

Les traitements pharmacologiques pour la perte de poids chez l'obèse morbide

Sara Croteau B.Sc et Paul Poirier MD, Ph.D.

Il est impératif que les traitements pharmacologiques soient associés à une diète et à un changement des habitudes de vie. Lorsque la médication est cessée, le regain de poids est fort probable, puisque la médication ne guérit pas l'obésité.

L'obésité est devenue une condition qui a pris des proportions épidémiques au cours des dernières années. Plus du tiers des Américains sont obèses, et le Canada suit la tendance de près.

La mesure de l'obésité

Une mesure de l'obésité est l'indice de masse corporelle (IMC) qui correspond au poids (kg) divisé par la taille au carré (m²). Un IMC de plus de 30 kg/m² définit l'obésité qui peut ensuite être répartie en sous-groupes, soit classe I, II et III.

La mesure de la circonférence de taille permet aussi de mieux qualifier le type d'obésité, soit une obésité androïde (aussi nommée abdominale ou viscérale), soit une obésité gynoïde. L'obésité abdominale est souvent associée à plusieurs comorbidités.

La prise en charge de l'obésité

La prise en charge de l'obésité doit s'amorcer par une modification des habitudes de vie, qui a pour but de diminuer l'apport calorique et d'augmenter la dépense énergétique par la pratique d'exercices physiques. Cependant, en présence d'un IMC > 40 ou > 35 kg/m² et de comorbidités, le traitement pharmacologique s'applique mais peut s'avérer inefficace chez certaines personnes.

Certains médicaments peuvent ainsi favoriser la perte de poids. Il est impératif que les traitements pharmacologiques soient associés à une diète et à un changement des habitudes de vie. De plus, lorsque la médication est cessée, le regain de poids est fort probable, puisque la médication ne guérit pas l'obésité. La supervision médicale est nécessaire

La **Dre Croteau** est biologiste médicale et étudiante à la maîtrise en pharmacie.

Le **Dr Poirier** est cardiologue à l'Institut universitaire de cardiologie de l'Hôpital Laval, Québec.

tout au long du traitement pharmacologique afin d'en vérifier l'efficacité et d'assurer la sécurité du patient.

Nous regarderons donc trois médicaments utilisés dans le traitement de l'obésité, soit la sibutramine, l'orlistat et le rimonabant qui n'est pas encore distribué au Canada. Nous évaluerons si ces médicaments peuvent être adaptées et si elles ont été utilisées pour la population d'obèses morbides.

Les médicaments anti-obésité

On peut diviser les agents anti-obésité en deux grandes classes selon leur mécanisme d'action :

- action centrale : elle se traduit par une modulation de l'appétit;
- action périphérique : elle se traduit par une altération dans l'absorption des nutriments.

Pour obtenir des effets positifs sur la santé, la perte de poids devrait se chiffrer aux alentours de 5 à 10 % du poids corporel initial. Cette diminution est souvent amplifiée lorsqu'on combine un traitement pharmacologique aux interventions non pharmacologiques.

La sibutramine

La sibutramine est un agent qui inhibe la recapture de la sérotonine et de la norépinéphrine. Chez les animaux, la sibutramine diminue l'apport alimentaire et stimule la thermogénèse dans le tissu adipeux brun. Cette médication augmenterait aussi la satiété, la thermogénèse, la dépense énergétique et contribuerait ainsi à la perte de poids chez l'humain. Cette médication est absorbée au niveau du tube gastro-intestinal, et elle atteint son pic de concentration, dans le plasma, dans les deux premières heures. Par la suite, elle subit une conjugaison hépatique et produit des métabolites actifs (deux métabolites qui sont, en fait, des inhibiteurs efficaces de recapture de la norépinéphrine et de la sérotonine) qui auront, eux, une demi-vie plus

longue que le médicament lui-même. Son métabolisme s'effectue via le cytochrome P450-isoenzyme 3A4.

Puisque la sibutramine est un agent dérivé de la β -phénéthylamine, dont le squelette est celui de plusieurs neurotransmetteurs, sa structure simple ressemble beaucoup à celle des monoamines, comme l'adrénaline, la norépinéphrine et la dopamine. Elle peut aussi conduire à des effets cardiovasculaires potentiels.

Ces neurotransmetteurs sont synthétisés dans l'extrémité terminale du neurone, stockés dans des granules et relâchés dans la fente synaptique pour agir sur les récepteurs post-ganglionnaires. Après avoir agi sur ces récepteurs, les monoamines sont désactivées en catéchol-O-méthyltransférase ou encore sont sujettes à la recapture par le neurone terminal.

Proportionnellement à la perte de poids, une amélioration du contrôle glycémique et de l'insulino-résistance, une réduction de la glycémie à jeun et de l'hémoglobine glyquée ainsi qu'une amélioration du profil lipidique ont été observées dans différentes études. L'amélioration du profil glycémique rend cette médication intéressante pour les patients obèses diabétiques. La sibutramine s'est montrée plus efficace en terme de réduction de poids que l'orlistat mais à raison de 20 mg par jour, une posologie supérieure à celle recommandée au Canada. Elle est cependant moins puissante que l'orlistat pour équilibrer la glycémie en raison de son effet sympathicomimétique responsable d'une diminution de la sécrétion pancréatique d'insuline et d'un effet antagoniste sur l'insuline.

Les études

L'étude clinique prospective multicentrique *Sibutramine Trial of Obesity Reduction and Maintenance* (STORM) a démontré que la majorité des patients qui ont adhéré à la diète hypocalorique et à la prise de sibutramine ont perdu au moins 5 % de leur poids corporel initial, et plus de la moitié de ceux-ci ont perdu plus de 10 % de leur poids initial à l'intérieur d'un délai de six mois.

La perte de poids est aussi associée à une amélioration du contrôle métabolique et à la réduction de la glycémie à jeun qui était proportionnelle au degré de poids perdu. Une méta-analyse des études avec placebo a dénombré six études utilisant la sibutramine, dont quatre ont eu des effets positifs sur la glycémie à jeun dans un délai de six mois et deux sur une durée d'un an. Toutes les études ont montré une association entre la perte de poids moyenne (3 à 5 kg) et l'amélioration du glucose à jeun et de l'HbA1C, l'effet devenant significatif lorsque la perte de poids correspondait à au moins 10 % du poids initial. Ces changements ont aussi été associés à l'amélioration de d'autres facteurs métaboliques, comme le profil lipidique mais pas la pression artérielle.

La sibutramine tend à produire certains effets cardiovasculaires. Dans toutes les études réalisées avec la sibutramine, de minimes augmentations de la pression artérielle (systolique et diastolique) et du rythme cardiaque ont été observées. Cependant, le traitement avec la sibutramine provoque une perte de poids qui vient souvent diminuer cet impact cardiovasculaire. Pour l'instant, à la suite des effets indésirables cardiovasculaires de la sibutramine, on doit être prudent, et on ne recommande pas de la prescrire aux patients qui ont une maladie coronaire, un infarctus ou des arythmies cardiaques. L'étude SCOUT (*Sibutramine Cardiovascular Outcomes Trial*) va tenter de démontrer la sécurité et l'efficacité de la sibutramine chez des patients obèses à haut risque, dont la moitié est diabétique.

L'orlistat

L'orlistat, un produit isolé de la bactérie de sol *Streptomyces toxytricini*, est un analogue stable de la lipstatine partiellement hydrogéné et synthétisé chimiquement. L'orlistat est un puissant inhibiteur de la lipase gastro-intestinale (lipase pancréatique, lipase pancréatique carboxylée et lipase gastrique). De telles enzymes catalysent le déplacement hydrolytique des

acides gras des triglycérides pour produire des acides gras libres et des monoglycérides, ce que l'orlistat empêche de faire en favorisant leur malabsorption. L'orlistat se lie de façon irréversible au site actif de la lipase par une attache covalente. Approximativement 30 % des triglycérides ingérés ne seront pas digérés, ce qui veut dire qu'ils ne seront pas absorbés par le petit intestin, suivront le tube gastro-intestinal et seront éliminés. Il y a alors une quantité plus élevée de gras dans les selles. Par l'inhibition de ces enzymes, une perte de poids et une amélioration dans les taux de cholestérol plasmatique et de triglycérides s'en suivent. Il est toutefois possible de rencontrer des carences en vitamines; c'est pourquoi, il est conseillé de prendre des suppléments de vitamines en combinaison avec cette pharmacothérapie. Un impact sur la relâche du peptide endogène de satiété cholécystokinine (CCK) a aussi été observé avec l'orlistat. Le niveau de CCK est d'ailleurs régulé par l'hydrolyse des triglycérides en acides gras, l'orlistat diminuerait donc les niveaux de CCK. L'orlistat n'a pas une activité systémique, et son absorption par le tube gastro-intestinal est minimal lorsqu'il est administré jusqu'à 800 mg par jour avec une activité inhibitrice de lipase pharmacologiquement non dommageable.

Les études

Plusieurs études randomisées avec placebo et orlistat, d'au moins 30 patients, ont démontré des pertes de poids significatives. Deux grandes études ont observé l'effet de l'orlistat avec une posologie de trois capsules de 120 mg par jour. La première, XENDOS (*XENical in the prevention of Diabetes in Obese Subjects*), une étude clinique prospective randomisée d'une durée de quatre ans, a combiné des mesures hygiéno-diététiques classiques avec soit l'ajout d'un placebo, soit l'ajout d'orlistat chez 3 000 patients obèses (IMC > 30 kg/m²). La perte de poids a été plus importante dans le groupe orlistat (6,9 kg) que dans le groupe placebo (4,1 kg), une différence suffisante

(2,8 kg) pour réduire de façon significative l'incidence du diabète de type 2, de l'ordre de 37 %.

La deuxième étude a montré une amélioration dans la sensibilité à l'insuline, après six mois de traitement, par orlistat par rapport au placebo. Dans les deux études, une diminution de la conversion du prédiabète en diabète a aussi été observée. Une amélioration du profil lipidique, de la pression artérielle et du tour de taille a aussi été notée.

L'efficacité de l'orlistat a donc été démontrée dans plusieurs études cliniques. Par exemple, l'*European Multicentre Study Group* a rapporté une réduction de 10,2 % du poids initial et une amélioration de tous les facteurs de risque cardiovasculaire après deux ans de traitement avec l'orlistat. On rapporte également, dans les études, que l'orlistat a modifié les choix alimentaires en diminuant la consommation de gras et en augmentant l'apport en glucides dans l'alimentation.

L'orlistat ne possède pas un effet direct sur le circuit neuronal de la régulation de l'appétit. Cependant, son effet pharmacologique stimule l'observance à long terme pour la consommation d'aliments plus pauvres en gras. La perte de poids associée à cette médication a tendance à faire diminuer la pression artérielle.

Le rimonabant

L'habileté de la marijuana à augmenter la faim est reconnue depuis plusieurs centaines d'années, et des recherches sur son mécanisme d'action ont débuté dans les années 1960. Un système endogène de neuro-modulation impliqué dans le comportement alimentaire a mené au développement d'une nouvelle classe d'agents thérapeutiques, les antagonistes des récepteurs cannabinoïdes de type 1, pour le traitement de l'obésité et des troubles alimentaires.

Le système endocannabinoïde est composé de ligands endogènes et de types de récepteurs couplés à des protéines G : le récepteur CB1 qui est situé dans plusieurs parties du cerveau et dans une grande variété

de tissus (incluant le tissu adipeux, le tube gastro-intestinale, les glandes surrénales et hypophyse, les ganglions sympathiques, le cœur, le poumon, le foie et l'appareil urinaire), et le CB2 qui est localisé dans le système immunitaire. Le rimonabant est le premier médicament d'une nouvelle classe thérapeutique, celle des inhibiteurs des récepteurs endocannabinoïdes de type 1. La stimulation de ces récepteurs influencerait :

- le métabolisme du glucose et des lipides dans le tissu adipeux;
- la régulation de l'appétit, de la balance énergétique et de la dépendance à la nicotine.

Les études

Une étude multicentrique randomisée avec placebo, RIO (*Rimonabant In Obesity*)-*Europe trial*, a étudié l'efficacité et la sécurité du rimonabant dans la réduction du poids corporel et dans l'amélioration des paramètres cardiovasculaires chez les personnes en surpoids ou obèses. Le tour de taille et le poids ont significativement diminué dans les deux groupes (rimonabant 5 mg et 20 mg).

La même étude réalisée en Amérique du Nord et portant le nom de RIO-*North America* a observé les mêmes changements métaboliques significatifs. Le traitement pharmacologique était également associé à une réduction de l'apport calorique et à l'augmentation de la pratique d'exercices physiques. La plupart des effets cardiométaboliques observés dans ces études sont dose-dépendants. Le rimonabant a des effets positifs sur les HDL ainsi que sur les triglycérides en comparaison au groupe placebo, dont la moitié de l'effet ne peut être expliquée que par la perte de poids seule. L'étude RIO-*Lipids*, une étude chez une population en surplus pondéral ou obèse et à haut risque cardiovasculaire, a aussi observé des améliorations semblables du poids, du profil lipidique, de la glycémie à jeun, de la résistance à l'insuline et d'adiponectine. Environ 60 % des patients de l'étude ont perdu entre 5 et 10 % de leur poids corporel initial. En plus,

Tableau 1

Perte de poids moyenne selon la médication chez l'obèse morbide

Médication	Perte de poids	Références
Rimonabant	5 à 10 % (12 mois)	Van Gaal LF, et coll. Lancet, 2005.
Sibutramine	5 à 7 % (6 mois)	Reisler G, et coll. Isr. Med. Assoc. J., 2006.
Orlistat	2 à 3 % (3 mois)	Paquet C, et coll. Clin Invest Med, 2001.

la période de perte de poids serait plus longue, c'est-à-dire jusqu'à neuf mois avant d'atteindre un plateau, ce qui est plus élevé qu'avec la sibutramine ou l'orlistat.

L'obésité morbide

L'efficacité d'un traitement pharmacologique est-elle adaptée à cette population? La chirurgie bariatrique est considérée comme étant l'avenue indiquée dans l'obésité morbide mais seulement après l'échec des interventions médicales et dans le cadre d'une approche multidisciplinaire. L'opération est une intervention chirurgicale majeure (il existe, en fait, trois types de chirurgies et quelques variantes selon les endroits).

Dans un sous-groupe de l'étude RIO, le rimonabant a eu les mêmes effets chez la population d'obèses morbides que chez le reste de la population de l'étude RIO-Europe Trial.

La sibutramine qui a démontré son efficacité chez les adultes obèses et en excès pondéral a été utilisée comme médication en combinaison avec une thérapie comportementale chez des adolescents obèses morbides. Une étude réalisée chez 20 jeunes personnes souffrant d'obésité morbide (IMC au dessus du 95^e percentile pour leur âge et/ou plus grand que 30 kg/m²) a démontré une modeste perte de poids. Cependant, à trois mois il restait 13 participants, à six mois plus que sept sujets et seulement trois jeunes ont terminé l'étude

à un an. Quant à l'orlistat, une seule étude a été présentée et relatait une perte de poids de 2 à 3 % après un traitement de trois mois chez les obèses morbides. (tableau 1)

Bref...

L'obésité morbide est un problème que les professionnels de la santé risquent d'avoir à gérer de plus en plus souvent dans leur pratique courante. La médication disponible pour traiter l'obésité n'est pas aussi efficace chez l'obèse morbide que chez la population obèse en générale, et la littérature n'est pas abondante. La chirurgie bariatrique est souvent le seul recours possible pour les obèses morbides.

Cependant, le rimonabant, qui pourrait être accessible dans notre système de santé dans les prochaines années, pourrait potentiellement nous apporter de meilleurs résultats devant cette population particulière. Le manque de thérapie et/ou de traitement pharmacologique efficace disponible pour traiter ces patients obèses morbides devrait nous pousser encore plus à investir dans des programmes préventifs afin d'enrayer le problème d'obésité auquel nous faisons actuellement face. *Clin*

Des références sont disponibles – contactez *Le Clinicien* à : clinicien@sta.ca