i> 52 semaines prise chronique	+ 4 à +6 (P<0,05)

*Ces variations de la fréquence cardiaque étaient corrélées avec les modifications de la dépense énergétique de 24 heures (p<0,005).

Birkenfeld et al. (295) suggèrent que l'effet de la sibutramine sur la FC serait dû à son action sur le taux de renouvellement périphérique de la noradrénaline, augmentant ainsi l'exposition et, peut-être, la sensibilité des récepteurs périphériques à cette dernière. Cela expliquerait l'augmentation substantielle de la FC en position debout comparée à la position couchée (295). Ces effets ont été démontrés par l'absence de modification de la FC lorsque l'on combine la sibutramine à un β -bloqueur. En effet, on peut ainsi supposer que l'activité sympathique périphérique ne peut expliquer à elle seule les effets cardiovasculaires de la sibutramine (295).

Bray (302), fait un constat similaire quant aux propriétés sympathomimétiques de la sibutramine comme seules explications de son effet sur la FC. Il propose donc l'hypothèse de la réduction de l'activité vagale du cœur suite à la prise de sibutramine

pour expliquer une telle augmentation. Cette hypothèse ne semble par contre pas avoir été testée jusqu'à présent.

4.4.3.5 Effets de la sibutramine comme adjuvant au traitement

L'efficacité et la sécurité de la sibutramine dans le traitement concomitant du diabète et de l'hypertension a également été étudiée (299;301;303).

Bray, dans une récente revue sur le traitement pharmacologique de l'obésité (304) conclut que chez les patients diabétiques, la perte de poids induite par la sibutramine est moins grande que chez les non diabétiques, bien qu'elle soit d'au moins 5 % du poids initial et significativement plus importante que le placebo. De plus, l'amélioration du contrôle glycémique est associée à la quantité de poids perdu et ce, pour toutes les études.

Dans cette même revue (304), Bray fait état des études portant sur sibutramine comme adjuvant au traitement de l'hypertension. Encore une fois, la sibutramine induit une perte de poids plus importante que le placebo, mais dans la majorité des études, cette dernière est accompagnée d'une légère augmentation de la tension artérielle. On réfère donc au jugement des médecins quant à l'utilisation de cette molécule chez les patients hypertendus, étant donné que la perte de poids associée pourrait sensiblement compenser pour cette légère hausse de la tension artérielle (302).

Chapitre II - Projet de recherche

1 Objectifs et hypothèses

Les effets réels de la sibutramine sur la dépense énergétique et les préférences alimentaires sont encore mal connus chez l'humain en homéostasie. L'objectif du travail de recherche inhérent au présent mémoire de maîtrise était donc de mesurer l'effet, à court terme et en l'absence de perte de poids significative, de 15 mg de sibutramine sur le métabolisme de repos (MR), l'effet thermique de l'alimentation (ETA) et sur la consommation de glucides chez des hommes obèses. L'effet de cette molécule sur les préférences alimentaires, plus particulièrement la préférence pour les aliments ayant un goût sucré, a également été évalué.

Nos hypothèses, découlant de la revue de la littérature, étaient les suivantes :

1. La sibutramine augmentera le métabolisme de repos et l'effet thermique de l'alimentation.
2. La sibutramine réduira la consommation de glucides.
3. La sibutramine réduira la consommation d'aliments ayant un goût sucré.

2 Manuscrit

Abstract

Objective: To evaluate the impact of sibutramine on energy expenditure, macronutrient intakes and food preferences in weight stable obese men.

Design: Randomized, double-blind, placebo-controlled, within-participant, crossover design.

Participants: 12 obese men.

Measurements: Participants were randomized to receive either sibutramine 15 mg or a placebo during the two 1-week study periods, in a crossover fashion with a 2-week washout. Weight, waist circumference, blood pressure and heart rate were measured on test days, as well as resting (REE) and postprandial (TEF) energy expenditure, using indirect calorimetry. Food preference and intake were assessed by a buffet-type test meal served at the end of each period. Four 24-h foods recalls, conducted during each study period, were also used to assess food intake.

Results: There was no difference in REE and TEF, between sibutramine and placebo. During the test meal, energy intake was lower with sibutramine than with placebo: $6\ 017 \pm 778$ vs. $7\ 268 \pm 891$ kJ, as were carbohydrates, 133 ± 18 vs. 161 ± 20 g, and protein intakes: 66 ± 8 vs. 80 ± 8 , for sibutramine and placebo respectively ($p < 0.05$ for all comparisons). The number and amount of sweet items ingested did not differ between sibutramine and placebo. The difference in fat intake was not statistically significant. There were no difference in energy and macronutrient intakes reported in the food recalls.

Conclusion: Short-term sibutramine administration reduces energy intakes without affecting energy expenditure or food preference, suggesting that the main mechanism of action of the drug is to increase satiation.

Introduction

Sibutramine is a prescription drug for the treatment of obesity. Its known mechanism of action is, in part, to decrease energy intake (1;2). The pharmacological properties of this drug are to inhibit the reuptake of serotonin and noradrenalin which results in stimulating the sympathetic nervous system (SNS). In animal models (2-4) sibutramine increases energy expenditure but clinical studies in man are limited (5;6). As REE decreases with weight loss, a lack of change in REE during sibutramine administration may be interpreted as preventive of the decline of REE induced by weight loss even though the effect of weight loss on REE could not be measured in these studies (6;7). Insufficient data are available on the impact of sibutramine on energy expenditure on weight stable participants. In addition, there is only few data on the impact of sibutramine on food preferences (8;9), especially on carbohydrates and sweets preferences. Since serotonin is a significant modulator of the appetite for sweets (10), its modulation by sibutramine may influence food preferences. Therefore, we designed our study to evaluate the impact of sibutramine on resting energy expenditure and the thermogenic effect of food in weight stable obese men. Energy, macronutrient intakes and food preferences were also measured.

Methods

Participants

Twelve obese men were recruited through local newspapers in the Montreal area. Smoking, uncontrolled hypertension (e.g., >145/90 mmHg), significant history of cardiovascular diseases (e.g., coronary artery disease, congestive heart failure, arrhythmias or cerebrovascular diseases), severe renal or hepatic dysfunction, signs of psychiatric illness or disordered eating behaviours (e.g., bulimia nervosa or binge eating disorder) were exclusion criteria. Concomitant use of drugs or herbal supplements that could interfere with sibutramine was not allowed during study period.

Eligible participants were weight stable ≥ 3 months and were not trying to lose weight. All enrolled participants gave written informed consent and protocol was approved by our institution's ethics committee. The number of subjects was determined in order to

detect a difference of 20% concerning resting energy expenditure and thermogenic effect of food with $\beta=0.8$ and alpha-risk of 5%.

Study design

After screening, baseline measurements were performed. Participants were then randomized, using a random number table, to receive either sibutramine (S) or placebo (P) during the 1-week study periods, in a crossover fashion with a 2-week washout. Each participant received both sibutramine (15 mg/d) and placebo between Day 2 and Day 8 and between Day 23 and Day 29. The treatment order was randomized (Figure 1).

Baselines characteristics

At baseline visit, demographic data, medical history and anthropometric data were documented. Any worsening of a prior medical condition was assessed and documented throughout the study. Body weight (BW) was measured in light clothing, with a precision of 0.1 kg on an electronic scale (Avery Berkel, Model HL 120, Taiwan). Body height (H) and waist circumference (WC) were measured, according to the NIH/NIHBI recommended method (11), with a precision of 0.1 cm. Body mass index (BMI, kg/m^2) was calculated from baseline measures. All anthropometric data, except for body height, were repeated on test days (Days 1, 8, 22 and 29). Table 1 presents the characteristics of the twelve participants.

Vital signs

Heart rate (HR), systolic blood pressure (SPB) and diastolic blood pressure (DPB) were measured at baseline and on test days using an electronic sphygmomanometer (Model UA-779, Life Source, Milpitas, CA). Measures were repeated twice and were taken sitting with an appropriate sized cuff, according to the 7th report of the Joint National Committee on Blood Pressure recommendations (12).

Energy expenditure

Resting energy expenditure (REE)

REE was measured for 30 minutes (10 minutes of stabilization and 20 minutes of measurements), on every test days. Participants were instructed to fast starting at

midnight the night prior to test days and to avoid any extreme exercise and alcohol consumption. REE measures were taken in a fasted state before the serving of a standard breakfast (Table 2).

Postprandial energy expenditure

Assessment of postprandial energy expenditure began upon completion of a standard breakfast (Table 2) and was measured for 30 minutes every hour, for 6 hours. The participants were allowed to sit, stand and stretch between measurements, as previously described (13).

Calculations

Energy expenditure was measured by continuous indirect calorimetry with a ventilated hood system (Deltatrac Metabolic Monitor, SensorMedics, Anaheim, CA). Oxygen consumption (V_{O_2}) and carbon dioxide production (V_{CO_2}) were calculated from continuous measurements of oxygen and carbon dioxide concentrations in inspired and expired air diluted in a constant flow generated by the analyzer. The accuracy and precision of the system were previously calibrated in vitro in our laboratory (14). Since urinary nitrogen (N) was not measured, the value of 10 g per day was used. Energy expenditure was calculated from V_{CO_2} , V_{O_2} and urinary nitrogen using the Weir equation:

$$EE \text{ (kJ/24h)} = (3.941 * V_{O_2} + 1.106 * V_{CO_2} - 2.17 * N) * 4.18$$

Thermogenic effect of food (TEF)

TEF was calculated during a 6-hour period as the increase in energy expenditure above the fasted value measured on each test days.

Macronutrients and energy intakes and preference for sweets

Energy and macronutrients consumption

Macronutrients and energy consumption was assessed by a trained dietician, based on four 24-hour food recalls: face-to-face (Days 3, 8, 24 and 29) and telephone interviews (for the remaining measures randomly assigned between days 4 to 7 for the fist study

week and between days 25 to 28 of the second study week). These assessments covered the 24-hour period prior to the day of the interview.

Food preference (preference for sweets)

Food preference was assessed, on days 8 and 29, using a standardized buffet-type test meal offering various buffet items as listed in Table 3 and described by Arvaniti et al. (15). Food items marked with an asterisk were considered as foods with sweet taste. A total of 32 641 kJ (813.2 g of carbohydrates, 301.5 g of proteins and 418.6 g of fats) was offered to the participants in the buffet-type test meal.

Macronutrients and energy consumption and sweets preference were analyzed using the Canadian Nutrient File version 2001b (Health Canada, Ottawa, Canada) and related commercial food labels information.

Statistical methods

Quantitative differences between sibutramine and placebo periods were compared using ANOVA for repeated measures.

Results

All results are expressed in mean \pm standard error of the mean (s.e.m.). Adverse events were similar to those seen previously in clinical studies with sibutramine and no participant withdrew because of serious adverse event.

Anthropometric and vital signs data

A slight (Sibutramine -0.8 kg vs. placebo -0.3 kg) but significant ($p=0.013$) decrease in body weight was shown between periods 1 and 2, but we found no statistically significant difference in WC, HR, SBP and DBP (Table 4). Mean values were within 1 % of each other between the two periods.

Energy expenditure

Our results showed no significant difference on REE and on TEF between sibutramine when compare to placebo. Values for REE were 7653 ± 243 vs. 7544 ± 243 , and 7636 ± 238 vs. 7673 ± 255 kJ (Figure 2 for individual data), for pre and post treatment for sibutramine and placebo respectively. Values for TEF were 188 ± 16 vs. 211 ± 16 , and

206±15 vs. 206±13 kJ (Figure 3 for individual data), for pre and post treatment for sibutramine and placebo respectively.

Energy and macronutrient intakes

A significant ($p<0.05$) decrease in energy (17%), in carbohydrate (17%) and, in protein (17%) intakes was shown during the buffet-type test meal between sibutramine and placebo (Table 5). Fat intake was lower with sibutramine than with placebo but the difference was not statistically significant. There was a slight reduction in the amount of eaten items from the buffet between sibutramine (15.0±1.2) and placebo (16.2±0.9), but it failed to reach significance (t-test, $p=0.09$). There was no significant difference in energy, carbohydrate, protein and fat intakes measured with the 24-hour food recalls (Table 6).

Preference for sweets

There was no significant difference (t-test, $p=0.57$) in the preference for foods of sweet taste assessed by the buffet-type test meal between sibutramine (37 % of total energy intake or 3.1±0.6 items) and placebo (38% of total energy intake or 3.3±0.4 items).

Discussion

Energy expenditure

One of the main findings of this study is the observation that resting and postprandial energy expenditure did not differ between the placebo and the sibutramine period.

These results are consistent with previously published literature. Administration of sibutramine (10 or 30 mg) for 8 weeks in obese women (16) and of 15 mg for 5 days in normal weight men (17) did not increase resting energy expenditure. Acute administration of 30 mg of sibutramine in both lean and obese African-American women also shown no variation in energy expenditure (18).

Conversely, some authors (5;6) found a positive effect in acute administration of sibutramine on energy expenditure. Hansen et al. (6) found a significant increase of 3 to 5% of EE in young lean men with sibutramine 30 mg, in both fasted and fed states (6). Persky et al. (5), found a significant increase ($p<0.001$) of RMR, estimated at ~1 050 kJ (250 kcal) per day, in mildly overweight participants with sibutramine 15 mg. The

possibility that sibutramine could off-set the usual decline of EE associated with weight loss in obese man has also been expressed by some authors, when adjusting EE values to weight loss (19) and loss of fat-free mass (7).

These differences with our results may come from dosage of S, induced weight loss, participant's gender and BMI and the timing of measurements. In order to avoid the consequence of weight loss on EE (20), our protocol was designed so that participants remained weight stable. Despite our study design, a slight but significant weight loss was seen, in agreement with other results from studies with 7 (8) and 14 days (21) of sibutramine administration. We also deliberately excluded women because of the possible effect of menstrual cycle on EE (22). Furthermore, since sibutramine and its active metabolites reach their peak plasma concentration after three hours (23) and also in order to measure the complete thermogenic effect of food (24), we measured the postprandial EE for 6 hours, including an adaptation period at each measures (25).

Animal studies showed a dose-related impact of sibutramine on elevation of energy expenditure above normal (2;3;26). This increase in EE has been associated with the increase of the efferent sympathetic activation of brown adipose tissue thermogenesis via β_3 -adrenoceptor (3). Because only little amount of brown adipose tissue is found in adult man, the magnitude of EE increase may have been hidden if this tissue was the major site of impact of sibutramine for EE. Also, perhaps the number of participants in our study was inadequate to measure an effect on EE of such a small magnitude (18).

Taken together, our results and the data from the literature suggest that sibutramine does not have a long lasting effect on resting energy expenditure in man. The efficacy of this drug for weight loss is probably not related to an increase in energy expenditure.

Energy intake

The decrease in energy intake seen in our subjects is consistent with animal (26-28) and clinical studies in man. The magnitude of the effect is also in agreement with findings in obese women (19-26%) (8) and lean men (9.5-12%) (9). The number of items and weight of eaten food has also been found reduced by sibutramine (8;9;21) in acute and short term administration in lean and obese participants. The food intake reduction due to sibutramine was combined to pre-meal hunger and prospective consumption (8;29) as

well as desire to eat (21) and appetite (16) reductions. Although we did not measure subjective hunger, our study design allowed us to determine the effect of sibutramine on satiation (intra-meal satiety) but not on satiety (inter-meal satiety) (30), with a reduction of energy intake (17%) ($p=0.038$) and total number of eaten items ($p=0.09$) in the buffet-type test meal. These results were consistent with the reduction in length of food consumption with sibutramine shown by Barkeling et al. (21).

Although repeated measures were used, our 24-hour food recalls failed to show a significant reduction in energy intake. This observation has been made by Chapelot et al. (9). This may be related to the known misreporting (e.g., under-eating and under-recording) of food intake in obese participants (31-33) and with repeated measures (31). In favour of this hypothesis, our subjects ingested 66% of their daily reported energy intake during the ad libitum buffet-type test meal. Unfortunately, there is actually no other self-reported dietary recording technique more accurate in reporting short-term dietary intakes (34;35). Perhaps, a larger sample could have provided significant results, by reducing the magnitude of the misreporting effect and the desirability bias.

Macronutrient intakes

It has been proposed that modulation of serotonin concentration in the brain by serotonergic drugs would only affect carbohydrate consumption (29) because of its association with tryptophan. In both man and animal studies however brain serotonin manipulations have also decreased dietary fat intakes (36;37). Clinical studies in man on the impact of sibutramine on macronutrient selection showed that the specificity of sibutramine may be modulated according to the occurring time of the meal and probably according to the different course of the meal (8;9). Although the proportion of macronutrient intakes throughout the day was not found to be influenced by sibutramine (8;9), the first course of meal appears to be more responsive to the drug. This suggests that sibutramine acts on satiation more than on satiety (9).

We have shown a significant decrease in carbohydrate and protein intakes with sibutramine in the buffet-type test meal. The difference in fat intake was not significant, although it had the same magnitude than the decrease in carbohydrate and protein intake. This raises the possibility that we did not have enough statistical power to find such an

effect. These may also be due to the higher satiation effect of carbohydrates and protein. Alternatively, the composition of the buffet-type test meal (36) and the social desirability bias may have influenced the intakes of our participants (32) and therefore preclude us to evaluate the possible selective effect of sibutramine on fat intake (36). Also, the timing of the buffet-type test meal may have had an impact on macronutrient intakes, because it was not scheduled to occur during the peak plasma concentration of sibutramine (23). Our results are conflicting with the findings of Rolls et al. (8) where a decrease in fat intake and an increase in carbohydrate intake was seen after 7 days of sibutramine administration. These discrepancies may be explained by the participant's gender (38) and the impact of the menstrual cycle on macronutrients selection and serotonin regulation (39).

Preference for sweets and carbohydrates

Contrary to our hypothesis, there was no significant impact of sibutramine on sweets or carbohydrates preferences, suggesting that the impact of the drug on food consumption is rather linked to its effect on satiation rather than to specific nutrient preference or taste. In fact, Blundell et al. (40) have shown that serotonin manipulations with d-fenfluramine reduced hunger sensation without altering eating hedonic pleasure. Also, it seems that hedonic and homeostatic mechanisms of food regulation are independent (41) and that serotonin and opiates may contribute to the *liking* of a food, while dopamine may modulate the *desire* to eat that food (42). So, acting on serotonin may not affect the drive to consume a food. Moreover, Mela (43) showed that the consumption context may influence the *desire* to eat a food, then maybe the laboratory setting of our study may have induced restrictive behaviours to our participants. Perhaps, an evaluation of food preference and buffet acceptance prior to the study (8) could have been useful to increase our data validity.

Effect of BP and HR

Our subjects did not show significant increase in either heart rate, systolic or diastolic blood pressure, as other studies (44;45) and as cited in the product monograph. Birkenfield and al. (46) findings about the effect of sibutramine on blood pressure may explain our results. Indeed, the clonidine-like action of sibutramine on central nervous

system, which inhibits the effect of the sympathetic nervous system on blood pressure, may have attenuated the peripheral stimulatory effect of the drug.

Conclusion

Our data suggest that the mechanism underneath sibutramine-induced weight loss is related to the impact of this drug on food intake via an increase satiation rather than to its impact on specific food preference or on energy expenditure. More studies are necessary to evaluate if the efficacy of sibutramine is enhanced when administrated to patients who show satiation defect.

Acknowledgements

The authors would like to thank Mr. Pierre Perreault for his valuable help with indirect calorimetry procedures and calibration.

Funding

This study was funded by Abbott Laboratories Limited (Canada).

Tables

Table 1: Baseline characteristics of the twelve eligible participants

	Mean \pm s.e.m.	[Range]
Age (years)	46 \pm 3	[27-59]
Weight (kg)	103.6 \pm 4.2	[83.1-131.0]
Height (cm)	174.3 \pm 1.6	[165.1-182.9]
BMI (kg/m ²)	34.2 \pm 1.6	[29.4-48.1]
Waist circumference (cm)	113.8 \pm 4.2	[92.5-139.5]

Table 2: Standard breakfast composition^a

	Serving	Energy	Carbohydrate	Protein	Fat
		kJ	g	g	g
Chocolate milk (1%)	250 ml	682	27.0	8.1	2.6
Orange juice	250 ml	477	28.0	1.1	0.0
Butter	10 g	301	0.0	0.0	8.0
White bread	80 g	837	38.0	6.0	2.0
Swiss cheese	62 g	720	4.4	11.0	13.8
Total (% of total energy)		3017	97.4 (53)	26.2 (14)	26.4 (33)

^aAdapted from Houde-Nadeau et al. (14)

Table 3: Composition of the buffet-type test meal^a

Food items	Serving (g)	Food items (cont'd)	Serving (g)
Sliced turkey breast	130	Baby cut carrots	150
Salmon and spinach mousse	90	Cored and sliced orange*	100
Liver pâté	70	Sliced red apple*	100
Sliced ham	150	Butter shortbread cookies*	70
Sliced Swiss Gruyere cheese	100	Chocolate chips cookies*	100
Mozzarella cheese	100	Berries yogurt, stirred*	250
Cottage cheese 2%	100	Milk 1% (10g fat/L)	1000
Butter	40	Milk 2% (20 g fat/L)	1000
Mayonnaise	60	Milk 3,25% (30 g fat/L)	1000
Italian dressing	60	Orange juice*	1000
Mustard	30	Coca-cola*	355
Ketchup*	40	7-up*	355
White bread	150	Diet Coca-cola*	355
Wheat bread	150	Diet 7-up*	355
Soda crackers	100	Regular crisps - chips	60
Sliced lettuce	60	Water	1000
Sliced tomato	100		

^aAdapted from Arvaniti, K. et al. (15)

Food items with an asterisk (*) were considered as “sweets”.

Table 4: Effect of sibutramine, before and after treatment period, on body weight, waist circumference, heart rate, systolic and diastolic blood pressure

	Pre ^a		Post ^b		p ^c
Body weight (kg)					<i>0.01</i>
<i>Placebo</i>	102.8	± 4.2	102.5	± 4.3	
<i>Sibutramine</i>	103.1	± 4.2	102.3	± 4.2	
WC (cm)					0.83
<i>Placebo</i>	112.9	± 4.0	112.5	± 4.1	
<i>Sibutramine</i>	112.3	± 4.0	112.6	± 3.9	
Heart rate (bpm)					0.45
<i>Placebo</i>	70	± 2	68	± 3	
<i>Sibutramine</i>	69	± 3	68	± 2	
SBP (mmHg)					0.14
<i>Placebo</i>	126	± 3	122	± 3	
<i>Sibutramine</i>	125	± 4	123	± 4	
DBP (mmHg)					0.15
<i>Placebo</i>	80	± 2	78	± 2	
<i>Sibutramine</i>	82	± 2	80	± 2	

Data are given as mean ± s.e.m.

^aDays 1 and 22

^bDays 8 and 29

^cBefore and after study periods

Table 5: Effect of sibutramine on energy and macronutrient intakes assessed by a buffet-type test meal

	Sibutramine	Placebo	p ^a
Energy (kJ)	6 017 ± 778	7 268 ± 891	<i>0.04</i>
Carbohydrate (g)	133.4 ± 18.2	161.5 ± 20.2	<i>0.03</i>
Protein (g)	66.3 ± 7.9	79.8 ± 7.7	<i>0.02</i>
Fat (g)	94.0 ± 14.2	110.4 ± 16.1	0.10

Data are given as mean ± s.e.m.

^aP values in italic reached the significance of p < 0.05

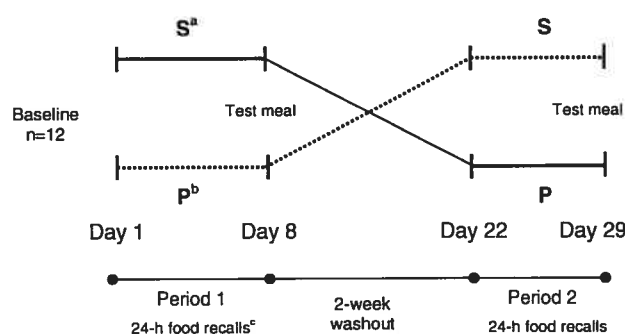
Table 6: Effect of sibutramine on energy and macronutrient intakes assessed by 24-hour food recalls

	Sibutramine	Placebo	p
Energy (kJ)	10 418 ± 770	10 900 ± 770	0.508
Carbohydrate (g)	306 ± 21	294 ± 21	0.556
Protein (g)	105 ± 7	118 ± 12	0.227
Fat (g)	85 ± 10	95 ± 10	0.258

Data are given as mean ± s.e.m.

Figures

Figure 1



Title and legends for figures

Figure 1 Study design

Active treatment was taken from day 2 to day 8 and from day 23 to day 29

^asibutramine, 15 mg per day

^bPlacebo

^cFour (2 face-to-face and 2 by phone) 24-hour food recalls were conducted during each treatment week

Figure 2 Resting energy expenditure, individual data on sibutramine and placebo

Figure 3 Thermogenic effect of food, individual data on sibutramine and placebo

Figure 2

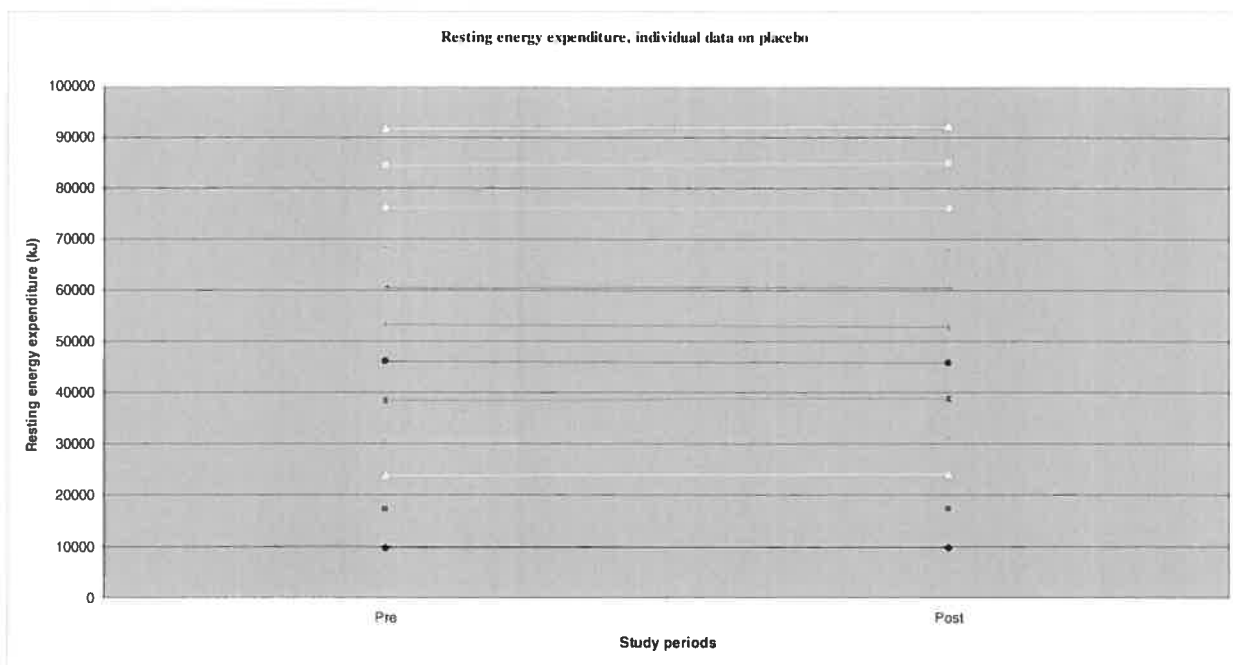
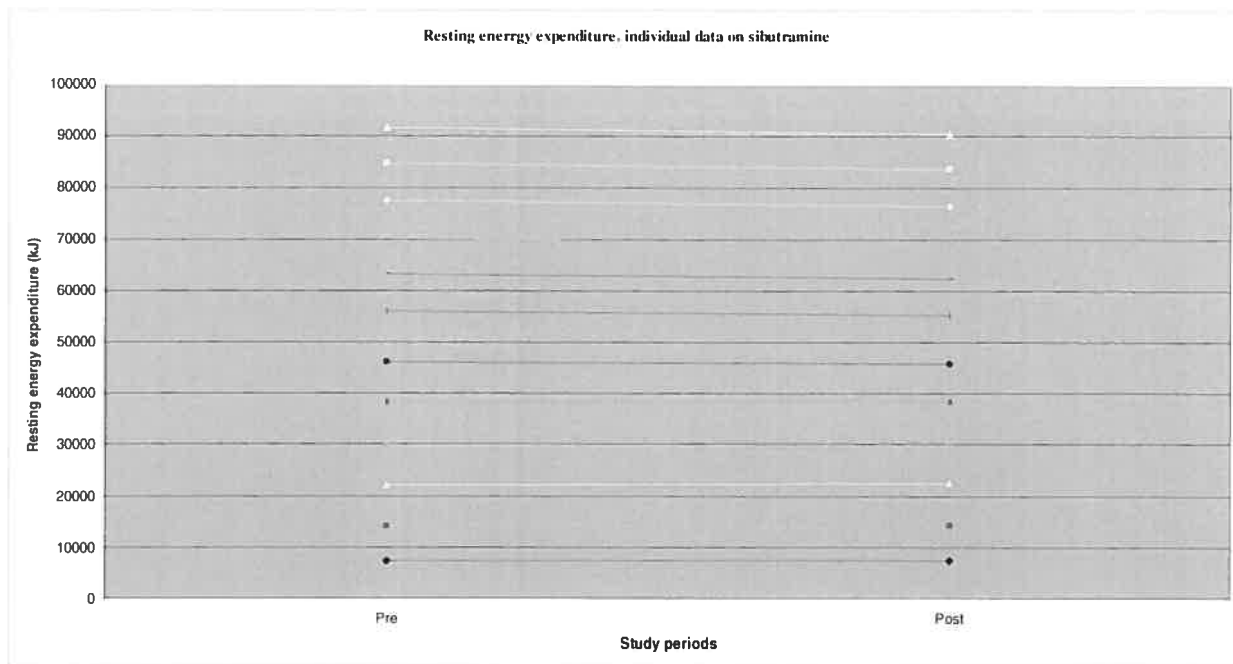
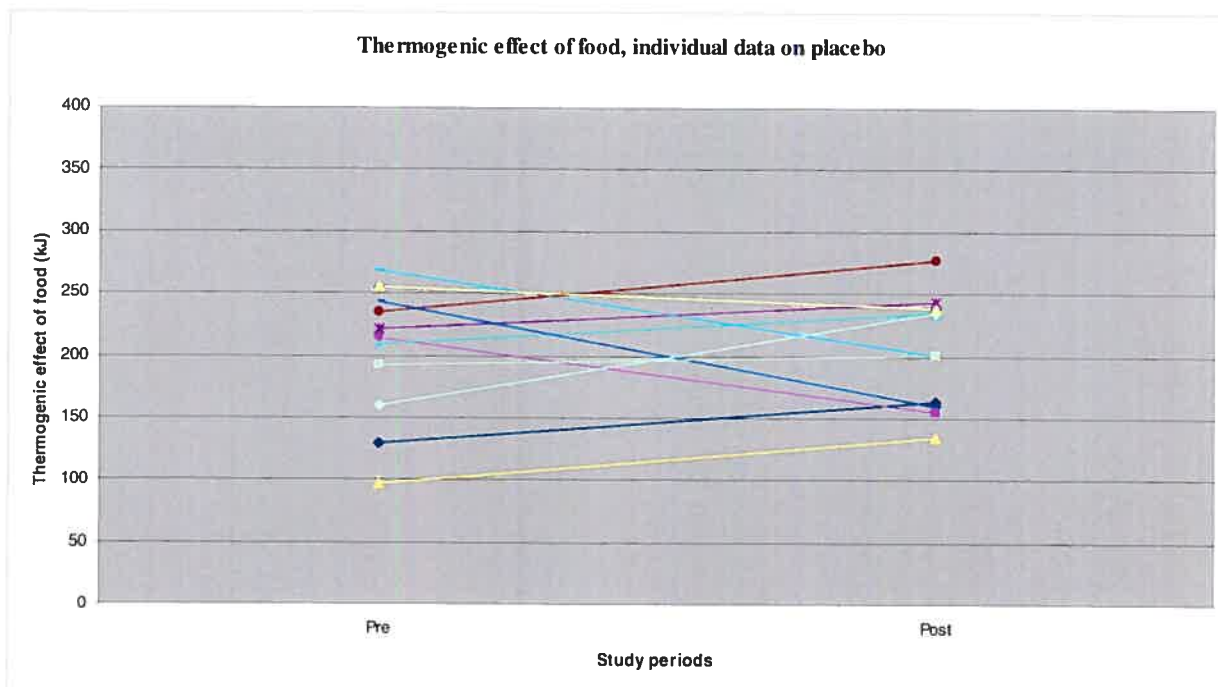
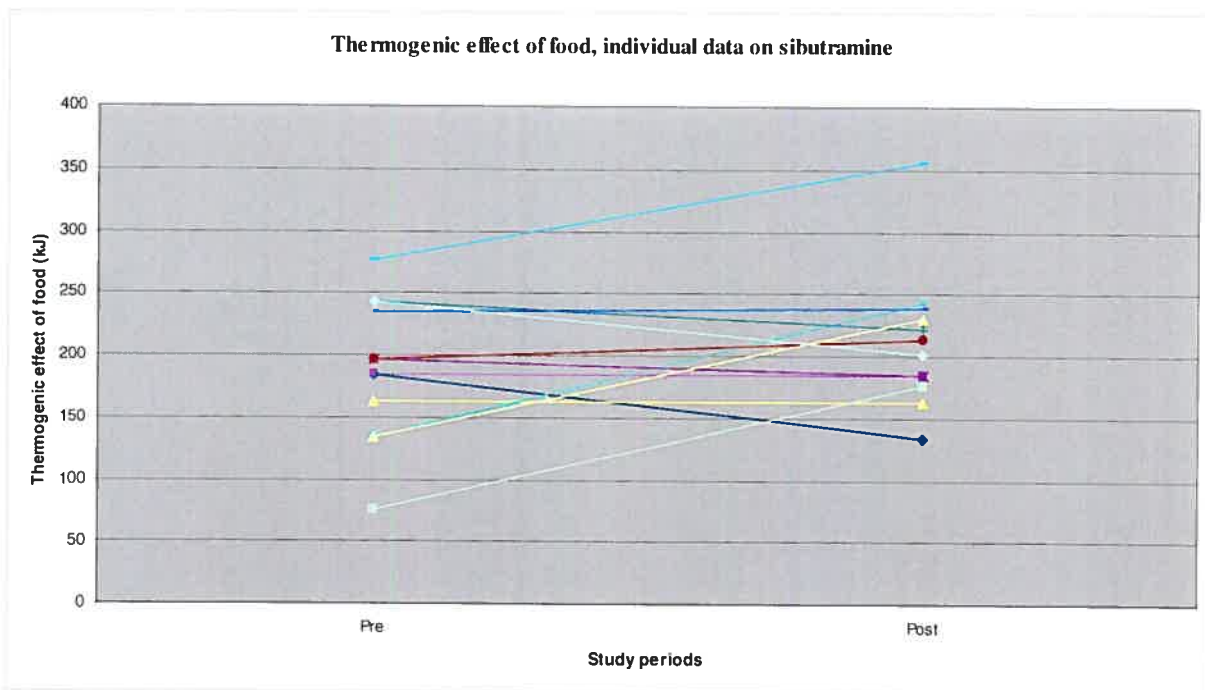


Figure 3



References

1. Lean ME. How does sibutramine work? *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25 Suppl 4:S8-11.
2. Stock MJ. Sibutramine: a review of the pharmacology of a novel anti-obesity agent. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997; 21 Suppl 1:S25-S29.
3. Connoley IP, Liu YL, Frost I, Reckless IP, Heal DJ, Stock MJ. Thermogenic effects of sibutramine and its metabolites. *Br J Pharmacol* 1999; 126(6):1487-1495.
4. Astrup A, Hansen DL, Lundsgaard C, Toubro S. Sibutramine and energy balance. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998; 22 Suppl 1:S30-S35.
5. Persky AM, Ng C, Song MH, Lancaster ME, Balderson DE, Paulik MA et al. Comparison of the acute pharmacodynamic responses after single doses of ephedrine or sibutramine in healthy, overweight volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2004; 42(8):442-448.
6. Hansen DL, Toubro S, Stock MJ, Macdonald IA, Astrup A. Thermogenic effects of sibutramine in humans. *Am J Clin Nutr* 1998; 68(6):1180-1186.
7. Walsh KM, Leen E, Lean ME. The effect of sibutramine on resting energy expenditure and adrenaline-induced thermogenesis in obese females. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999; 23(10):1009-1015.
8. Rolls BJ, Shide DJ, Thorwart ML, Ulbrecht JS. Sibutramine reduces food intake in non-dieting women with obesity. *Obes Res* 1998; 6(1):1-11.
9. Chapelot D, Marmonier C, Thomas F, Hanotin C. Modalities of the food intake-reducing effect of sibutramine in humans. *Physiol Behav* 2000; 68(3):299-308.
10. Wurtman JJ. The involvement of brain serotonin in excessive carbohydrate snacking by obese carbohydrate cravers. *J Am Diet Assoc* 1984; 84(9):1004-1007.
11. National Heart Lung and Blood Institute, The North American Association for the Study of Obesity. *The practical guide to the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults*. National Institutes of Health, editor. publication number 00-4084. 2000. Bethesda.
12. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr. et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42(6):1206-1252.

13. Garrel DR, De Jonge L. Intra-gastric vs oral feeding: effect on the thermogenic response to feeding in lean and obese subjects. *Am J Clin Nutr* 1994; 59(5):971-974.
14. Houde-Nadeau M, De Jonge L, Garrel DR. Thermogenic response to food: intra-individual variability and measurement reliability. *J Am Coll Nutr* 1993; 12(5):511-516.
15. Arvaniti K, Richard D, Tremblay A. Reproducibility of energy and macronutrient intake and related substrate oxidation rates in a buffet-type meal. *Br J Nutr* 2000; 83(5):489-495.
16. Seagle HM, Bessesen DH, Hill JO. Effects of sibutramine on resting metabolic rate and weight loss in overweight women. *Obes Res* 1998; 6(2):115-121.
17. Hirsch J, Mackintosh RM, Aronne LJ. The effects of drugs used to treat obesity on the autonomic nervous system. *Obes Res* 2000; 8(3):227-233.
18. Starling RD, Liu X, Sullivan DH. Influence of sibutramine on energy expenditure in African American women. *Obes Res* 2001; 9(4):251-256.
19. Hansen DL, Toubro S, Stock MJ, Macdonald IA, Astrup A. The effect of sibutramine on energy expenditure and appetite during chronic treatment without dietary restriction. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999; 23(10):1016-1024.
20. Butte NF, Caballero B. Energy needs: Assessment and Requirements. In: Shils ME, Shike M, Ross AC, Caballero B, Cousins R, editors. *Modern Nutrition in Health and Disease*. Lippincott Williams & Wilkins, 2005: 136-148.
21. Barkeling B, Elfhag K, Rooth P, Rossner S. Short-term effects of sibutramine (Reductil) on appetite and eating behaviour and the long-term therapeutic outcome. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27(6):693-700.
22. Tai MM, Castillo TP, Pi-Sunyer FX. Thermic effect of food during each phase of the menstrual cycle. *Am J Clin Nutr* 1997; 66(5):1110-1115.
23. Danforth E Jr. Sibutramine and thermogenesis in humans. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999; 23(10):1007-1008.
24. Reed GW, Hill JO. Measuring the thermic effect of food. *Am J Clin Nutr* 1996; 63(2):164-169.
25. Jequier E, Acheson K, Schutz Y. Assessment of energy expenditure and fuel utilization in man. *Annu Rev Nutr* 1987; 7:187-208.
26. Liu YL, Connoley IP, Harrison J, Heal DJ, Stock MJ. Comparison of the thermogenic and hypophagic effects of sibutramine's metabolite 2 and other monoamine reuptake inhibitors. *Eur J Pharmacol* 2002; 452(1):49-56.

27. Jackson HC, Needham AM, Hutchins LJ, Mazurkiewicz SE, Heal DJ. Comparison of the effects of sibutramine and other monoamine reuptake inhibitors on food intake in the rat. *Br J Pharmacol* 1997; 121(8):1758-1762.
28. LeBlanc M, Thibault L. Effect of sibutramine on macronutrient selection in male and female rats. *Physiol Behav* 2003; 80(2-3):243-252.
29. Halford JC, Harrold JA, Lawton CL, Blundell JE. Serotonin (5-HT) drugs: effects on appetite expression and use for the treatment of obesity. *Curr Drug Targets* 2005; 6(2):201-213.
30. Gerstein DE, Woodward-Lopez G, Evans AE, Kelsey K, Drewnowski A. Clarifying concepts about macronutrients' effects on satiation and satiety. *Journal of the American Dietetic Association* 2004; 104(7):1151-1153.
31. Westerterp KR, Goris AH. Validity of the assessment of dietary intake: problems of misreporting. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002; 5(5):489-493.
32. Goris AH, Westerterp-Plantenga MS, Westerterp KR. Undereating and underrecording of habitual food intake in obese men: selective underreporting of fat intake. *Am J Clin Nutr* 2000; 71(1):130-134.
33. Blundell JE. What foods do people habitually eat? A dilemma for nutrition, an enigma for psychology. *Am J Clin Nutr* 2000; 71(1):3-5.
34. Trabulsi J, Schoeller DA. Evaluation of dietary assessment instruments against doubly labeled water, a biomarker of habitual energy intake. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 281(5):E891-E899.
35. Hill RJ, Davies PS. The validity of self-reported energy intake as determined using the doubly labelled water technique. *Br J Nutr* 2001; 85(4):415-430.
36. Blundell JE, Lawton CL, Halford JC. Serotonin, eating behavior, and fat intake. *Obes Res* 1995; 3 Suppl 4:471S-476S.
37. Smith BK, York DA, Bray GA. Activation of hypothalamic serotonin receptors reduced intake of dietary fat and protein but not carbohydrate. *Am J Physiol* 1999; 277(3 Pt 2):R802-R811.
38. Geary N. Is the control of fat ingestion sexually differentiated? *Physiology & Behavior* 2004; 83(4):659-671.
39. Buffenstein R, Poppitt SD, McDevitt RM, Prentice AM. Food intake and the menstrual cycle: a retrospective analysis, with implications for appetite research. *Physiol Behav* 1995; 58(6):1067-1077.
40. Blundell JE, Hill AJ. Serotonergic modulation of the pattern of eating and the profile of hunger-satiety in humans. *Int J Obes* 1987; 11 Suppl 3:141-155.

41. Blundell JE, Finlayson G. Is susceptibility to weight gain characterized by homeostatic or hedonic risk factors for overconsumption? *Physiol Behav* 2004; 82(1):21-25.
42. Berridge KC. Food reward: Brain substrates of wanting and liking. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 1996; 20(1):1-25.
43. Mela DJ. Determinants of food choice: relationships with obesity and weight control. *Obes Res* 2001; 9(90004):249S-255.
44. Padwal R, Li SK, Lau DC. Long-term pharmacotherapy for overweight and obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27(12):1437-1446.
45. Kim SH, Lee YM, Jee SH, Nam CM. Effect of sibutramine on weight loss and blood pressure: a meta-analysis of controlled trials. *Obes Res* 2003; 11(9):1116-1123.
46. Birkenfeld AL, Schroeder C, Boschmann M, Tank J, Franke G, Luft FC et al. Paradoxical effect of sibutramine on autonomic cardiovascular regulation. *Circulation* 2002; 106(19):2459-2465.

Chapitre III - Discussion générale

1 Introduction

Le surpoids et l'obésité sont en progression constante au Canada (3) et leurs impacts négatifs, tant sur la santé physique que sur la qualité de vie des personnes qui en souffrent, sont importants. Il apparaît donc nécessaire de trouver des solutions à ce problème criant de santé publique.

La pharmacothérapie, plus précisément l'utilisation de la sibutramine, peut s'avérer un traitement efficace de choix. Il importe donc de bien connaître le mécanisme d'action de cette molécule menant à la perte de poids afin de s'assurer qu'elle sera prescrite adéquatement et aux patients les plus susceptibles de réussir leur démarche.

Étant donné le mode d'action de la sibutramine est encore méconnu chez l'humain (5), nous tentions par notre étude, d'évaluer l'impact de 15 mg de sibutramine sur le métabolisme de repos et sur l'effet thermique de l'alimentation en l'absence de perte de poids chez des hommes obèses. De plus, nous tentions d'évaluer l'impact de cette molécule sur les préférences alimentaires, plus précisément celles pour les glucides et les aliments au goût sucré.

En fait, la majorité des études, portant sur l'impact de la sibutramine sur la dépense énergétique et les apports alimentaires chez les humains, est combinée à une perte de poids ou une modification des habitudes de vie (9;11;12;14;15;265;280). Cette combinaison peut atténuer ou cacher l'effet réel de la sibutramine sur ces paramètres. D'où les résultats parfois contradictoires mentionnés dans la revue de la littérature portant sur le sujet au Chapitre I du présent mémoire. Le contrôle de ces facteurs était donc nécessaire dans l'élaboration de notre protocole afin de poursuivre nos objectifs de recherche adéquatement.

2 La sibutramine et la perte de poids

Dans le cadre de notre étude, malgré l'absence de recommandation nutritionnelle visant un déficit énergétique, une faible perte de poids (mais significative) fut notée entre la sibutramine 15 mg et le placebo, après 7 jours de traitement.

Contrairement à la majorité des études cliniques à court terme (11;12;14) portant sur la sibutramine, notre protocole n'impliquait pas de prescription diététique ou d'activité physique. Aussi, en dépit de la courte durée de la prise de sibutramine, soit 7 jours, une faible perte de poids (moins de 1 %), quoique significative, fut notée par rapport au placebo (-0,8 kg vs -0,3 kg, $p=0,013$). Nos résultats attestent ainsi de l'efficacité, à court terme, de cette molécule sur la perte de poids en l'absence de prescription nutritionnelle et d'activité physique. Des outils supplémentaires permettant d'évaluer une possible modification des habitudes de vie inhérente à la participation à un protocole de recherche auraient été souhaitables afin de compléter ces résultats.

Nos résultats sont comparables aux deux seules études à court terme n'impliquant pas d'intervention nutritionnelle. Rolls et al. (7) ont en effet montré chez des femmes obèses, une perte de poids significative par rapport au placebo ($p<0,015$) de -0,7 kg après seulement 7 jours de traitement sous sibutramine 10 mg et de -0,6 kg sous sibutramine 30 mg. Des résultats similaires ont aussi été notés après 14 jours (-0,8 kg et -1,2 kg, $p<0,001$) par ces mêmes auteurs ainsi que par Barkeling et al. (8), cette fois avec 15 mg de sibutramine (-0,8 kg, $p<0,01$) chez des individus obèses.

3 La sibutramine et la dépense énergétique

3.1 L'impact sur le métabolisme de repos

Dans le cadre de notre étude, aucune différence significative ne fut notée entre la sibutramine et le placebo en ce qui concerne le métabolisme de repos.

La revue de la littérature citée au chapitre 1 du présent mémoire a démontré que plusieurs facteurs internes et externes peuvent influencer le MR. Nous avons donc établi un protocole limitant au maximum l'effet de ces facteurs et ce, afin d'isoler l'impact de la sibutramine sur la dépense énergétique.

Tel que mentionné précédemment, en l'absence de recommandation nutritionnelle inhérente au protocole, les participants furent invités à maintenir leurs habitudes de vie constantes. Aussi, nous avons exclu les femmes de notre protocole étant donné l'impact du cycle menstruel sur le MR (73;79). Nous nous sommes également assurés d'une période d'adaptation de 10 minutes à chaque prise de mesure de la dépense énergétique (repos et postprandiale), limitant ainsi le stress inhérent au port du casque ventilé indispensable à la calorimétrie indirecte (100).

Contrairement à Persky et al. (284) et à Hansen et al. (10), qui ont évalué l'effet aigu de 15 et 30 mg de sibutramine, nous n'avons noté aucune variation significative du MR durant notre étude. En effet, ils ont respectivement montré une augmentation significative de 40 kJ/heure (284) et 12 à 13 kJ/heure (soit 3 à 5 % du MR (10)), chez des individus jeunes présentant un surpoids et de jeunes hommes de poids normal. En fait, nos résultats sont plutôt comparables à ceux des études portant sur les femmes (15), les individus obèses (11;14) et les hommes de poids normal (13), où la sibutramine n'induisait pas de variation significative du MR.

Chez les rats, l'augmentation de la dépense énergétique suite à l'administration de la sibutramine a été clairement démontrée (6;274;278). En effet, elle serait associée à la stimulation sympathique centrale par des nerfs efférents qui activent la thermogénèse du tissu adipeux brun et ce, via les récepteurs β_3 -adrénergiques (6).

Chez l'humain, on retrouve du tissu adipeux brun chez le fœtus et les nouveaux-nés, mais il est très rare chez les adultes. Alors, si l'action de la sibutramine sur la dépense énergétique est surtout concentrée au niveau de ces tissus, l'ampleur de l'augmentation du MR chez l'humain sera donc très faible et ainsi difficilement perceptible lors des mesures, comme le soulèvent Starling et al. (15). D'où, la possibilité que la puissance et

la méthodologie de mesure de la dépense énergétique des études actuelles, dont la nôtre, soient inadéquates pour percevoir une modification du MR similaire à celle rapportée chez les animaux.

Aussi, la faible perte de poids (moins de 1 %) notée au cours de notre étude et l'absence de mesure de la composition corporelle ne nous permet pas de vérifier si, plutôt que d'augmenter le MR, la sibutramine limiterait sa réduction inhérente à la perte de masse maigre, tel que soulevé par certains auteurs (11;14).

La mesure du métabolisme de repos, ayant été prise dès l'administration de la sibutramine lors des jours de test, aurait également pu cacher son impact sur la dépense énergétique, surtout si celui-ci s'avérait transitoire. En effet, la concentration maximale de la sibutramine et de ses métabolites est atteinte environ 3 heures suite à son administration orale (274;275). Par contre, le design en chassé-croisé et la période d'épuration de 7 jours de notre étude avait pour but d'éviter un tel biais.

Finalement, l'importante hétérogénéité des participants (sexe, âge et IMC), des doses, des méthodologies de mesure et de la durée des autres études portant sur les effets de la sibutramine nous empêche donc de statuer quant à son effet réel sur le MR.

Nous pouvons par contre conclure, en nous basant sur nos résultats, que l'administration à court terme de 15 mg de sibutramine chez des hommes obèses n'augmente pas le MR lorsque ce dernier est mesuré à l'aide de la calorimétrie indirecte.

3.2 L'impact sur l'effet thermique de l'alimentation

Dans le cadre de notre étude, aucune différence significative quant à l'effet thermique de l'alimentation ne fut notée entre la sibutramine et le placebo.

Tel que mentionné dans la section précédente, le design de notre protocole visait à contrôler les facteurs autres que la sibutramine pouvant influencer la dépense énergétique et, par le fait même, l'ETA. Ainsi, en plus des précautions quant au sexe des

participants et à la méthodologie de mesure, nous avons également permis aux participants de se déplacer entre les mesures de l'ETA. Ainsi, cela permettait d'éviter que l'ETA soit influencé par les mouvements spontanés des participants suite à une immobilité prolongée (107).

De plus, nous avons utilisé un déjeuner standard offrant un apport énergétique suffisant et des proportions de nutriments adéquates (106) afin de maximiser l'évaluation de l'effet potentiel de la sibutramine sur l'ETA (101;105). Aussi, nous avons poursuivi la prise de mesure de l'ETA durant 6 heures (106) afin de considérer l'intégralité de l'effet thermique du déjeuner standard, tel que suggéré par Reed et al. (105).

Comme nous l'avons mentionné dans le cas de l'évaluation de l'effet de la sibutramine sur le MR, si l'action calorigène de sibutramine se concentre au niveau du tissu adipeux brun, il est aussi probable que l'ampleur de la variation de l'ETA soit difficilement perceptible chez l'humain adulte.

4 La sibutramine et les apports alimentaires

Dans le cadre de notre étude, nous avons noté une diminution significative des apports en énergie, glucides et protéines au moment du buffet test. Par contre, cette réduction ne s'est pas avérée significative lors de l'évaluation des apports par les rappels de 24 heures.

Nos résultats concernant les apports énergétiques au moment du buffet test sont comparables aux résultats notés dans d'autres études impliquant l'administration aiguë ou à court terme de sibutramine (7-9), tel que résumé dans les Tableau XI et XII (p.81-84).

La sibutramine aurait donc pour effet de potentialiser la satiété à court terme (rassasiement) plutôt que d'augmenter la satiété à long terme. En effet, la sibutramine

n'empêche pas la survenue d'un repas, mais en réduit plutôt la durée (8) et les apports associés en quantité et en énergie (7-9).

L'absence de variation de la proportion des macronutriments consommés semble également conséquente avec ces études (7;9). En fait, il n'est pas clair si la sibutramine induit une satiété spécifique à certains nutriments au repas ou au cours de la journée, mais notre protocole ne permettait pas d'évaluer une telle spécificité.

La tendance de la réduction de la consommation (grammes) de lipides ($p=0.099$) lors du buffet test et des rappels de 24 heures, en plus de la réduction significative de glucides et de protéines au moment du buffet test, semblent en lien avec les effets potentiels de la manipulation sérotoninergique sur les apports alimentaires. En effet, il n'est pas clair si les variations sérotoninergiques influencent plutôt la consommation de glucides ou de lipides (17;227;232). En conséquence, peut-être que la composition du buffet test a pu camoufler l'effet de la sibutramine, tel que soulevé par Blundell et al. (232).

En effet, certains aliments du buffet (par exemple, les biscuits aux brisures de chocolat) contenaient à la fois une grande quantité de lipides et de glucides. De plus, l'effet de rassasiement des différents macronutriments pourrait également contribuer à l'effet de la sibutramine sur la satiété à court terme. On reconnaît en effet que les protéines et les glucides ont un pouvoir rassasiant (i.e. : satiété à court terme) plus important que les lipides (30;305). Ces résultats renforcent ainsi le fait que la sibutramine semble agir plus efficacement sur le rassasiement que sur la satiété à long terme chez l'humain.

L'absence de variations significatives quant aux données issues des rappels de 24 heures semble par ailleurs corroborer les résultats de Chapelot et al. (9). En effet, lorsque les données des journaux alimentaires étaient considérées seules, elles perdaient toute signification statistique (9). Ces résultats sont donc cohérents avec la présence reconnue de biais et d'erreurs de déclaration (« *misreporting* ») combinés à une diminution des apports et une autocensure chez les participants à des études nutritionnelles (306). Ce biais serait d'autant plus important en présence de participants obèses (307-310) et

surtout si ceux-ci se préoccupent de leur poids (253). Aussi, il est possible que le nombre de participants dans notre étude soit insuffisant pour nous permettre de détecter une différence significative et ce, malgré le nombre important de répétitions des rappels de 24 heures (8 par participants) et le fait qu'une seule nutritionniste expérimentée ait conduit ces rappels.

5 La sibutramine et les préférences alimentaires

Dans le cadre de notre étude, aucun effet de la sibutramine, lorsque comparée au placebo, n'a été noté quant à la consommation d'aliments au goût sucré.

Dans notre étude, la préférence pour les aliments ayant un goût sucré tel qu'évalué à l'aide du buffet test, n'a pas été influencée par l'administration de 15 mg de sibutramine. En effet, aucune différence significative n'a été notée quant au nombre d'items ou quant à la proportion d'aliments au goût sucré consommés lors du buffet test.

Bien que nos résultats infirment notre hypothèse, l'absence de variation de la préférence pour les aliments au goût sucré pourrait, en partie, être expliquée par le fait que l'aspect hédonique des choix alimentaires est indépendant de la recherche d'homéostasie (260). En fait, bien que le **penchant** pour un aliment semble être sous le contrôle des opiacés et de la sérotonine, le **désir** de consommer un aliment (appétit) serait plutôt modulé par la voie dopaminergique (164). Par contre, les opiacés et la sérotonine pourraient moduler l'activité dopaminergique (311), permettant ainsi un lien entre le penchant et le désir d'un aliment (253).

Alors, la manipulation sérotoninergique n'influencerait pas le segment hédonique des choix alimentaires, tel que démontré par Blundell et al. (261). En effet, dans cette étude, l'administration de la d-fenfluramine chez des participantes obèses a réduit la sensation de faim (désir), mais n'a aucunement altéré le plaisir associé aux aliments.

Aussi, tel que mentionné par Mela (253), le contexte de consommation, tout comme l'état physiologique et psychologique, peuvent également influencer le désir de consommer un aliment. Ainsi, un biais de désirabilité peut également avoir influencé les choix alimentaires des participants de notre étude. En effet, ces derniers savaient qu'ils participaient à une étude portant sur une médication pour le traitement de l'obésité (309).

De plus, certains des aliments au goût sucré inclus dans notre buffet test étaient également riches en lipides, ce qui pourrait avoir contribué à cacher l'effet de la sibutramine. En effet, tel que mentionné précédemment, il n'est pas clair si les manipulations sérotoninergiques influencent prioritairement les apports en lipides ou en glucides (17;18;232). Aussi, la consommation de certains de ces aliments peut avoir été considérée comme étant inacceptable socialement par les participants et donc avoir été restreinte. Cette restriction serait encore plus plausible si les participants étaient préoccupés par leur poids (253). Bien que lors du recrutement des participants de l'étude, la présence de signes d'hyperphagie boulimique (42) fut contrôlée, nous n'avons par contre pas évalué le niveau de restriction cognitive ni la préoccupation à l'égard du poids. Une telle évaluation serait nécessaire dans le cadre d'une recherche future.

Finalement, il est plausible que les aliments qui composaient le buffet test ne correspondaient pas aux préférences alimentaires des participants. La consommation alimentaire de ces derniers, malgré la présence d'une sensation de faim, peut ainsi avoir été affectée. Il aurait donc été nécessaire de procéder à un pré-test, tel qu'effectué par d'autres auteurs (7;312), afin de s'assurer que la composition du buffet soit en accord avec les préférences de nos participants. Aussi, l'utilisation concomitante d'échelles d'évaluation hédoniques (252) aurait également pu faciliter l'évaluation réelle de la **préférence** alimentaire, plutôt que celle du **désir** et de la **consommation** d'un aliment (238;253).

6 La sibutramine, son effet sur la tension artérielle et le rythme cardiaque

Dans le cadre de notre étude, aucune variation significative de la tension artérielle ou du rythme cardiaque n'a été notée.

L'administration à court terme de 15 mg de sibutramine chez des hommes obèses ne semble pas avoir d'effet significatif sur la tension artérielle ou le rythme cardiaque.

En effet, la sibutramine a des effets complexes et paradoxaux sur la tension artérielle. Elle augmenterait significativement la tension artérielle chez les individus jeunes et minces lors de son administration aiguë, mais pas chez les individus obèses normatendus ou hypertendus (traités ou non) (295;296;300) lors de son administration chronique.

En fait, la sibutramine augmenterait la tension artérielle par la stimulation périphérique qu'elle induit, mais son action centrale menant à la diminution du flux sympathique pourrait limiter cette même augmentation (295). Chez les individus obèses, l'activité sympathique est réputée pour être plus élevée, même au repos (298). Ainsi, chez ces derniers, ce serait l'effet antihypertenseur de la sibutramine au niveau central qui primerait en comparaison à l'effet périphérique chez les individus jeunes et minces.

Cet effet paradoxal de la sibutramine sur le système nerveux central et périphérique serait similaire à celui de la clonidine, un agoniste α -adrénergique qui réduit la stimulation du système nerveux sympathique. En effet, on reconnaît que la clonidine entraîne une augmentation de la TA de repos, mais elle est normalisée par la stimulation du SNS (295;296;300). Récemment, Lechin et al. (279) confirmaient que la sibutramine n'induisait pas d'augmentation de la TA systolique et de la fréquence cardiaque. En effet, ces deux paramètres seraient influencés par la stimulation β -adrénergique (dépendante de la branche surrénale du SNS) et non la stimulation α -adrénergique (dépendante de la stimulation centrale).

Donc, l'absence d'augmentation significative de la fréquence cardiaque pourrait être expliquée par ces mêmes mécanismes de régulation. En effet, Birkenfeld et al. (295) suggèrent que l'effet de la sibutramine sur la FC serait dû à son action sur le taux de renouvellement périphérique de la noradrénaline, augmentant ainsi l'exposition et peut-être la sensibilité des récepteurs périphériques à cette dernière. L'absence de modification de la FC, lorsque la sibutramine est combinée à un β -bloqueur, montre que son effet sympathomimétique peut expliquer à lui seul les effets cardiovasculaires de cette dernière (295). Plus de données sont nécessaires afin de confirmer l'effet à court terme de la sibutramine sur la FC.

Enfin, puisque notre étude ne portait pas sur l'impact de la sibutramine sur les paramètres cardiovasculaires, il nous est impossible de statuer quant aux hypothèses mentionnées ci-dessus. En effet, aucune mesure de l'activité sympathique ne fut effectuée en cours d'étude. De telles mesures pourraient s'avérer d'intérêt pour des protocoles futurs.

Conclusion

Bien que l'on reconnaisse l'efficacité à court et moyen terme de la sibutramine sur la perte de poids, le mécanisme sous-jacent à cet effet reste à élucider. En effet, la perte de poids inhérente à la prise de sibutramine semble surtout être expliquée par son influence sur la réduction des apports alimentaires, via une potentialisation de la satiété à court terme (rassasiement), plutôt que par son impact sur la dépense énergétique de repos et postprandiale.

De plus, malgré une possible régulation sérotoninergique des apports en glucides, la sibutramine, même si elle inhibe la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, ne semble pas affecter la préférence alimentaire pour les aliments ayant un goût sucré. Son impact spécifique réel sur la consommation de macronutriments reste donc à élucider.

En conséquence, afin de mieux cerner les mécanismes d'action réels de la sibutramine sur la dépense énergétique et sur les apports alimentaires, il est nécessaire de développer des protocoles qui tiendront compte de tous les facteurs influençant la balance énergétique. Aussi, étant donné la difficulté de conduire des études nutritionnelles chez les humains, et d'autant plus chez les individus obèses, il est donc nécessaire d'utiliser une combinaison d'outils permettant l'évaluation simultanée des apports alimentaires, de l'activité physique, de la préférence et du plaisir associé à la consommation d'aliments.

Malgré que la prévalence de l'obésité à travers le monde ne cesse d'augmenter et que son étiologie soit multifactorielle, manger est (et restera toujours) l'un des plus grand plaisir de la vie. Il est donc primordial que la science prenne en considération l'aspect hédonique de l'alimentation lorsqu'il est question du traitement de l'obésité et ce, en plus de tous les autres facteurs déjà reconnus. La pharmacothérapie de l'obésité n'en est donc qu'à ses balbutiements dans cette voie porteuse d'avenir. En effet, l'omniprésence d'aliments palatables pour tous, à faible prix et disponibles à toute heure

du jour reste un grand défi de santé publique auquel nous devons tous, dès maintenant, porter une attention particulière.

Bibliographie

1. Organisation mondiale de la santé (OMS). *Obésité : prévention et prise en charge de l'épidémie mondiale : rapport d'une consultation de l'OMS sur l'obésité (1997)*. 894, 1-300. 2003. Genève, Suisse, Organisation mondiale de la Santé, 2003. OMS, Série de Rapports techniques.
2. Belanger-Ducharme F, Tremblay A. Prevalence of obesity in Canada. *Obes Rev* 2005; 6(3):183-186.
3. Katzmarzyk PT, Mason C. Prevalence of class I, II and III obesity in Canada. *CMAJ* 2006; 174(2):156-157.
4. Santé Canada. *Lignes directrices canadiennes pour la classification du poids chez les adultes*. Ottawa: Santé Canada, 2003.
5. Finer N. Sibutramine: its mode of action and efficacy. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26 Suppl 4:S29-S33.
6. Connoley IP, Liu YL, Frost I, Reckless IP, Heal DJ, Stock MJ. Thermogenic effects of sibutramine and its metabolites. *Br J Pharmacol* 1999; 126(6):1487-1495.
7. Rolls BJ, Shide DJ, Thorwart ML, Ulbrecht JS. Sibutramine reduces food intake in non-dieting women with obesity. *Obes Res* 1998; 6(1):1-11.
8. Barkeling B, Elfhag K, Rooth P, Rossner S. Short-term effects of sibutramine (Reductil) on appetite and eating behaviour and the long-term therapeutic outcome. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27(6):693-700.
9. Chapelot D, Marmonier C, Thomas F, Hanotin C. Modalities of the food intake-reducing effect of sibutramine in humans. *Physiol Behav* 2000; 68(3):299-308.
10. Hansen DL, Toubro S, Stock MJ, Macdonald IA, Astrup A. Thermogenic effects of sibutramine in humans. *Am J Clin Nutr* 1998; 68(6):1180-1186.
11. Seagle HM, Bessesen DH, Hill JO. Effects of sibutramine on resting metabolic rate and weight loss in overweight women. *Obes Res* 1998; 6(2):115-121.

12. Hansen DL, Toubro S, Stock MJ, Macdonald IA, Astrup A. The effect of sibutramine on energy expenditure and appetite during chronic treatment without dietary restriction. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999; 23(10):1016-1024.
13. Hirsch J, Mackintosh RM, Aronne LJ. The effects of drugs used to treat obesity on the autonomic nervous system. *Obes Res* 2000; 8(3):227-233.
14. Walsh KM, Leen E, Lean ME. The effect of sibutramine on resting energy expenditure and adrenaline-induced thermogenesis in obese females. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999; 23(10):1009-1015.
15. Starling RD, Liu X, Sullivan DH. Influence of sibutramine on energy expenditure in African American women. *Obes Res* 2001; 9(4):251-256.
16. Bray GA. Reciprocal relation of food intake and sympathetic activity: experimental observations and clinical implications. *International Journal of Obesity* 2000; 24:S8-S17.
17. Wurtman J, Wurtman R, Mark S, Tsay R, Gilbert W, Growdon J. d-Fenfluramine selectively suppresses carbohydrate snacking by obese subjects. *Int J Eat Disord* 1985; 4(1):89-99.
18. Wurtman JJ. The involvement of brain serotonin in excessive carbohydrate snacking by obese carbohydrate cravers. *J Am Diet Assoc* 1984; 84(9):1004-1007.
19. Hill JO, Peters JC. Environmental contributions to the obesity epidemic. *Science* 1998; 280(5368):1371-1374.
20. Ravussin E. Rising trend may be due to "pathoenvironment". *BMJ* 1995; 311(7019):1569.
21. Swinburn B, Egger G, Raza F. Dissecting obesogenic environments: the development and application of a framework for identifying and prioritizing environmental interventions for obesity. *Prev Med* 1999; 29(6 Pt 1):563-570.
22. Rolls BJ. The supersizing of America: Portion size and the obesity epidemic. *Nutr Today* 2003; 38(2):42-53.
23. Young LR, Nestle M. The contribution of expanding portion sizes to the US obesity epidemic. *Am J Public Health* 2002; 92(2):246-249.

24. Ledikwe JH, Ello-Martin JA, Rolls BJ. Portion sizes and the obesity epidemic. *J Nutr* 2005; 135(4):905-909.
25. Ello-Martin JA, Ledikwe JH, Rolls BJ. The influence of food portion size and energy density on energy intake: implications for weight management. *Am J Clin Nutr* 2005; 82(1 Suppl):236S-241S.
26. Wansink B, Kim J. Bad popcorn in big buckets: portion size can influence intake as much as taste. *J Nutr Educ Behav* 2005; 37(5):242-245.
27. Bray GA, Paeratakul S, Popkin BM. Dietary fat and obesity: a review of animal, clinical and epidemiological studies. *Physiology & Behavior* 2004; 83(4):549-555.
28. Blundell JE, Lawton CL, Cotton JR, Macdiarmid JI. Control of human appetite: implications for the intake of dietary fat. *Annu Rev Nutr* 1996; 16:285-319.
29. Stubbs RJ, Whybrow S. Energy density, diet composition and palatability: influences on overall food energy intake in humans. *Physiol Behav* 2004; 81(5):755-764.
30. Gerstein DE, Woodward-Lopez G, Evans AE, Kelsey K, Drewnowski A. Clarifying concepts about macronutrients' effects on satiation and satiety. *Journal of the American Dietetic Association* 2004; 104(7):1151-1153.
31. Bell EA, Castellanos VH, Pelkman CL, Thorwart ML, Rolls BJ. Energy density of foods affects energy intake in normal-weight women. *Am J Clin Nutr* 1998; 67(3):412-420.
32. Drewnowski A, Almiron-Roig E, Marmonier C, Lluch A. Dietary energy density and body weight: is there a relationship? *Nutr Rev* 2004; 62(11):403-413.
33. Rolls BJ, Drewnowski A, Ledikwe JH. Changing the energy density of the diet as a strategy for weight management. *J Am Diet Assoc* 2005; 105(5 Suppl 1):S98-103.
34. Drewnowski A, Darmon N. The economics of obesity: dietary energy density and energy cost. *Am J Clin Nutr* 2005; 82(1 Suppl):265S-273S.
35. McCrory MA, Saltzman E, Rolls BJ, Roberts SB. A twin study of the effects of energy density and palatability on energy intake of individual foods. *Physiol Behav* 2006; 87(3):451-459.

36. de Castro JM, Bellisle F, Dalix AM, Pearcey SM. Palatability and intake relationships in free-living humans. characterization and independence of influence in North Americans. *Physiol Behav* 2000; 70(3-4):343-350.
37. Erlanson-Albertsson C. How palatable food disrupts appetite regulation. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* 2005; 97(2):61-73.
38. Prentice AM, Jebb SA. Obesity in Britain: gluttony or sloth? *BMJ* 1995; 311(7002):437-439.
39. Hu FB, Li TY, Colditz GA, Willett WC, Manson JE. Television watching and other sedentary behaviors in relation to risk of obesity and type 2 diabetes mellitus in women. *JAMA* 2003; 289(14):1785-1791.
40. Dietz WH, Jr., Gortmaker SL. Do we fatten our children at the television set? Obesity and television viewing in children and adolescents. *Pediatrics* 1985; 75(5):807-812.
41. Dingemans AE, Bruna MJ, van Furth EF. Binge eating disorder: a review. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26(3):299-307.
42. de Zwaan M. Binge eating disorder and obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25 Suppl 1:S51-S55.
43. Yanovski SZ. Binge eating disorder and obesity in 2003: could treating an eating disorder have a positive effect on the obesity epidemic? *Int J Eat Disord* 2003; 34 Suppl:S117-S120.
44. Marcus MD. Adapting Treatment for Patients with Binge Eating Disorder. In: Garner DM, Garfinkel PE, editors. *Handbook of treatment for eating disorders*. New York: Guilford Press, 1997: 484-493.
45. Hudson JI, Lalonde JK, Berry JM, Pindyck LJ, Bulik CM, Crow SJ et al. Binge-eating disorder as a distinct familial phenotype in obese individuals. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63(3):313-319.
46. Mayer J. Genetic factors in human obesity. *Ann N Y Acad Sci* 1965; 131(1):412-421.
47. Feinleib M, Garrison RJ, Fabsitz R, Christian JC, Hrubec Z, Borhani NO et al. The NHLBI twin study of cardiovascular disease risk factors: methodology and summary of results. *Am J Epidemiol* 1977; 106(4):284-285.

48. Lubrano-Berthelier C, Clement K. Génétique de l'obésité humaine. *La Revue de Medecine Interne* 2005; 26(10):802-811.
49. Bell CG, Walley AJ, Froguel P. The genetics of human obesity. *Nat Rev Genet* 2005; 6(3):221-234.
50. Barsh GS, Farooqi IS, O'Rahilly S. Genetics of body-weight regulation. *Nature* 2000; 404(6778):644-651.
51. Farooqi IS, Keogh JM, Yeo GS, Lank EJ, Cheetham T, O'Rahilly S. Clinical spectrum of obesity and mutations in the melanocortin 4 receptor gene. *N Engl J Med* 2003; 348(12):1085-1095.
52. Perusse L, Rankinen T, Zuberi A, Chagnon YC, Weisnagel SJ, Argyropoulos G et al. The human obesity gene map: The 2004 update. *Obes Res* 2005; 13(3):381-490.
53. Perusse L. Genetics of human obesity: results from genetic epidemiology studies. *Annales D Endocrinologie* 2000; 61:24-30.
54. Lee JH, Reed DR, Price RA. Familial risk ratios for extreme obesity: implications for mapping human obesity genes. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997; 21(10):935-940.
55. Stunkard AJ, Sorensen TI, Hanis C, Teasdale TW, Chakraborty R, Schull WJ et al. An adoption study of human obesity. *N Engl J Med* 1986; 314(4):193-198.
56. Stunkard AJ, Foch TT, Hrubec Z. A twin study of human obesity. *JAMA* 1986; 256(1):51-54.
57. Ravussin E, Bouchard C. Human genomics and obesity: finding appropriate drug targets. *Eur J Pharmacol* 2000; 410(2-3):131-145.
58. Ravussin E, Valencia ME, Esparza J, Bennett PH, Schulz LO. Effects of a traditional lifestyle on obesity in Pima Indians. *Diabetes Care* 1994; 17(9):1067-1074.
59. Schwartz MW, Woods SC, Porte D, Jr., Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. *Nature* 2000; 404(6778):661-671.

60. Ravussin E, Bogardus C. Energy balance and weight regulation: genetics versus environment. *Br J Nutr* 2000; 83 Suppl 1:S17-S20.
61. Butte NF, Caballero B. Energy needs: Assessment and Requirements. In: Shils ME, Shike M, Ross AC, Caballero B, Cousins R, editors. *Modern Nutrition in Health and Disease*. Lippincott Williams & Wilkins, 2005: 136-148.
62. Hill JO, Victoria AC, Wyatt HR. Obesity: Etiology. In: Shils ME, Shike M, Ross AC, Caballero B, Cousins R, editors. *Modern Nutrition in Health and Disease*. Lippincott Williams & Wilkins, 2005: 1013.
63. Schutz Y, Jequier E. Resting energy expenditure, thermic effect of food, and total energy expenditure. In: George A. Bray CB, editor. *Handbook of obesity: Etiology and pathophysiology*. New York: Marcel Dekker, Inc., 2004: 615-629.
64. Donahoo WT, Levine JA, Melanson EL. Variability in energy expenditure and its components. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004; 7(6):599-605.
65. Haugen HA, Melanson EL, Tran ZV, Kearney JT, Hill JO. Variability of measured resting metabolic rate. *Am J Clin Nutr* 2003; 78(6):1141-1145.
66. Elia M. Organ and tissue contribution to metabolic rate. In: Kinney JM, Tucker HN, editors. *Energy Metabolism. Tissue Determinants and Cellular Corrolaries*. New York: Raven Press, 1992: 61-77.
67. Sparti A, DeLany JP, de la Bretonne JA, Sander GE, Bray GA. Relationship between resting metabolic rate and the composition of the fat-free mass. *Metabolism* 1997; 46(10):1225-1230.
68. Muller MJ, Bosy-Westphal A, Kutzner D, Heller M. Metabolically active components of fat-free mass and resting energy expenditure in humans: recent lessons from imaging technologies. *Obesity Reviews* 2002; 3(2):113-122.
69. Perseghin G. Pathogenesis of obesity and diabetes mellitus: insights provided by indirect calorimetry in humans. *Acta Diabetologica* 2001; 38(1):7-21.
70. Ravussin E, Lillioja S, Knowler WC, Christin L, Freymond D, Abbott WG et al. Reduced rate of energy expenditure as a risk factor for body-weight gain. *N Engl J Med* 1988; 318(8):467-472.

71. Ferraro R, Lillioja S, Fontvieille AM, Rising R, Bogardus C, Ravussin E. Lower sedentary metabolic rate in women compared with men. *J Clin Invest* 1992; 90(3):780-784.
72. Zurlo F, Larson K, Bogardus C, Ravussin E. Skeletal muscle metabolism is a major determinant of resting energy expenditure. *J Clin Invest* 1990; 86(5):1423-1427.
73. Day DS, Gozansky WS, Van Pelt RE, Schwartz RS, Kohrt WM. Sex Hormone Suppression Reduces Resting Energy Expenditure and β -Adrenergic Support of Resting Energy Expenditure. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(6):3312-3317.
74. Bisdee JT, Garlick PJ, James WP. Metabolic changes during the menstrual cycle. *Br J Nutr* 1989; 61(3):641-650.
75. Solomon SJ, Kurzer MS, Calloway DH. Menstrual cycle and basal metabolic rate in women. *Am J Clin Nutr* 1982; 36(4):611-616.
76. Webb P. 24-hour energy expenditure and the menstrual cycle. *Am J Clin Nutr* 1986; 44(5):614-619.
77. Piers LS, Diggavi SN, Rijkskamp J, van Raaij JM, Shetty PS, Hautvast JG. Resting metabolic rate and thermic effect of a meal in the follicular and luteal phases of the menstrual cycle in well-nourished Indian women. *Am J Clin Nutr* 1995; 61(2):296-302.
78. Tai MM, Castillo TP, Pi-Sunyer FX. Thermic effect of food during each phase of the menstrual cycle. *Am J Clin Nutr* 1997; 66(5):1110-1115.
79. Buffenstein R, Poppitt SD, McDevitt RM, Prentice AM. Food intake and the menstrual cycle: a retrospective analysis, with implications for appetite research. *Physiol Behav* 1995; 58(6):1067-1077.
80. Gong EJ, Garrel D, Calloway DH. Menstrual cycle and voluntary food intake. *Am J Clin Nutr* 1989; 49(2):252-258.
81. Wilson MM, Morley JE. Invited review: Aging and energy balance. *J Appl Physiol* 2003; 95(4):1728-1736.
82. Bosy-Westphal A, Eichhorn C, Kutzner D, Illner K, Heller M, Muller MJ. The age-related decline in resting energy expenditure in humans is due to the loss of

- fat-free mass and to alterations in its metabolically active components. *J Nutr* 2003; 133(7):2356-2362.
83. Piers LS, Soares MJ, McCormack LM, O'Dea K. Is there evidence for an age-related reduction in metabolic rate? *J Appl Physiol* 1998; 85(6):2196-2204.
 84. Poehlman ET, Toth MJ, Webb GD. Sodium-potassium pump activity contributes to the age-related decline in resting metabolic rate. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76(4):1054-1057.
 85. Morgan JB, York DA. Thermic effect of feeding in relation to energy balance in elderly men. *Ann Nutr Metab* 1983; 27(1):71-77.
 86. Silva JE. The thermogenic effect of thyroid hormone and its clinical implications. *Ann Intern Med* 2003; 139(3):205-213.
 87. al Adsani H, Hoffer LJ, Silva JE. Resting energy expenditure is sensitive to small dose changes in patients on chronic thyroid hormone replacement. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(4):1118-1125.
 88. Silvestri E, Schiavo L, Lombardi A, Goglia F. Thyroid hormones as molecular determinants of thermogenesis. *Acta Physiol Scand* 2005; 184(4):265-283.
 89. Bogardus C, Lillioja S, Ravussin E, Abbott W, Zawadzki JK, Young A et al. Familial dependence of the resting metabolic rate. *N Engl J Med* 1986; 315(2):96-100.
 90. Bouchard C, Tremblay A, Nadeau A, Despres JP, Theriault G, Boulay MR et al. Genetic effect in resting and exercise metabolic rates. *Metabolism* 1989; 38(4):364-370.
 91. Bouchard C, Perusse L. Genetics of obesity. *Annu Rev Nutr* 1993; 13:337-354.
 92. Monroe MB, Seals DR, Shapiro LF, Bell C, Johnson D, Jones PP. Direct evidence for tonic sympathetic support of resting metabolic rate in healthy adult humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 280(5):E740-E744.
 93. Snitker S, Macdonald I, Ravussin E, Astrup A. The sympathetic nervous system and obesity: role in aetiology and treatment. *Obesity Reviews* 2000; 1(1):5-15.

94. Saad MF, Alger SA, Zurlo F, Young JB, Bogardus C, Ravussin E. Ethnic differences in sympathetic nervous system-mediated energy expenditure. *Am J Physiol* 1991; 261(6 Pt 1):E789-E794.
95. Rothwell NJ, Stock MJ. A role for brown adipose tissue in diet-induced thermogenesis. *Nature* 1979; 281(5726):31-35.
96. Fleury C, Neverova M, Collins S, Raimbault S, Champigny O, Levi-Meyrueis C et al. Uncoupling protein-2: a novel gene linked to obesity and hyperinsulinemia. *Nat Genet* 1997; 15(3):269-272.
97. Boss O, Samec S, Paoloni-Giacobino A, Rossier C, Dulloo A, Seydoux J et al. Uncoupling protein-3: a new member of the mitochondrial carrier family with tissue-specific expression. *FEBS Lett* 1997; 408(1):39-42.
98. Kovacs P, Ma L, Hanson RL, Franks P, Stumvoll M, Bogardus C et al. Genetic variation in UCP2 (uncoupling protein-2) is associated with energy metabolism in Pima Indians. *Diabetologia* 2005; 48(11):2292-2295.
99. Astrup A, Gotzsche PC, van de Werken K, Ranneries C, Toubro S, Raben A et al. Meta-analysis of resting metabolic rate in formerly obese subjects. *Am J Clin Nutr* 1999; 69(6):1117-1122.
100. Jequier E, Acheson K, Schutz Y. Assessment of energy expenditure and fuel utilization in man. *Annu Rev Nutr* 1987; 7:187-208.
101. De Jonge L, Bray GA. The thermic effect of food and obesity: a critical review. *Obes Res* 1997; 5(6):622-631.
102. Garrel DR, De Jonge L. Intra-gastric vs oral feeding: effect on the thermogenic response to feeding in lean and obese subjects. *Am J Clin Nutr* 1994; 59(5):971-974.
103. De Jonge L, Garrel DR. Role of the autonomic nervous system in the thermogenic response to food in lean individuals. *Am J Physiol* 1997; 272(5 Pt 1):E775-E780.
104. De Jonge L, Agoues I, Garrel DR. Decreased thermogenic response to food with intra-gastric vs. oral feeding. *Am J Physiol* 1991; 260(2 Pt 1):E238-E242.
105. Reed GW, Hill JO. Measuring the thermic effect of food. *Am J Clin Nutr* 1996; 63(2):164-169.

106. Houde-Nadeau M, De Jonge L, Garrel DR. Thermogenic response to food: intra-individual variability and measurement reliability. *J Am Coll Nutr* 1993; 12(5):511-516.
107. Piers LS, Soares MJ, Makan T, Shetty PS. Thermic effect of a meal. 1. Methodology and variation in normal young adults. *Br J Nutr* 1992; 67(2):165-175.
108. Golay A, Schutz Y, Meyer HU, Thiebaut D, Curchod B, Maeder E et al. Glucose-induced thermogenesis in nondiabetic and diabetic obese subjects. *Diabetes* 1982; 31(11):1023-1028.
109. Bloesch D, Schutz Y, Breitenstein E, Jequier E, Felber JP. Thermogenic response to an oral glucose load in man: comparison between young and elderly subjects. *J Am Coll Nutr* 1988; 7(6):471-483.
110. Schwartz RS, Jaeger LF, Veith RC. The thermic effect of feeding in older men: the importance of the sympathetic nervous system. *Metabolism* 1990; 39(7):733-737.
111. Melanson KJ, Saltzman E, Russell R, Roberts SB. Postabsorptive and postprandial energy expenditure and substrate oxidation do not change during the menstrual cycle in young women. *J Nutr* 1996; 126(10):2531-2538.
112. Kinabo JL, Durnin JV. Thermic effect of food in man: effect of meal composition, and energy content. *Br J Nutr* 1990; 64(1):37-44.
113. Hill JO, Heymsfield SB, McMannus C, III, DiGirolamo M. Meal size and thermic response to food in male subjects as a function of maximum aerobic capacity. *Metabolism* 1984; 33(8):743-749.
114. D'Alessio DA, Kavle EC, Mozzoli MA, Smalley KJ, Polansky M, Kendrick ZV et al. Thermic effect of food in lean and obese men. *J Clin Invest* 1988; 81(6):1781-1789.
115. Vernet O, Christin L, Schutz Y, Danforth E Jr, Jequier E. Enteral versus parenteral nutrition: comparison of energy metabolism in lean and moderately obese women. *Am J Clin Nutr* 1986; 43(2):194-209.
116. Farshchi HR, Taylor MA, Macdonald IA. Decreased thermic effect of food after an irregular compared with a regular meal pattern in healthy lean women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 28(5):653-660.

117. Acheson KJ, Schutz Y, Bessard T, Ravussin E, Jequier E, Flatt JP. Nutritional influences on lipogenesis and thermogenesis after a carbohydrate meal. *Am J Physiol* 1984; 246(1 Pt 1):E62-E70.
118. Schutz Y. Dietary fat, lipogenesis and energy balance. *Physiology & Behavior* 2004; 83(4):557-564.
119. Acheson KJ, Gremaud G, Meirim I, Montigon F, Krebs Y, Fay LB et al. Metabolic effects of caffeine in humans: lipid oxidation or futile cycling? *Am J Clin Nutr* 2004; 79(1):40-46.
120. Ravussin E, Acheson KJ, Vernet O, Danforth E, Jequier E. Evidence that insulin resistance is responsible for the decreased thermic effect of glucose in human obesity. *J Clin Invest* 1985; 76(3):1268-1273.
121. Segal KR, Albu J, Chun A, Edano A, Legaspi B, Pi-Sunyer FX. Independent effects of obesity and insulin resistance on postprandial thermogenesis in men. *J Clin Invest* 1992; 89(3):824-833.
122. Tappy L, Randin JP, Felber JP, Chioloro R, Simonson DC, Jequier E et al. Comparison of thermogenic effect of fructose and glucose in normal humans. *Am J Physiol* 1986; 250(6 Pt 1):E718-E724.
123. Granata GP, Brandon LJ. The thermic effect of food and obesity: discrepant results and methodological variations. *Nutr Rev* 2002; 60(8):223-233.
124. Tataranni PA, Larson DE, Snitker S, Ravussin E. Thermic effect of food in humans: methods and results from use of a respiratory chamber. *Am J Clin Nutr* 1995; 61(5):1013-1019.
125. Craig CL, Russell SJ, Cameron C, Bauman A. Twenty-year trends in physical activity among Canadian adults. *Can J Public Health* 2004; 95(1):59-63.
126. Levine JA, Kotz CM. NEAT-non-exercise activity thermogenesis - egocentric and geocentric environmental factors vs. biological regulation. *Acta Physiol Scand* 2005; 184(4):309-318.
127. Ainsworth BE, Haskell WL, Whitt MC, Irwin ML, Swartz AM, Strath SJ et al. Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET intensities. *Med Sci Sports Exerc* 2000; 32(9 Suppl):S498-S504.

128. Levine JA. Nonexercise activity thermogenesis (NEAT): environment and biology. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004; 286(5):E675-E685.
129. Hill JO, Saris WH, Levine JA. Energy Expenditure in Physical Activity. In: George A. Bray CB, editor. *Handbook of obesity: Etiology and pathophysiology*. New York: Marcel Dekker, Inc., 2004: 631-653.
130. Kaprio J, Koskenvuo M. Twins, smoking and mortality: a 12-year prospective study of smoking-discordant twin pairs. *Soc Sci Med* 1989; 29(9):1083-1089.
131. Perusse L, Tremblay A, Leblanc C, Bouchard C. Genetic and environmental influences on level of habitual physical activity and exercise participation. *Am J Epidemiol* 1989; 129(5):1012-1022.
132. French SA, Story M, Jeffery RW. Environmental influences on eating and physical activity. *Annu Rev Public Health* 2001; 22:309-335.
133. Levine JA, Lanningham-Foster LM, McCrady SK, Krizan AC, Olson LR, Kane PH et al. Interindividual variation in posture allocation: Possible role in human obesity. *Science* 2005; 307(5709):584-586.
134. Levine JA, Eberhardt NL, Jensen MD. Role of nonexercise activity thermogenesis in resistance to fat gain in humans. *Science* 1999; 283(5399):212-214.
135. Levine JA, Schleusner SJ, Jensen MD. Energy expenditure of nonexercise activity. *Am J Clin Nutr* 2000; 72(6):1451-1454.
136. Ravussin E, Lillioja S, Anderson TE, Christin L, Bogardus C. Determinants of 24-hour energy expenditure in man. Methods and results using a respiratory chamber. *J Clin Invest* 1986; 78(6):1568-1578.
137. Zurlo F, Ferraro RT, Fontvielle AM, Rising R, Bogardus C, Ravussin E. Spontaneous physical activity and obesity: cross-sectional and longitudinal studies in Pima Indians. *Am J Physiol* 1992; 263(2 Pt 1):E296-E300.
138. Ravussin E. Physiology. A NEAT way to control weight? *Science* 2005; 307(5709):530-531.
139. Kiwaki K, Kotz CM, Wang C, Lanningham-Foster L, Levine JA. Orexin A (hypocretin 1) injected into hypothalamic paraventricular nucleus and

- spontaneous physical activity in rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004; 286(4):E551-E559.
140. Glanz K, Basil M, Maibach E, Goldberg J, Snyder D. Why Americans eat what they do: taste, nutrition, cost, convenience, and weight control concerns as influences on food consumption. *J Am Diet Assoc* 1998; 98(10):1118-1126.
 141. Wynne K, Stanley S, McGowan B, Bloom S. Appetite control. *J Endocrinol* 2005; 184(2):291-318.
 142. Stanley S, Wynne K, McGowan B, Bloom S. Hormonal regulation of food intake. *Physiol Rev* 2005; 85(4):1131-1158.
 143. Korner J, Leibel RL. To eat or not to eat - how the gut talks to the brain. *N Engl J Med* 2003; 349(10):926-928.
 144. Druce M, Bloom SR. Central regulators of food intake. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2003; 6(4):361-367.
 145. Swart I, Jahng JW, Overton JM, Houpt TA. Hypothalamic NPY, AGRP, and POMC mRNA responses to leptin and refeeding in mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002; 283(5):R1020-R1026.
 146. Kalra SP, Dube MG, Sahu A, Phelps CP, Kalra PS. Neuropeptide Y secretion increases in the paraventricular nucleus in association with increased appetite for food. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991; 88(23):10931-10935.
 147. Schwartz MW, Baskin DG, Bukowski TR, Kuijper JL, Foster D, Lasser G et al. Specificity of leptin action on elevated blood glucose levels and hypothalamic neuropeptide Y gene expression in ob/ob mice. *Diabetes* 1996; 45(4):531-535.
 148. Halford JC, Harrold JA, Lawton CL, Blundell JE. Serotonin (5-HT) drugs: effects on appetite expression and use for the treatment of obesity. *Curr Drug Targets* 2005; 6(2):201-213.
 149. Halford JC, Blundell JE. Separate systems for serotonin and leptin in appetite control. *Ann Med* 2000; 32(3):222-232.
 150. Shutter JR, Graham M, Kinsey AC, Scully S, Luthy R, Stark KL. Hypothalamic expression of ART, a novel gene related to agouti, is up-regulated in obese and diabetic mutant mice. *Genes Dev* 1997; 11(5):593-602.

151. Shi Y. Beyond skin color: emerging roles of melanin-concentrating hormone in energy homeostasis and other physiological functions. *Peptides* 2004; 25(10):1605-1611.
152. Leibowitz SF, Hoebel BG. Behavioral neuroscience and obesity. In: George A. Bray CB, editor. *Handbook of obesity: Etiology and pathophysiology*. New York: Marcel Dekker, Inc., 2004: 301-371.
153. Shearman LP, Camacho RE, Sloan SD, Zhou D, Bednarek MA, Hreniuk DL et al. Chronic MCH-1 receptor modulation alters appetite, body weight and adiposity in rats. *Eur J Pharmacol* 2003; 475(1-3):37-47.
154. Qu D, Ludwig DS, Gammeltoft S, Piper M, Pelleymounter MA, Cullen MJ et al. A role for melanin-concentrating hormone in the central regulation of feeding behaviour. *Nature* 1996; 380(6571):243-247.
155. Segal-Lieberman G, Bradley RL, Kokkotou E, Carlson M, Trombly DJ, Wang X et al. Melanin-concentrating hormone is a critical mediator of the leptin-deficient phenotype. *PNAS* 2003; 100(17):10085-10090.
156. Gavrilu A, Chan JL, Miller LC, Heist K, Yiannakouris N, Mantzoros CS. Circulating melanin-concentrating hormone, agouti-related protein, and alpha-melanocyte-stimulating hormone levels in relation to body composition: Alterations in response to food deprivation and recombinant human leptin administration. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2005; 90(2):1047-1054.
157. Cone RD, Lu D, Koppula S, Vage DI, Klungland H, Boston B et al. The melanocortin receptors: agonists, antagonists, and the hormonal control of pigmentation. *Recent Prog Horm Res* 1996; 51:287-317.
158. Huszar D, Lynch CA, Fairchild-Huntress V, Dunmore JH, Fang Q, Berkemeier LR et al. Targeted disruption of the melanocortin-4 receptor results in obesity in mice. *Cell* 1997; 88(1):131-141.
159. Branson R, Potoczna N, Kral JG, Lentos KU, Hoehe MR, Horber FF. Binge eating as a major phenotype of melanocortin 4 receptor gene mutations. *N Engl J Med* 2003; 348(12):1096-1103.
160. Hebebrand J, Geller F, Dimpfle A, Heinzl-Gutenbrunner M, Raab M, Gerber G et al. Binge-eating episodes are not characteristic of carriers of melanocortin-4 receptor gene mutations. *Mol Psychiatry* 2004; 9(8):796-800.

161. Heisler LK, Cowley MA, Tecott LH, Fan W, Low MJ, Smart JL et al. Activation of central melanocortin pathways by fenfluramine. *Science* 2002; 297(5581):609-611.
162. Kristensen P, Judge ME, Thim L, Ribel U, Christjansen KN, Wulff BS et al. Hypothalamic CART is a new anorectic peptide regulated by leptin. *Nature* 1998; 393(6680):72-76.
163. Abbott CR, Rossi M, Wren AM, Murphy KG, Kennedy AR, Stanley SA et al. Evidence of an orexigenic role for cocaine- and amphetamine-regulated transcript after administration into discrete hypothalamic nuclei. *Endocrinology* 2001; 142(8):3457-3463.
164. Berridge KC. Food reward: Brain substrates of wanting and liking. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 1996; 20(1):1-25.
165. Heisler LK, Cowley MA, KISHI TOSH, Tecott LH, FAN WEI, Low MJ et al. Central serotonin and melanocortin pathways regulating energy homeostasis. *Ann NY Acad Sci* 2003; 994(1):169-174.
166. Zhang M, Balmadrid C, Kelley AE. Nucleus accumbens opioid, GABAergic, and dopaminergic modulation of palatable food motivation: contrasting effects revealed by a progressive ratio study in the rat. *Behav Neurosci* 2003; 117(2):202-211.
167. Zhang M, Kelley AE. Enhanced intake of high-fat food following striatal mu-opioid stimulation: microinjection mapping and fos expression. *Neuroscience* 2000; 99(2):267-277.
168. Drewnowski A, Krahn DD, Demitrack MA, Nairn K, Gosnell BA. Taste responses and preferences for sweet high-fat foods: evidence for opioid involvement. *Physiol Behav* 1992; 51(2):371-379.
169. Abel EL. Cannabis: effects on hunger and thirst. *Behav Biol* 1975; 15(3):255-281.
170. Kirkham TC. Endocannabinoids in the regulation of appetite and body weight. *Behav Pharmacol* 2005; 16(5-6):297-313.
171. Verty AN, McFarlane JR, McGregor IS, Mallet PE. Evidence for an interaction between CB1 cannabinoid and melanocortin MCR-4 receptors in regulating food intake. *Endocrinology* 2004; 145(7):3224-3231.

172. Cota D, Marsicano G, Tschop M, Grubler Y, Flachskamm C, Schubert 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.
173. Colombo G, Agabio R, Diaz G, Lobina C, Reali R, Gessa GL. Appetite suppression and weight loss after the cannabinoid antagonist SR 141716. *Life Sci* 1998; 63(8):L113-L117.
174. Kennedy GC. The role of depot fat in the hypothalamic control of food intake in the rat. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 1953; 140(901):578-596.
175. Gibbs J, Young RC, Smith GP. Cholecystokinin elicits satiety in rats with open gastric fistulas. *Nature* 1973; 245(5424):323-325.
176. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372(6505):425-432.
177. Bado A, Levasseur S, Attoub S, Kermorgant S, Laigneau JP, Bortoluzzi MN et al. The stomach is a source of leptin. *Nature* 1998; 394(6695):790-793.
178. Masuzaki H, Ogawa Y, Sagawa N, Hosoda K, Matsumoto T, Mise H et al. Nonadipose tissue production of leptin: leptin as a novel placenta-derived hormone in humans. *Nat Med* 1997; 3(9):1029-1033.
179. Sahu A. Minireview: A hypothalamic role in energy balance with special emphasis on leptin. *Endocrinology* 2004; 145(6):2613-2620.
180. Schwartz MW, Peskind E, Raskind M, Boyko EJ, Porte D, Jr. Cerebrospinal fluid leptin levels: relationship to plasma levels and to adiposity in humans. *Nat Med* 1996; 2(5):589-593.
181. Frederich RC, Lollmann B, Hamann A, Napolitano-Rosen A, Kahn BB, Lowell BB et al. Expression of ob mRNA and its encoded protein in rodents. Impact of nutrition and obesity. *J Clin Invest* 1995; 96(3):1658-1663.
182. Ahima RS, Prabakaran D, Mantzoros C, Qu D, Lowell B, Maratos-Flier E et al. Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature* 1996; 382(6588):250-252.

183. Halaas JL, Gajiwala KS, Maffei M, Cohen SL, Chait BT, Rabinowitz D et al. Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science* 1995; 269(5223):543-546.
184. Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 1998; 395(6704):763-770.
185. Farooqi IS, O'Rahilly S. Monogenic obesity in humans. *Annual Review of Medicine* 2005; 56(1):443-458.
186. Elmquist JK, Ahima RS, Maratos-Flier E, Flier JS, Saper CB. Leptin activates neurons in ventrobasal hypothalamus and brainstem. *Endocrinology* 1997; 138(2):839-842.
187. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996; 334(5):292-295.
188. Fogtelloo AJ, Pijl H, Frolich M, McCamish M, Meinders AE. Effects of recombinant human leptin treatment as an adjunct of moderate energy restriction on body weight, resting energy expenditure and energy intake in obese humans. *Diabetes Nutr Metab* 2003; 16(2):109-114.
189. Heymsfield SB, Greenberg AS, Fujioka K, Dixon RM, Kushner R, Hunt T et al. Recombinant leptin for weight loss in obese and lean adults: a randomized, controlled, dose-escalation trial. *JAMA* 1999; 282(16):1568-1575.
190. Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem* 1995; 270(45):26746-26749.
191. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(5):1930-1935.
192. Yang WS, Lee WJ, Funahashi T, Tanaka S, Matsuzawa Y, Chao CL et al. Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(8):3815-3819.

193. Qi Y, Takahashi N, Hileman SM, Patel HR, Berg AH, Pajvani UB et al. Adiponectin acts in the brain to decrease body weight. *Nat Med* 2004; 10(5):524-529.
194. Valsamakis G, McTernan PG, Chetty R, Al Daghri N, Field A, Hanif W et al. Modest weight loss and reduction in waist circumference after medical treatment are associated with favorable changes in serum adipocytokines. *Metabolism* 2004; 53(4):430-434.
195. Sul HS. Resistin/ADSF/FIZZ3 in obesity and diabetes. *Trends Endocrinol Metab* 2004; 15(6):247-249.
196. Schwartz MW, Figlewicz DP, Baskin DG, Woods SC, Porte D, Jr. Insulin in the brain: a hormonal regulator of energy balance. *Endocr Rev* 1992; 13(3):387-414.
197. Porte D, Jr., Baskin DG, Schwartz MW. Leptin and insulin action in the central nervous system. *Nutr Rev* 2002; 60(10 Pt 2):S20-S29.
198. Air EL, Strowski MZ, Benoit SC, Conarello SL, Salituro GM, Guan XM et al. Small molecule insulin mimetics reduce food intake and body weight and prevent development of obesity. *Nat Med* 2002; 8(2):179-183.
199. Woods SC, Stein LJ, McKay LD, Porte D, Jr. Suppression of food intake by intravenous nutrients and insulin in the baboon. *Am J Physiol* 1984; 247(2 Pt 2):R393-R401.
200. Marks JL, Porte D, Jr., Stahl WL, Baskin DG. Localization of insulin receptor mRNA in rat brain by in situ hybridization. *Endocrinology* 1990; 127(6):3234-3236.
201. Schwartz MW, Sipols AJ, Marks JL, Sanacora G, White JD, Scheurink A et al. Inhibition of hypothalamic neuropeptide Y gene expression by insulin. *Endocrinology* 1992; 130(6):3608-3616.
202. Benoit SC, Air EL, Coolen LM, Strauss R, Jackman A, Clegg DJ et al. The catabolic action of insulin in the brain is mediated by melanocortins. *J Neurosci* 2002; 22(20):9048-9052.
203. Larsson LI, Sundler F, Hakanson R. Immunohistochemical localization of human pancreatic polypeptide (HPP) to a population of islet cells. *Cell Tissue Res* 1975; 156(2):167-171.

204. Adrian TE, Bloom SR, Bryant MG, Polak JM, Heitz PH, Barnes AJ. Distribution and release of human pancreatic polypeptide. *Gut* 1976; 17(12):940-944.
205. Asakawa A, Inui A, Yuzuriha H, Ueno N, Katsuura G, Fujimiya M et al. Characterization of the effects of pancreatic polypeptide in the regulation of energy balance. *Gastroenterology* 2003; 124(5):1325-1336.
206. Fu-Cheng X, Anini Y, Chariot J, Castex N, Galmiche JP, Roze C. Mechanisms of peptide YY release induced by an intraduodenal meal in rats: neural regulation by proximal gut. *Pflugers Arch* 1997; 433(5):571-579.
207. Batterham RL, Bloom SR. The gut hormone peptide YY regulates appetite. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 994:162-168.
208. Batterham RL, Cohen MA, Ellis SM, Le Roux CW, Withers DJ, Frost GS et al. Inhibition of food intake in obese subjects by peptide YY3-36. *N Engl J Med* 2003; 349(10):941-948.
209. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999; 402(6762):656-660.
210. Horvath TL, Diano S, Sotonyi P, Heiman M, Tschop M. Minireview: Ghrelin and the regulation of energy balance - A hypothalamic perspective. *Endocrinology* 2001; 142(10):4163-4169.
211. Inui A. Ghrelin: an orexigenic and somatotrophic signal from the stomach. *Nat Rev Neurosci* 2001; 2(8):551-560.
212. Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS, Schmidova K, Wisse BE, Weigle DS. A Preprandial Rise in Plasma Ghrelin Levels Suggests a Role in Meal Initiation in Humans. *Diabetes* 2001; 50(8):1714-1719.
213. Tschop M, Weyer C, Tataranni PA, Devanarayan V, Ravussin E, Heiman ML. Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes* 2001; 50(4):707-709.
214. Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, Breen PA, Ma MK, Dellinger EP et al. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N Engl J Med* 2002; 346(21):1623-1630.

215. Williams DL, Cummings DE. Regulation of ghrelin in physiologic and pathophysiological states. *J Nutr* 2005; 135(5):1320-1325.
216. Kreymann B, Williams G, Ghatei MA, Bloom SR. Glucagon-like peptide-1 7-36: a physiological incretin in man. *Lancet* 1987; 2(8571):1300-1304.
217. Naslund E, King N, Mansten S, Adner N, Holst JJ, Gutniak M et al. Prandial subcutaneous injections of glucagon-like peptide-1 cause weight loss in obese human subjects. *Br J Nutr* 2004; 91(3):439-446.
218. Verdich C, Toubro S, Buemann B, Lysgard MJ, Juul HJ, Astrup A. The role of postprandial releases of insulin and incretin hormones in meal-induced satiety-effect of obesity and weight reduction. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25(8):1206-1214.
219. Dakin CL, Gunn I, Small CJ, Edwards CM, Hay DL, Smith DM et al. Oxyntomodulin inhibits food intake in the rat. *Endocrinology* 2001; 142(10):4244-4250.
220. Holst JJ. Enteroglucagon. *Annu Rev Physiol* 1997; 59:257-271.
221. Cohen MA, Ellis SM, Le Roux CW, Batterham RL, Park A, Patterson M et al. Oxyntomodulin suppresses appetite and reduces food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(10):4696-4701.
222. Wynne K, Park AJ, Small CJ, Patterson M, Ellis SM, Murphy KG et al. Subcutaneous oxyntomodulin reduces body weight in overweight and obese subjects: a double-blind, randomized, controlled trial. *Diabetes* 2005; 54(8):2390-2395.
223. Crawley JN, Corwin RL. Biological actions of cholecystokinin. *Peptides* 1994; 15(4):731-755.
224. Kissileff HR, Pi-Sunyer FX, Thornton J, Smith GP. C-terminal octapeptide of cholecystokinin decreases food intake in man. *Am J Clin Nutr* 1981; 34(2):154-160.
225. Kissileff HR, Carretta JC, Geliebter A, Pi-Sunyer FX. Cholecystokinin and stomach distension combine to reduce food intake in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003; 285(5):R992-R998.

226. Beglinger C. Overview. Cholecystokinin and eating. *Curr Opin Investig Drugs* 2002; 3(4):587-588.
227. Lawton CL, Wales JK, Hill AJ, Blundell JE. Serotonergic manipulation, meal-induced satiety and eating pattern: effect of fluoxetine in obese female subjects. *Obes Res* 1995; 3(4):345-356.
228. Hoyer D, Martin G. 5-HT receptor classification and nomenclature: towards a harmonization with the human genome. *Neuropharmacology* 1997; 36(4-5):419-428.
229. Bickerdike MJ. 5-HT_{2C} receptor agonists as potential drugs for the treatment of obesity. *Curr Top Med Chem* 2003; 3(8):885-897.
230. Wolfe BE, Metzger ED, Stollar C. The effects of dieting on plasma tryptophan concentration and food intake in healthy women. *Physiology & Behaviour* 1997; 61(4):537-541.
231. Breum L, Rasmussen MH, Hilsted J, Fernstrom JD. Twenty-four-hour plasma tryptophan concentrations and ratios are below normal in obese subjects and are not normalized by substantial weight reduction. *Am J Clin Nutr* 2003; 77(5):1112-1118.
232. Blundell JE, Lawton CL, Halford JC. Serotonin, eating behavior, and fat intake. *Obes Res* 1995; 3 Suppl 4:471S-476S.
233. Wurtman RJ, Wurtman JJ. Brain serotonin, carbohydrate-craving, obesity and depression. *Obes Res* 1995; 3 Suppl 4:477S-480S.
234. Buwalda B, Blom WA, Koolhaas JM, van Dijk G. Behavioral and physiological responses to stress are affected by high-fat feeding in male rats. *Physiol Behav* 2001; 73(3):371-377.
235. Calapai G, Corica F, Corsonello A, Sautebin L, Di Rosa M, Campo GM et al. Leptin increases serotonin turnover by inhibition of brain nitric oxide synthesis. *J Clin Invest* 1999; 104(7):975-982.
236. Tiligada E, Wilson JF. Regulation of [alpha]-melanocyte-stimulating hormone release from superfused slices of rat hypothalamus by serotonin and the interaction of serotonin with the dopaminergic system inhibiting peptide release. *Brain Research* 1989; 503(2):225-228.

237. Berthoud HR. Mind versus metabolism in the control of food intake and energy balance. *Physiol Behav* 2004; 81(5):781-793.
238. Rozin P, Vollmecke TA. Food likes and dislikes. *Annu Rev Nutr* 1986; 6:433-456.
239. Birch LL. Development of food preferences. *Annu Rev Nutr* 1999; 19:41-62.
240. Drewnowski A. Taste preferences and food intake. *Annu Rev Nutr* 1997; 17:237-253.
241. Plomin R. Nature and nurture: perspective and prospective. In: Plomin R, McClearn GE, editors. *Nature, Nurture and Psychology*. Washington, DC: Am. Psychol. Assoc., 1993: 459-485.
242. Pliner P, Pelchat ML. Similarities in food preferences between children and their siblings and parents. *Appetite* 1986; 7(4):333-342.
243. Reed DR, Bachmanov AA, Beauchamp GK, Tordoff MG, Price RA. Heritable variation in food preferences and their contribution to obesity. *Behavior Genetics* 1997; 27(4):373-387.
244. Perusse L, Bouchard C. Genetics of energy intake and food preferences. In: Bouchard C, editor. *The Genetics of Obesity*. Boca Raton: CRC Press, 1994: 125-134.
245. Steiner JE. *Facial expressions of the neonate infant indicating the hedonics of food-related chemical stimuli*. Publication no (NHI) 77-1068 ed. Washington, DC: National Institutes of Health, USHEW, DHEW, 1977.
246. Drewnowski A, Gomez-Carneros C. Bitter taste, phytonutrients, and the consumer: a review. *Am J Clin Nutr* 2000; 72(6):1424-1435.
247. Birch LL, McPhee L, Steinberg L, Sullivan S. Conditioned flavor preferences in young children. *Physiol Behav* 1990; 47(3):501-505.
248. Johnson SL, McPhee L, Birch LL. Conditioned preferences: young children prefer flavors associated with high dietary fat. *Physiol Behav* 1991; 50(6):1245-1251.

249. Kern DL, McPhee L, Fisher J, Johnson S, Birch LL. The postingestive consequences of fat condition preferences for flavors associated with high dietary fat. *Physiol Behav* 1993; 54(1):71-76.
250. Birch LL. Children's preferences for high-fat foods. *Nutr Rev* 1992; 50(9):249-255.
251. Rolls BJ, Rolls ET, Rowe EA, Sweeney K. Sensory specific satiety in man. *Physiol Behav* 1981; 27(1):137-142.
252. Sorensen LB, Moller P, Flint A, Martens M, Raben A. Effect of sensory perception of foods on appetite and food intake: a review of studies on humans. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27(10):1152-1166.
253. Mela DJ. Determinants of food choice: relationships with obesity and weight control. *Obes Res* 2001; 9(90004):249S-255.
254. Eertmans A, Baeyens F, Van den BO. Food likes and their relative importance in human eating behavior: review and preliminary suggestions for health promotion. *Health Educ Res* 2001; 16(4):443-456.
255. Nasser J. Taste, food intake and obesity. *Obes Rev* 2001; 2(4):213-218.
256. Cox DN, Perry L, Moore PB, Vallis L, Mela DJ. Sensory and hedonic associations with macronutrient and energy intakes of lean and obese consumers. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999; 23(4):403-410.
257. Mela DJ, Sacchetti DA. Sensory preferences for fats: relationships with diet and body composition. *Am J Clin Nutr* 1991; 53(4):908-915.
258. Hill JO, Prentice AM. Sugar and body weight regulation. *Am J Clin Nutr* 1995; 62(1 Suppl):264S-273S.
259. Heitmann BL, Lissner L, Sorensen TI, Bengtsson C. Dietary fat intake and weight gain in women genetically predisposed for obesity. *Am J Clin Nutr* 1995; 61(6):1213-1217.
260. Blundell JE, Finlayson G. Is susceptibility to weight gain characterized by homeostatic or hedonic risk factors for overconsumption? *Physiol Behav* 2004; 82(1):21-25.

261. Blundell JE, Hill AJ. Serotonergic modulation of the pattern of eating and the profile of hunger-satiety in humans. *Int J Obes* 1987; 11 Suppl 3:141-155.
262. National Heart Lung and Blood Institute, The North American Association for the Study of Obesity. *The practical guide to the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults*. National Institutes of Health, editor. publication number 00-4084. 2000. Bethesda.
263. NIH conference. Gastrointestinal surgery for severe obesity. Consensus Development Conference Panel. *Ann Intern Med* 1991; 115(12):956-961.
264. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346(6):393-403.
265. Li Z, Maglione M, Tu W, Mojica W, Arterburn D, Shugarman LR et al. Meta-analysis: pharmacologic treatment of obesity. *Ann Intern Med* 2005; 142(7):532-546.
266. Heck AM, Yanovski JA, Calis KA. Orlistat, a new lipase inhibitor for the management of obesity. *Pharmacotherapy* 2000; 20(3):270-279.
267. Halford JCG. Pharmacotherapy for obesity. *Appetite* 2006; 46(1):6-10.
268. Padwal R, Li SK, Lau DC. Long-term pharmacotherapy for overweight and obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27(12):1437-1446.
269. Heymsfield SB, Segal KR, Hauptman J, Lucas CP, Boldrin MN, Rissanen A et al. Effects of weight loss with orlistat on glucose tolerance and progression to type 2 diabetes in obese adults. *Arch Intern Med* 2000; 160(9):1321-1326.
270. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjostrom L. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 2004; 27(1):155-161.
271. Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ, Ziegler O, Rossner S. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet* 2005; 365(9468):1389-1397.

272. Despres JP, Golay A, Sjostrom L. Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. *N Engl J Med* 2005; 353(20):2121-2134.
273. Pi-Sunyer FX, Aronne LJ, Heshmati HM, Devin J, Rosenstock J. Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients: RIO-North America: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 295(7):761-775.
274. Stock MJ. Sibutramine: a review of the pharmacology of a novel anti-obesity agent. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997; 21 Suppl 1:S25-S29.
275. McNeely W, Goa KL. Sibutramine. A review of its contribution to the management of obesity. *Drugs* 1998; 56(6):1093-1124.
276. Nisoli E, Carruba MO. An assessment of the safety and efficacy of sibutramine, an anti-obesity drug with a novel mechanism of action. *Obes Rev* 2000; 1(2):127-139.
277. Luque CA, Rey JA. Sibutramine: a serotonin-norepinephrine reuptake-inhibitor for the treatment of obesity. *Ann Pharmacother* 1999; 33(9):968-978.
278. Heal DJ, Aspley S, Prow MR, Jackson HC, Martin KF, Cheetham SC. Sibutramine: a novel anti-obesity drug. A review of the pharmacological evidence to differentiate it from d-amphetamine and d-fenfluramine. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998; 22 Suppl 1:S18-S28.
279. Lechin F, van der DB, Hernandez G, Orozco B, Rodriguez S, Baez S. Neurochemical, neuroautonomic and neuropharmacological acute effects of sibutramine in healthy subjects. *NeuroToxicology* 2006; 27(2):184-191.
280. Danforth E Jr. Sibutramine and thermogenesis in humans. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999; 23(10):1007-1008.
281. Bach DS, Rissanen AM, Mendel CM, Shepherd G, Weinstein SP, Kelly F et al. Absence of cardiac valve dysfunction in obese patients treated with sibutramine. *Obes Res* 1999; 7(4):363-369.
282. Arterburn DE, Crane PK, Veenstra DL. The efficacy and safety of sibutramine for weight loss: a systematic review. *Arch Intern Med* 2004; 164(9):994-1003.

283. James WP, Astrup A, Finer N, Hilsted J, Kopelman P, Rossner S et al. Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomised trial. STORM Study Group. Sibutramine Trial of Obesity Reduction and Maintenance. *Lancet* 2000; 356(9248):2119-2125.
284. Persky AM, Ng C, Song MH, Lancaster ME, Balderson DE, Paulik MA et al. Comparison of the acute pharmacodynamic responses after single doses of ephedrine or sibutramine in healthy, overweight volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2004; 42(8):442-448.
285. Bray GA, Blackburn GL, Ferguson JM, Greenway FL, Jain AK, Mendel CM et al. Sibutramine produces dose-related weight loss. *Obes Res* 1999; 7(2):189-198.
286. Hanotin C, Thomas F, Jones SP, Leutenegger E, Drouin P. Efficacy and tolerability of sibutramine in obese patients: a dose-ranging study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998; 22(1):32-38.
287. Wadden TA, Berkowitz RI, Womble LG, Sarwer DB, Phelan S, Cato RK et al. Randomized trial of lifestyle modification and pharmacotherapy for obesity. *N Engl J Med* 2005; 353(20):2111-2120.
288. Wirth A, Krause J. Long-term weight loss with sibutramine: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 286(11):1331-1339.
289. Apfelbaum M, Vague P, Ziegler O, Hanotin C, Thomas F, Leutenegger E. Long-term maintenance of weight loss after a very-low-calorie diet: a randomized blinded trial of the efficacy and tolerability of sibutramine. *Am J Med* 1999; 106(2):179-184.
290. Heine RJ. Drug therapy for management of obesity. *The Lancet* 2001; 357(9264):1287.
291. Jackson HC, Bearham MC, Hutchins LJ, Mazurkiewicz SE, Needham AM, Heal DJ. Investigation of the mechanisms underlying the hypophagic effects of the 5-HT and noradrenaline reuptake inhibitor, sibutramine, in the rat. *Br J Pharmacol* 1997; 121(8):1613-1618.
292. Jackson HC, Needham AM, Hutchins LJ, Mazurkiewicz SE, Heal DJ. Comparison of the effects of sibutramine and other monoamine reuptake inhibitors on food intake in the rat. *Br J Pharmacol* 1997; 121(8):1758-1762.

293. Padwal R, Li SK, Lau DC. Long-term pharmacotherapy for obesity and overweight. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(3):CD004094.
294. Kim SH, Lee YM, Jee SH, Nam CM. Effect of sibutramine on weight loss and blood pressure: a meta-analysis of controlled trials. *Obes Res* 2003; 11(9):1116-1123.
295. Birkenfeld AL, Schroeder C, Boschmann M, Tank J, Franke G, Luft FC et al. Paradoxical effect of sibutramine on autonomic cardiovascular regulation. *Circulation* 2002; 106(19):2459-2465.
296. Jordan J, Scholze J, Matiba B, Wirth A, Hauner H, Sharma AM. Influence of sibutramine on blood pressure: evidence from placebo-controlled trials. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2005; 29(5):509-516.
297. Repchinsky C, Hachborn F, Association des pharmaciens du Canada. *CPS, compendium des produits et spécialités pharmaceutiques l'ouvrage de référence canadien sur les médicaments pour les professionnels de la santé*. 37e éd. ed. Ottawa: Association des pharmaciens du Canada, 2002.
298. Grassi G, Seravalle G, Cattaneo BM, Bolla GB, Lanfranchi A, Colombo M et al. Sympathetic activation in obese normotensive subjects. *Hypertension* 1995; 25(4 Pt 1):560-563.
299. McMahon FG, Fujioka K, Singh BN, Mendel CM, Rowe E, Rolston K et al. Efficacy and safety of sibutramine in obese white and African American patients with hypertension: a 1-year, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Arch Intern Med* 2000; 160(14):2185-2191.
300. Birkenfeld AL, Schroeder C, Pischon T, Tank J, Luft FC, Sharma AM et al. Paradoxical effect of sibutramine on autonomic cardiovascular regulation in obese hypertensive patients--sibutramine and blood pressure. *Clin Auton Res* 2005; 15(3):200-206.
301. McMahon FG, Weinstein SP, Rowe E, Ernst KR, Johnson F, Fujioka K. Sibutramine is safe and effective for weight loss in obese patients whose hypertension is well controlled with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Hum Hypertens* 2002; 16(1):5-11.
302. Bray GA. Sibutramine and blood pressure: a therapeutic dilemma. *J Hum Hypertens* 2002; 16(1):1-3.

303. McNulty SJ, Ur E, Williams G. A randomized trial of sibutramine in the management of obese type 2 diabetic patients treated with metformin. *Diabetes Care* 2003; 26(1):125-131.
304. Bray GA. Drug treatment of obesity. *Psychiatr Clin North Am* 2005; 28(1):193-19x.
305. Blundell JE, Stubbs J. Diet composition and the control of food intake in humans. In: George A. Bray CB, editor. *Handbook of obesity: Etiology and pathophysiology*. New York: Marcel Dekker, Inc., 2004: 427-460.
306. Westerterp KR, Goris AH. Validity of the assessment of dietary intake: problems of misreporting. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002; 5(5):489-493.
307. Goris AH, Westerterp-Plantenga MS, Westerterp KR. Undereating and underrecording of habitual food intake in obese men: selective underreporting of fat intake. *Am J Clin Nutr* 2000; 71(1):130-134.
308. Blundell JE. What foods do people habitually eat? A dilemma for nutrition, an enigma for psychology. *Am J Clin Nutr* 2000; 71(1):3-5.
309. Lissner L. Measuring food intake in studies of obesity. *Public Health Nutr* 2002; 5(6A):889-892.
310. Trabulsi J, Schoeller DA. Evaluation of dietary assessment instruments against doubly labeled water, a biomarker of habitual energy intake. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 281(5):E891-E899.
311. Spanagel R, Weiss F. The dopamine hypothesis of reward: past and current status. *Trends Neurosci* 1999; 22(11):521-527.
312. Arvaniti K, Richard D, Tremblay A. Reproducibility of energy and macronutrient intake and related substrate oxidation rates in a buffet-type meal. *Br J Nutr* 2000; 83(5):489-495.

Annexe

Annexe 1 : Formulaire de consentement

Institut de recherches cliniques de Montréal IRCM

Formulaire de consentement éclairé

NUMÉRO DU PROTOCOLE : ACA-CANA-03-004

TITRE DE L'ÉTUDE : *Effet de la sibutramine sur la dépense énergétique de repos et postprandiale et sur les préférences alimentaires*

NOM DE L'INVESTIGATEUR : Dr Dominique R. Garrel

Ce formulaire de consentement peut contenir des mots que vous ne comprenez pas. N'hésitez pas à consulter votre médecin ou le personnel de recherche pour vous expliquer tout mot ou information que vous ne comprenez pas clairement.

But de l'étude

Vous êtes invité à participer à un projet de recherche. Votre participation à ce projet est volontaire. Vous pouvez, en tout temps, décider de ne pas participer au projet et ce, sans affecter votre traitement médical.

Le but de cette étude est de mesurer l'effet de la sibutramine, un médicament pour la perte de poids, sur le nombre de calories brûlées par votre corps au repos et après un repas. Nous mesurerons également l'effet de la sibutramine sur vos préférences alimentaires.

La sibutramine est un médicament présentement vendu au Canada sous le nom commercial de « Méridia[®] » par les Laboratoires Abbott, commanditaire de cette étude.

Comment l'étude fonctionne-t-elle ?

Si vous acceptez de participer à cette étude, vous devrez vous présenter à sept (7) visites, dont quatre (4) d'une durée d'environ 8 heures et 3 d'une durée d'environ 45 minutes. De plus, on vous contactera à quatre (4) reprises par téléphone pour vous poser quelques questions sur votre consommation alimentaire.

Avant de débiter l'étude, on demandera de signer un formulaire de consentement éclairé. Votre médecin ou l'un des membres de l'équipe de recherche prendra note des informations concernant votre état de santé et de votre traitement à chacune des visites de l'étude.

Numéro du sujet: _____
Initiales du sujet: _____

Version du formulaire : 29 octobre 2003
Protocole ACA-CANA-03-004

Participants de l'étude

Douze (12) sujets mâles (hommes) participeront à cette étude.

Déroulement de l'étude

Le projet de recherche est d'une durée de 4 semaines (29 jours). À la première visite (Jour 1), vous subirez un examen médical complet. Votre **rythme cardiaque**, votre **tension artérielle**, votre **taille**, votre **poids** et votre **tour de taille** seront mesurés. On vous questionnera sur la médication, sous prescription ou non, que vous prenez actuellement (par exemple, des médicaments pour le traitement du rhume ou de la grippe), ainsi que sur votre utilisation de produits naturels, de vitamines et minéraux ou d'herbes médicinales.

Si vous êtes éligibles à l'étude, vous recevrez de la sibutramine pendant une semaine et un placebo (un genre de « pilule de sucre ») pendant une autre semaine. L'ordre de traitement de la sibutramine ou du placebo sera déterminé de manière aléatoire (par hasard).

Vous prendrez la médication que l'on vous aura remise (sibutramine ou placebo) durant une semaine (du jour 2 au jour 8), vous arrêterez pendant 2 semaines et puis vous prendrez la deuxième médication (sibutramine ou placebo) que l'on vous remettra durant une semaine (du jour 23 au jour 29). À moins qu'il y ait une urgence, ni vous, ni le médecin ou ses assistants ne sauront si vous recevez la sibutramine ou le placebo puisque les comprimés seront identiques. La raison de ceci est pour s'assurer d'avoir une idée fiable et non biaisée de l'effet de la médication étudiée.

Au cours de trois visites suivant la première visite (fin de la semaine 1 (jour 8), la fin de la période d'arrêt (semaine 3 ou jour 22), et à la fin de l'étude (jour 29)), votre **rythme cardiaque**, votre **tension artérielle**, votre **poids** et votre **tour de taille** seront mesurés. Vous serez également questionné quant à la médication utilisée et votre état de santé.

Pendant la durée du protocole, il est important de ne pas consommer de médication contre le rhume et la toux. Ces médicaments peuvent interférer avec la médication à l'étude.

De plus, au cours de l'étude, on mesurera vos apports et préférences alimentaires ainsi que le nombre de calories que vous brûlez par jour et ce par les méthodes décrites ci-dessous. Vous serez soumis aux tests suivants aux jours 1, 8, 22 et 29 de l'étude :

Calorimétrie indirecte (nombre de calories brûlées) : Vous serez alors allongé sur un lit dans une salle d'examen. On posera alors un masque aéré et transparent sur votre tête/visage durant 30 minutes. On y mesurera la quantité d'oxygène que vous inspirez. Ces mesures seront répétées à 6 autres reprises, à toutes les heures durant 6 heures. Vous serez allongé durant les mesures, mais vous pourrez vous lever et vous étirer entre les mesures.

Relevé alimentaire: Une nutritionniste vous questionnera en personne sur tous les aliments et breuvages que vous avez consommés durant la journée précédente (24 heures précédentes) à sept (7) occasions et elle vous téléphonera à quatre reprises au cours de l'étude pour refaire le même exercice.

Préférences alimentaires : Un repas, composé de différents types d'aliments, présenté sous forme de « buffet » vous sera servi à deux (2) occasions durant les évaluations de calorimétrie indirecte, soit aux jours 8 et 29. On vous demandera alors de manger jusqu'à ce que vous n'avez plus faim.

Risques associés à la participation à l'étude

Lors d'études impliquant la prise de sibutramine qui ont eu lieu par le passé, les principaux effets secondaires rapportés par les patients étaient : la sécheresse de la bouche (16 %), les maux de tête (15 %), les infections (13 %), la constipation (11 %), les maux de gorge (9 %), le rhume (8 %) et l'insomnie (7 %). Chez certains patients prenant de la sibutramine, on peut noter une augmentation de la tension artérielle et/ou du rythme cardiaque. Votre médecin et l'équipe de recherche mesureront donc ces variables à chaque visite.

Il peut y avoir des risques associés à la prise de sibutramine qui ne sont pas encore connus à ce jour. Si vous éprouvez des symptômes nouveaux, vous devez aviser votre médecin et/ou ses assistants immédiatement.

Bénéfices reliés à la participation à l'étude

Il n'y a pas de garantie que vous bénéficierez personnellement de la participation à cette étude. Ce protocole de recherche permettra de récolter de l'information unique et détaillée pour un meilleur contrôle de votre poids. Les données recueillies pourront aider les médecins à choisir le traitement le plus efficace pour leurs patients lorsqu'il est question de perte de poids. En tant que participant, vous n'aurez pas accès aux résultats de l'étude.

Compensation et traitement en cas de blessure

Une compensation monétaire de 200\$ vous sera remise pour votre participation à cette étude.

Confidentialité

Afin de protéger votre identité et votre confidentialité, vous ne serez pas identifié par votre nom. Un numéro spécial d'identification sera plutôt utilisé. Toutes les informations personnelles seront codifiées et gardées dans un endroit sécuritaire. Les données recueillies seront disponibles seulement pour votre médecin, ses assistants et le personnel autorisé des Laboratoires Abbott.

Il se peut que les autorités de santé canadiennes (tel que Santé Canada) demandent un accès aux données recueillies. Également, les informations issues de l'étude peuvent être publiées dans des journaux scientifiques ou présentées lors de conférences scientifiques. Dans tous les cas, l'identité des participants sera gardée strictement confidentielle. Vous pouvez avoir accès à votre dossier médical, toutefois, le traitement reçu (ordre de prise de sibutramine ou placebo) peut devoir être gardé inconnu jusqu'à ce que les données recueillies aient été analysées.

Participation volontaire et retrait de l'étude

Votre participation à cette étude est volontaire. Vous pouvez décider de ne pas participer à l'étude ou vous retirez de l'étude en tout temps, et ce sans pénalité et sans affecter votre traitement médical futur.

Votre médecin ou les Laboratoires Abbott (commanditaire de l'étude), peuvent mettre fin à votre participation à l'étude, avec ou sans votre consentement, s'ils jugent que votre santé et votre bien-être sont à risque ou qu'il est nécessaire de limiter ou de mettre fin prématurément à l'étude.

Si vous êtes retiré ou si vous décidé de vous retirer de l'étude avant la fin, on vous demandera de vous présenter à l'IRCM ou à l'Université de Montréal afin de compléter des mesures prévues à la dernière visite (jour 29).

Informations additionnelles

Docteur Dominique Garrel, Josée Descormiers et Amélie Roy sont disponibles pour répondre à toutes vos questions concernant ce protocole de recherche. Vous pouvez les rejoindre aux numéros suivants [REDACTED] ou 514-890-8000 poste 12910 ou 514-987-5500 poste 3283.

Le médecin de l'étude vous informera toute information nouvelle découverte concernant la sibutramine qui pourrait affecter votre choix de participer ou non à l'étude.

Si vous avez des questions concernant vos droits ou votre traitement à titre de participant à un projet de recherche, vous pouvez contacter Dr Madeleine Roy à l'IRCM au 514-987-5742.

Vous ne devez pas signer ce formulaire de consentement à moins d'avoir eu la chance de poser des questions et reçu des réponses satisfaisantes à toutes vos questions.

CONSENTEMENT

J'ai lu et bien compris les renseignements décrits dans l'étude. J'ai eu l'occasion de poser des questions concernant l'étude et ma participation pour lesquelles j'ai reçu des réponses satisfaisantes. J'accepte volontairement et librement de participer à cette étude. Je recevrai une copie signée de ce formulaire de renseignements et de consentement pour mes dossiers.

J'autorise la divulgation de mes données personnelles au commanditaire Laboratoires Abbott, au comité d'éthique et à toute autre autorité en santé (Santé Canada) qui en feront la demande.

En apposant ma signature sur ce formulaire de consentement, je ne renonce nullement aux droits aux recours légaux auxquels j'aurais droit autrement à titre de participant à une étude clinique.

Je comprends également que ma participation à cette étude est totalement volontaire (mon choix) et que je peux en tout temps décider de ne pas participer à l'étude et ce, sans pénalité et sans affecter mon traitement médical actuel et futur de quelque manière que ce soit.

_____	_____	_____
Nom du sujet (lettres moulées)	Signature du sujet	Date
_____	_____	_____
Nom du témoin (lettres moulées)	Signature du témoin	Date
_____	_____	_____
Nom de l'investigateur (lettres moulées)	Signature de l'investigateur	Date

Je, soussigné, confirme avoir pleinement expliqué les détails pertinents de cette étude au sujet nommé ci-haut.

_____	_____	_____
Nom de la personne expliquant le consentement (lettres moulées)	Signature de la personne expliquant le consentement	Date

Copie originale 1. Investigateur, 2. Sujet, 3. Archives IRCM