

L'obésité chez l'adulte : mise au point et prise en charge

Obesity in adult patients : check up and treatment

J.C. Daubresse¹, G.B. Cadière² et J. Sternon³

¹Service d'Endocrinologie, C.H.U. de Charleroi, ²Service de Chirurgie Digestive, C.H.U. Saint-Pierre, ³Chargé de Missions, Hôpital Erasme et C.U.M.G.-U.L.B.

RESUME

L'obésité est devenue un problème de santé publique majeur aussi bien dans les pays industrialisés que dans les pays en voie de développement.

La cause principale est un excès d'apport calorique associé à une diminution des dépenses physiques. Cette épidémie précède une vague impressionnante d'apparition du diabète de type 2, qui est, en général, lié à l'excès de poids.

L'obésité et le diabète de type 2 sont associés à une augmentation de la morbidité et de la mortalité et sont très coûteuses pour la sécurité sociale.

Il importe de définir les risques associés à l'obésité en prenant en compte l'indice de masse corporelle (IMC) et l'importance de la graisse viscérale, évaluée par la mesure du tour de taille.

Après avoir procédé à un bilan médical, la stratégie thérapeutique sera discutée avec le patient, comprenant une réduction modérée des apports caloriques, une augmentation de l'activité physique et une thérapie comportementale en raison d'un réel changement de style de vie.

Des régimes "populaires" dont l'efficacité n'a pas été démontrée sont parfois préférés par les patients. S'il est vrai que sur de courtes périodes, les régimes à faibles taux d'hydrates de carbone ou enrichis en protéines sont plus rapidement efficaces, à moyen terme, seule une alimentation hypocalorique, équilibrée est recommandée.

Des médicaments qui ont prouvé leur efficacité et leur tolérance pourront être proposés à ceux qui auront échoué dans leur régime.

La prise en charge médicamenteuse se résume à 3 molécules : l'orlistat, la sibutramine et la metformine. Pour chacune d'entre elles sont présentés leur efficacité, leurs effets indésirables, leurs interactions, leur coût ainsi que leur positionnement.

La chirurgie bariatrique sera proposée à des patients présentant une obésité morbide (IMC au-delà de 40 kg/m²) ou une obésité sévère avec coexistence d'un autre facteur de risque cardiovasculaire.

Rev Med Brux 2005 ; 26 : 33-42

ABSTRACT

Obesity is now one of the major health problems in industrial countries as well as in developing world.

Excess caloric intake and reduction of the physical activity are the main causes of obesity. This epidemic precedes a tremendous increase of type 2 diabetes, which is generally linked to weight excess.

Obesity and type 2 diabetes are associated with morbidity and mortality and are very expensive for the social security.

The important point is to define the risks linked to obesity taking into account the Body Mass Index and the importance of visceral obesity evaluated by waist measurement.

After medical check up, a strategy will be discussed with the patient, including moderate caloric restriction and increased physical activity. Our patients and also some doctors suggest "popular diets" whose efficacy has not been demonstrated as superior. On a short time basis, low carbohydrate and high protein diets have some advantages, which can help our obese subjects but on long term, only hypocaloric and equilibrated diets are advisable.

Drugs that proved their efficacy and tolerance may be prescribed in case of failure.

Three drugs are presented, orlistat, sibutramine and metformine : their efficacy, secondary effects, interactions and finally their positioning.

Bariatric surgery will be proposed to highly selected patients presenting morbid obesity.

Rev Med Brux 2005 ; 26 : 33-42

Key words : obesity, risk factors, diet, drugs, surgery

INTRODUCTION

La prévalence de l'excès de poids et de l'obésité augmente régulièrement dans les pays dits développés et l'épidémie atteint maintenant les pays moins industrialisés, dès le moment où ils acquièrent les habitudes alimentaires des premiers¹. Aux États-Unis, par exemple, la cote d'alarme a été atteinte avec près de 2/3 des américains présentant de l'excès pondéral². L'obésité a triplé en 10 ans et le phénomène commence beaucoup plus tôt dans la vie, ce qui explique la survenue de diabète de type 2 chez de jeunes adolescents³. En Belgique, l'étude BIRNH (*Belgian Interuniversity Research on Nutrition and Health*) a montré dans les années 80 une prévalence de l'obésité chez 12,1 % des hommes de 25 à 74 ans et chez 18,4 % des femmes du même âge⁴. L'étude BEL-STRESS, réalisée entre 1994 et 1997, montre que la prévalence de l'excès pondéral atteint 49 % des hommes et 28 % des femmes tandis que 14 % des hommes et 13 % des femmes sont obèses⁵.

Sur le plan anatomo-pathologique, l'obésité se traduit par la multiplication d'adipocytes hyperplasiques.

Leurs sécrétions d'acides gras libres et d'adipocytokines sont responsables des pathologies cardiovasculaires et métaboliques rencontrées.

La prise en charge des patients obèses implique l'interdisciplinarité et comprend 4 volets :

- des informations de base
- un volet hygiéno-diététique
- un volet médicamenteux
- un volet chirurgical réservé à des patients sélectionnés selon des critères bien définis (voir *infra*).

I. LES INFORMATIONS DE BASE

Les tables actuarielles de poids idéal ne sont plus utilisées et on recourt au niveau international à l'index de poids corporel ou indice de Quetelet. Celui-ci s'est anglicisé sous le vocable de *Body Mass Index* (BMI) et est devenu en français l'indice de masse corporelle (IMC). On le calcule en divisant le poids (kg) par la taille (m) au carré. L'excès pondéral débute avec le surpoids (IMC entre 25 et 29,5 kg/m²). Au-delà, on est dans la zone d'obésité subdivisée elle-même en classe I, classe II, classe III ; on parle d'obésité morbide au-dessus de 40⁶. Ces différents indices d'IMC définissent des risques croissants pour la santé et des approches thérapeutiques très différentes. La détermination de l'IMC a des limites ; l'indice doit être adapté chez les enfants et en fonction des groupes ethniques. Les sportifs de haut niveau ont un IMC qui surestime leur masse grasseuse.

Evaluation du risque lié à l'excès de poids

L'excès de poids augmente le risque de diabète, d'hypertension artérielle et de maladies cardiovasculaires. Dès lors, le praticien doit évaluer le risque global pour la santé d'un patient avec excès

pondéral de façon à lui proposer des objectifs et des stratégies thérapeutiques appropriés. L'anamnèse est importante et l'on interrogera le patient sur ses antécédents familiaux et personnels. Quelle est sa pression artérielle, a-t-on dosé les lipides plasmatiques, la glycémie ? Y-a-t-il d'après l'entourage un soupçon d'apnée de sommeil ? A-t-il arrêté le sport ou renoncé au tabac ?

Par ailleurs, il est amplement démontré que la répartition abdominale de l'adiposité est de pronostic beaucoup plus sombre. L'on distingue ainsi les **obésités gynoïdes** (prédominant au niveau des hanches et des cuisses) et les **obésités androïdes** (intéressant surtout l'abdomen et plus encore la graisse périviscérale). La tomographie computerisée (CT-scan) permet de visualiser et de quantifier la graisse abdominale et viscérale mais au prix d'une irradiation qui la contre-indique en pratique clinique. Il convient de mesurer le tour de taille et le tour des hanches et d'en calculer le rapport. Plus aisément, on se contentera, avec un mètre ruban de mesurer le tour de taille en position debout comme l'a proposé Lean (Tableau 1)⁷.

Tableau 1 : Risques métaboliques et cardiovasculaires de l'obésité androïde selon le tour de taille (TT)⁶.

	Risque élevé	Risque très élevé
Hommes	TT ≥ 94 cm	TT ≥ 102 cm
Femmes	TT ≥ 80 cm	TT ≥ 88 cm

Le simple fait de peser le patient et de mesurer sa taille et son tour de taille va permettre, à faible coût, d'établir ses risques cardiovasculaires et de lui en faire part. (Tableau 2). L'obésité gynoïde surcharge la colonne, le bassin et les genoux et favorise la maladie veineuse thrombo-embolique. Il faut y ajouter l'apnée de sommeil, la stéatose hépatique et la fréquence accrue de certains cancers. Les risques sont nettement plus élevés quand l'obésité a une répartition abdominale et viscérale. Cette obésité androïde se rencontre dans le syndrome dysmétabolique qui associe hyperinsulinisme avec intolérance glucidique ou diabète avéré, hypertriglycéridémie, abaissement du HDL-cholestérol, hyperuricémie, et hypertension artérielle. Cette association de facteurs de risque (FR) explique une importante augmentation du risque cardiovasculaire chez ces patients. Il peut s'y associer d'autres FR, notamment la sédentarité et surtout le tabagisme, fréquent chez les femmes qui redoutent l'excès pondéral.

Dans une étude récente, le groupe de Harvard⁸ a analysé les risques de mortalité dans la cohorte des infirmières américaines. Ils ont montré l'importance relative de l'excès de poids et de l'inactivité physique (Tableau 3).

Bilan biologique et examens techniques

A côté de l'anamnèse et de l'examen clinique, un bilan biologique sera réalisé en expliquant d'emblée au patient que son but n'est pas de trouver la ou les causes de l'obésité mais d'établir un bilan des FR associés

Tableau 2 : Risques liés à l'excès pondéral et au tour de taille (TT).

	IMC (Kg/m ²)	Niveaux des risques	
		TT ≥ 80 F TT ≥ 94 M	TT ≥ 88 F TT ≥ 102 M
Poids normal	18,5 – 24,9	-	Elevé
Surcharge pondérale	25 – 29,9	Peu élevé	Elevé
Obésité modérée (I)	30 – 34,9	Elevé	Très élevé
Obésité sévère (II)	35 – 39,9	Elevé	Très élevé
Obésité morbide (III)	≥ 40	Très élevé	Extrêmement élevé

Tableau 3 : Risque relatif de mortalité en fonction du surpoids et de l'activité physique⁸.

	Activité ≥ 3,5 h/semaine	Activité < 3,5 h/semaine
Maigres (IMC < 20)	1,0	1,55
Excès de poids (IMC > 25)	1,91	2,42

et notamment de rechercher les hyperlipidémies. Chez 3 % des femmes adultes, on peut détecter une hypothyroïdie subclinique ou clinique mais celle-ci n'explique en rien une prise de poids de 15 à 20 kg. Des radiographies seront réalisées pour mettre en évidence une surcharge ostéo-articulaire ainsi qu'une échographie abdominale pour confirmer une suspicion de stéatose et rechercher des lithiases vésiculaires.

II. LE VOLET DIETETIQUE

Enquête alimentaire et recours au service de diététique

Il est utile, au début de la prise en charge, de se faire assister par un(e) **diététicien(ne)**. Il importe en effet de faire comprendre au patient que s'il grossit, c'est qu'il mange trop par rapport à ce qu'il dépense, une évidence qui est souvent refusée. Le ou la diététicien(ne) peut aider à évaluer les besoins énergétiques propres au patient. Mais l'enquête alimentaire telle que pratiquée habituellement sous-estime largement les ingestats pour diverses raisons. Il faut se rappeler que la consultation diététique prend du temps et qu'elle n'est pas remboursée par l'INAMI¹⁰.

Nous utilisons en pratique **une enquête alimentaire simplifiée**, qui a été validée en la comparant à une enquête sur 7 jours¹¹. Elle se base en partie sur le fait que les patients ne sous-estiment pas leur apport protidique. On pose donc 3 questions sur les quantités de protéines consommées, on y ajoute 5 questions supplémentaires concernant les grignotages, les boissons caloriques, les entrées salées, les desserts sucrés et les repas festifs. En quelques minutes, on calcule l'apport calorique quotidien moyen. Il se situe en

moyenne à plus de 2.000 Kcal, au grand étonnement du patient.

Stratégies thérapeutiques

Ces stratégies comportent 3 volets : les changements de style de vie, la thérapie comportementale (BASO^{*}) et l'interdisciplinarité de la prise en charge.

Elles seront personnalisées, adaptées aux risques encourus par le patient et à sa motivation. Le médecin traitant n'est pas en possession de "recettes miracle" ; il doit au contraire souvent amener son patient sur un terrain plus réaliste. Il expliquera les diverses possibilités thérapeutiques et mettra en garde contre une série de régimes fantaisistes et parfois dangereux. Sur le plan médical, l'objectif réaliste, dans le cas le plus courant, est la perte de 10 % du poids de départ, puisqu'on sait que cette perte est suffisante pour réduire les facteurs de comorbidité associés à l'excès pondéral. Il faudra prendre le temps d'expliquer cela en détails à l'obèse qui souhaite perdre du poids. Pour perdre 9 kg par exemple, le patient devra se mettre en déficit calorique de 9 x 7.000 Kcal. En tenant compte de l'anamnèse alimentaire rapide et de l'évaluation des dépenses, il faudra faire admettre au patient qu'avec un régime à 1.500 Kcal, il faudra 6 mois pour que l'objectif soit atteint.

En 1994, a été mis sur pied aux USA le *National Weight Control Registry* dont l'objectif était de mettre en évidence les facteurs qui assurent le succès de la perte pondérale¹². Pour être accepté dans le registre, il faut avoir perdu ± 15 kg et avoir maintenu son poids pendant au moins un an. Les trois clefs du succès chez ces patients sont simples et attendues : 1) ingérer moins de calories (± 1.400 Kcal) et moins de graisses (sans dépasser 20 % de la ration calorique) ; 2) se peser régulièrement et tenir un agenda alimentaire ; 3) augmenter son activité physique pour assurer une perte d'environ 3.000 Kcal par semaine, ce qui correspond à une marche rapide d'une heure par jour.

Le régime

Classiquement, une réduction d'environ 500 à 1.000 Kcal/j est proposée par rapport aux apports habituels en prescrivant un régime équilibré comprenant *grosso modo* sur le plan calorique 20 à 30 % de graisses, 20 % de protéines et 50 % d'hydrates de carbone. Cette réduction des apports alimentaires entraîne une perte de poids de 0,5 à 1 kg/semaine. Des variantes sont proposées par certains professionnels de santé. R. Atkins a proposé dès 1972 un régime cétogénique, pauvre en hydrates de carbone et riche en graisses. Ce type de régime a été fortement critiqué mais récemment deux publications l'ont remis à l'honneur, exclusivement à court terme^{13,14}. Ce type de régime n'est pas indiqué chez les diabétiques. De plus, il entraîne une hyperlipidémie chez les enfants traités pendant 6 mois¹⁵.

* Consensus de la *Belgian Association for the Study of Obesity* (BASO), non publié mais disponible auprès du Pr E. Muls (K.U.L.).

La réduction des boissons sucrées et alcoolisées est recommandée. Il faudra également recommander aux patients une lecture attentive des étiquettes collées sur les emballages des aliments.

Les **régimes hyperprotéinés** sont à la mode. Les protéines ont la faculté de donner plus de satiété : elles sont donc intéressantes dans tout régime amaigrissant mais il faut utiliser des suppléments protéiques pauvres en graisses. Beaucoup d'études ont été réalisées avec des résultats favorables mais à très court terme. Un essai récent randomisé fait état des résultats à plus long terme. Il s'agissait d'un régime avec réduction des graisses (30 % de l'apport calorique) et adjonction de protéines pour apporter soit 25 % (HP) soit 12 % (BP) de l'énergie totale. Après six mois, la perte de poids était de 9,4 kg dans le groupe HP contre 5,9 dans le groupe BP. Après 12 mois, il y avait moins d'échappement chez les HP et plus de perte de graisse intra-abdominale. Après 24 mois, la moitié des patients ne consultait plus, ce qui est habituel dans ce genre de pathologie¹⁵.

Il y a quelques années, les régimes à très basses calories ont été proposés pour des obésités morbides¹⁷⁻¹⁹. Ils sont abandonnés actuellement.

Une étude récente²⁰ a comparé les résultats à un an de régimes "populaires" aux USA (Atkins, Ornish, Weight Watchers et Zone) en montrant leur faible efficacité (± 2 kg) et la faible observance : la moitié seulement des patients ont continué le régime pendant un an.

III. LE TRAITEMENT MEDICAMENTEUX

Il est capital de faire maigrir les obèses androïdes qui sont à risque de développer précocement un syndrome polymétabolique avec son cortège de complications cardiovasculaires.

Il n'existe pas de médicaments "miracle" mais diverses molécules représentent des compléments utiles en cas de malobservance et/ou d'échec des mesures hygiéno-diététiques.

A l'inverse des diurétiques, des extraits thyroïdiens, des amphétamines, des laxatifs et des plantes chinoises (!), 4 médicaments retiennent l'attention : leurs mécanismes d'action sont très diversifiés voire complémentaires.

Il s'agit :

- de l'orlistat (Xenical®), inhibiteur des lipases pancréatiques,
- de la sibutramine (Réductil®), anorexigène central,
- de la metformine (Glucophage®), biguanide réductrice de la production hépatique de glucose,
- du rimonabant (Acomplia®), inhibiteur de certains récepteurs canabinoïdes présents au niveau des adipocytes et du système nerveux central.

Pour chacune de ces molécules seront présentés dossier blanc (efficacité), dossier noir (contre-indications, effets indésirables, interactions, coût), positionnement et questions en suspens, sauf pour le rimonabant, molécule originale à la fois anti-obésité et anti-tabac qui ne sera disponible sur le marché qu'en 2006 et qui sera présentée ultérieurement.

A. L'orlistat (Xenical®)

C'est un inhibiteur des lipases pancréatiques qui diminue l'hydrolyse des triglycérides alimentaires et de cette manière, réduit d'un tiers la résorption intestinale des graisses et assure une perte pondérale^{21,22}. Son élimination fécale s'élève à 98 %.

L'essentiel du **dossier blanc** consiste en 2 études publiées en janvier 2004 pour l'une et en juin 2004 pour l'autre ; toutes 2 à la posologie de 3 capsules de 120 mg/j.

La 1^{ère} étude²³ d'une durée de 4 ans a mobilisé plus de 3.000 patients obèses ($IMC \geq 30$ kg/m²) qui ont été traités par des mesures hygiéno-diététiques classiques avec soit ajout d'orlistat soit d'un placebo. La perte de poids a été plus importante dans le groupe orlistat (6,9 kg) que dans le groupe placebo (4,1 kg), différence suffisante pour réduire l'incidence cumulée de diabète de type 2 et pour réduire la conversion de prédiabète, noté chez plus de 20 % de la cohorte, en diabète franc (RAR* de 5,9 %).

La seconde étude²⁴ a étudié l'amélioration de la sensibilité à l'insuline après 6 mois de traitement par orlistat par rapport à la série placebo. Une amélioration significative mais modeste de la consommation en glucose a été observée, témoin d'une insulino-sensibilité accrue, associée à un effondrement du taux des acides gras libres. L'orlistat permet d'obtenir dans ces études, outre la prévention de la conversion du prédiabète en diabète de type 2 et la correction du prédiabète avec récupération d'une tolérance glucidique normale, l'amélioration d'autres facteurs de risque cardiovasculaire à savoir le profil lipidique (moins athérogène), la tension artérielle ainsi que le tour de taille, dont on connaît la funeste valeur prédictive lorsqu'il dépasse 88 cm chez la femme et 102 cm chez l'homme⁵.

Le **dossier noir** est repris dans le Tableau 4.

Le positionnement de l'orlistat

- Chez le patient obèse ($IMC \geq 30$ kg/m²) et en cas de surpoids ($IMC > 25$ kg/m²) avec facteur de risque cardiovasculaire.
- En association avec une diététique limitée en matières grasses et une activité physique régulière.
- Trois objectifs :
 1. prévention du prédiabète ;
 2. prévention de la conversion du prédiabète en diabète franc en même temps qu'une amélioration

* RAR = **réduction absolue du risque** ; différence entre le pourcentage de complications de la série témoin et de la série traitée.

Tableau 4 : Le dossier noir du Xenical®.

- des **contre-indications** : hypersensibilité, grossesse et allaitement, cholestase, insuffisance hépatique ou rénale, avant 12 ans et après 65 ans (par manque d'études).
- des **effets indésirables** parmi lesquels :
 - une diarrhée grasseuse par manque de suivi des restrictions lipidiques (à savoir plus de 30 % de la ration calorique sous forme de graisse),
 - une moindre assimilation des vitamines liposolubles (ADEK), sans répercussion clinique,
 - une élévation rare des amylases et des phosphatases alcalines,
 - un cas rapporté d'hépatite fulminante,
 - une interaction avec les AVK (Sintrom®) responsable d'une baisse de l'INR à risque thrombogène.
- un **coût élevé** (76,85 €/84 capsules), sans remboursement.
- des **recommandations** :
 - en cas de diarrhée grasseuse : réduction de la ration lipidique,
 - en cas de traitement par AVK : augmentation de la dose d'AVK sous contrôle de l'INR.

tion des profils lipidiques, indépendante de la perte pondérale ;

3. amélioration du diabète de type 2 par un effet insulino-sensibilisateur.

La baisse de l'insulino-résistance par l'orlistat est la résultante de la baisse de l'absorption des graisses alimentaires qui favorise l'atténuation de l'**effet lipotoxique des lipides** sur les cellules β de Langerhans.

Les questions en suspens

- Démonstration d'une amélioration du pronostic cardiovasculaire en cas d'obésité androïde.
- Observance thérapeutique à moyen et à long termes des mesures hygiéno-diététiques et des prescriptions médicamenteuses.
- Intérêt de l'association Xenical® - Réductil® en raison de la complémentarité de leur mode d'action.

B. La sibutramine (Réductil®)

C'est un anorexigène central non amphétaminique, inhibiteur de la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine. Son mode d'action est comparable à celui de la venlafaxine (Efexor®). Sa métabolisation est hépatique via le cytochrome P450-isoenzyme 3A4.

Son **dossier blanc** fait état, en combinaison avec un régime hypocalorique, d'une perte pondérale d'au moins 5 % pour plus de la moitié des obèses après 24 mois et plus de 10 % chez 21 % des patients^{26,27}.

Proportionnellement à la perte de poids, s'associent une amélioration du contrôle glycémique et de l'insulino-résistance, une réduction de la glycémie à jeun et de l'Hb glyquée ainsi qu'une amélioration du profil lipidique.

La sibutramine s'est montrée plus efficace (en termes de réduction du poids) que l'orlistat et la metformine mais à raison de 20 mg/j, posologie supé-

rieure à celle recommandée. Elle est par contre moins puissante que l'orlistat pour équilibrer la glycémie en raison de son effet sympathico-mimétique responsable d'une diminution de la sécrétion pancréatique d'insuline et d'un effet antagoniste sur l'insuline.

Son administration est aisée : 1 comprimé/j de 10 ou 15 mg.

Son **dossier noir** est lourd sur le plan des contre-indications, des effets secondaires, des effets indésirables, des interactions avec les inhibiteurs du cytochrome P450-3A4 et des précautions (Tableau 5).

Tableau 5 : Le dossier noir du Réductil®.

Contre-indications

- Hypersensibilité
- Obésité secondaire
- Insuffisance hépatique et rénale avérée
- Coprescription d'anorexigènes centraux
- Psychoses
- Grossesse et allaitement
- Troubles majeurs du comportement alimentaire (boulimies, compulsions)
- Pathologies cardiovasculaires (HTA mal contrôlée, coronaropathie, arythmies, insuffisance cardiaque) et hyperthyroïdie
- IMAO (Aurorix® et Nardelzin®)
- Avant 18 ans et après 65 ans (par manque d'études)
- Glaucome à angle fermé

Effets secondaires

- Sécheresse de la bouche, constipation, insomnies, céphalées, irritabilité
- Effet adrénergiques avec tachycardie (> 10 systoles/m) et hypertension diastolique (> 10 mmHg) chez 20 % des patients⁸⁻¹¹

Interactions avec les inhibiteurs du cytochrome P450-3A4 : macrolide, azolés, antidépresseurs (SSRI, tricycliques), lithium, cyclosporine (Sandimmun®, nifédipine (Adalat®), vérapamil (Isoptin®))

→ risque d'accumulation : **syndrome sérotoninergique** (fièvre, agitation, myoclonies, convulsions, arythmies ventriculaires) et de néphrotoxicité.

Pas de démonstration à ce jour d'une réduction de morbi-mortalité cardiovasculaire.

Pas de remboursement – coût 76,72 € pour 28 caps. à 10 ou 15 mg.

Reprise progressive du poids après arrêt du traitement :

- après 1 mois, + 1,5 kg
- après 3 mois, > 4 kg

Précautions

- Epilepsie
- Insuffisance rénale légère à modérée
- Cure maximale de 12 mois

Le **positionnement** de la sibutramine chez l'obèse se situe en cas d'échec du programme hygiéno-diététique, à savoir une perte de poids < 5 % après 3 mois ou une intolérance digestive de l'orlistat.

La posologie initiale ne doit pas dépasser 10 mg/j ; elle sera portée à 15 mg dans un 2^{ème} temps en cas de réponse insuffisante. L'administration de la molécule sera interrompue dès la 4^{ème} semaine si la perte pondérale est < 2 kg ou après 3 mois si la perte pondérale est < 5 % du poids corporel. L'association Réductil® - Xenical® devrait en principe, en raison de leur mécanisme d'action très différent, favoriser la perte de poids. La démonstra-

tion de cet effet additif n'a pas été apportée à ce jour. Curieusement, cette combinaison n'a pas encore fait l'objet d'études cliniques randomisées.

Quant aux **questions en suspens**, elles concernent :

1. L'impact d'un traitement au long cours (4 ans) sur la morbidité-mortalité cardiovasculaire (vaste étude internationale en cours).
2. Les avantages de l'association Réductil® - Xenical® chez les diabétiques de type 2, non démontrés à ce jour dans de grandes études cliniques en double aveugle.
3. La comparaison de l'efficacité de la venlofaxine et de la sibutramine dont les modes d'action sont comparables.

C. La metformine (Glucophage®)

C'est une biguanide insulino-sensibilisatrice ; son mode d'action est très complexe, mais son effet principal est de diminuer la production hépatique de glucose. De plus, elle a un effet anorexigène.

Ses indications : le diabète de type 2 et le prédiabète, que les patients soient obèses ou en surpoids.

La posologie recommandée est de 850 mg 2 x/j.

Son **dossier blanc** fait état après 2,8 ans d'une perte de poids de 2 kg et d'une réduction absolue de l'incidence du diabète de 3,3 % par rapport au groupe placebo soit un nombre nécessaire de patients à traiter (NNT) de 30. C'est le résultat de l'étude *Diabetes Prevention Program*³² portant sur 3.000 malades. Son efficacité est évidente et rapide chez des patients franchement obèses (IMC > 35 kg/m²) de moins de 60 ans avec un prédiabète (glycémie à jeun entre 110 et 125 mg/dL).

Son **dossier noir** mérite de retenir l'attention (Tableau 6).

Son positionnement

Il ne peut se concevoir qu'en présence d'une fonction rénale correcte, à savoir une *clearance* de créatinine selon Cockroft > 40 mL/min.

Son efficacité pondérale et métabolique sera maximale chez les patients franchement obèses de moins de 60 ans, avec un prédiabète.

Une **question en suspens** essentielle concerne la démonstration d'une éventuelle réduction à long terme des pathologies cardiovasculaires.

IV. LE TRAITEMENT CHIRURGICAL

Introduction

Il existe une réelle épidémie d'obésité³³

Tableau 6 : Le dossier noir du Glucophage®.

Contre-indications

- Insuffisance rénale
- Grossesse
- Produits de contraste
- Diabète de type 1
- Insuffisance respiratoire

Effets indésirables à forte posologie

- Goût métallique
- GI > 10 % : nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales...
- Anorexie, amaigrissement

Interactions

- Alcool (risque - acidose lactique chez les insuffisants hépatiques)
- Hypoglycémifiants

(IMC > 30) ; sa morbidité et sa mortalité ont été largement démontrées^{34,35}. Drenik a suivi 200 hommes obèses (poids moyen : 143,5 kg) de 35 ans de moyenne (25-74) pendant 7 ans, 50 sont morts pendant l'étude³⁶. L'obésité est ainsi devenue le principal problème de santé publique dans les pays industrialisés.

La chirurgie est actuellement le seul traitement de l'obésité morbide (IMC > 40) qui a prouvé son efficacité à long terme^{37,38}.

Cette chirurgie est réalisée par laparoscopie. Les auteurs ont réalisé en octobre 1992 la première intervention mondiale par voie laparoscopique³⁹. Actuellement, toutes les interventions de chirurgie de l'obésité peuvent être réalisées par cette voie d'accès. Les avantages par rapport à la chirurgie ouverte sont évidents : amélioration de la fonction respiratoire, diminution des douleurs postopératoires, pas de risques liés à l'immobilisation et absence de pathologie pariétale (infection, déhiscence, hernie)⁴⁰⁻⁴⁴.

Après un temps d'apprentissage d'environ 200 interventions, la qualité des sutures par laparoscopie est de meilleure qualité⁴⁵.

Indications de la chirurgie de l'obésité

Les indications de la chirurgie de l'obésité ont été codifiées par l'*American Society of Bariatric Surgery* :

- BMI (*Body Mass Index*) ou IMC (Indice de Masse Corporelle) = poids (kg)/taille (m)², supérieur à 40.
- IMC entre 30-40 lorsqu'il existe une pathologie associée pouvant être améliorée par la perte de poids : HTA, diabète, arthrose, apnée du sommeil.
- Age compris entre 18 et 60 ans.
- Obésité stable depuis plus de 5 ans.
- Echec de régimes alimentaires ou médicamenteux depuis plus d'un an.
- Absence de pathologie endocrinienne.
- Compréhension et observance satisfaisantes du patient.
- Absence de dépendance à l'alcool ou aux drogues.
- Risque opératoire acceptable.

Le rôle du psychologue est important au sein de

l'équipe pluridisciplinaire pour la sélection des patients à opérer et surtout pour le suivi.

Les différentes interventions bariatriques

Depuis 1980, on cherche l'intervention idéale, efficace à long terme avec un taux faible de morbidité, très inférieur à la morbidité de l'obésité, une bonne tolérance, une franche amélioration de la qualité de vie du patient.

L'efficacité de l'intervention est souvent exprimée en perte de l'excès de poids. Lorsque la perte de l'excès de poids est égale ou supérieure à 30 %, l'intervention est estimée efficace car elle améliore de manière significative la comorbidité liée au surpoids (hypertension, diabète, apnée du sommeil). L'intervention est évaluée également sur ses complications tardives, chirurgicales (sténoses des anastomoses, érosion de la paroi gastrique par l'anneau, etc.), médicales (vomissements, diarrhées, etc.) et métaboliques (carence en fer, hypoprotéinémie, etc.).

Il existe actuellement cinq interventions différentes. Deux interventions sont strictement **restrictives** (en diminuant le volume de l'estomac, on diminue la quantité d'aliments ingérés), il s'agit de l'anneau gastrique et de la gastrectomie en manchon. Une intervention est purement **malabsorptive** : la dérivation bilio-pancréatique de Scopinaro, et deux interventions sont à la fois **restrictives et malabsorptives** : le *bypass* gastrique et le *switch* duodénal.

Intervention de Scopinaro (Figure 1)

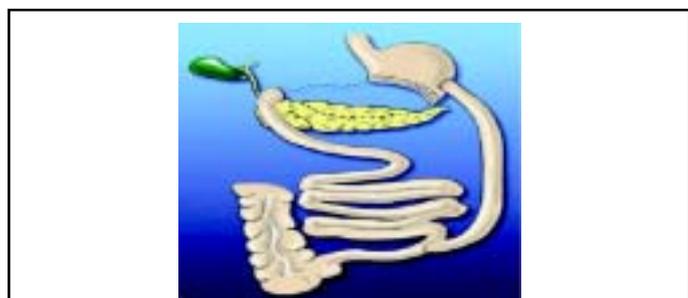


Figure 1 : Intervention bariatrique : dérivation bilio-pancréatique selon Scopinaro.

Cette intervention développée par N. Scopinaro comporte une gastrectomie subtotale laissant une poche gastrique proximale de 200-500 mL. Le grêle est sectionné à 250 cm du cæcum. La partie distale du grêle est anastomosée à l'estomac restant. Le grêle proximal est anastomosé sur l'iléon à 50 cm du cæcum. On distingue alors l'anse alimentaire, l'anse bilio-pancréatique et l'anse commune. Le mécanisme **malabsorptif** résulte d'un grêle court de 250 cm diminuant l'absorption des protéines et des sucres. L'absorption des graisses n'est possible qu'après leur émulsion par les sécrétions biliopancréatiques, donc sur 50 cm. La perte de l'excès de poids est de 78 % avec un recul de 18 ans. C'est **l'intervention la plus efficace** en terme de perte de poids à long terme⁴⁶.

La morbi-mortalité opératoire est de l'ordre de 0,4 % de mortalité opératoire, 2 % de complications pariétales (par voie ouverte) et 0,2 % de fistules anastomotiques.

Parmi les complications médicales, il convient de signaler un *dumping syndrome*, de la diarrhée, des selles malodorantes, de l'œsophagite et des ulcères anastomotiques. Les complications tardives les plus graves sont une hypoprotéinémie, entraînant une hypoalbuminémie avec œdèmes, une anémie (et de l'alopecie). Ces complications nécessitent parfois une nutrition parentérale transitoire ou une ré-intervention. La malnutrition protéique dans le suivi de Scopinaro sur 2.242 patients est de 7 %. En outre, le patient doit recevoir indéfiniment des suppléments de calcium et de vitamines, D en particulier.

Le *switch* duodénal (Figure 2)

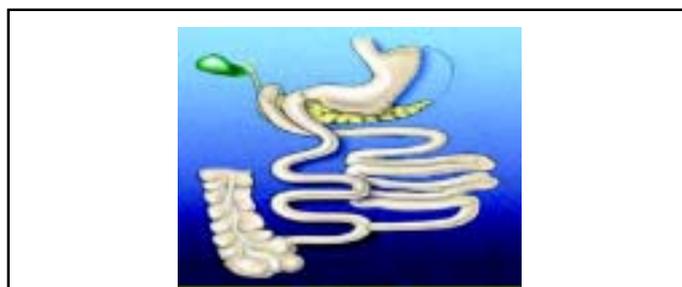


Figure 2 : Intervention bariatrique : *switch* duodénal et dérivation bilio-pancréatique.

La modification par rapport à l'intervention de Scopinaro est la suivante : une gastrectomie subtotale est remplacée par la confection d'un manchon gastrique en réséquant la grande courbure. Le duodénum est sectionné 2 cm au-delà du pylore et est anastomosé au grêle distal d'une longueur de 250 cm. La longueur de l'anse commune est de 75 cm. Le mécanisme **restrictif** est important grâce à la confection d'un manchon serré, le mécanisme **malabsorptif** est le même que dans le "Scopinaro". La perte de l'excès de poids à long terme est de 70 %. Par rapport au Scopinaro, cette intervention provoque moins de diarrhée, supprime l'ulcère anastomotique, supprime le *dumping syndrome*, diminue la malnutrition protéique à 1,8 % ; l'anémie est corrigée par des suppléments.

C'est actuellement l'intervention qui présente **le meilleur rapport efficacité/tolérance** sous réserve d'un bon suivi à long terme avec ajout de suppléments en fer (très fréquent), en acide folique (rare), en vitamines B12 (rare) et en vitamines A et D. La malobservance peut entraîner à terme une anémie, une déminéralisation osseuse, des complications neurologiques ou une malabsorption protéique.

Le *bypass* gastrique (Figure 3)

Une poche gastrique proximale de 15 cc est réalisée par section - agrafage. Le jéjunum est sectionné et sa partie distale est anastomosée à la poche gastri-

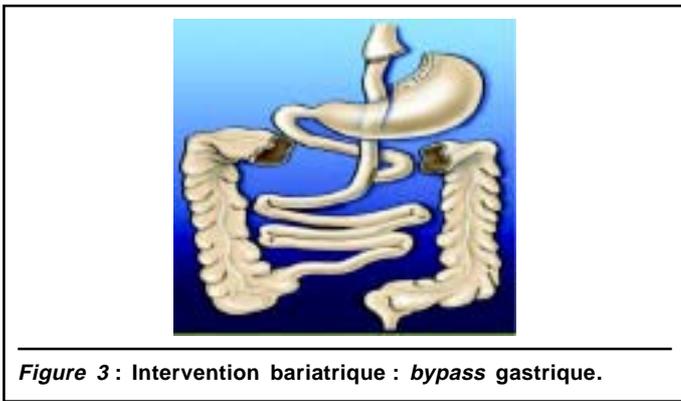


Figure 3 : Intervention bariatrique : *bypass* gastrique.

que selon un montage en Y⁴⁷.

Le pourcentage de perte d'excès de poids est de 50 % à 14 ans. La morbidité opératoire est principalement due aux fistules anastomotiques 0-5 % et aux occlusions 2 %^{45,48}. Cette intervention est bien tolérée par le patient.

Les complications tardives sont les sténoses de l'anastomose gastro-jéjunale qui nécessitent une dilatation endoscopique et un déficit en fer et vitamines B12 nécessitant une supplémentation pour éviter une anémie ou une déminéralisation osseuse à long terme.

Le manchon gastrique (Figure 4)

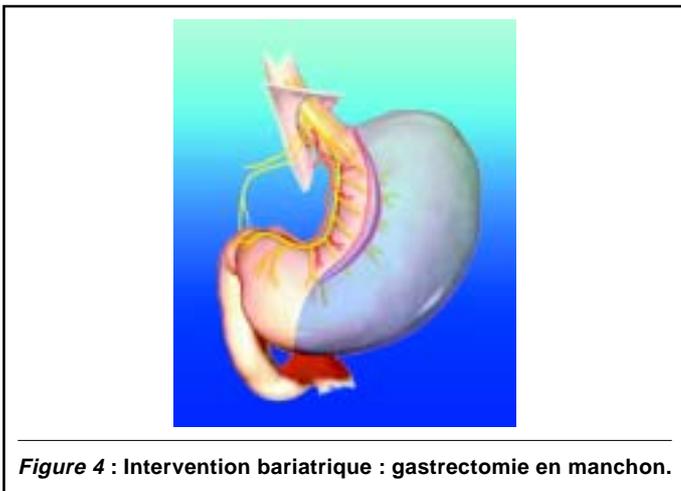


Figure 4 : Intervention bariatrique : gastrectomie en manchon.

La gastrectomie en manchon peut être réalisée comme première étape avant un *switch* duodénal chez les patients très obèses (IMC > 50 kg/m²). Réalisée seule, elle est efficace puisqu'elle entraîne une perte de l'excès de poids semblable au *bypass* gastrique (40 %) à moyen terme. Contrairement à l'anneau, le patient peut présenter des perforations gastriques sur la suture (1 %)⁴⁹.

Elle est bien tolérée et sans complication tardive. Il existe chez 20 % des patients une symptomatologie de reflux bien contrôlée par un inhibiteur de la pompe à protons et chez 5 % des patients, des douleurs abdominales.

L'anneau gastrique (Figure 5)

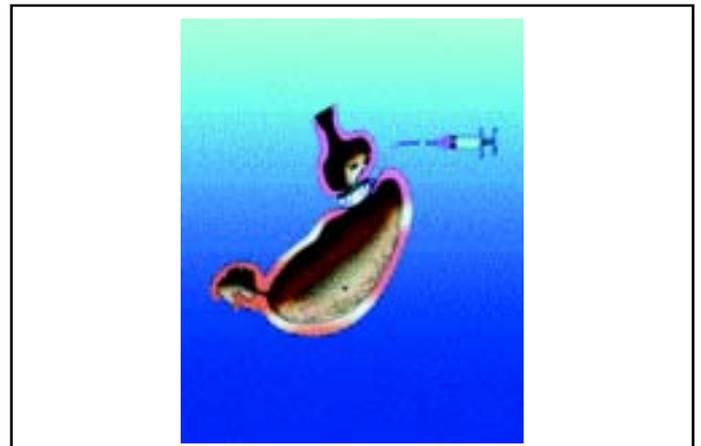


Figure 5 : Intervention bariatrique : anneau gastrique ajustable.

L'anneau gastrique ajustable par laparoscopie est l'intervention la plus populaire en Europe. L'anneau divise l'estomac en deux parties inégales. La poche gastrique proximale représente un volume de 15 cc. Le diamètre du passage de l'anneau peut être ajusté⁵⁰. C'est l'intervention la moins invasive et la plus réversible. L'anneau a été placé par laparoscopie pour la première fois par notre équipe et nous avons participé à son amélioration. Le pourcentage de perte d'excès de poids à long terme est de 30 à 40 %. Dans les mains de chirurgiens expérimentés, il n'y a pratiquement pas de morbidité opératoire. L'anneau est moins confortable pour le patient que le *bypass* gastrique surtout s'il ne change pas ses habitudes alimentaires. Il s'expose alors à des vomissements fréquents. Cette intervention comme toute intervention strictement restrictive nécessite un suivi moins méticuleux. Les seules complications tardives sont la dilatation de la poche (5 %) et l'érosion (3-5 %) avec migration de l'anneau dans l'estomac⁵¹. Ces complications sont faciles à gérer par laparoscopie mais nécessitent l'exérèse de l'anneau. En cas d'inefficacité de l'anneau, on peut adjoindre un *switch* duodénal.

Choix du type d'intervention

Il n'existe pas, dans la littérature, de choix en fonction de critères particuliers qui ait démontré de manière significative une amélioration de résultats.

Voici un **algorithme de décision** (Figure 6) basé sur notre expérience de chirurgie bariatrique laparoscopique qui a commencé en 1992 et inclut : 1.000 anneaux, 1.100 *bypass* gastriques, 255 *switch* duodénal, 10 Scopinaro, 289 gastrectomies en manchon. Ce choix dépend du poids, du reflux, du diabète et des habitudes alimentaires.

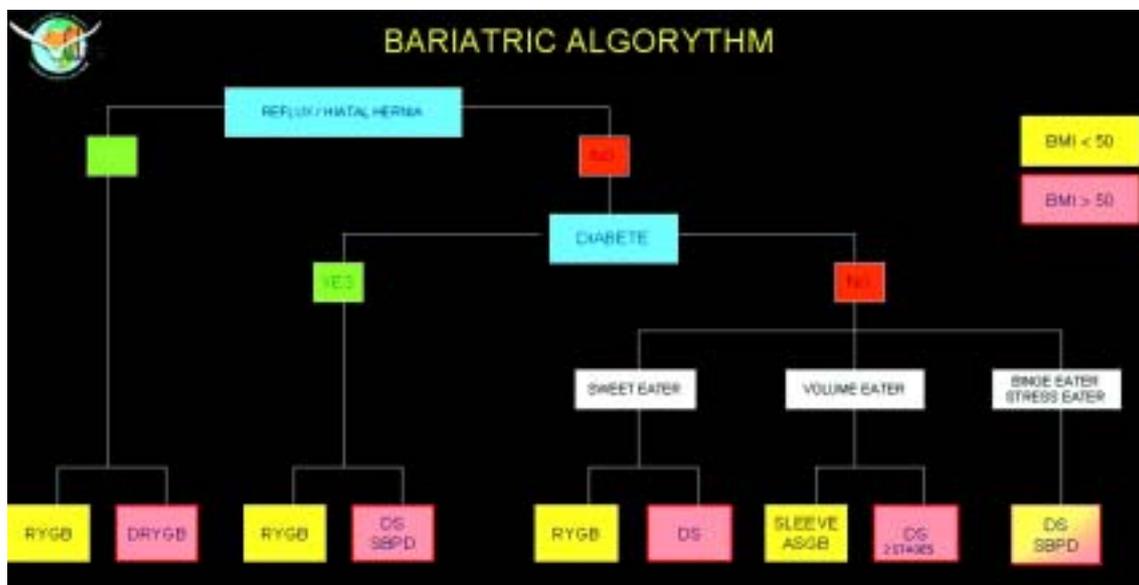


Figure 6 : Algorithme bariatrique.

Traduction des légendes :

Reflux/hiatal hernia : reflux/hernie hiatale ; sweet eater : mangeur de sucre ; volume eater : gros mangeur ; binge eater/stress eater : mangeur compulsif ; RYGB : *bypass* gastrique ; DRYGB : *bypass* gastrique distal ; DS : *switch* duodénal et dérivation bilio-pancréatique ; SBPD : dérivation bilio-pancréatique selon Scopinaro ; ASGB : anneau gastrique ajustable.

BIBLIOGRAPHIE

- James PT, Leach R, Kalamara E, Shayeghi M : The worldwide obesity epidemic. *Obes Res* 2001 ; 9 : 228S-33S
- Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Johnson CL : Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2000. *JAMA* 2002 ; 288 : 1723-7
- Ogden CL, Flegal KM, Carroll MD, Johnson CL : Prevalence and trends in overweight among US children and adolescents, 1999-2000. *JAMA* 2002 ; 288 : 1728-32
- Kornitzer M, Dramaix M for the BIRNH Study Group : General introduction. *Acta Cardiol* 1989 ; 44 : 89-99
- Stam-Moraga M, Kolanowski J, Dramaix M et al : Trends in the prevalence of obesity among Belgian men at work, 1977-1992. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998 ; 22 : 988-92
- WHO Obesity : Preventing and managing the global epidemic. Geneva 1998 : 1-276
- Han T, van Leer E, Seidell J, Lean M : Waist circumference action levels in the identification of cardiovascular risk factors : prevalence study in a random sample. *BMJ* 1995 ; 311 : 1401-5
- Hu FB, Willett WC, Tricia LI, Stampfer MJ, Colditz GA, Manson JE : Adiposity as compared with physical activity in predicting mortality among women. *N Engl J Med* 2004 ; 351 : 2694-703
- Spigel K, Tasali E, Penev P, Vancauter E : Brief communication : Sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels and increased hunger and appetite. *Ann Intern Med* 2004 ; 141 : 846-50
- Briedel RR, Sempos CT, Mc Dowell MA, Chien S, Alaimo K : Dietary methods research in the third National Health and Nutrition Examination Survey : underreporting of energy intake. *Am J Clin Nutr* 1997 ; 65 (Suppl) : 1203S-9S
- Monnier L, Collette C, Percheron C et al : Evaluation alimentaire en pratique courante : Comment concilier rapidité, simplicité et fiabilité ? *Diabete Metab* 2001 ; 27 : 388-95
- Klem ML, Wing RR, McGuire MT et al : A descriptive study of individuals successful at long-term maintenance of substantial weight loss. *Am J Clin Nutr* 1997 ; 66 : 239-46
- Samaha FF, Iqbal N, Seshadri P et al : A low carbohydrate as compared with a low-fat diet in severe obesity. *N Engl J Med* 2003 ; 348 : 2074-81
- Foster GD, Wyatt HR, Hill JO et al : A randomised trial of a low carbohydrate diet for obesity. *N Engl J Med* 2003 ; 348 : 2082-90
- Kwiterovich PO Jr, Vining EP, Pyzik P, Skolasky R Jr, Freeman JM : Effect of a high-fat ketogenic diet on plasma levels of lipids, lipoproteins and apolipoproteins in children. *JAMA* 2003 ; 290 : 912-20
- Due A, Toubro S, Skov AR, Astrup : Effect of normal-fat diets, either medium or high in protein, on body weight in overweight subjects : a randomised 1-year-trial. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004 ; 28 : 1283-90
- Very low-calories diets. National Task Force on the prevention and treatment of obesity, NIH. *JAMA* 1993 ; 270 : 967-76
- Kolanowski J, Col-Debeys C, Brohet C : Evaluation de la tolérance d'une diète protidique modifiée chez les sujets obèses (Evaluation of the tolerance of a modified protein diet in obese subjects). *Diabete Metab* 1983 ; 9 : 224-31
- Daubresse JC, Caudron V, Lemy C, Bailly A, Duchateau A : Results of weight-loss treatment at a hospital. Significance of the administration of triiodothyronine in small doses during a protein diet. *Acta Clin Belg* 1989 ; 44 : 221-7
- Dansinger ML, Gleason JA, Griffith JL, Selker HP, Schaefer EJ : Comparison of the Atkins, Ornish, Weight Watchers, and Zone randomized trial. *JAMA* 2005 ; 293 : 43-53
- Sjöström L, Rissanen A, Andersen T et al : Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. *Lancet* 1998 ; 352 : 160-1
- Davidson MH, Hauptman J, Digirolamo M et al : Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with Orlistat. *JAMA* 1999 ; 281 : 235-42
- Torgerson JS, Boldrin MN, Hauptman J, Sjöström L : Xenical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) Study.

- Diabetes Care 2004 ; 27 : 155-61
24. Kelley DE, Harper P, Kuller DH, Maucino J, Mc Kolanis ThM, Kalhan S : Effects of moderate weight loss and Orlistat on insulin resistance, regional adiposity, and fatty acids in type 2 diabetes. Diabetes Care 2004 ; 27 : 33-40
 25. Scheen A : Management of coexisting diabetes and obesity. Drugs 2003 ; 63 : 1165-84
 26. James WPT, Astrup A, Finer N et al : Effect of Sibutramine on weight maintenance after weight loss STORM Study Group. Lancet 2000 ; 356 : 2119-25
 27. Apfelbaum M, Vague P, Ziegler O, Hanotin C, Thomas F, Leutenegger E : Long-term maintenance of weight loss after a very low caloric diet. Am J Med 1999 ; 106 : 179-84
 28. Fujioka K, Seatou TB, Rowe E et al : Weight loss with Sibutramine improves glycaemic control and other metabolic parameters in obese patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes Obes Metab 2000 ; 2 : 175-87
 29. Mc Mahon FG, Fujioka K, Singh BN et al : Efficacy and safety of Sibutramine in obese White and African American with hypertension. Arch Intern Med 2000 ; 160 : 2185-91
 30. Nisoli E, Carruba MO : An assessment of the safety and efficacy of Sibutramine, an anti-obesity drug with a novel mechanism of action. The International Association for the Study of Obesity. Obes Rev 2002 ; 1 : 136
 31. Tafilinski T, Chojnacka J : Sibutramine-associated psychotic episode. Am J Psychiatry 2000 ; 157 : 2057-8
 32. Knowler WC, Barret-Connor E, Fowler SE et al : Diabetes Prevention Program Research Group : Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med 2002 ; 346 : 393-403
 33. The World Health Organization MONICA Project (monitoring trends and determinants in cardiovascular disease) : a major international collaboration. WHO MONICA Project Principal Investigators. J Clin Epidemiol 1988 ; 41 : 105-14
 34. Lew EA, Garfinkel L : Variations in mortality by weight among 750.000 men and women. J Chronic Dis 1979 ; 32 : 563-76
 35. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez C, Heath CW Jr : Body-mass index and mortality in a prospective cohort of US adults. N Engl J Med. 1999 ; 341 : 1097-105
 36. Drenick EJ, Bale GS, Seltzer F, Johnson DG : Excessive mortality and causes of death in morbidly obese men. JAMA 1980 ; 243 : 443-5
 37. DeMaria EJ, Sugerman HJ, Kellum JM, Meador JG, Wolfe LG : Results of 281 consecutive total laparoscopic Roux-en-Y gastric bypasses to treat morbid obesity. Ann Surg 2002 ; 235 : 640-7
 38. Christou NV, Sampalis JS, Liberman M et al : Surgery decreases long-term mortality, morbidity, and health care use in morbidly obese patients. Ann Surg 2004 ; 240 : 416-24
 39. Cadière GB, Bruyns J, Himpens J, Favretti F : Laparoscopic gastroplasty for morbid obesity. Br J Surg 1994 ; 81 : 1524
 40. Courcoulas A, Perry Y, Buenaventura P, Luketich J : Comparing the outcomes after laparoscopic *versus* open gastric bypass : a matched paired analysis. Obes Surg 2003 ; 13 : 341-6
 41. Lujan JA, Frutos MD, Hernandez Q et al : Laparoscopic *versus* open gastric bypass in the treatment of morbid obesity : a randomized prospective study. Ann Surg 2004 ; 239 : 433-7
 42. Nguyen NT, Goldman C, Rosenquist CJ et al : Laparoscopic *versus* open gastric bypass : a randomized study of outcomes, quality of life, and costs. Ann Surg 2001 ; 234 : 279-91
 43. Nguyen NT, Wolfe BM : Laparoscopic *versus* open gastric bypass. Semin Laparosc Surg 2002 ; 9 : 86-93
 44. Lee WJ, Huang MT, Yu PJ, Wang W, Chen TC : Laparoscopic vertical banded gastroplasty and laparoscopic gastric bypass : a comparison. Obes Surg 2004 ; 14 : 626-34
 45. Higa KD, Ho T, Boone KB : Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass : technique and 3-year follow-up. J Laparoendosc Adv Surg Tech A 2001 ; 11 : 377-82
 46. Scopinaro N, Gianetta E, Adami GF et al : Biliopancreatic diversion for obesity at eighteen years. Surgery 1996 ; 119 : 261-8
 47. Dapri G, Himpens J, Capelluto E, Rqibate O, Germy O, Cadière GB : By-pass gastrique : codification des différentes techniques de l'anastomose gastro-jéjunale et jéjuno-jéjunale par laparoscopie, après une expérience de plus de 1.000 cas. Le Journal de Cœlio-chirurgie 2004 ; 52 : 35-43
 48. Cadière GB, Himpens J, Vleugels T : Comment réaliser facilement un bypass gastrique par laparoscopie. Le Journal de Cœlio-chirurgie 2003 ; 46 : 25-30
 49. Himpens J, De Bilde D, Leman G, Cadière GB : La gastroplastie par anneau comparée à la gastrectomie en manche (sleeve gastrectomy) dans le traitement de l'obésité chez les non-sweet eater. Le Journal de Cœlio-chirurgie 2004 ; 50 : 43-56
 50. Favretti F, Cadière GB, Segato G et al : Laparoscopic banding : selection and technique in 830 patients. Obes Surg 2002 ; 12 : 385-90
 51. O'Brien PE, Dixon JB, Brown W : Obesity is a surgical disease : overview of obesity and bariatric surgery. ANZ J Surg 2004 ; 74 : 200-4

Correspondance et tirés à part :

J.C. DAUBRESSE
 C.H.U. de Charleroi
 Service d'Endocrinologie
 Boulevard P. Janson 92
 6000 Charleroi

Travail reçu le 18 janvier 2005 ; accepté dans sa version définitive le 8 février 2005.