

Obésité et Orlistat

Le traitement médicamenteux de l'obésité a été décevant jusqu'ici: les amphétamines avaient trop d'effets secondaires, les extraits thyroïdiens devaient être donnés à dose supra-physiologique, avec des événements potentiels, les dérivés de la fenfluramine ont du être retirés du marché devant l'apparition de valvulopathies et d'hypertension pulmonaire. L'apparition de l'orlistat (Xénical®), inhibiteur de la lipase gastro-intestinale, est une nouvelle approche pharmacologique pour ceux qui pensent utile de traiter l'obésité avec des médicaments. Un essai contrôlé, le 3^{ème} concernant ce médicament, vient de paraître¹.

L'objectif de l'étude était de savoir si orlistat + régime était plus efficace que placebo + régime pour la perte de poids et son maintien sur deux ans. Les critères de mesure étaient les modifications du poids, de la TA, des lipides, du glucose et de l'insulinémie. L'essai concernait des patients de plus de 18 ans, avec un index de masse corporelle (poids en kg/ carré de la taille en mètres) entre 30 à 43 kg/m², une contraception efficace chez les femmes, et une absence de perte de poids dans les 3 mois antérieurs. Étaient exclus: instabilité des habitudes tabagiques, excès d'alcool, diabète avéré, maladie sévère associée.

1187 sujets ont été enrôlés, issus de 18 centres. Après 4 semaines de régime et de placebo, seuls ont été retenus les patients qui avaient une compliance d'au moins 75% avec le placebo. 892 sujets ont été ainsi randomisés entre placebo (224) et orlistat (668), 120 mg x 3/j. Tous devaient suivre un régime de réduction calorique. Après 52 semaines,

et pour 52 semaines à nouveau, tout en poursuivant un régime moins sévère, les patients affectés au placebo le poursuivaient, ceux affectés à l'orlistat étaient répartis en 3 groupes: placebo, orlistat 120 mg, orlistat 60.

L'analyse en intention de traiter a concerné 223 sujets du groupe placebo et 657 du groupe orlistat. Durant la première année la perte de poids a été supérieure dans le groupe orlistat (8,76 kg vs 5,81, p<0,001). Durant la seconde année, le groupe orlistat 120 a repris moins de poids (3,2 kg, 35%) que le groupe orlistat 60 (4,6 kg, 51%) et le groupe placebo (5,63 kg, 63%), (p<0,001). Le traitement avec orlistat 120 était associé à une amélioration du LDL-cholestérol et de l'insulinémie.

Les auteurs concluent à une perte de poids plus importante, une moindre reprise secondaire, une amélioration de facteurs de risque cardio-vasculaire.

Ces résultats bruts donnés dans le résumé de l'étude doivent être analysés et nuancés²:

Il faut remarquer les **problèmes de compliance**, sans doute banaux dans cette population: des 1187 sujets enrôlés, 74% restent après la première phase de 4 semaines, 65% à la fin de la première année, et 34% à la fin de la deuxième année. Ce haut taux d'abandon du traitement, associé aux critères de sélection permet-il de généraliser au-delà d'une minorité de patients ces bénéfices "encore à prouver" ?

Le taux d'arrêt pour **effet secondaire** durant la première année était plus élevé avec orlistat qu'avec placebo (9,1% vs 4,0%. p=0,01). La stéatorrhée était la cause principale. Mais le taux d'arrêt durant la totalité de l'étude était similaire dans les deux groupes (54% vs 57%). Une supplémentation vitaminique (D et E) était requise en fonction des taux sanguins chez 14% du groupe orlistat et 6% du groupe placebo.

Les résultats ajustés en fonction de l'effet placebo montrent avec orlistat une perte de poids supérieure de 2,95 kg la première année, et une reprise moindre de 2,43 kg la seconde année. Sur 100 patients, 17 de plus avec orlistat qu'avec régime seul ont une perte de poids >10% du poids initial.

L'amélioration des facteurs de risque est modeste. Les modifications, statistiquement significatives, se traduiront-elles par des bénéfices pour le patient? Aucune étude ne l'a prouvé jusqu'ici. De telles études à long terme seraient nécessaires pour préciser les effets secondaires à long terme de ces médicaments.

Ne faudrait-il pas à l'avenir **orienter le traitement de l'obésité vers la prévention**, prenant en compte les perceptions culturelles, le style de vie (alimentation, activité physique) ?

Avec l'éditorialiste, nous concluons que la décision dans ce domaine reste **une décision individuelle** devant tenir compte de l'ensemble des facteurs et des incertitudes. Nous remarquerons de plus que si les auteurs de l'essai acceptent facilement les bénéfices du médicament, l'éditorialiste, plus critique, a personnellement d'une expérience négative de traitement d'un surpoids de l'enfance. Une occasion de nous rappeler que nos analyses et nos décisions tiennent compte des données scientifiques, des besoins du patient, mais aussi... de notre expérience personnelle, comme médecin ou comme patient.

1 - Davidson MH et al. Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat. A randomized controlled trial. JAMA 1999;281(3):235-242

2 - Williamson DF. Pharmacotherapy for obesity. JAMA 1999;281(3):278-280

Mots-clé: obésité, traitement, médicament, essai contrôlé

Numéro 135 du 4 mars 1999