

MÉDICAMENTS POUR LE TRAITEMENT DE L'OBESITE

Professeur Jean-Paul THISSEN
Service d'Endocrinologie et Nutrition
Cliniques Universitaires St Luc, UCL
Bruxelles

Le but des médicaments à visée amaigrissante est d'aider les patients à modifier leur style de vie afin de perdre du poids de façon efficace (1 ;2)

A. Médications disponibles

Seules deux médicaments sont actuellement disponibles : l'Orlistat (Xenical) et la Sibutramine (Reductil en Europe ou Meridia aux USA). La première est un inhibiteur des lipases et la seconde un anorexigène central.

Les lipases sont directement responsables de la digestion des triglycérides en acides gras et monoglycérides, une étape indispensable avant leur absorption. Comme les triglycérides représentent plus de 90% des graisses alimentaires ingérées (80-120 g/j), l'inhibition des lipases digestives par l'Orlistat cause une augmentation de l'excrétion des graisses fécales. La proportion de graisses non résorbées et donc éliminées dans les selles ne dépasse pas 30% soit 25 g/j, ce qui représente un déficit calorique d'environ 200 kcal/j (3).

La Sibutramine bloque quant à elle la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine notamment au niveau de l'hypothalamus et inhibe ainsi la prise alimentaire. Contrairement à la (Dex)Fenfluramine (Pondéral et Isoméride, retirés aujourd'hui), la Sibutramine ne stimule donc pas la libération de sérotonine. Cet effet anorexigène est complètement bloqué par les antagonistes adrénergiques suggérant qu'il résulte essentiellement de l'action noradrénergique de la molécule (4) : Outre son effet anorexigène, la Sibutramine exerce également un effet thermogénique modeste qui contribue à son effet sur le poids (5).

Alors que le profil d'action de l'Orlistat suggère a priori une plus grande efficacité chez les hyperphagiques (qui mangent beaucoup, surtout de graisses) que chez les grignoteurs (qui mangent souvent), la Sibutramine paraît efficace tant chez les hyperphagiques que chez les grignoteurs.

B. Efficacité

Même si leur profil d'action est totalement différent, l'efficacité de ces médicaments sur le poids est similaire. La perte de poids dans le groupe traité s'élève à 9-10% sur un an contre 5-6% dans le groupe placebo (6 ;7). Il faut cependant souligner que ces résultats ont été obtenus chez des patients qui ont accepté de modifier leur style de vie en parallèle. Cet élément permet d'expliquer l'échec de ces médicaments en dehors de toute prise en charge globale. Ces médicaments doublent le nombre de patients capables de perdre 5-10% de leur poids initial. Comme avec tous les traitements de l'obésité, la perte de poids est la plus importante au cours des six premiers mois de traitement et les patients ne perdent plus après un an malgré la poursuite du traitement. Outre la perte de poids, ces médicaments freinent aussi la reprise pondérale après une perte de poids obtenue par des moyens diététiques (8). Enfin, ces médicaments exercent également un effet favorable sur les complications de l'obésité (diabète sucré, dyslipidémies, hypertension sauf pour la Sibutramine). L'effet le mieux décrit pour l'Orlistat est son effet hypolipémiant qui consiste en une réduction de la cholestérolémie totale et notamment la fraction LDL (réduction de 4-10% de plus que le placebo). Cet effet est lié à l'inhibition partielle de l'absorption du cholestérol (9). Il ne semble pas s'accompagner de modification significative de la triglycéridémie et du HDL-cholestérol. Une réduction du périmètre abdominal ainsi qu'une réduction de la glycémie et de l'insulinémie à jeun ont été également notés sous Orlistat (10). La réduction de la cholestérolémie (LDC-C) (11) et l'amélioration de la sensibilité à l'insuline sous Orlistat ne s'expliquent pas exclusivement par la perte de poids que cette médication engendre (12). Par rapport aux seules

modifications hygiéno-diététiques, l'addition d'Orlistat freine davantage la progression de l'intolérance glucidique vers le diabète sucré (13). Pour ces deux médications, la perte pondérale à 4 semaines semble posséder une valeur pronostique intéressante. En absence d'effet (perte inférieure à 2 kg en un mois), le traitement a peu de chance de succès à long terme.

C. Posologie

L'Orlistat est à prendre au moment des repas ou au plus tard une heure après la fin de celui-ci. La posologie recommandée pour atteindre une malabsorption d'environ 30% des graisses ingérées est de 120 mg trois fois par jour. La Sibutramine est utilisée à la posologie de 10 mg, voire 15 mg une fois par jour, de préférence le matin.

D. Indications

Les médications à visée amaigrissante s'indiquent uniquement en cas d'obésité (indice de masse corporelle > 30 kg/m²) ou éventuellement en cas de surcharge pondérale (indice de masse corporelle entre 25 et 30 kg/m²) associée à des complications potentiellement réversibles par la perte de poids (diabète sucré, hypertension artérielle, dyslipidémies, apnées du sommeil). Leur prescription doit s'inscrire dans une prise en charge globale, c'est-à-dire obligatoirement en association avec des modifications du style de vie et après un essai de traitement hygiéno-diététique. Loin d'être systématique, leur prescription doit être ciblée. La nécessité d'une perte de poids rapide pour raisons médicales et le maintien du poids après un régime sévèrement hypocalorique constituent les indications les meilleures.

E. Effets secondaires

Les effets secondaires rencontrés avec l'Orlistat sont bien évidemment surtout de nature digestive. Il s'agit d'une augmentation de la fréquence des selles, d'une diminution de leur consistance, de selles grasses, d'incontinence anale, ... Ces effets sont fréquents (au moins 1x chez 75 à 80% des patients), mais sont le plus souvent tolérables et limités dans le temps (14). Comme l'absorption des vitamines liposolubles est couplée à celle des graisses alimentaires, il n'est guère surprenant d'observer une diminution des taux plasmatiques des vitamines liposolubles sous Orlistat. Dans certains cas, une supplémentation est indiquée, particulièrement en vitamine D. L'étude Xendos vient de montrer la bonne tolérance et la sécurité d'emploi de la prise d'Orlistat pendant 4 ans (13). Les effets secondaires de la Sibutramine sont représentés par une augmentation de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque, de l'insomnie, de la nervosité, de la sécheresse de bouche et de la constipation. Des études à court terme avec ce produit n'ont pas montré une augmentation de l'incidence des valvulopathies (15).

F. Contre-indications

Elles sont nombreuses pour la Sibutramine (hypertension artérielle mal contrôlée, cardiopathies ischémiques, troubles du rythme cardiaque, épilepsie, accident vasculaire cérébral). Certains médicaments sont en outre contre-indiqués en association avec la Sibutramine (cf.infra).

G. Interactions médicamenteuses

L'Orlistat ne semble pas être responsable d'interactions médicamenteuses, hormis avec la ciclosporine (Néoral) et peut-être avec les antivitamines K. Plusieurs médications sont contre-indiquées chez les patients sous Sibutramine, notamment les antidépresseurs, particulièrement les SSRI (risque de syndrome sérotoninergique) et antipsychotiques en général, certains antimigraineux (notamment les tryptans) et certains opiacés. Une attention toute particulière doit être portée en cas d'administration concomitante d'inhibiteurs de l'activité enzymatique CYP3A4 (kétoconazole, érythromycine, ciclosporine, cimétidine, jus de pamplemousse), susceptibles d'augmenter les taux plasmatiques de la Sibutramine ou d'agonistes adrénergiques (éphédrine, pseudoéphédrine, phénylpropanolamine) susceptibles de potentialiser les effets sympathomimétiques de la Sibutramine (cf.infra).

H. Problèmes

Même en association avec des modifications du style de vie, la perte pondérale engendrée par ces médicaments reste modeste. Dans certains cas, cependant, une perte pondérale modeste est à même de corriger significativement le profil de risque cardio-vasculaire. En outre, l'arrêt de ces médicaments est suivi le plus souvent d'une reprise de poids. Ceci souligne la nécessité de mesures visant spécifiquement à bloquer la reprise pondérale, en particulier l'activité physique. De plus, aucune étude n'a encore montré l'efficacité de ces médicaments sur la morbidité à long terme ou la mortalité. Seule l'étude Xendos, la plus grande et la plus longue étude réalisée avec un médicament à visée amaigrissante a montré un ralentissement du développement du diabète sucré de type 2 avec l'Orlistat (13). Le coût élevé de ces médicaments (de l'ordre de 80 Euros/mois) limite pour bon nombre de patients leur utilisation à long terme. Pour le prescripteur, l'emploi de ces médicaments nécessite une évaluation continue de leur efficacité et de leurs effets secondaires.

I. Médications potentiellement dangereuses ou inefficaces

L'utilisation, même de courte durée, d'éphédrine et de phénylpropanolamine, deux sympathomimétiques, a été associée à des accidents cardio-vasculaires et cérébro-vasculaires graves, voire fatals (16 ;17). Les alcaloïdes d'ephedra appelé Ma Huang contiennent également de l'éphédrine. La FDA a d'ailleurs interdit les produits à base d'éphédrine aux USA depuis février 2004. Le Lipokinetix, une association de phénylpropanolamine, d'usniate, de diiodothyronine, de yohimbine et de caféine, supposée stimuler les phosphorylations oxydatives a été impliqué dans plusieurs cas graves d'hépatites toxiques (18). De nombreuses herbes proposées pour la perte de poids se révèlent toxiques, particulièrement pour le foie (Chaparral ou Larrea tridentata, Comfrey ou Symphytum officinale, Germander ou Teucrium, Millepertuis ou Herbe de St Jean, Kava ou Piper methysticum). La néphrotoxicité et la cancérogénicité de certaines herbes chinoises contenant de l'acide aristocholique est toujours dans les mémoires. Les produits à base d'hormones thyroïdiennes sont malheureusement toujours présents sur le marché (Triax Metabolic Accelerator, Tiratricol, Triac). La (dex)fenfluramine (Pondéral et Isoméride) est interdite depuis qu'une augmentation du risque de valvulopathie a été notée chez les sujets ayant utilisé cette médication (19). Le chitosan, la forme N-déacétylée de la chitine, extrait de la carapace des crustacés induit une malabsorption des graisses négligeable totalement inefficace pour favoriser l'amaigrissement (20). Les acides linoléiques conjugués ou CLA ne semblent pas aussi efficaces chez l'homme que chez la souris pour induire une perte de masse grasse (21).

J. Médications du futur

Seules onze médicaments à visée amaigrissantes sont en expérimentation clinique à l'heure actuelle. Trois médicaments sont déjà fort avancées. La première, le SR141716 ou Rimonabant (Sanofi-Synthelabo) est un antagoniste des récepteurs aux cannabinoïdes CB-1. Elle inhibe l'envie de marijuana et de tabac, mais aussi l'appétit. Outre la perte de poids, cette médication favoriserait la perte de graisse abdominale et l'élévation du HDL-C (22). La seconde, le CNTF pour "Ciliary Neurotrophic Factor" (Regeneron), est une molécule capable de stimuler des voies de transduction hypothalamiques proches de celles de la leptine, même en cas de résistance à la leptine, comme dans l'obésité. Les études préliminaires sont encourageantes, même si le CNTF doit être administré par injection sous-cutanée (23). La troisième, le Zonisamide, est en fait un anti-épileptique récemment commercialisé. Il exerce des effets dopaminergiques et sérotoninergiques. La prise de cette médication est souvent associée à une perte pondérale, d'où l'idée de l'évaluer comme agent amaigrissant (24). Le Topiramate (Topamax) possède des propriétés semblables (25) : Les recherches sur les agonistes Bêta-3 adrénergiques (L-796568) et des analogues du GLP-1 (NN2211) se poursuivent avec des résultats encourageants.

K. Demande des patients

La somme que les patients sont prêts à dépenser pour être débarrassés de leur problème de poids a été estimée dans une étude à 3280 dollars alors que le revenu mensuel moyen de ces patients était de 1585 dollars (26). Ce montant était d'autant plus élevé que les patients avaient des revenus

importants, étaient jeunes et de sexe féminin, présentaient un mauvais état de santé subjectif, et une obésité morbide, surtout si celle-ci était à début précoce. Cette forte demande explique le succès des produits à visée amaigrissante de type OTC (“over-the-counter”), c’est-à-dire non soumis à la prescription médicale. Une enquête récente montre que 7% de la population adulte aux USA utilisent régulièrement des produits OTC à visée amaigrissante (2% de phénylpropanolamine et 1% d’éphédrine). Ce chiffre monte à 28% parmi la population de jeunes femmes obèses ! (27)

Bibliographie :

1. Yanovski SZ, Yanovski JA 2002 Obesity. *N. Engl. J. Med.* 346 : 591-602
2. Arterburn D, Noël PH 2001 Extracts from “ Clinical Evidence ” - Obesity. *British Medical Journal* 322 : 1406-1409
3. Guerciolini R 1997 Mode of action of orlistat. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 21 Suppl. 3 : S12-S23
4. Glazer G 2001 Long-term pharmacotherapy of obesity 2000 – A review of efficacy and safety. *Archives of Internal Medicine* 161 : 1814-1824
5. Hansen DL, Toubro S, Stock MJ, Macdonald IA, Astrup A 1998 Thermogenic effects of sibutramine in humans. *Am. J. Clin. Nutr.* 68 :1180-1186
6. Sjostrom L, Rissanen A, Andersen T, Boldrin M, Golay A, Koppeschaar HP, Krempf M 1998 Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. European Multicentre Orlistat Study Group. *Lancet* 352 :167-172
7. James WP, Astrup A, Finer N, Hilsted J, Kopelman P, Rossner S, Saris WH, Van Gaal LF 2000 Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss : a randomised trial. STORM Study Group. *Sibutramine Trial of Obesity Reduction and Maintenance.* *Lancet* 356 : 2119-2125
8. Apfelbaum M, Vague P, Ziegler O, Hanotin C, Thomas F, Leutenegger E 1999 Long-term maintenance of weight loss after a very-low-calory diet : a randomized blinded trial of the efficacy and tolerability of sibutramine. *American Journal of Medicine* 106 : 179-184
9. Torgeson JS, Lissner L, Lindroos AK, Kruijer H, Sjöström L 1997 VLCD plus dietary and behavioural support versus support alone in the treatment of severe obesity. A randomised two-year clinical trial. *International Journal of Obesity* 21 : 987-994
10. Heymsfield SB, Segal KR, Hauptman J, Lucas CP, Boldrin MN, Rissanen A, Wilding JP, Sjöström L 2000 Effects of weight loss with orlistat on glucose tolerance and progression to type 2 diabetes in obese adults. *Archives of Internal Medicine* 160 : 1321-1326
11. Muls E, Kolanowski J, Scheen A, Van Gaal L 2001 The effects of orlistat on weight and on serum lipids in obese patients with hypercholesterolemia : a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 25 : 1713-1721
12. Kelley DE, Kuller LH, McKolanis TM, Harper P, Mancino J, Kham S 2004 Effects of moderate weight loss and orlistat on insulin resistance, regional adiposity, and fatty acids in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 27 : 33-40
13. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöström L 2004 Xenical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS) Study : a randomised study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 27 : 155-161
14. Kolanowski J 1999 A risk-benefit assessment of anti-obesity drugs. *Drug Saf* 20 : 119-131
15. Bach DS, Rissanen AM, Mendel CM, Shepherd G, Weinstein SP, Kelly F, Seaton TB, Patel B, Pekkarinen TA, Armstrong WF 1999 Absence of cardiac valve dysfunction in obese patients treated with sibutramine. *Obes. Res.* 7 : 363-369
16. Haller CA, Benowitz NL 2000 Adverse cardiovascular and central nervous system events associated with dietary supplements containing ephedra alkaloids. *N. Engl. J. Med.* 343 : 1833-1838
17. Kernan WN, Viscoli CM, Brass LM, Broderick JP, Brott T, Feldmann E, Morgenstern LB, Wilterdink JL, Horwitz RI 2000 Phenylpropanolamine and the risk of hemorrhagic stroke. *N. Engl. J. Med.* 343 : 1826-1832
18. Favreau JT, Ryu ML, Braunstein G, Orshansky G, Park SS, Coody GL, Love LA, Fong TL 2002 severe hepatotoxicity associated with the dietary supplement Lipokinetix. *Annals of Internal Medicine* 136 :590-595
19. Weissman NJ, Tighe JF, Jr., Gottdiener JS, Gwynne JT 1998 an assessment of heart-valve abnormalities in obese patients taking dexfenfluramine, sustained-release dexfenfluramine, or placebo. Sustained-release Dexfenfluramine Study Group. *N. Engl. J. Med.* 339 : 725-732
20. Gades MD, Stern JS 2003 Chotisan supplementation and fecal fat excretion in men. *Obes. Res.* 11 : 683-688
21. Terpstra AH 2004 Effect of conjugated linoleic acid on body composition and plasma lipids in humans : an overview of the literature. *Am J. Clin. Nutr.* 79 : 352-361
22. Vastag B 2003 Experimental drugs take aim at obesity. *JAMA* 289 : 1763-1764
23. Ettinger MP, Littlejohn TW, Schwartz SL, Weiss SR, McLwain HH, Heymsfield SB, Bray GA, Roberts WG, Heyman ER, Stambler N, Heshka S, Vicary C, Guler HP 2003 Recombinant variant of ciliary neurotrophic factor for weight loss in obese adults : a randomised, dose-ranging study. *JAMA* 289 : 1826-1832
24. Gadde KM, Francis DM, Wagner HR, Krishnan KR 2003 Zonisamide for weight loss in obese adults : a randomized controlled trial. *JAMA* 289 : 1820-1825
25. Mc Elroy SL, Arnold LM, Shapira NA, Keck PE, Jr., Rosenthal NR, Karim MR, Kamin M, Hudson JI 2003 Topiramate in the treatment of binge eating disorder associated with obesity : a randomized, placebo-controlled trial. *American Journal of Psychiatry* 160 : 255-261
26. Narbro K, Sjöström L 2000 Willingness to pay for obesity treatment. *Int. J. Technol. Assess Health Care* 16 : 50-59
27. Blanck HM, Khan LK, Serdula MK 2001 Use of non prescription weight loss products : results from a multistate survey. *JAMA* 286 : 930-935