

Obésité réfractaire : quand l'inflammation

chronique court-circuite la volonté

Ce n'est pas une question de volonté

Certaines formes d'obésité résistent aux régimes les mieux conduits, aux programmes d'exercice les plus rigoureux, et même aux médicaments GLP-1 pourtant efficaces dans la majorité des cas. Dans le terrain SHMP, cette résistance a une explication neurobiologique — pas morale. Elle implique trois mécanismes qui se renforcent mutuellement.

Mécanisme 1 — La désensibilisation H1 hypothalamique

Les récepteurs H1 dans l'hypothalamus régulent directement l'appétit : leur activation par l'histamine supprime normalement la faim. Dans le terrain SHMP, l'histamine est chroniquement élevée — ce qui provoque, par le mécanisme classique de down-régulation des récepteurs, une désensibilisation progressive des H1 hypothalamiques. Résultat : le signal de satiété s'éteint. Ce phénomène a été confirmé en modèle murin : les souris sans récepteurs H1 développent une obésité franche avec hyperphagie et résistance à la leptine (Masaki et al., 2004).

La bonne nouvelle : sous stabilisation mastocytaire (quercétine, lutéoline, cromoglycate), une re-sensibilisation progressive des récepteurs H1 hypothalamiques est possible. Les patients SHMP suivant un protocole de stabilisation décrivent le retour d'une faim claire et d'une satiété fonctionnelle — une expérience souvent vécue comme une nouveauté.

Mécanisme 2 — La boucle leptine–mastocyte

La leptine — hormone de la satiété sécrétée par le tissu adipeux — active directement les mastocytes et déclenche la libération d'histamine. Plus on prend de poids, plus la leptine augmente, plus les mastocytes se dégranulent, plus l'histamine désensibilise les récepteurs H1. Une boucle de rétroaction positive qui s'auto-entretient et rend la résistance à la leptine centrale — pas seulement périphérique.

“ Dans le terrain SHMP, l'obésité n'est pas la cause de la résistance à la leptine — elle en est en partie la conséquence. La cause est en amont : l'hyperréactivité mastocytaire programmée. ”

Mécanisme 3 — L'axe TERT/hypothalamus

Le programme de recherche ANR THALATEL (Géli et al., 2022–2026) a démontré que la TERT — enzyme connue pour son rôle dans les télomères — joue dans les neurones hypothalamiques un rôle de protection directe contre le stress oxydatif. L'extinction expérimentale de la TERT hypothalamique chez des souris normales a provoqué une prise de poids massive en 3 semaines, avec dysfonctionnement des neurones de la satiété.

Dans le terrain SHMP, des années d'inflammation mastocytaire génèrent un stress oxydatif chronique qui peut progressivement épuiser la TERT hypothalamique — fragilisant structurellement les neurones de la satiété indépendamment du statut des récepteurs H1. C'est une seconde voie neurobiologique vers l'hyperphagie, qui explique pourquoi certains cas de longue date résistent même à la stabilisation mastocytaire.

Le paradoxe des antihistaminiques H1

Les antihistaminiques H1 classiques (cétirizine, loratadine, hydroxyzine) — souvent prescrits en première ligne dans le MCAS — bloquent pharmacologiquement les récepteurs H1 hypothalamiques. Ils répliquent donc exactement le mécanisme obésogène décrit ci-dessus : activation de l'AMPK, réduction de la thermogénèse, stimulation de l'appétit. Leur utilisation chronique sur un terrain SHMP peut aggraver la prise de poids tout en masquant les symptômes périphériques.

Les stabilisants mastocytaires (cromoglycate, quercétine, lutéoline) traitent la source d'activation sans bloquer les récepteurs centraux — préservant le signal de satiété tout en contrôlant l'inflammation.

Ce que ça change en pratique

- Privilégier les **stabilisants mastocytaires** (quercétine, lutéoline, cromoglycate) aux antihistaminiques H1 seuls dans les cas avec surpoids associé.
- Les **agonistes GLP-1** (sémaglutide) sont prometteurs : leurs récepteurs sont présents sur les mastocytes et leur activation inhibe la dégranulation (89% de bénéfice rapporté dans 47 cas de MCAS réfractaire, Afrin et al., 2025).
- **Stratégies antioxydantes** (NAC, oméga-3, mélatonine) pour protéger l'axe TERT/hypothalamus dans les cas résistants de longue date.
- Ne pas attendre la faim — elle peut ne pas venir. **Horaires fixes et portions définies** contournent le signal interne absent.