

Cette version online contient toutes les mises à jour disponibles au sujet du traitement de l'obésité, suivies par la Fiche de transparence de juin 2010.

Obésité

Date des recherches jusqu'au 15 mars 2015

Epidémiologie

Selon une étude internationale, la prévalence de l'obésité en 2013 en Belgique s'élevait à respectivement 4,6% chez les garçons, (< 20 ans), à 4,2% chez les filles (< 20 ans), à 20,1% chez les hommes à partir de 20 ans et à 21,7% chez les femmes de plus de 20 ans¹.

Traitement non médicamenteux

Les résultats des interventions non médicamenteuses pour maintenir ou perdre du poids à long terme sont décevants.

D'après une méta-analyse sur les effets à long terme d'interventions non chirurgicales chez des patients obèses, des mesures diététiques combinées à une activité physique apportent une perte de poids supplémentaire de 1,5 kg après un an². Ceci signifiait dans certaines études une perte de poids supplémentaire, dans d'autres études une prise de poids réduite par rapport au groupe témoin. La plupart des études ont été effectuées aux Etats-Unis et en Scandinavie.

- a) La méta-analyse a inclus des RCT portant sur un traitement d'entretien d'au moins douze mois chez des adultes atteints d'obésité avec au moins 5% de perte de poids dans les deux années précédant l'étude. 25 RCT (n = 2.949) ont étudié des interventions comportementales associant des mesures diététiques et d'exercice physique. Le groupe témoin ne bénéficiait d'aucune intervention, des soins habituels ou minimaux, ou d'un seul composant d'un traitement combiné. Le critère de jugement primaire était le poids corporel 12 mois après le début du traitement d'entretien ; la différence avec le groupe témoin était en moyenne de -1,56 kg (IC95% : -2,27 à -0,86).

Dans une étude randomisée comportant 148 personnes obèses, une perte de poids plus importante (significative du point de vue statistique), ainsi qu'une évolution plus favorable des facteurs de risque cardiovasculaires ont été obtenues à l'aide d'un **régime pauvre en glucides** par rapport à un **régime pauvre en lipides**^{a, 3}. On ignore si cette différence se traduit par une réduction de la morbidité et de la mortalité à plus long terme.

- a) 148 participants avec un IMC moyen de 35 (âge moyen 46 ans) et sans affection cardiovasculaire ni diabète, ont été attribués aléatoirement à un régime pauvre en glucides (< 40 g/jour de glucides) et un régime pauvre en lipides (< 30% de matières grasses, < 7% de graisses saturées), tous deux avec un conseil à plusieurs moments.

82% du groupe pauvre en lipides et 79% du groupe pauvre en glucides ont complété l'étude.

Après 12 mois, la perte de poids était plus importante dans le régime pauvre en glucides que dans le régime pauvre en lipides (différence de -3,5 kg ; IC95% : -5,6 à -1,4 kg). Après 12 mois, quelques facteurs de risque cardiovasculaires avaient évolué plus favorablement avec le régime pauvre en glucides qu'avec le régime pauvre en lipides : rapport cholestérol total/HDL : différence moyenne -0,44 (IC95% : -0,71 à -0,16), triglycérides : différence moyenne -0,16 mg/dl (IC95% : -0,31 à -0,01 mmoles/l), cholestérol HDL : différence moyenne 0,18 mg/dl (IC95% : 0,08 à 0,28 mmoles/l). Le cholestérol total, le cholestérol LDL, les tensions artérielles systolique et diastolique ne s'étaient pas améliorés significativement au cours des 12 mois.

Il n'a pas été fait mention d'effets indésirables sévères, et il n'y avait pas de différence en effets indésirables entre les deux groupes.

Une méta-analyse en réseau d'études randomisées a trouvé des pertes de poids significatives, tant avec des régimes **pauvres en glucides** que des régimes **pauvres en lipides**, après 6 à 12 mois. Les différences entre les divers régimes étaient faibles⁴.

Une synthèse méthodique d'études randomisées sur l'effet de **régimes populaires** n'a pu révéler un bénéfice statistiquement significatif et de façon consistante par rapport aux soins usuels qu'avec le régime des Weight Watchers^b.^{5, 6}. La perte de poids était modeste et variait de 3,5 à 6 kg dans le groupe Weight Watchers, contre 0,8 à 5,4 kg dans le groupe témoin ($p < 0,05$ dans 3 des 4 RCT). La tendance générale dans ces études était que le poids perdu par les patients au cours des premiers six mois, était en grande partie repris par la suite.

Selon une étude randomisée auprès de 240 personnes obèses et présentant le 'syndrome métabolique', un **régime riche en fibres** (au moins 30 g de fibres par jour) pouvait être une alternative pour un régime plus complexe^{a, 7}. Après 12 mois, il n'y avait pas de différence en perte de poids entre les deux régimes (2,7 kg versus 2,1 kg) ni pour d'autres critères de jugement comme la tension artérielle et le taux de cholestérol.

- a) L'âge moyen des participants était de 52 ans et l'IMC moyen de 35 kg/m². Le régime alimentaire complexe tel qu'il est recommandé par la *American Heart Association* avait pour but de consommer plus de légumes, de fruits, de céréales complètes, de produits riches en fibres ; de la viande maigre et des protéines végétales, avec du poisson deux fois par semaine ; moins de boissons sucrées ; de limiter le sucre et le sel ; une consommation d'alcool modérée voire nulle. Les personnes qui devaient suivre le régime riche en fibres recevaient des conseils sur la façon d'augmenter leurs apports en fibres jusque 30 g/jour ou plus. Aucun des deux régimes ne comportait de recommandations en matière d'exercice physique ni de restrictions caloriques. 89% des participants ont suivi le programme complet. Après 12 mois, la différence en perte de poids entre les deux groupes n'était pas significative (0,6 kg ; IC95% : -0,5 à 1,7).

Une mise à jour de la recommandation NICE conseille de ne pas recommander en routine un régime **extrêmement pauvre en calories** (≤ 800 kcal/jour) et de ne l'envisager que chez des patients qui doivent perdre rapidement du poids. La perte de poids obtenue disparaît souvent après l'arrêt d'un régime extrême et l'expérience clinique apprend que ceci peut déclencher des sentiments d'échec et une

dépression. C'est pourquoi le régime doit faire partie d'une stratégie de gestion du poids à composantes multiples et ne peut durer plus de 12 semaines⁸.

Selon une étude randomisée, comportant plus de 5.000 patients diabétiques et en excès pondéral ou obèses, une **intervention intensive en style de vie** apporte après 8 ans une perte de poids plus importante que le 'soutien et éducation' en diabète^{a, 9}. Au cours de la première année après la randomisation, la perte de poids dans le groupe sous intervention était de 8,5% en moyenne, mais le poids reprenait ensuite, pour finir après huit ans à une perte de poids moyenne de 4,7% versus 2,1% dans le groupe témoin. Plus de 27% des participants du groupe sous intervention avaient perdu plus de 10% de poids contre 17% dans le groupe témoin.

- a) 5.145 adultes entre 45 et 76 ans, diabétiques de type 2 et avec un IMC de 36 kg/m² en moyenne ont participé à l'étude. L'intervention intensive en style de vie comportait trois sessions hebdomadaires en groupe et une session individuelle de conseil au cours des six premiers mois, suivies de 2 sessions en groupe et 1 session individuelle au cours des 6 mois suivants. A partir de la seconde année, un contact individuel avait lieu deux fois par mois ainsi que des sessions de rafraîchissement régulières en groupe. Le but était un apport situé entre 1.200 et 1.800 kcal/jour et un apport réduit en graisses, plus 175 à 200 minutes d'activité physique modérée par semaine. Les sessions de conseil apportaient une *thérapie cognitive comportementale, solution de problème, des interviews motivationnelles et une adaptation culturelle* apportée par des diététicien(ne)s, des psychologues et des spécialistes de l'exercice. Le groupe témoin bénéficiait de trois sessions en groupe focalisées sur le régime alimentaire, l'activité physique et le soutien social au cours des quatre premières années, et une session annuelle à partir de la cinquième année. Le critère de jugement primaire était la perte de poids. 89% des patients ont pu être suivis ; les données de 3% d'entre eux ont été censurées dès qu'ils subissaient une intervention de chirurgie bariatrique. Le pourcentage de patients avec une perte de poids d'au moins 5%, au moins 10% et au moins 15% après 8 ans était respectivement de 50%, 27% et 11% dans le groupe sous intervention, versus respectivement 36%, 17% et 7% dans le groupe témoin (p < 0,001 pour tous les résultats).

Traitement médicamenteux

L'association de naltrexone ER (un antagoniste morphinique) et de bupropione ER (un inhibiteur de la recapture de la dopamine et de la norépinephrine utilisé également dans la dépression et le sevrage tabagique) en préparation à libération prolongée a été approuvée par l'Agence européenne des Médicaments (EMA) et la Food and Drug Administration (FDA) américaine pour des adultes avec un IMC d'au moins 30 ou un IMC d'au moins 27 accompagné d'une comorbidité liée à l'obésité^{a,10}. Les études randomisées et contrôlées par placebo disponibles ont montré après un an une perte de poids supérieure de façon statistiquement significative par rapport au placebo (gain supplémentaire de 4,6% ou 4,9 kg) en moyenne. Près de la moitié (47%) des patients inclus ont cependant arrêté le traitement endéans l'année, de sorte que l'analyse '*last observation carried forward*' (dernière observation considérée comme le résultat) a pu conduire à une surestimation de l'effet. On ignore si la perte de poids se traduit également par une réduction de la morbidité et de la mortalité cardio-vasculaires. Cette question est étudiée actuellement à l'aide d'une RCT avec 8.900 patients. On ne dispose pas de données sur le maintien de la perte de poids après l'arrêt du traitement. L'association de naltrexone et de bupropione s'accompagne plus fréquemment

d'effets indésirables que le placebo. Les effets indésirables (surtout des nausées) entraînent l'arrêt du traitement chez un patient sur quatre. Les données au sujet du maintien de la perte de poids après l'arrêt du traitement font défaut. Il existe en outre un risque accru d'effets indésirables liés à l'hypertension. Les précautions qui s'appliquent à la prescription de naltrexone ou de bupropione (en cas d'épilepsie, de troubles du comportement alimentaire, d'utilisation d'opiacés, d'hypertension etc.) restent évidemment applicables pour l'association.

- a) L'association de naltrexone ER (à libération prolongée) et de bupropione ER (dose initiale 9 mg + 90 mg par jour, dose d'entretien 32 mg + 360 mg par jour) a été étudiée dans 4 RCT (CONTRAVE *Obesity research*, COR) avec un total de près de 4.500 patients en excès pondéral ou obèses. Dans trois études, il s'agissait de patients avec une dyslipidémie et/ou une hypertension contrôlée, sans diabète. La quatrième étude concernait des patients diabétiques de type 2. Seulement 2% des participants étaient âgés de plus de 65 ans et présentaient des troubles cardiovasculaires. Les AVC et les troubles psychiatriques sévères n'étaient pas inclus. Un conseil diététique et de style de vie a été donné régulièrement dans toutes les études. Les critères de jugement primaires étaient le pourcentage de perte de poids et le nombre de patients qui avaient perdu au moins 5% de leur poids après 1 an. Les données ont été analysées selon une analyse *last observation carried forward intention-to-treat* (lorsqu'un patient quittait l'étude, la dernière observation est considérée comme le résultat final). Les sorties de l'étude étaient nombreuses, avec des pourcentages allant de 42% à 50%. 53% des personnes randomisées en moyenne prenaient encore le traitement étudié après 1 an. 24% du groupe naltrexone plus bupropione a arrêté le traitement en raison d'effets indésirables (contre 12% dans le groupe sous placebo). Les motifs les plus fréquents d'arrêt du traitement étaient les nausées. La différence en perte de poids par rapport au placebo après un an était de 4,6% en moyenne (IC95% : 4,4% à 4,8%) ou 4,9 kg (IC95% : 4,6 à 5,1 kg) et a varié de 3,2% chez des patients diabétiques de type 2 à 5,2% chez des patients sans diabète. Le nombre de patients avec au moins 5% de perte de poids a varié de 44,5% (versus 18,9% avec le placebo) chez des patients qui recevaient une intervention comportementale limitée en plus des médicaments) à 66,4% (contre 42,5%) chez des patients qui bénéficiaient en outre d'une intervention comportementale intensive. L'association naltrexone + bupropione a entraîné une augmentation plus marquée (ou une baisse plus limitée) de la tension artérielle et du rythme cardiaque que le placebo et un risque accru d'effets indésirables liés à l'hypertension. Il n'y avait pas de différence par rapport au placebo pour les changements de cholestérol LDL, mais bien pour d'autres facteurs de risque cardiovasculaires (cholestérol HDL, triglycérides...).

En ce qui concerne le **liraglutide**, un analogue du GLP-1, développé initialement pour le diabète de type 2 (à raison de 0,6 à 1,8 mg par jour) et commercialisé en Belgique depuis juillet 2010 pour cette indication (nom de spécialité : Victoza®), l'EMA a également émis un avis favorable début 2015 pour la prise en charge de l'obésité (nom de spécialité: Saxenda® ; voir les Folia de mars 2015)¹¹. Dans des études randomisées (durée d'au moins 20 semaines), une injection journalière de liraglutide (1,2 à 3 mg) a entraîné une perte de poids supplémentaire de 2,2 kg par rapport au placebo (toujours en association à un régime et à une activité physique)¹² a. Des nausées, des vomissements et de la diarrhée étaient des effets indésirables fréquents. On ne dispose pas de données sur l'efficacité et l'innocuité du liraglutide à long terme ni sur le maintien de la perte de poids après l'arrêt du traitement.

- a) Le liraglutide aurait un effet sur l'appétit et la sensation de satiété qui conduit à une perte de poids¹¹. Selon une synthèse méthodique, on obtient après 20 à 52 semaines d'injection de liraglutide à la dose quotidienne de 1,2 à 1,8 mg (jusqu'à 3 mg chez des patients sans diabète) une perte de poids supplémentaire de 2,2 kg en moyenne (IC 95% : 0,9 à 3,5) par rapport à un groupe témoin ne recevant pas de médication, un placebo ou un autre traitement antidiabétique. La seule étude chez des patients obèses mais sans diabète a déjà été mentionnée dans la Fiche de Transparence. Cette étude a observé une perte de poids significativement supérieure du point de vue statistique avec le liraglutide par rapport au placebo après 20 semaines. La perte de poids supplémentaire était de 2,1 kg en moyenne avec une dose quotidienne de 1,2 mg. L'avantage était le plus prononcé avec une dose journalière de 3 mg (en moyenne 4,4 kg par rapport au placebo), mais au prix de plus d'effets indésirables.

Les résultats de l'**orlistat** pour le maintien de la perte de poids à long terme sont décevants. D'après une méta-analyse sur les effets à long terme d'interventions non chirurgicales chez des patients obèses, un traitement prolongé par l'orlistat (combiné à une intervention comportementale) s'accompagne d'une perte de poids supplémentaire de 1,8 kg après un an par comparaison au placebo^{2 a}. Dans certaines études, c'est une perte de poids, dans d'autres une prise de poids moindre par rapport au groupe sous placebo. Les effets indésirables gastro-intestinaux sont un problème connu et on constate une reprise de poids après l'arrêt du traitement.

- a) La méta-analyse a inclus des RCT auprès d'adultes obèses avec au moins 5% de perte de poids au cours des deux années précédant l'étude. Le critère de jugement primaire était le poids 12 mois après la mise en route du traitement d'entretien. Quatre études (n = 1.738) ont comparé l'orlistat au placebo ; la différence après 12 mois était de -1,8 kg (IC 95% : -2,54 à -1,06). La réponse se manifeste en fonction de la dose : pour une dose de 60/30 mg, la différence avec le placebo n'était pas statistiquement significative (moyenne -0,70 kg ; IC95% : -1,92 à 0,52). Une dose de 120 mg donnait une différence de -2,34 kg (IC95% : -3,03 à -1,65). Des effets indésirables gastro-intestinaux se produisent plus fréquemment avec l'orlistat, ce qui entraînait plus de sorties dans certaines études (pas de test statistique).

Deux articles de synthèse sur les médicaments dans l'obésité analysent les mêmes études avec la **lorcasérine et l'association phentermine + topiramate** que la synthèse méthodique de Yanovski et al. (voir la mise à jour précédente des Fiches de Transparence). Les études font en outre état de données sur l'efficacité après deux ans de traitement^{13, 14}.

Dans l'étude BLOOM, une RCT avec des patients qui ont atteint au moins 5% de perte de poids avec la lorcasérine au cours de la première année de traitement, le poids avait à nouveau augmenté de 25% lors de la prolongation de la lorcasérine. La différence par rapport aux patients qui passaient au placebo n'était que de 1,2 kg¹³. Des effets indésirables fréquemment signalés avec la lorcasérine sont les céphalées (NNH = 14), les vertiges (NNH = 25), les nausées (NNH = 33), la constipation (NNH = 33) et une sécheresse buccale (NNH = 33). L'euphorie est mentionnée avec des doses dépassant 40 mg¹³.

L'étude CONQUER a inclus des patients qui, après un an de traitement avec l'association phentermine + topiramate ou placebo, étaient disposés à continuer de prendre le médicament étudié pendant une année supplémentaire. La différence en perte de poids vis-à-vis du placebo (quelque 8 kg) s'est maintenue^{a, 13}. On pouvait observer une progression vers le diabète avec l'association phentermine + topiramate chez 1,3% des patients avec un pré-diabète (avec ou sans syndrome métabolique), contre 6,1% sous placebo (NNT = 21, $p < 0,05$)¹⁴.

Des effets indésirables fréquemment signalés avec l'association phentermine + topiramate sont une sécheresse buccale (NNH = 5), des paresthésies (NNH = 5), une constipation (NNH = 11), une dysgueusie (NNH = 11), des vertiges (NNH = 14), et des nausées (NNH = 33)^{13, 14}. Les effets indésirables d'ordre neuropsychiatrique (dépression, angoisse, irritabilité, insomnies, troubles de l'attention) se produisent également plus souvent¹⁴. Tout comme les autres antiépileptiques, le topiramate peut augmenter le risque d'idées et de comportement suicidaires¹³.

Une limitation importante des études avec la lorcasérine et avec l'association phentermine + topiramate est le taux de sortie important qui variait d'un tiers à la moitié des patients^a. Des critères de jugement durs sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaire sont nécessaires avant de pouvoir se prononcer sur la pertinence clinique de la perte de poids atteinte¹⁴.

- a) Avec l'association phentermine + topiramate, la perte de poids sur la totalité des deux ans qu'a duré l'étude était de 9,6 kg avec la faible dose et de 10,9 kg avec la dose élevée (respectivement 8,1 kg et 10,2 kg après la première année) versus 2,1 kg pour le groupe placebo (1,4 kg au cours de la première année).

Les sorties de l'étude dans les études avec la lorcasérine contrôlées par placebo (BLOOM, BLOSSOM, BLOOM DM) variaient de 36 à 50% après un an. Les sorties des études contrôlées par placebo (EQUIP et CONQUER) avec l'association de phentermine + topiramate s'élevaient à 40% environ au bout d'un an.

Chirurgie bariatrique

Selon une mise à jour de la *Revue Cochrane*, la chirurgie bariatrique a donné dans toutes les RCT après 1 ou 2 ans de suivi, significativement plus de perte de poids qu'une intervention non chirurgicale, qu'elle qu'en soit la nature^{a, 15}. Il y avait en outre un effet positif sur divers paramètres de la qualité de vie et sur le diabète. Il n'y avait pas de cas de décès dans les études qui enregistraient la mortalité. Des effets indésirables sévères se sont produits chez 0 à 37% des patients qui avaient bénéficié d'une chirurgie versus 0 à 25% pour les interventions non chirurgicales. De 2 à 13% des patients qui avaient subi une intervention bariatrique ont dû être réopérés.

- a) Cinq RCT (n = 582) ont fait état de l'IMC à la fin de la période de suivi (12 à 24 mois). Aucune méta-analyse n'a été effectuée en raison de l'hétérogénéité considérable des études.

La chirurgie bariatrique (anneau gastrique, gastrectomie longitudinale ou *sleeve gastrectomy* ou by-pass gastrique en Y selon Roux) a donné de meilleurs résultats que

les interventions non chirurgicales (style de vie et/ou médication) dans toutes les études. La différence en IMC variait de -5,1 (IC95% : -6,26 à -3,94) à -13,76 (IC95% : -16,96 à -10,56).

Cinq RCT ont mentionné le critère de jugement 'rémission de diabète', et toutes ont trouvé un résultat meilleur, statistiquement significatif avec la chirurgie bariatrique.

La qualité de vie a été rapportée dans 2 RCT. Elles ont pu faire état d'une amélioration statistiquement significative dans quelques-unes mais pas toutes les sous-échelles SF-36.

L'étude randomisée de Schauer et al. (STAMPEDE) comparant la chirurgie bariatrique plus traitement médicamenteux intensif et le traitement médicamenteux intensif seul chez 150 patients sévèrement obèses (IMC de 36 en moyenne), a déjà été discutée dans une mise à jour précédente des Fiches de Transparence. Une étude de suivi a pu suivre 91% des patients jusque 3 ans après leur randomisation^{16, 17}. Une baisse de la HbA1c jusque $\leq 6\%$ (critère de jugement primaire) a été atteinte chez 38% des personnes qui avaient reçu un by-pass gastrique, et chez 24% des personnes qui avaient bénéficié d'une gastrectomie longitudinale. Ce résultat n'était atteint que chez 5% des personnes sous traitement exclusivement médicamenteux (différence statistiquement significative). La baisse de poids dans les trois groupes était respectivement de 24,5%, 21,1% et 4,2% (différence statistiquement significative). Il ne s'est manifesté aucune complication chirurgicale tardive et la qualité de vie s'est plus améliorée dans les groupes ayant bénéficié d'une chirurgie bariatrique.

Un article de synthèse sur la chirurgie bariatrique montre, à l'aide d'une étude de cohorte chez des patients atteints d'obésité sévère, un effet favorable à long terme (jusque 20 ans après l'intervention) de la chirurgie bariatrique, pour les critères de jugement de perte de poids, diabète et mortalité^{a, 18}. Bien que la mortalité pendant et peu de temps après l'intervention soit faible (< 0,3%), on observe des variations considérables d'une étude à l'autre. L'incidence des complications au cours des premiers mois après l'intervention varie de 4% à 25% selon les études. Les patients doivent souvent subir une seconde intervention à cause de complications ou de perte de poids insuffisante. Des données observationnelles récentes suggèrent également un rapport entre la chirurgie bariatrique et l'abus de substances, suicide et carences nutritionnelles¹⁸. Une mise à jour de la recommandation de NICE conseille un suivi au moins annuel du statut nutritionnel chez des sujets ayant subi une chirurgie bariatrique et d'administrer à vie des suppléments nutritionnels en cas de carence^{8, 19}.

- a) La *Swedish Obese Subjects Study* (SOS) est une étude prospective de cohorte qui a comparé des sujets ayant bénéficié d'une intervention chirurgicale bariatrique (n = 2.010, 68% gastroplastie verticale calibrée, 19% anneau gastrique, 13% court-circuit en Y selon Roux) avec un groupe témoin apparié (n = 2.037). Après 2, 10, 15 et 20 ans, la chirurgie bariatrique permettait d'obtenir une perte de poids de respectivement -23%, -17%, -16% et -18% par rapport à respectivement 0%, 1%, -1% et -1% dans le groupe témoin. La perte de poids moyenne après 15 ans était de 27% pour le by-pass en Y selon Roux, 18% pour la gastroplastie verticale et 13% pour l'anneau gastrique. Après 2 ans, l'odds ratio pour le critère de jugement 'rémission du diabète de type 2' était de 8,4 (IC95% : 5,7 à 12,5 ; 72% de rémission). Après 10 ans il était de 3,5 (IC95% : 1,6 à 7,3 ; 36% de rémission). L'incidence de diabète de type 2 diminuait de 96%, 84% et 78%

après respectivement 2, 10 et 15 ans. Après 16 ans, la mortalité avait baissé de 26% par rapport aux soins habituels (HR 0,71 ; IC95% : 0,54 à 0,92). L'incidence d'infarctus de myocarde était également inférieure (HR = 0,56 ; IC95% : 0,34 à 0,93). L'incidence de cancer avait baissé chez les femmes (HR 0,58 ; IC95% : 0,44 à 0,77), mais pas chez les hommes (HR 0,97 ; IC95% : 0,62 à 1,52). Il est évident que les limitations des études de cohorte valent ici également : les deux groupes comportent-ils bien le même type de patients ?

La *Utah Mortality study* est une étude prospective de cohorte comparant la mortalité de patients ayant bénéficié d'un by-pass en Y selon Roux (n = 7.925) avec un groupe témoin apparié (n = 7.925). En moyenne 7,1 ans après l'intervention, le risque de mortalité avait baissé de 40% dans le groupe ayant subi une chirurgie bariatrique (HR 0,60 ; IC95% : 0,45 à 0,67), de 49% (HR 0,51 ; IC95% : 0,36 à 0,73) pour la mortalité cardiovasculaire et de 92% pour la mortalité découlant du diabète de type 2 (HR 0,08 ; IC95% : 0,01 à 0,47).

Une synthèse méthodique de l'effet de la chirurgie bariatrique à long terme (plus de 2 ans) n'a inclus que des études (RCT et études de cohorte, séries de cas) qui pouvaient suivre au moins 80% de leurs patients²⁰. Les meilleurs résultats étaient obtenus à l'aide d'un by-pass gastrique : les patients perdaient en moyenne 66% de leur excès pondéral (n = 3.544). 67% obtenaient une rémission du diabète (n = 428), 38% une rémission de l'hypertension (n = 808) et 60% une rémission de l'hyperlipidémie (n = 477). Dans cette étude, l'anneau gastrique obtenait des pourcentages de respectivement 45% (n = 4.109), 29% (n = 96), 17% (n = 247) et 23% (n = 97).

Il reste des points d'interrogation sur le rapport bénéfices/risques de la chirurgie bariatrique à long terme. De plus amples recherches s'imposent pour déterminer quels patients ont le plus grand avantage à effectuer cette intervention¹⁸.

Divers

La *Food and Drug Administration* américaine a approuvé un appareil électronique qui inhibe les signaux de la faim entre l'estomac et le cerveau²¹. Dans une étude randomisée avec 239 patients atteints d'obésité morbide, les patients chez qui l'appareil est activé obtenaient 8,5% de perte de poids supplémentaire (IC95% : 3,1 à 13,9) en 12 mois par comparaison aux patients avec un appareil placebo²². Des effets indésirables sévères liés à l'intervention chirurgicale ou au blocage du nerf vague se sont produits dans 8,6% des cas.

Des produits amaigrissants à base de *Citrus aurantium* (l'orange amère) contiennent de la synéphrine, un sympathicomimétique susceptible de provoquer des effets indésirables cardiovasculaires²³. En raison de ce risque, l'Agence européenne de la sécurité alimentaire (EFSA) a fixé à 20 mg la dose quotidienne maximale de synéphrine dans les suppléments nutritionnels.

Références :

1. Ng M, Fleming T, Robinson M, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet* 2014. DOI: 10.1016/s0140-6736(14)60460-8.

2. Dombrowski SU, Knittle K, Avenell A, et al. Long term maintenance of weight loss with non-surgical interventions in obese adults: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *Bmj* 2014;348:g2646-g. DOI: 10.1136/bmj.g2646.
3. Bazzano LA, Hu T, Reynolds K, et al. Effects of low-carbohydrate and low-fat diets: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2014;161:309-18, Sep 2. DOI: 10.7326/M14-0180.
4. Johnston BC, Kanters S, Bandayrel K, et al. Comparison of weight loss among named diet programs in overweight and obese adults: a meta-analysis. *JAMA* 2014;312:923-33, Sep 3. DOI: 10.1001/jama.2014.10397.
5. Husten L. Popular diets achieve only modest long-term weight loss. *J Watch* 2014, November 15. Comment on: Atallah R, Filion KB, Wakil SM, et al. Long-Term Effects of 4 Popular Diets on Weight Loss and Cardiovascular Risk Factors: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2014. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.113.000723.
6. Atallah R, Filion KB, Wakil SM, et al. Long-Term Effects of 4 Popular Diets on Weight Loss and Cardiovascular Risk Factors: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2014, Nov 11. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.113.000723.
7. McCarthy M. High fibre diet may be good alternative to complex weight loss regimen, US study finds. *BMJ* 2015;350:h965. DOI: 10.1136/bmj.h965.
8. Stegenga H, Haines A, Jones K, et al. Identification, assessment, and management of overweight and obesity: summary of updated NICE guidance. *BMJ editorials* 2014, November 27. DOI: 10.1136/bmj.g6608.
9. Westman EC. In overweight or obese patients with diabetes, a lifestyle intervention increased weight loss at 8 years. *ACP Journal Club* 2014. Comment on: The Look AHEAD Research Group. Eight-year weight losses with an intensive lifestyle intervention: the Look AHEAD study. *Obesity* 2014;22:5-13.
10. Yanovski SZ, Yanovski JA. Naltrexone extended-release plus bupropion extended-release for treatment of obesity. *JAMA* 2015;313:1213-4.
11. Agency EM. Saxenda - liraglutide. EMA/CHMP/27724/2015 2015, January 22.
12. Vilsboll T, Christensen M, Junker AE, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ* 2012;344:d7771. DOI: 10.1136/bmj.d7771.
13. Two drugs for weight loss. *JAMA Editorial* 2014;312:955-57, September 3.
14. Rueda-Clausen CF, Padwal RS. Pharmacotherapy for weight loss. *BMJ* 2014;348:g3526. DOI: 10.1136/bmj.g3526.
15. Colquitt JL, Pickett K, Loveman E, et al. Surgery for weight loss in adults (Review). *The Cochrane Collaboration* 2014;8:1-241.
16. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, et al. Bariatric Surgery versus Intensive Medical Therapy for Diabetes. 3-Year Outcomes. *NEJM* 2014. DOI: 10.1056/NEJMoa1401329?query=OF.
17. Brett AS. Longer-Term Follow-Up from a Bariatric Surgery Trial for Diabetic Patients. *Jwatch* 2014. Comment on: Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, et al. Bariatric Surgery versus Intensive Medical Therapy for Diabetes. 3-Year Outcomes. *N Engl J Med* 2014, March 13. DOI: 10.1056/NEJMoa1401329.
18. Arterburn DE, Courcoulas AP. Bariatric surgery for obesity and metabolic conditions in adults. *BMJ* 2014;349:g3961. DOI: 10.1136/bmj.g3961.
19. Obesity. National Clinical Guideline Centre 2014:1-154, November.

20. Puzziferri N, Roshek TB, 3rd, Mayo HG, et al. Long-term follow-up after bariatric surgery: a systematic review. *JAMA* 2014;312:934-42, Sep 3. DOI: 10.1001/jama.2014.10706.
21. Hampton T. Electric Stimulation Device Approved to Treat Obesity. *JAMA* 2015;313:785.
22. Ikramuddin S, Blackstone RP, Brancatisano A, et al. Effect of reversible intermittent intra-abdominal vagal nerve blockade on morbid obesity: the ReCharge randomized clinical trial. *JAMA* 2014;312:915-22, Sep 3. DOI: 10.1001/jama.2014.10540.
23. Prescire R. Citrus aurantium (orange amère): risques cardiovasculaires. *Prescrire* 2015;35:110, Février.

Obésité

Date de publication jusqu'au 1er mars 2014

Nouvelles preuves en ce qui concerne l'épidémiologie

Une méta-analyse d'études observationnelles a étudié la question de savoir si l'IMC était un facteur de risque indépendant de maladies cardio-vasculaires, ou si des anomalies métaboliques (tour de taille, taux de triglycérides accru, faible HDL, hypertension, diabète, glycémie accrue à jeun) jouent ici un rôle en tant que facteurs de médiation. Il ressort des résultats que les personnes obèses sans anomalies métaboliques présentaient un risque accru de maladies cardio-vasculaires et de mortalité (RR = 1,24, IC à 95 % 1,02 à 1,55). En revanche, le risque de maladies cardio-vasculaires et de mortalité n'était pas accru chez les personnes en surpoids (IMC 25-30) mais sans anomalies métaboliques^{1, 2}. Une limite de la méta-analyse est que la plupart des études incluses n'informaient pas sur le style de vie et l'évolution du poids, se limitaient aux critères d'évaluation « mortalité » et « accidents cardio-vasculaires », et n'ont pas étudié de personnes âgées³.

Nouvelles preuves concernant le traitement non médicamenteux

Régime diététique et interventions sur le style de vie

Dans une étude randomisée chez 144 adultes en surpoids ou obèses, le nombre de patients ayant obtenu une perte de poids cliniquement significative d'au moins 10 % était plus grand – contrairement à ce qui avait été prévu - après un an de régime *Weight Watchers* (37 %) qu'après une association du régime *Weight Watchers* avec une intervention comportementale, consistant en des réunions de groupe, un régime hypocalorique et une activité physique (15 %). Ceci pourrait s'expliquer par le fait que proposer deux programmes peut prêter à confusion⁴.

Dans les études, les patients psychiatriques sont généralement exclus. Une étude randomisée a étudié une intervention comportementale ayant été conçue spécialement pour cette population (patients ambulants atteints entre autres de schizophrénie, de trouble bipolaire ou de dépression). Après 18 mois, une perte de poids supplémentaire d'environ 3 kg était obtenue avec l'intervention, en comparaison avec le groupe témoin ayant reçu des informations en matière de santé, sur des thèmes autres que l'alimentation⁵.

Prévention

Dans une étude randomisée chez des enfants âgés entre 5 et 12 ans, de poids normal, la prise de poids était limitée de manière statistiquement significative après 18 mois lorsque, à l'école, les boissons sucrées étaient remplacées par des boissons à

faible teneur en calories et sans sucre (6,35 kg contre 7,37 kg dans le groupe témoin)⁶.

Dans une mise à jour de 2012, on mentionnait déjà qu'une intervention préventive sur le style de vie avait un effet sur le style de vie de jeunes enfants, mais un effet sur l'IMC n'a pas encore pu être démontré. Ceci est confirmé dans une nouvelle étude randomisée : des interventions dans un stade précoce de l'enfance, qui s'orientent vers les parents, semblent influencer le style de vie à court terme, sans effet prouvé sur l'IMC. Des études avec un suivi à plus long terme sont nécessaires^{a, 7}.

- a. Dans une RCT, 241 enfants dont les parents recevaient des conseils diététiques pendant les 15 premiers mois de vie, ont été comparés à 239 enfants recevant les soins habituels. Les enfants dans le groupe d'intervention consommaient moins de sucreries et regardaient moins la télévision à la fin de l'intervention que les enfants dans le groupe témoin. On n'a pas observé de différences en termes d'IMC à l'âge de 20 mois. Dans une autre RCT orientée vers les mères de jeunes enfants, les constats étaient similaires⁷.

Nouvelles preuves concernant le traitement médicamenteux

D'après une synthèse méthodique, tous les médicaments étudiés dans le traitement de l'obésité (toujours en association avec des adaptations du style de vie) aboutissent après 1 an à une perte de poids significativement plus grande que le placebo^a. La perte de poids supplémentaire comparée à celle du placebo varie entre environ 3 % avec l'orlistat et la lorcasérine, et 9 % avec une dose élevée de phentermine-topiramate en libération prolongée⁸. La lorcasérine et l'association phentermine-topiramate ne sont pas disponibles en Belgique. La demande qui avait été introduite pour lancer la lorcasérine en Europe a été retirée par la firme en raison d'un rapport coût/bénéfice négatif^{9, 10}. Le nombre de patients dont la perte de poids est cliniquement significative (au moins 5 % du poids initial) varie entre 35 % et 73 % avec l'orlistat, entre 37 % et 47 % avec la lorcasérine, et entre 67 % et 70 % avec l'association phentermine-topiramate. Tous les produits aboutissent à une diminution des facteurs de risque métaboliques; on n'a pas observé de diminution de la morbidité et mortalité cardio-vasculaires. Des études à long terme évaluant l'évolution du poids et l'innocuité sont nécessaires.

- a. La synthèse méthodique incluait 15 études contrôlées par placebo (n = 9.561) portant sur l'orlistat, qui rapportaient la perte de poids après 1 an. La perte de poids moyenne était de 3,4 kg (3,1 %) avec l'orlistat à 120 mg comparé au placebo, et de 2,5 kg avec l'orlistat à 60 mg. Une perte de poids d'au moins 5 % a été obtenue par 35 à 73 % des patients ayant pris de l'orlistat (contre 21 à 45% avec le placebo); une perte de poids d'au moins 10 % par 14 à 41% des patients (contre 4 à 21% avec le placebo).
Une méta-analyse de 3 études (n = 6.638) sur la lorcasérine rapportait la perte de poids après 1 an, qui dépassait en moyenne, avec la lorcasérine (2 x 10 mg/j), de 3,2 kg (3,2%) celle associée au placebo. Une perte de poids d'au moins 5 % a été obtenue par 37 à 47 % des patients ayant pris de la lorcasérine (contre 16 à 25 %

avec le placebo); une perte de poids d'au moins 10 % par 16 à 23 % des patients (contre 4 à 10 % avec le placebo).

Deux études (n = 3.754) ont rapporté des informations sur la perte de poids avec l'association phentermine-topiramate après 1 an. Dans la première étude, la dose la plus élevée (15/92 mg) était associée à une perte de poids de 10,9 % en moyenne, contre 1,6 % avec le placebo. Une perte de poids d'au moins 5 % a été obtenue par 67 % (contre 17 % avec le placebo); une perte de poids d'au moins 10 % par 47 % (contre 7 % avec le placebo). Dans la deuxième étude, la perte de poids moyenne s'élevait à 8,1 kg (7,8 %) avec la dose recommandée (7,5/46 mg) et à 10,2 kg (9,8 %) avec la dose la plus élevée, contre 1,4 kg (1,2 %) avec le placebo. Une perte de poids d'au moins 5 % a été obtenue par 62 % avec la dose recommandée, et par 70 % avec la dose élevée (contre 21 % avec le placebo); une perte de poids d'au moins 10 % était obtenue par respectivement 37 % et 48 % (contre 7 % avec le placebo).

Le picolinate de chrome n'est pas enregistré comme médicament mais il est néanmoins vendu en Europe en tant que produit minceur. Une *Cochrane review* a constaté une perte de poids supplémentaire de 1,1 kg (IC à 95 % 0,4 à 1,7) en comparaison avec le placebo (6 RCT, n = 392, durée de 12 à 16 semaines). On peut douter de l'impact clinique de cet effet, et les études étaient de faible qualité¹¹.

Nouvelles preuves concernant la chirurgie bariatrique

Les résultats d'une étude de cohorte prospective ont été publiés dans le *Journal of the American Medical Association*. L'étude a assuré le suivi de 2.458 adultes obèses (IMC médian 45,9) jusqu'à trois ans après une intervention bariatrique et a constaté une perte de poids considérable: après un bypass gastrique de Roux-en-Y (n = 1.691), la perte de poids médiane était de 31,5 % (IC à 95 % 24,6 à 38,4), après la mise en place d'un anneau gastrique (n = 588), la perte de poids médiane était de 15,9 % (IC à 95 % 7,9 % à 23,0 %)¹². Il convient toutefois de considérer ce bénéfice dans le contexte global des effets indésirables et la nécessité de nouvelles interventions chirurgicales¹³. Le nombre de décès était de 0,9 % après un bypass gastrique de Roux-en-Y et de 0,8 % après la mise en place d'un anneau gastrique; resp. 0,3 % et 17,5 % des patients ont dû subir à nouveau une intervention bariatrique¹². Aucune information n'était fournie concernant l'incidence des autres effets indésirables tels que déficience nutritionnelle, '*internal hernia*' et '*marginal ulcers*'¹³.

Une synthèse méthodique d'études randomisées a constaté une perte de poids plus importante et une plus grande rémission du diabète après une chirurgie bariatrique (en monothérapie ou en association à un autre traitement) qu'après un traitement non bariatrique (régime diététique, efforts physiques, intervention sur le style de vie, médicaments) dans l'obésité^a ¹⁴. Il n'y avait pas de décès après la chirurgie mais 8 % des personnes ont dû subir une nouvelle intervention. La période de suivi des études

durait maximum 2 ans, ce qui est court pour évaluer à terme les conséquences de la chirurgie¹⁵.

- a. La méta-analyse incluait 11 RCT (n = 796) menées chez des patients obèses (IMC moyen variant entre 30 et 52), avec un suivi durant au moins 6 mois (5 ne concernaient que des patients diabétiques de type 2). Dans 4 études, les personnes subissant une chirurgie bariatrique recevaient le même traitement non bariatrique que les patients ne subissant pas d'intervention chirurgicale.

Les personnes ayant subi une chirurgie bariatrique perdaient plus de poids que les personnes qui recevaient un autre traitement (différence moyenne -25,9 kg; IC à 95 % -30,9 à -21,0). Le nombre de personnes présentant une rémission du diabète de type 2 était également plus grand dans le premier groupe (RR = 22,1; IC à 95 % 3,2 à 154,3). Il n'y a pas eu de décès ou d'accidents cardio-vasculaires après la chirurgie. L'effet indésirable le plus fréquent après la chirurgie était une carence en fer accompagnée d'anémie (15 % des personnes ayant subi une autre intervention bariatrique que l'anneau gastrique) et le fait de devoir subir une nouvelle intervention chirurgicale (8 %).

Nouvelles preuves concernant les effets indésirables

Des inquiétudes avaient surgi au sujet d'un lien éventuel entre l'orlistat et une insuffisance hépatique grave, mais on mentionnait déjà dans une mise à jour précédente de la Fiche de transparence qu'une synthèse de l'Agence européenne des médicaments (EMA) n'avait pas relevé de lien causal. Ceci a été confirmé dans une nouvelle étude de séries de cas menée au Royaume-Uni auprès d'environ 95.000 consommateurs d'orlistat^{16, 17}. L'incidence d'une insuffisance hépatique aiguë durant les 90 premiers jours de prise n'était pas plus élevée que durant les 90 jours précédant la prise (rate ratio de 1,02; IC à 95 % 0,67 à 1,56).

D'après une grande étude de cohorte (n = 194.000) menée au Royaume-Uni, l'orlistat n'était pas associé, à court terme, à un risque accru de cancer colorectal, comme cela avait été suggéré dans des études précédentes¹⁸. Le plan d'étude rétrospectif et la durée de suivi de 3 ans seulement font qu'un tel risque ne peut pas être totalement exclu à partir de ces seules données¹⁹.

Références

1. Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Are metabolically healthy overweight and obesity benign conditions?: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013;159:758-69. DOI: 10.7326/0003-4819-159-11-201312030-00008.
2. Moloo J. Is Metabolically Healthy Overweight or Obesity a Myth? *NEJM Journal Watch* 2014, January 9. Comment on: Kramer CK et al. Are metabolically healthy overweight and obesity benign conditions? A systematic review and meta-analysis of the effect of body mass index and metabolic status phenotypes on all-cause mortality and cardiovascular events. *Ann Intern Med* 2013 Dec 3; 159:758. (<http://annals.org/article.aspx?articleid=1784291>)
3. Hill JO, Wyatt HR. The myth of healthy obesity. *Ann Intern Med* 2013;159:789-90. DOI: 10.7326/0003-4819-159-11-201312030-00016.

4. Kahan S, Osborn R. ACP Journal Club. Weight loss was greater with Weight Watchers than with a behavioral program plus Weight Watchers. *Ann Intern Med* 2013;159:Jc5. DOI: 10.7326/0003-4819-159-10-201311190-02005.
5. Daumit GL, Dickerson FB, Wang NY, et al. A behavioral weight-loss intervention in persons with serious mental illness. *N Engl J Med* 2013;368:1594-602. DOI: 10.1056/NEJMoa1214530.
6. Johnson RK. Children gain less weight and accumulate less fat when sugar-free, non-caloric beverages are substituted for sugar-sweetened beverages. *Evid Based Med* 2013;18:185-6, Oct. Comment on: de Ruyter JC, Olthof MR, Seidell JC, et al. A trial of sugar-free or sugar-sweetened beverages and body weight in children. *N Engl J Med* 2012;367:1397-406., DOI: 10.1136/eb-2012-101137.
7. Bell LM. A Parent-Focused Intervention to Reduce Childhood Obesity *NEJM Journal Watch* 2013, April 3. Comment on: Campbell KJ et al. A parent-focused intervention to reduce infant obesity risk behaviors: A randomized trial. *Pediatrics* 2013 Apr; 131:652. (<http://dx.doi.org/10.1542/peds.2012-2576>), DOI: 10.1542/peds.2012-2576.
8. Yanovski SZ, Yanovski JA. Long-term drug treatment for obesity: a systematic and clinical review. *JAMA* 2014;311:74-86. DOI: 10.1001/jama.2013.281361.
9. EMA. Withdrawal of the marketing authorisation application for Belviiq (lorcaserin). European Medicines Agency 2013, 30 May.
10. Prescrire R. Lorcaserine. Obésité : prise de risque inacceptable. *La Revue Prescrire* 2014.
11. Tian H, Guo X, Wang X, et al. Chromium picolinate supplementation for overweight or obese adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;11:CD010063, Nov 29. DOI: 10.1002/14651858.CD010063.pub2.
12. Courcoulas AP, Christian NJ, Belle SH, et al. Weight change and health outcomes at 3 years after bariatric surgery among individuals with severe obesity. *JAMA* 2013;310:2416-25. DOI: 10.1001/jama.2013.280928.
13. Ikramuddin S, Livingston EH. New insights on bariatric surgery outcomes. *JAMA* 2013;310:2401-2. DOI: 10.1001/jama.2013.280927.
14. Gloy VL, Briel M, Bhatt DL, et al. Bariatric surgery versus non-surgical treatment for obesity: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2013;347:f5934. DOI: 10.1136/bmj.f5934.
15. Mueller PS. Bariatric Surgery Is Superior to Medical Management for Weight Loss. *NEJM Journal Watch* 2013, November 21. Comment on: Gloy VL et al. Bariatric surgery versus non-surgical treatment for obesity: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2013 Oct 22; 347:f5934. (<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.f5934>), DOI: 10.1136/bmj.f5934.
16. Douglas IJ, Langham J, Bhaskaran K, et al. Orlistat and the risk of acute liver injury: self controlled case series study in UK Clinical Practice Research Datalink. *BMJ* 2013;346:f1936. DOI: 10.1136/bmj.f1936.
17. Wilding J. Orlistat: should we worry about liver inflammation? *BMJ* 2013;346:f2777. DOI: 10.1136/bmj.f2777.
18. Hong JL, Meier CR, Sandler RS, et al. Risk of colorectal cancer after initiation of orlistat: matched cohort study. *BMJ* 2013;347:f5039. DOI: 10.1136/bmj.f5039.
19. Mueller PS. Orlistat Is Not Associated with Excess Colorectal Cancer Risk in the Short Term *NEJM Journal Watch* 2013, September 26. Comment on: Hong JL, Meier CR, Sandler RS, et al. Risk of colorectal cancer after initiation of orlistat: matched cohort study. *BMJ (Clinical research ed)* 2013;347:f5039, DOI: 10.1136/bmj.f5039.

Traitement de l'obésité

Date de recherche jusqu'au 1^{er} avril 2013

Nouvelles données concernant l'épidémiologie

Une méta-analyse n'a pas pu démontrer de lien entre l'obésité non morbide et la mortalité. Seule l'obésité morbide (IMC ≥ 35) était associée à un risque plus élevé de mortalité^a. La surcharge pondérale et l'obésité légère entraînent probablement une plus grande morbidité, mais la méta-analyse ne se prononce que sur le risque de mortalité².

- a. La méta-analyse incluait 97 études (2,88 millions de participants et plus de 270.000 décès). Les participants ont été répartis dans les catégories suivantes en fonction de leur IMC: poids normal (18,5 à < 25), surcharge pondérale (25 à < 30), obésité de 1^{er} degré (30 à < 35), obésité de 2^e degré (35 à < 40), obésité de 3^e degré (≥ 40). Les personnes présentant une obésité de 1^{er} degré ne présentaient pas un risque de mortalité significativement accru d'après les études ayant corrigé pour l'impact de l'âge, du sexe et du tabagisme (RC = 0,97; IC à 95 % 0,90 à 1.04). La surcharge pondérale était associée à un risque significativement moins élevé de décès (RH = 0,94; IC à 95 % 0,90 à 0,97). Seules les personnes présentant une obésité de 2^e ou 3^e degré avaient un risque significativement accru de décès (RC = 1,34; 1,21 à 1,47)¹.

Nouvelles données concernant la prise en charge non médicamenteuse

Une méta-analyse de la Cochrane Collaboration n'a pas pu démontrer d'effet sur le poids des personnes en surcharge pondérale ou obèses avec **le thé vert**, après 12 semaines^a.

Un article de synthèse dans le Drug and Therapeutics Bulletin sur l'effet **d'un régime à très faible teneur en calories** (very low calory diet, < 800 kcal par jour) a trouvé une méta-analyse de 6 RCT (durée des régimes entre 8 et 24 semaines, période de suivi de 2 ans maximum). Les avantages du régime à très faible teneur en calories par rapport à un régime hypocalorique normal (1.000-1.800 kcal/j) ne sont que de courte durée: au départ, on obtient une plus grande perte de poids mais la différence ne se maintient pas après 2 ans. Après la méta-analyse, 4 RCT de petite taille ont encore été publiées, dans lesquelles un régime à très faible teneur en calories a été comparé à une autre intervention. Les résultats étaient inégaux : on obtenait ainsi une plus grande perte de poids qu'après des exercices physiques ou un régime riche en protéines/pauvre en glucides, mais pas en comparaison avec un régime hypocalorique normal ou un anneau gastrique. Après 2 ans, les résultats liés au régime à très faible teneur en calories étaient plus mauvais que ceux obtenus avec l'anneau gastrique (5,5 % contre 21,6 % de perte de poids)⁴.

Dans une étude de cohorte prospective menée chez plus de 43.000 femmes suédoises (âge 30-49 ans), une plus grande consommation de **protéines** et une plus faible consommation de **glucides** (mesurées à partir d'un questionnaire d'auto-évaluation) étaient associées à un risque plus élevé de maladies cardio-vasculaires durant la période de suivi (en moyenne 15,7 ans). Le risque est toutefois limité (8 à 9 incidents cardio-vasculaires supplémentaires sur 10.000 années-patients en cas de régime pauvre en glucides/riche en protéines), et bien que certaines variables importantes aient été corrigées (tabagisme, IMC, niveau de formation, etc ...), l'influence d'autres variables confondantes ne peut pas être exclue^{5,6}.

Dans une RCT menée chez 363 adultes en surcharge pondérale ou obèses, un programme minceur uniforme (séances hebdomadaires durant les 6 premiers mois, séances toutes les 2 semaines entre 6 et 12 mois, séances mensuelles entre 12 et 18 mois) a été comparé à **un programme minceur par étapes** (la fréquence et le type d'accompagnement étaient adaptés tous les 3 mois en fonction du résultat obtenu). Dans les deux groupes, 72 % des personnes ont fini le programme complet. Avec le programme uniforme, on constatait après 18 mois une perte de poids supplémentaire d'en moyenne 1,3 kg par rapport à la prise en charge par étapes, mais la différence n'était pas statistiquement significative et le programme par étapes était moins coûteux⁷.

Une méta-analyse de la Cochrane Collaboration a constaté que **les programmes minceur en ligne** chez les personnes en surcharge pondérale ou obèses aboutissaient à une perte de poids plus importante qu'une intervention minimale ou que pas d'intervention du tout, mais qu'ils étaient un peu moins efficaces qu'une intervention personnelle^b.

Dans une RCT portant sur 70 patients en surcharge pondérale ou obèses, on a obtenu après un an une perte de poids supplémentaire de presque 4 kg en combinant un programme de groupe usuel avec **un suivi personnel** consistant en un coaching par téléphone et un enregistrement du poids, des habitudes alimentaires et des efforts physiques dans un agenda numérique (*personal digital assistant*)⁹.

- a. La synthèse de *Cochrane* a trouvé 15 RCT sur la perte de poids et 3 RCT sur le maintien de la perte de poids. En raison de l'hétérogénéité des études disponibles, les études japonaises et non japonaises ont été analysées séparément. Il ressort de la méta-analyse de 14 RCT menées en dehors du Japon (n = 532) que l'on obtenait avec le thé vert, après 12 à 13 semaines, une perte de poids supplémentaire de 0,04 kg (IC à 95 % -0,5 à 0,4) par rapport au groupe-témoin. Dans les deux études (n = 184) concernant le maintien de la perte de poids, la différence par rapport au groupe-témoin variait entre 0,6 et -1,6 kg³.
- b. Les études d'une durée d'intervention inférieure à 4 semaines ou avec un taux d'abandon de plus de 20 % ont été exclues.
La perte de poids supplémentaire obtenue avec l'intervention en ligne, en comparaison avec l'intervention minimale ou le groupe-témoin, était de 2,5 kg (IC à 95 % 1,6 à 3,4) après 3 mois (5 études, n = 430) et de 1,5 kg (IC à 95 % 0,9 à 2,1 kg) après 6 mois (2 études, n = 511). En

comparaison avec une intervention personnelle, la perte de poids obtenue était toutefois moins importante (différence de 2,1 kg) (IC à 95 % 0,8 à 3,4 kg, 1 étude, n = 319).

Dans les études concernant le maintien du poids, les personnes ayant suivi le programme en ligne avaient un peu moins grossi après 6 mois (-0,7 kg, IC à 95 % -1,2 à -0,2 kg, 2 études, n = 897) et après 12 mois (-0,8 kg, IC à 95 % -1,4 à -0,2 kg, 3 études, n = 1.004) que les personnes ayant bénéficié de l'intervention minimale ou n'ayant reçu aucune intervention. On n'a pas trouvé de différence statistiquement significative avec une intervention minimale personnelle (contact 1 x par mois tout au plus) après 6 mois (0,5 kg; IC à 95 % -0,5 à 1,6, 2 études, n = 897) et après 12 mois (1,6 kg, IC à 95 % -0,1 à 3,2 kg, 3 études, n = 955). Dans l'étude ayant comparé l'effet sur le maintien du poids d'une intervention en ligne par rapport à une intervention personnelle intensive (contact toutes les 2 semaines), l'intervention personnelle aboutissait à un meilleur résultat (différence de 2,2 kg, IC à 95 % 0,3 à 4,1 kg, 1 étude, n = 62). Sur la durée totale de l'étude (12 mois, programme minceur+ programme d'entretien), on observait chez les participants bénéficiant de l'intervention personnelle approfondie une perte de poids supplémentaire de 4,7 kg (IC à 95 % 1,7 à 7,7 kg) par rapport aux participants de l'intervention en ligne⁸.

Nouvelles données concernant la prise en charge médicamenteuse

Le **zonisamide**, un antiépileptique, a été évalué dans une étude randomisée contrôlée par placebo chez des patients obèses. Après 1 an, on a constaté un bénéfice statistiquement significatif mais modeste avec le zonisamide à 400 mg/j (perte de poids supplémentaire de 3,3 kg par rapport au placebo; 32 % des patients perdaient au moins 5 % de leur poids). Les effets indésirables suivants étaient fréquemment observés : céphalées (19 %), nausées et vomissements (13 %), anxiété (9 %) et perturbation de la mémoire (11 %) ^{10,11}.

Contrairement à la FDA américaine, l'Agence européenne des médicaments (EMA) a refusé la commercialisation de l'association « **phentermine + topiramate** » en raison des inquiétudes concernant les effets indésirables cardio-vasculaires, cognitifs et psychiatriques à long terme¹².

Nouvelles données concernant la chirurgie bariatrique

Chez des patients en surcharge pondérale présentant un diabète de type 2, la combinaison de la chirurgie bariatrique avec des antidiabétiques est associée après 1 à 2 ans à une perte de poids et une rémission du diabète plus importantes que des antidiabétiques seuls. Il n'y avait pas de décès, mais on a observé des complications liées à l'intervention. Un patient ayant subi un bypass gastrique a dû être réopéré suite à une obstruction intestinale^a. Davantage d'études sont nécessaires pour savoir si le bénéfice se maintient et quel est le risque à long terme¹⁵.

Dans une étude de cohorte prospective, 418 patients fortement obèses (IMC de 47 en moyenne) ayant subi un bypass gastrique de Roux-en-Y présentaient après 6 ans de meilleurs résultats en termes de perte de poids et de rémission du diabète, en comparaison avec un groupe-témoin assorti (n = 417) dont les membres souhaitaient une chirurgie bariatrique mais n'en ont pas bénéficié, et en comparaison avec un

groupe-témoin assorti (n = 321) provenant de la population générale. On compte 12 décès dans le groupe ayant subi une chirurgie bariatrique, contre 14 décès dans le premier groupe-témoin et 3 décès dans le deuxième groupe-témoin. L'incidence de suicide était plus élevée dans le groupe ayant subi une chirurgie bariatrique (4 contre 0, $p=0,02$), et il n'y avait pas de bénéfice en ce qui concerne le fonctionnement mental¹⁶.

Dans une étude de cohorte rétrospective, les cas de fractures pendant la période de suivi (2,2 ans en moyenne, ce qui est très court) n'étaient pas plus fréquents chez les patients obèses ayant subi une chirurgie bariatrique que dans un groupe-témoin assorti¹⁷.

La Fiche de transparence mentionnait qu'il n'y avait pas de données prospectives concernant l'impact de la chirurgie bariatrique sur la mortalité. Une méta-analyse d'études non randomisées chez des patients présentant une obésité morbide a relevé, 2,5 à 10 ans après une chirurgie bariatrique, un risque plus faible de mortalité générale ou cardio-vasculaire^b. Ces résultats doivent être confirmés par des études randomisées avec des patients dont le profil de risque en termes de mortalité (cardio-vasculaire) soit comparable.

- a. La première RCT a randomisé 150 patients obèses (IMC entre 27 et 43) présentant un diabète de type 2 non contrôlé (âge moyen : 49 ans, 66 % de femmes, IMC moyen : 36, HbA1c moyen : 9,2) entre une thérapie médicamenteuse intensive et la combinaison d'une thérapie médicamenteuse intensive avec une chirurgie bariatrique (bypass gastrique de Roux-en-Y ou sleeve gastrectomie). Le critère d'évaluation primaire, un HbA1c de 6 % ou moins après 1 an, a été obtenu chez 12 % des patients du groupe médicamenteux contre 42 % avec le bypass gastrique ($p=0,002$) et 37 % avec la sleeve gastrectomie ($p=0,008$). Aucun des patients étant en rémission après un bypass gastrique ne prenait de médicaments antidiabétiques; dans le groupe de la sleeve gastrectomie, 28 % des patients avaient encore besoin de médicaments antidiabétiques en plus. La perte de poids constituait un critère d'évaluation secondaire dans cette étude : avec le bypass gastrique, on obtenait en moyenne une perte de poids de 27,5 %, avec la sleeve gastrectomie, ce pourcentage s'élevait à 24,7 % et avec le traitement médicamenteux, à 5,2 % ($p < 0,001$ pour les deux comparaisons, et le bypass gastrique avait plus d'effet sur le poids que la sleeve gastrectomie ($p = 0,02$). Des effets indésirables graves nécessitant une hospitalisation sont survenus chez 9 % des patients du groupe « traitement médicamenteux », chez 22 % patients dans le groupe « bypass gastrique » et chez 8 % dans le groupe « sleeve gastrectomie » (pas de test statistique)¹³.

La deuxième RCT a randomisé 60 patients obèses (IMC ≥ 35) et diabétiques (HbA1c ≥ 7 %) entre un traitement médicamenteux habituel et une chirurgie bariatrique (bypass gastrique ou diversion bilio-pancréatique selon Scoparino). Le critère d'évaluation primaire était le nombre de patients en rémission après 2 ans (on considérait que tel était le cas lorsque la glycémie à jeun était inférieure à 5,6 mmol par litre et que l'HbA1c était inférieur à 6,5 % en l'absence de traitement médicamenteux); ce critère n'a été obtenu chez aucun patient dans le groupe médicamenteux, mais a été obtenu chez 75 % des patients avec le bypass gastrique et chez 95 % avec la diversion bilio-pancréatique ($p < 0,001$). Des complications tardives (9 à 18 mois après l'intervention chirurgicale) sont survenues chez 6 patients ayant subi une diversion bilio-pancréatique (1 hernie incisionnelle, 2 cas d'anémie par carence en fer, 2 cas d'hypoalbuminémie, 1 cas d'ostéopénie et 1 cas d'ostéoporose) et chez 3 patients ayant subi un bypass gastrique (1 occlusion intestinale, 2 cas d'anémie par carence en fer)¹⁴.

- b. La méta-analyse incluait 8 études non randomisées portant au total sur 44.022 patients (14.052 cas de chirurgie bariatrique contre 29.970 témoins). Le rapport de cotes était de 0,70 (IC à 95 % 0,59 à 0,84; 8 études) pour la mortalité totale, de 0,55 (IC à 95 % 0,49 à 0,63; 4 études) pour la mortalité non cardio-vasculaire, et de 0,58 (IC à 95 % 0,46 à 0,73; 4 études) pour la mortalité cardio-vasculaire¹⁸⁻¹⁹.

Nouvelles données concernant les enfants et les adolescents obèses

Dans une étude contrôlée randomisée, des adolescents en surcharge pondérale ou obèses ont été encouragés, pendant un an d'intervention, à remplacer les boissons sucrées par des boissons non sucrées. Dans le groupe d'intervention, on a observé une plus grande diminution du poids (1,9 kg) et de l'IMC (0,6) que dans le groupe-témoin. Un an après la fin de l'intervention, la différence avec le groupe-témoin avait disparu^a.

Des visites à domicile régulières (8 visites de 1 à 2 heures par un(e) infirmier(e) du quartier ayant reçu une formation) lors desquelles 667 jeunes mamans dans une zone défavorisée de Sydney, (Australie) ont reçu une éducation concernant l'alimentation et l'exercice physique, avaient un effet positif sur l'IMC de l'enfant à l'âge de 2 ans (différence de 0,29; IC à 95 % -0,55 à -0,02). Le nombre d'enfants en surcharge pondérale ou obèses à l'âge de 2 ans était de 11,2 % dans le groupe d'intervention contre 14,1 % dans le groupe-témoin (différence de 2,9 %; IC à 95 % -3,0 à 8,3 %; non significatif). La mise en oeuvre d'une telle intervention à grande échelle exige toutefois un investissement considérable, et l'on ignore si le risque d'obésité à long terme s'en trouve diminué^{21,22}.

- a. La RCT incluait 224 adolescents dont l'IMC était supérieur ou égal au 85^e percentile, qui consommaient quotidiennement au moins 1 boisson sucrée ou du jus de fruits pur. Dans le groupe d'intervention, des boissons non caloriques ont été livrées à domicile pendant 1 an, et les participants étaient encouragés à éviter les boissons sucrées à partir de messages par mail, de contacts personnels ou d'entretiens motivationnels par téléphone. D'autres mesures diététiques ou des activités physiques n'étaient pas prises en compte. Le taux d'abandon dans l'étude était très faible (97 % de suivi après 1 an, 93 % après 2 ans). A la fin de la période d'intervention, l'IMC et le poids avaient plus fortement diminué dans le groupe d'intervention que dans le groupe-témoin (différence de -0,57 au niveau de l'IMC et de -1,9 kg au niveau du poids, $p < 0,05$). Un an plus tard, le bénéfice avait toutefois disparu (différence au niveau de l'IMC entre les deux groupes : -0,3, $p = 0,46$). Il ressort d'une analyse de sous-groupe effectuée en fonction de l'origine ethnique, que le plus grand bénéfice était observé dans le groupe des Hispaniques²⁰.

Nouvelles données concernant les effets indésirables

Bien que dans une synthèse de l'Agence européenne des médicaments (EMA), on ne soit pas en mesure de déterminer de lien causal entre l'**orlistat** et l'insuffisance hépatique grave, il convient par mesure de sécurité d'interrompre la prise d'orlistat dès l'instant où le patient présente des symptômes d'insuffisance hépatique²³.

Références

1. Schwenk TL. Only substantial obesity is associated with all-cause mortality. J Watch General Medicine January 17, 2013. Comment on: Flegal KM et al. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: A systematic review and meta-analysis. JAMA 2013;309:71-82
2. Heymsfield SB, Cefalu WT. Does body mass index adequately convey a patient's mortality risk? JAMA 2013;309:87-8
3. Jurgens TM, Whelan AM, Killian L, et al. Green tea for weight loss and weight maintenance in overweight or obese adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 12. Art NO: CD008650. DOI:10.1002/14651858.CD008650.pub2
4. Anonymous. Very low calorie diets. Drug TherBull 2012;50:54-7
5. Anonymous. Atkins-style diets linked to raised CVD risk. Drug TherBull 2012;50:100
6. Foody JM. The search for the perfect diet continues. J Watch Cardiology July 11, 2012. Comment on: Lagiou P et al. Low carbohydrate-high protein diet and incidence of cardiovascular diseases in Swedish women: prospective cohort study. BMJ 2012;344:e4026
7. Jakici JM, Tate DF, Lang W., et al. Effect of a stepped-care intervention approach on weight loss in adults. JAMA 2012;307:2617-26
8. Wieland LS, Falzon L, Sciamanna CN, Trudeau KJ, BrodneyFolse S, Schwartz JE, Davidson KW. Interactive computer-based interventions for weight loss or weight maintenance in overweight or obese people. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 8. Art. No.: CD007675. DOI: 10.1002/14651858.CD007675.pub2
9. Spring B, Duncan JM, Janke A, et al. Integrating technology into standard weight loss treatment. JAMA 2013;173:105-11
10. Anonymous. Zonisamide for obesity? Drug TherBull 2012;50:136
11. Schwenk TL. Zonisamide can augment weight loss. Journal Watch General Medicine October 25, 2012. Comment on:Gadde KM et al. Zonisamide for weight reduction in obese adults: A 1-year randomized controlled trial. Arch Intern Med 2012;172:1557-64.
12. EMA. Refusal of the marketing autorisation for Qsiva (phentermine/topiramate). 21 February 2013,

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002350/WC500134085.pdf

13. Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. *N Engl J Med* 2012;366:1567-76
14. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, et al. Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012;366:1577-85
15. Zimmet P, Alberti GMM. Surgery or medical therapy for obese patients with type 2 diabetes? *N Engl J Med* 2012;366:1635-6
16. Adams TD, Davidson LE, Litwin SE et al. Health benefits of gastric bypass surgery after 6 years. *JAMA* 2012;308:1122-31
17. Mueller PS. Fracture risk after bariatric surgery. *Journal Watch General Medicine* August 28, 2012. Comment on: Lalmohamed A et al. Risk of fracture after bariatric surgery in the United Kingdom: Population based, retrospective cohort study. *BMJ* 2012;345:e5085
18. Pontiroli AE, Morabito A. Long-term prevention of mortality in morbid obesity through bariatric surgery. A systematic review and meta-analysis of trials performed with gastric banding and gastric bypass. *Ann Surg* 2011;253:484-7
19. Pontiroli AE. Cardiovascular events after bariatric surgery. *JAMA* 2012;307:1577-8
20. Ebbeling CB, Faelman HA, Chomitz VR, et al. A randomized trial of sugar-sweetened beverages and adolescent body weight. *N Engl J Med* 2012;367:1407-16
21. Rudolf M. Prevention of obesity through home visiting up to the age of 2 years. *BMJ* 2012;344:e3931 doi: 10.1136/bmj.e3931
22. Wen LM, Baur LA, Simpson JM, et al. Effectiveness of home based early intervention on children's BMI at age 2: randomised controlled trial. *BMJ* 2012;344:e3732 doi: 10.1136/bmj.e3732
23. Anonymous. Benefits of orlistat outweigh possible liver risks. *Drug Ther Bull* 2012;50:39

Traitement de l'obésité, printemps 2012

Date de recherche jusqu'au 1er avril 2012

Y a-t-il de nouvelles preuves concernant l'évolution naturelle?

Dans une méta-analyse de 58 études de cohorte, la valeur prédictive de l'IMC, du tour de taille et du rapport taille-hanche est comparable pour le risque de maladies cardio-vasculaires. Ce résultat contredit les études antérieures dont il ressortait que l'IMC était un moins bon prédicteur de maladies cardio-vasculaires que le tour de taille ou le rapport taille-hanche. Le lien qui a été constaté entre d'un côté l'IMC, le tour de taille et le rapport taille-hanche et de l'autre, les maladies cardio-vasculaires, s'explique en grande partie par d'autres facteurs, à savoir une tension artérielle élevée, un diabète et un taux de cholestérol total et HDL élevé. Un examen sanguin reste nécessaire pour prédire le risque cardio-vasculaire^a.

a. Les données proviennent de 58 études de cohorte (n=221.934), principalement menées aux Etats-Unis et en Europe. Le rapport de hasards pour les maladies cardio-vasculaires s'élevait, après correction pour l'âge, le sexe et le tabagisme, à 1,23 (IC à 95% 1,17 à 1,29) en ce qui concerne l'IMC, à 1,27 (IC à 95% 1,20 à 1,33) en ce qui concerne le tour de taille et à 1,25 (IC à 95% 1,19 à 1,31) en ce qui concerne le rapport taille-hanche. Après correction pour la tension systolique, le diabète et le cholestérol total et HDL, les rapports de hasards s'élevaient respectivement à 1,07 (IC à 95% 1,03 à 1,11), à 1,10 (IC à 95% 1,05 à 1,14), et à 1,12 (IC à 95% 1,08 à 1,15)^{1,2}.

Y a-t-il de nouvelles preuves concernant le traitement non médicamenteux chez l'enfant et l'adolescent?

Traitement non médicamenteux chez les enfants et les adolescents obèses ou en surpoids

De nouvelles RCT concernant l'effet d'une prise en charge non médicamenteuse chez des enfants en surpoids en termes d'IMC aboutissent à des résultats contradictoires.

- Dans 1 RCT chez 475 enfants de maternelle en surpoids, on n'a pas constaté d'effet avec une intervention en première ligne sur l'IMC après 1 an^{3,4}.
- Dans 1 RCT chez 165 enfants de l'école primaire, la perte de poids obtenue après deux ans était plus grande avec l'intervention diététique axée sur les parents qu'avec l'intervention consistant à stimuler l'activité physique chez les enfants (après correction pour l'âge: 1,7 kg perte de poids avec l'intervention axée sur les parents contre 0,4 kg de prise de poids avec l'intervention axée sur les enfants)⁵. Contrairement aux attentes, l'association d'un régime et d'activité physique n'aboutissait pas à un meilleur résultat que le régime seul. Il est à noter que le taux d'abandon était important dans cette étude, ce qui entrave l'interprétation des résultats⁶. Il n'est pas clair quel est l'impact clinique de la perte de poids relevée dans l'étude⁷.
- Dans une RCT chez 209 enfants obèses entre 8 et 16 ans d'origines ethniques diverses, on a constaté un bénéfice significatif au niveau de l'IMC après une intervention axée sur la famille pendant un an, en comparaison avec un groupe-

témoin (différence au niveau de l'IMC: -2,8; IC à 95% -4,0 à -1,6)⁸. Le taux d'abandon était toutefois élevé dans cette étude⁹.

Programmes préventifs

D'après une mise à jour d'une synthèse de *Cochrane*, des interventions préventives peuvent diminuer l'IMC de 0,15, ce qui correspond à une perte de poids de 0,4 à 1,6%. Les auteurs estiment que si l'effet peut être maintenu sur plusieurs années, il pourrait avoir un impact clinique au niveau de la population. Les meilleurs résultats sont obtenus dans le groupe d'âge de 6 à 12 ans^a. Les données ne permettent pas de tirer des conclusions définitives quant à la prise en charge à privilégier. Les experts sont d'accord sur le fait que les diverses mesures à prendre ne devront pas se limiter à l'individu mais s'axer également autour de la famille, de l'école, de la communauté, de l'industrie et de la politique¹¹.

a. La plupart des études étaient menées chez des enfants entre 6 et 12 ans dans le contexte de l'école. Les interventions se focalisaient sur les habitudes alimentaires, l'activité physique, ou les deux. On a pu inclure 37 études dans la méta-analyse, portant au total sur 27.946 enfants. A la fin de la période d'intervention (généralement < 1 an, maximum 4 ans), on a observé une diminution significative au niveau de l'IMC (DMS=-0,15; IC à 95% -0,21 à -0,09). Une analyse de sous-groupe par catégorie d'âge donnait les chiffres suivants: âge de 0-5 ans (8 études, n=1.815) DMS=-0,26 (IC à 95% -0,53 à 0); âge de 6-12 ans (31 études, n=18.983) DMS= -0,15 (IC à 95% -0,23 à -0,08); âge de 13-18 ans (10 études, n= 7.148) DMS= -0,09 (IC à 95% -0,20 à 0,3). L'hétérogénéité était grande. Dans les études informant sur les effets indésirables, l'intervention n'était pas associée à des inconvénients¹⁰.

Dans deux RCT plus récentes, une intervention préventive axée sur le style de vie n'a pas d'effet significatif sur l'IMC, tout en ayant un effet sur d'autres critères d'évaluation^b.

a. Dans 1 RCT, on a étudié l'effet d'une intervention multidimensionnelle sur le style de vie, dans 40 classes de maternelle composées principalement d'émigrés. L'intervention était axée sur la classe entière et donc pas seulement sur les enfants en surpoids. Après un an, on a constaté une amélioration significative au niveau de la condition physique des enfants, mais pas en termes d'IMC¹².

Dans 1 RCT, on a étudié l'effet d'un programme de danse associé à un usage restreint de la télévision et de l'ordinateur, chez 261 jeunes filles issues de familles défavorisées. Après deux ans, on a observé une amélioration significative au niveau des critères d'évaluation "cholestérol" et "symptômes de dépression", mais pas au niveau de l'IMC¹¹.

Y a-t-il de nouvelles preuves concernant le traitement non médicamenteux chez l'adulte?

Interventions diététiques

Une méta-analyse constate qu'un régime méditerranéen entraîne une perte de poids significativement plus importante et une plus grande baisse de tension qu'un régime pauvre en graisses, mais le bénéfice est limité^a. Les personnes en surpoids et présentant un risque cardio-vasculaire qui ont suivi le régime méditerranéen ont perdu après deux ans environ 2 kg de plus que les personnes ayant suivi le régime pauvre en graisses.

Une synthèse de *Cochrane* conclut que les interventions consistant à adapter les graisses dans le régime quotidien (davantage de graisses insaturées) ou à les

diminuer (<30% de l'apport énergétique total) réduisent le risque d'accidents cardiovasculaires chez les patients en surpoids et présentant des facteurs de risque cardiovasculaires. Il n'y a pas d'impact significatif sur le risque de mortalité (cardiovasculaire)^b.

Dans des RCT menées en première ligne, la participation à un programme diététique commercial (*Weight Watchers*) est associée, après un an, à une perte de poids plus importante que les conseils diététiques par le médecin traitant^{15,16}. Ces études présentent toutefois des taux d'abandon élevés (30 à 40%)¹⁶.

Interventions au niveau du style de vie

Une synthèse méthodique d'études menées en première ligne conclut qu'une intervention de type comportemental chez des adultes obèses entraîne, après 12 à 18 mois, une perte de poids de 3 kg supplémentaires par rapport à un groupe-témoin. L'effet augmente proportionnellement au nombre de séances suivies^c. L'application en première ligne de ces interventions souvent intensives n'est pas évidente. Le médecin traitant a toutefois la possibilité de rediriger les patients¹⁷.

Une intervention par un coach travaillant sur le style de vie aboutit, après deux ans, à un meilleur résultat en termes de perte de poids que les soins habituels par le médecin traitant¹⁸⁻²⁰. Une étude ayant suivi les patients pendant trois ans a constaté un meilleur résultat après 1 an (pas de prise de poids chez 80% des personnes dans le groupe bénéficiant de l'intervention contre 64% dans le groupe-témoin), mais cela n'était plus le cas après 3 ans (pas de prise de poids chez 60% des patients dans les deux groupes)²¹. Ceci pourrait s'expliquer par la diminution du nombre de séances de suivi après la première année.

Il ressort d'une synthèse méthodique de plusieurs RCT que les interventions via internet semblent plus ou moins aussi efficaces que les interventions sous forme d'entrevue pour ce qui est de la perte de poids et du maintien de cette perte de poids, mais davantage d'études sont nécessaires pour confirmer cela^d. De même, dans une RCT plus récente, les conseils donnés lors d'une entrevue ne s'avéraient pas plus efficaces que les conseils donnés à distance (téléphone et internet)^{24,25}. Les conseils à distance ont comme avantages potentiels de pouvoir atteindre un plus grand nombre de personnes, de permettre une plus grande flexibilité et d'être moins coûteux²⁶. La limite des interventions en ligne vient du fait qu'elles ne sont utilisables que pour les patients qui ont une bonne connaissance de l'ordinateur.

Selon une RCT menée chez 107 personnes âgées, l'association d'un régime et d'un programme intensif d'entraînement physique aboutit, après un an, à une meilleure condition physique que chaque intervention séparément. Seul le régime est associé à une perte de poids significative (8,5 à 9,6 kg de plus que dans le groupe-témoin)²⁷. L'intervention exigeait toutefois un grand engagement de la part des participants (3 x par semaine 90 minutes d'entraînement physique).

a. La méta-analyse incluait 6 RCT portant au total sur 2.650 patients, la période de suivi durant au moins 6 mois. Après 2 ans, la différence moyenne en faveur du régime méditerranéen s'élevait à 2,24 kg (IC à 95% 0,63 à 3,85) en ce qui concerne le poids, à 0,56 (IC à 95% 0,11 à 1,01) en ce qui concerne l'IMC, et à 1,7 mm Hg (IC à 95% 0,05 à 3,35) en ce qui concerne la tension systolique et 1,47 (IC à 95% 0,81 à 2,14) en ce qui concerne la tension diastolique¹³.

b. La synthèse incluait 48 RCT menées chez des adultes dont certains présentaient des maladies cardio-vasculaires, et incluant au total 60 comparaisons entre un régime (diminution ou adaptation des graisses) et un groupe-témoin. Le régime durait au moins 6 mois et la durée du suivi variait de 6 mois à 11 ans selon les études. Le pourcentage d'accidents cardio-vasculaires était de 6,6% dans le groupe d'intervention, contre 7,7% dans le groupe-témoin (RRR=14%; IC à 95% 4 à 23). Il n'y avait pas de différences significatives au niveau de la mortalité en général (5,8 contre 5,9%) ou de la mortalité cardio-vasculaire en particulier (1,9 contre 2,0%). Des analyses de sous-groupe selon le type de régime (pauvre en graisses ou autre composition des graisses) n'ont pas relevé de différences entre le groupe d'intervention et le groupe-témoin¹⁴.

c. 38 RCT, incluant au total 13.495 participants, ont étudié l'effet d'interventions axées sur le comportement. L'IMC moyen des participants au début de l'étude variait entre 25 et 39 et l'âge moyen entre 34 et 70 ans. Les données de 21 études (n=7.343) ont pu être rassemblées dans une méta-analyse: l'intervention comportementale aboutissait, après 12 à 18 mois, à une perte de 3,0 kg supplémentaires (IC à 95% -4,0 à -2,0) et le tour de taille avait diminué en moyenne de 2,7 cm supplémentaires (IC à 95% -4,1 à -1,4) par rapport au groupe-témoin.

Les études étaient de bonne qualité mais hétérogènes. Des interventions de longue durée au niveau du comportement (24 à 54 mois) étaient associées à une perte de poids durable (2 à 4 kg), en comparaison avec le groupe-témoin. Les patients ayant suivi 12 à 26 séances avaient perdu 4 à 7 kg (6% du poids de départ), tandis que les patients ayant suivi moins de 12 séances avaient perdu 1,5 à 4 kg (2,8% du poids de départ). Après correction pour le nombre de séances, on n'a pas trouvé de lien entre l'importance de la perte de poids et d'autres facteurs tels que l'activité physique, le fait d'impliquer le partenaire, ou la poursuite de l'accompagnement après la phase d'intervention active¹⁷.

d. La synthèse méthodique incluait 18 RCT (13 concernant la perte de poids et 5 concernant le maintien de la perte de poids) ayant étudié des interventions via internet chez des adultes en surpoids ou obèses. Les études ayant comparé l'intervention en ligne avec une intervention sous forme d'entrevue n'ont généralement pas trouvé de différence d'effet entre les deux. En raison de l'hétérogénéité des schémas d'études, il est toutefois impossible de formuler des conclusions définitives^{22,23}.

Y a-t-il de nouvelles preuves concernant le traitement médicamenteux?

D'après une étude contrôlée par placebo, menée à grande échelle aux Etats-Unis chez des adultes en surpoids ou obèses et présentant une comorbidité liée à l'obésité mais sans facteurs de risque cardio-vasculaires, l'association "phentermine + topiramate" (à faibles doses et à doses élevées) entraîne une perte de poids plus importante que le placebo (étude CONQUER). Les patients du groupe ayant reçu des doses élevées avaient perdu en moyenne 10,2 kg, contre 8,1 kg chez les patients du groupe ayant reçu de faibles doses et 1,4 kg chez les patients du groupe placebo (analyse en intention de traiter)^a. Avec les doses élevées, le traitement était plus fréquemment interrompu en raison d'effets indésirables (19%, contre 12% avec les faibles doses et 9% avec le placebo). L'expérience que l'on a avec les autres médicaments amaigrissants nous apprend que la prudence reste de mise tant que l'on ne dispose pas de données plus approfondies sur le profil d'innocuité³⁰. En Belgique, la délivrance de phentermine est interdite, que ce soit sous forme de préparation magistrale ou sous forme de spécialité.

a. Les 2.487 patients (âge moyen de 51 ans) avaient un IMC entre 27 et 45 kg/m² et présentaient une comorbidité liée à l'obésité (au moins deux des affections suivantes: hypertension < 160/100 mmHg, hypertriglycéridémie, diabète de type 2 traité à la metformine ou de manière non médicamenteuse, tour de taille > 88 cm chez les femmes et > 102 cm chez les hommes) au début de l'étude. Les patients présentant une dépression majeure récidivante, de l'hypertension ou d'autres facteurs de risque cardio-vasculaires étaient exclus. La faible dose comprenait 7,5 mg de phentermine + 46 mg de topiramate/jour, la dose élevée comprenait 15 mg de phentermine + 42 mg de

topiramate/jour. La dose était ajustée sur 4 semaines puis administrée pendant 1 an. Tous les patients recevaient des conseils diététiques et des conseils sur le style de vie. Les critères d'évaluation primaires étaient la perte de poids moyenne et le pourcentage de patients ayant perdu au moins 5% de leur poids. Le taux d'abandon total s'élevait à 38% (43% dans le groupe placebo, 31% avec la faible dose et 36% avec la dose élevée). D'après l'analyse en intention de traiter, 62% des patients perdaient au moins 5% de leur poids avec la thérapie à faibles doses, contre 70% avec les doses élevées, et 21% avec le placebo. Avec l'association "phentermine + topiramate", l'arrêt du traitement en raison d'effets indésirables (sécheresse de la bouche, paresthésie, dysgueusie, irritation, dépression et lithiase rénale) est significativement plus fréquente. Autres effets indésirables fréquents: constipation, insomnie, vertiges et troubles de l'attention^{28,29}.

Références

1. Huxley RR, Jacobs DR. Size still matters...but not in the way we once thought. *Lancet* 2011;377:1051-2.
2. The Emerging Risk Factors Collaboration. Separate and combined associations of body-mass index and abdominal adiposity with cardiovascular disease: collaborative analysis of 58 prospective studies. *Lancet* 2011;377:1085-95.
3. Stein MT. Managing obesity in primary care: the challenge continues. *Journal Watch Pediatrics and Adolescent Medicine* May 25, 2011. Comment on: Taveras EM et al. Randomized controlled trial to improve primary care to prevent and manage childhood obesity: The High Five for Kids study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2011;165:714-22.
4. Taveras EM, Gortmaker SL, Hohman KH, et al. Randomized controlled trial to improve primary care to prevent and manage childhood obesity: The High Five for Kids study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2011; 165:714-22.
5. Collins CE, Okely AD, Morgan PJ, et al. Parent diet modification, child activity, or both in obese children: an RCT. *Pediatrics* 2011;127:619-27.
6. Magarey A. Six-month interventions – parent-centred dietary modification alone or in combination with child-centred physical activity may reduce child BMI at 2 years. *Evid Based Med* 2012;17:11-2. Comment on: Collins CE, Okely AD, Morgan PJ, et al. Parent diet modification, child activity, or both in obese children: an RCT. *Pediatrics* 2011;127:619-27.
7. Bauchner H. An encouraging intervention for obese children. *J Watch Pediatrics and Adolescent Medicine* April 27, 2011. Commentary on: Collins CE et al. Parent diet modification, child activity, or both in obese children: an RCT. *Pediatrics* 2011;127:619-27.
8. Savoie M, Nowicka P, Shaw M, et al. Long-term results of an obesity program in an ethnically diverse pediatric population. *Pediatrics* 2011;127:402-10.
9. Hollar D. Sustained reduction in body mass index and other cardiovascular risk markers a year after a 12-month intensive family-based lifestyle intervention for obese children, but follow-up of participants low. *Evid Based Med* 2011;16:185-6. Comment on: Savoie M, Nowicka P, Shaw M, et al. Long-term results of an obesity program in an ethnically diverse pediatric population. *Pediatrics* 2011;127:402-10.
10. Waters E, de Silva-Sanigorski A, Hall BJ, Brown T, Campbell KJ, Gao Y, Armstrong R, Prosser L, Summerbell CD. Interventions for preventing obesity in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 12. Art. No.: CD001871. DOI:10.1002/14651858.CD001871.pub3.
11. Nanney MS. A programme of culturally tailored dance plus an intervention to reduce screen media use does not reduce BMI over 2 years compared with health education in preadolescent low-income African American girls but does reduce depressive symptoms and lipid levels. *Evid Based Ment Health* 2011;16:84-

5. Comment on: Robinson TN, Matheson DM, Kraemer HC, et al. A randomized controlled trial of culturally tailored dance and reducing screen time to prevent weight gain in low-income African American girls: Stanford GEMS. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2010;164:995-1004.
12. Puder JJ, Marques-Vidal P, Schindler C, et al. Effect of multidimensional lifestyle intervention on fitness and adiposity in predominantly migrant preschool children (Ballabeina): cluster randomised controlled trial. *BMJ* 2011;343:d6195.
13. Havranek EP. Review: A mediterranean diet reduces cardiovascular risk factors in overweight patients compared with a low-fat diet. *ACP J Club* 2011;155:3. Comment on: Nordmann AJ, et al. Meta-analysis comparing mediterranean to low-fat diets for modification of cardiovascular risk factors. *Am J Med* 2011;124:841-51.
14. Kahan S, Freedhoff Y. Review: Interventions to reduce or modify dietary fat reduce cardiovascular events. *ACP J Club* 2012;156:4-5. Comment on: Hooper J, et al. Reduced or modified dietary fat for preventing cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;CD002137.
15. Jolly K, et al. Comparison of range of commercial or primary care led weight reduction programmes with minimal intervention control for weight loss in obesity: Lighten Up randomised controlled trial. *BMJ* 2011;343:d6500.
16. Jebb SA, Ahern AL, Olson AD, et al. Primary care referral to a commercial provider for weight loss treatment versus standard care: a randomised controlled trial. *Lancet* 2011;378:1485-92.
17. LeBlanc ES, O'Connor E, Whitlock EP, et al. Effectiveness of primary care-relevant treatments for obesity in adults: a systematic evidence review for the US Preventive Service Task Force. *Ann Intern Med* 2011;155:434-47.
18. Wadden TA, Volger S, Sarwer DB, et al. A two-year randomized trial of obesity treatment in primary care practice. *N Engl J Med* 2011;365:1969-79.
19. Kanaya AM. Enhanced brief lifestyle counseling for obesity was better than usual care for weight loss at 2 years. *ACP Journal Club* 2012;156:11. Comment on: Wadden TA, et al. A two-year randomized trial of obesity treatment in primary care practice. *N Engl J Med* 2011;365:1969-79.
20. Ross R, Lam M, Blair SN, et al. Trial of prevention and reduction of obesity through active living in clinical settings. *Arch Intern Med* 2012;172:414-24.
21. ter Bogt NCW, Bemelmans WJE, Beltman FW, et al. Preventing weight gain by lifestyle intervention in a general practice setting. Three-year results of a randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2011;171:306-13.
22. Simpson SA, Shaw C, McNamara R. What is the most effective way to maintain weight loss in adults? *BMJ* 2011;343:d8042 doi: 10.1136/bmj.d8042.

23. Neve M, Morgan PJ, Jones PR, Collins CE. Effectiveness of web-based interventions in achieving weight loss and weight loss maintenance in overweight and obese adults: a systematic review with meta-analysis. *Obes Rev* 2010;11:306-21.
24. Appel LJ, Clark JM, Yeh HC, et al. Comparative effectiveness of weight-loss interventions in clinical practice. *N Engl J Med* 2011;365:1959-68.
25. Kanaya AM. In-person or remote behavioral interventions for obesity were better than a self-directed approach. *ACP J Club* 2012;156:10-11. Comment on: Appel LJ, et al. Comparative effectiveness of weight-loss interventions in clinical practice. *N Engl J Med* 2011;365:1959-68.
26. Yanovski SZ. Obesity treatment in primary care – Are we there yet? *N Engl J Med* 2011;365:2030-1.
27. Villareal DT, Chode S, Parimi N, et al. Weight loss, exercise, or both and physical function in obese older adults. *N Engl J Med* 2011;364:13:1218-29.
28. Gadde KM, Allison DB, Ryan DH, et al. Effects of low-dose, controlled-release, phentermine plus topiramate combination on weight and associated comorbidities in overweight and obese adults (CONQUER): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2011;377:1341-52.
29. Powell AG, Apovian CM, Aronne LJ. The combination of phentermine and topiramate is an effective adjunct to diet and lifestyle modification for weight loss and measures of comorbidity in overweight or obese adults with additional metabolic risk factors. *Evid Based Med* 2012;17:14-5. Comment on: Gadde KM et al. Effects of low-dose, controlled-release, phentermine plus topiramate combination on weight and associated comorbidities in overweight and obese adults (CONQUER): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2011;377:1341-52.
30. Soloway B. Phentermine plus topiramate for weight loss? *J Watch General Medicine* April 26, 2011. Comment on: Gadde KM et al. Effects of low-dose, controlled-release, phentermine plus topiramate combination on weight and associated comorbidities in overweight and obese adults (CONQUER): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2011;377:1341-52.

Mise à jour obésité

Date de recherche jusqu'au 1er avril 2011

Y a-t-il de nouvelles preuves concernant le traitement non médicamenteux?

Régime

Dans une étude randomisée chez des personnes ayant suivi un régime pauvre en calories, un régime riches en protéines était associé à un bénéfice modeste, en comparaison à un régime pauvre en protéines. De même, un régime à « index glycémique faible » donnait de meilleurs résultats qu'un régime à « index glycémique élevé ». La différence de 2 kg après 26 semaines est cependant modeste^{a,1}. Des études de suivi sont nécessaires pour déterminer si un régime riche en protéines et à index glycémique faible est également en mesure de prévenir la prise de poids à plus long terme² et s'il est associé à un bénéfice cardio-vasculaire.

Dans une autre étude randomisée, un régime pauvre en glucides ainsi qu'un régime pauvre en graisses, tous deux associés à une prise en charge comportementale, aboutissaient à une perte de poids de 7% après 2 ans. Le régime pauvre en glucides avait un meilleur effet sur le HDL que le régime pauvre en graisses, mais il était également associé à davantage d'effets indésirables et un taux plus élevé d'abandon thérapeutique^{b,3}.

Une étude prospective menée à grande échelle suggère qu'un régime pauvre en glucides et riche en légumes est associé à moins de mortalité qu'un régime pauvre en glucides et riche en produits d'origine animale⁴. Une étude épidémiologique à elle seule ne permet toutefois pas d'établir des liens de causalité entre le type de régime et la mortalité⁵.

D'après une RCT de petite taille, menée chez des personnes d'âge moyen présentant un surpoids et ayant suivi un régime pauvre en calories pendant 12 semaines, le fait de boire un demi-litre d'eau avant chaque repas peut engendrer une perte de poids supplémentaire de 2 kg⁶.

Exercices physiques

D'après une étude de cohorte prospective menée auprès de 3.554 hommes et femmes dans la population générale, des exercices physiques réguliers à l'âge de jeune adulte (18 à 30 ans) peuvent avoir un impact positif sur la prise de poids à l'âge moyen. Sur une période de vingt ans, les hommes ayant fait des exercices physiques réguliers prenaient en moyenne 2,6 kg de moins que les hommes qui n'en avaient pas fait; chez les femmes, la différence s'élevait en moyenne à 6,1 kg⁷.

Prise en charge combinée

Un 'health technology assessment' a étudié l'effet d'une prise en charge combinant un régime, des exercices physiques et/ou une thérapie comportementale chez des personnes présentant un surpoids ou de l'obésité^{c,8}. La prise en charge combinée était associée en général à de meilleurs résultats que la monothérapie ou que les soins habituels, mais la différence était minime.

Une RCT publiée après cette synthèse méthodique a observé, après deux ans de suivi, que la prise en charge combinée était associée à une plus grande perte de poids que les soins habituels chez des personnes présentant un surpoids^{d,9,10}. Le bénéfice était limité (perte moyenne de 7,4 kg en cas de suivi « face to face » contre 6,4 kg en cas de suivi par téléphone et contre 2 kg dans le groupe témoin). On a constaté une meilleure qualité de vie dans les groupes d'intervention que dans le groupe témoin après 1 an, mais pas après 2 ans. Les points forts de cette étude sont le très faible taux d'abandon (8%) et la durée du suivi (2 ans)⁹.

Même chez les personnes gravement obèses, la combinaison d'un régime et d'activités physiques peut aboutir à un bénéfice modeste de quelques kilos, en comparaison à un régime seul^{e,11}.

a. 773 participants ayant perdu au moins 8% de leur poids avec un régime pauvre en calories, ont été randomisés entre cinq groupes: un régime pauvre en protéines et à faible index glycémique, un régime pauvre en protéines et à index glycémique élevé, un régime riche en protéines et à faible index glycémique, un régime riche en protéines et à index glycémique élevé et un groupe témoin². Le taux d'abandon après 26 semaines s'élevait à 29% et était plus faible avec le régime riche en protéines et à faible index glycémique (resp. 26,4% et 25,6%) qu'avec le régime pauvre en protéines et à index glycémique élevé (37,4%, $p < 0,01$). D'après une analyse intention-to-treat, la prise de poids était plus limitée (0,93 kg en moyenne) dans les groupes ayant suivi le régime riche en protéines que dans les groupes ayant suivi un régime pauvre en protéines ($p = 0,003$); la prise de poids était plus faible de 0,95 kg dans les groupes ayant suivi un régime à faible index glycémique par rapport au groupe ayant suivi un régime à index glycémique élevé ($p = 0,003$). On n'a pas observé de différences en ce qui concerne les effets indésirables.

b. 307 participants ayant un IMC de 36 en moyenne (âge moyen de 45,5 ans) ont été randomisés entre un régime pauvre en glucides (20 g de glucides/j pendant 3 mois, suivi par une augmentation hebdomadaire de 5 g/jour jusqu'à ce que le poids souhaité soit atteint) ou un régime pauvre en graisses (de 1200 à 1800 kcal/j, $\leq 30\%$ de graisses), qui étaient combinés dans les deux cas à une prise en charge comportementale³. Après 3 mois, la perte de poids était plus importante avec le régime pauvre en glucides (9,5 kg contre 8,4 kg avec le régime pauvre en graisses, $p = 0,019$), mais pas après 6, 12 ou 24 mois. Le taux d'abandon après 2 ans (données manquantes ou abandon thérapeutique) était de 42% avec le régime pauvre en glucides et de 32% avec le régime pauvre en graisses.

c. Le rapport du 'Health Technology Assessment' de Loveman et al. incluait 12 RCT chez un total de 4.099 personnes dont l'IMC > 25 ; la période de suivi durait entre 18 et 54 mois⁸. En raison de la grande hétérogénéité des interventions étudiées, on n'a pas fait de méta-analyse. Cinq RCT ont comparé une prise en charge combinée avec un groupe comparatif non actif (soins habituels non spécifiés, absence d'instructions pour perdre du poids, ou conseils limités), dont trois ont rapporté un résultat significativement meilleur avec l'approche combinée. Deux RCT ont comparé des stratégies combinées et n'ont pas trouvé de différences en fonction de la composition du régime. Quatre RCT ont comparé des stratégies combinées dont la composante physique variait, et ont relevé des résultats contradictoires. Une RCT variait l'intervalle entre lequel les objectifs devaient être atteints (objectif à atteindre quotidiennement ou hebdomadairement), mais elle ne mentionnait pas de test statistique.

d. 442 femmes avec un IMC ≥ 25 (âge moyen de 44 ans) ont été randomisées entre une prise en charge combinée incluant des visites individuelles, une prise en charge combinée avec un suivi par téléphone et un groupe témoin^{9,10}. La prise en charge consistait en un régime pauvre en calories basé sur des repas tout prêts, une activité physique d'au moins 30 minutes pendant 5 jours par semaine, et des conseils. Le groupe témoin recevait les conseils d'un diététicien au début de l'étude et après 6 mois, suivis par des contacts mensuels par e-mail ou par téléphone. La perte de poids après 2 ans était de 7,4 kg en moyenne dans le groupe ayant bénéficié des contacts « face-to-face » (IC à 95% de 6,1 à 8,7 kg), de 6,2 kg en moyenne dans le groupe ayant bénéficié de contacts téléphoniques (IC à 95% de 4,9 à 7,6 kg) et de 2 kg en moyenne dans le groupe témoin (IC à 95% de 0,6 à 3,3 kg, $p < 0,001$ par rapport aux groupes d'intervention). A ce moment-là, 62% du groupe

“face-to-face”, 56% du groupe “téléphonique” et 29% du groupe témoin avaient maintenu la perte de poids initiale de 5%. Après 2 ans, on n'a pas constaté d'effet statistiquement significatif en ce qui concerne la bonne condition physique, le taux de cholestérol, la qualité de vie physique ou mentale, ou la dépression.

e. Dans une RCT incluant 130 adultes gravement obèses, l'intervention intensive consistait en un régime combiné à des efforts physiques moyens réguliers (min. 1 heure par jour 5 jours par semaine) pendant 1 an¹¹. Dans le groupe témoin, on ne commençait l'activité physique qu'après 6 mois. La perte de poids moyenne après 6 mois était de 10,9 kg dans le groupe d'intervention contre 8,2 kg dans le groupe témoin ($p=0,02$). Après 12 mois, la perte de poids était comparable dans les deux groupes (12,1 kg dans le groupe d'intervention et 9,9 kg dans le groupe témoin, $p=0,25$).

Y a-t-il de nouvelles preuves concernant le traitement médicamenteux?

Il ressort d'une étude contrôlée par placebo de 56 semaines chez 1.742 patients obèses que l'association de naltrexone et de bupropione est efficace en ce qui concerne la perte de poids: la perte de poids moyenne était de 6,1% avec l'association « naltrexone 32 mg + bupropione », de 5% avec l'association « naltrexone 16 mg + bupropione » et de 1,3% avec le placebo¹². La moitié des patients a cependant abandonné l'étude, surtout dans les 16 premières semaines du traitement. La *Food and Drug Administration* américaine attend que d'autres études soient menées au sujet du risque cardio-vasculaire en cas d'utilisation prolongée dans de plus grands groupes de patients pour décider de l'enregistrement¹³.

La lorcaserine, un agoniste sélectif du récepteur sérotoninergique 2C, aboutissait, dans une étude contrôlée par placebo chez 1.595 patients présentant un surpoids, à une perte de poids statistiquement significative mais modeste (5,8 kg avec la lorcaserine contre 2,2 kg avec le placebo après 1 an). La moitié des patients ont arrêté le traitement^{14,15}. La lorcaserine n'est enregistrée dans aucun pays pour le moment.

Y a-t-il de nouvelles preuves concernant le traitement de l'obésité chez les enfants et les adolescents?

La qualité des études concernant le contrôle du poids chez les enfants et les adolescents s'est fortement améliorée ces dernières années¹⁶. Il ressort d'une synthèse méthodique d'études contrôlées que les programmes non médicamenteux ont un effet positif sur l'IMC à court terme (6 à 12 mois après le début de l'intervention)^{a,17}. Le bénéfice au niveau de l'IMC varie de 0,3 à 3,3 kg/m³. Les interventions qui récoltent le plus d'effet sont les programmes moyennement à très intensifs qui proposent à la fois des conseils diététiques, des exercices physiques et des techniques comportementales. En première ligne, les programmes combinés d'intensité limitée (entre 4 et 8 heures de contact) aboutissent également à des résultats positifs à court terme. Les études qui se focalisent sur une prise en charge spécifique (utilisation d'un podomètre ou limitation de la télévision et de l'ordinateur) trouvent des résultats contradictoires.

Une étude randomisée publiée ultérieurement, menée auprès de 4.603 enfants américains en sixième primaire présentant un risque élevé d'obésité, a étudié l'effet d'un programme scolaire durant trois ans. Le programme était constitué des thèmes suivants, abordés tout au long des trois années: alimentation, activité physique, comportement (entre autres auto-surveillance et influence des

camarades de classe). Après trois ans, il n'y avait pas de différence entre le groupe d'intervention et le groupe témoin en ce qui concerne le critère d'évaluation primaire « surpoids ou obésité », mais il y avait une différence en ce qui concerne le critère d'évaluation « obésité »^{b,18,19}. On ignore quel est l'effet de tels programmes scolaires à plus long terme¹⁸, et il n'est pas clair non plus s'ils sont réalisables également en dehors des Etats-Unis²⁰.

a. La synthèse méthodique incluait 11 études cliniques contrôlées sur l'effet d'interventions non médicamenteuses à court terme chez 1.099 enfants et adolescents présentant un surpoids¹⁷. Les trois études proposant un programme d'une intensité modérée à forte (durée de contact entre 36 et 98 heures) obtenaient le plus grand effet: la différence en ce qui concerne l'IMC était de 1,9 à 3,3 kg/m³ après 12 mois, en comparaison au groupe témoin, l'ampleur de l'effet des études réunies étant de 1,01 (IC à 95% de 0,78 à 1,24), autrement dit un effet important. Ces programmes intensifs sont constitués dans chaque cas des trois composantes suivantes: régime, activité physique et techniques comportementales.

Trois études se sont penchées sur une courte intervention par un médecin (entre 4 et 8 heures), consistant également en des conseils diététiques, des conseils concernant l'activité physique et des techniques comportementales. Une analyse réunissant les trois études a trouvé, 3 à 6 mois après l'intervention, un effet significatif et modéré sur l'IMC (ampleur de l'effet= 0,39; IC à 95% de 0,11 à 0,66).

Les études se focalisant sur une stratégie spécifique ont étudié un programme non intensif et ont trouvé des résultats contradictoires. L'utilisation d'un podomètre n'avait pas d'effet. La limitation du temps passé devant l'ordinateur ou la télévision avait toutefois un impact positif à court terme sur l'IMC des enfants de maternelle.

Un article de synthèse dans le *Lancet* mentionnait une synthèse méthodique d'études contrôlées de haute qualité ayant étudié l'effet de programmes scolaires préventifs²⁰. Dans le groupe d'intervention, le risque de développer du surpoids ou de l'obésité était plus faible que dans le groupe témoin. Plus le programme durait longtemps, plus le résultat s'améliorait^{a,21}.

a. La synthèse méthodique incluait 19 études cliniques contrôlées de bonne qualité méthodologique. Le risque de surpoids ou d'obésité était plus faible dans le groupe ayant bénéficié de l'intervention que dans le groupe témoin (OR= 0,74; IC à 95% de 0,60 à 0,92). Lorsque l'intervention durait plus d'un an, le risque de développer de l'obésité (par rapport au groupe témoin) était encore plus faible que lors des interventions de courte durée (OR= 0,81 (IC à 95% de 0,68 à 0,92) pour une intervention durant entre 1 et 2 ans, OR=0,59 (IC à 95% de 0,37 à 0,94) pour une intervention durant plus de 2 ans).

b. Les enfants étaient issus de 42 écoles et l'âge moyen initial était de 11,3 ans^{18,19}. Pour 59% des enfants, on a obtenu l'autorisation de les faire participer au programme. En ce qui concerne le critère d'évaluation primaire « surpoids ou obésité », on a constaté une diminution de 4,5% de la prévalence dans le groupe ayant bénéficié de l'intervention, contre 4,1% dans le groupe témoin (p=0,92, non significatif). En ce qui concerne la prévalence du critère d'évaluation « obésité », la différence était tout juste significative (-5,5% contre -3,8%, OR= 0,81; IC à 95% de 0,66 à 1, p=0,05).

Y a-t-il de nouvelles preuves concernant la chirurgie bariatrique?

Il n'y a pas d'études randomisée sur la chirurgie bariatrique chez les enfants et les adolescents²⁰. Une synthèse méthodique d'études observationnelles (âge entre 9 et 21 ans, IMC entre 26 et 95) avec une période de suivi d'au moins 1 an, a observé une diminution considérable de l'IMC (IC à 95% de 17,8 à 22,3 pour 'gastric bypass'; de 10,6 à 13,7 pour 'gastric banding'), mais des complications survenaient fréquemment, dont certaines étaient potentiellement fatales dans le cas du bypass gastrique (choc, embolie pulmonaire, hémorragies post-opératoires, obstruction gastro-intestinale). Des études de longue durée sont nécessaires pour vérifier si la diminution de la morbidité et de la mortalité suite à la chirurgie bariatrique contrebalance les risques de complications graves et les manques nutritionnels perpétuels²⁰.

Y a-t-il de nouvelles preuves concernant les effets indésirables?

Depuis la commercialisation de l'orlistat en vente libre, l'agence européenne des médicaments (EMA) et la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine ont publié plusieurs mises en garde contre ses effets indésirables. Les patients traités à la lévothyroxine ou recevant un antiépileptique, doivent consulter leur médecin avant de prendre de l'orlistat. Il en va de même pour l'utilisation concomitante d'autres médicaments (ciclosporine, contraceptifs oraux,...) ou de vitamines liposolubles dont la résorption peut être diminuée par l'orlistat²².

Références

1. Meinert Larsen T, Dalskov SM, van Baak M, et al. Diets with high or low protein content and glycemic index for weight-loss maintenance. *N Engl J Med* 2010;363:2102-13.
2. Ludwig DS, Ebbeling CB. Weight-loss maintenance – mind over matter? *N Engl J Med* 2010;363:2159-61.
3. Foster GD, Wyatt HR, Hill JO, et al. Weight and metabolic outcomes after 2 years on a low-carbohydrate versus low-fat diet. A randomized trial. *Ann Intern Med* 2010;153:147-57.
4. Fung TT et al. Low-carbohydrate diets and all-cause and cause-specific mortality: two cohort studies. *Ann Intern Med* 2010;153:289-98.
5. Moloo J. Low-carbohydrate diets – plants- vs. animal-based – and mortality. *Jwatch* October 12, 2010. Comment on: Fung TT et al. Low-carbohydrate diets and all-cause and cause-specific mortality: two cohort studies. *Ann Intern Med* 2010;153:289-98.
6. EvidenceUpdates 2010. Comment on: Dennis EA, Dengo AL, Comber DL. Water consumption increases weight loss during a hypocaloric diet intervention in middle-aged and older adults. *Obesity* 2010;18:300-7.
7. Hankinson AL, Daviglius ML, Bouchard C, et al. Maintaining a high physical activity level over 20 years and weight gain. *JAMA* 2010;304:2603-10.
8. Loveman E, Frampton GK, Shepherd J, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of long-term weight management schemes for adults: a systematic review. *Health Technology Assessment* 2011;Vol 15: No 2. DOI:10.3310/hta15020
9. Rock CL, Flatt SW, Sherwood NE, et al. Effect of a free prepared meal and incentivized weight loss program on weight loss and weight loss maintenance in obese and overweight women. A randomized controlled trial. *JAMA* 2010;304:1803-11.
10. Schwenk TL. More work on weight loss. *Journal Watch* 2010, October 19. Comment on: Rock CL, Flatt SW, Sherwood NE, et al. Effect of a free prepared meal and incentivized weight loss program on weight loss and weight loss maintenance in obese and overweight women. A randomized controlled trial. *JAMA* 2010;304:1803-11.
11. Goodpaster BH, DeLany JP, Otto AD, et al. Effects of diet and physical activity interventions on weight loss and cardiometabolic risk factors in severely obese adults. A randomized trial. *JAMA* 2010;304:1795-1802.
12. Greenway FL, Fujioka K, Plodkowski RA, et al. Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-1): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2010;376:595-605.
13. Radia H. US FDA rejects combination product naltrexone with bupropion for obesity. *NeLM* 02/02/2011.
14. Smith SR, Weissman NJ, Anderson CM, et al. Multicenter, placebo-controlled trial of lorcaserin for weight management. *N Engl J Med* 2010;363:245-56.
15. Brett AS. A new, but not yet approved, weight loss drug. *Journal Watch* July 29, 2010. Commentary on: Smith SR et al. Multicenter, placebo-controlled trial of lorcaserin for weight management. *N Engl J Med* 2010;363:245-56.

16. Chevalier P. Efficacité des interventions pour le contrôle du poids chez l'enfant. *Minerva* 2010;9:116-7. Comment on: Whitlock EP, O'Connor EA, Williams SB, et al. Effectiveness of weight management interventions in children: a targeted systematic review for the USPSTF. *Pediatrics* 2010;125:e396-e418.
17. Whitlock EP, O'Connor EA, Williams SB, et al. Effectiveness of weight management interventions in children: a targeted systematic review for the USPSTF. *Pediatrics* 2010;125:e396-e418.
18. Bauchner H. A school-based intervention to reduce risk for obesity and diabetes. *Jwatch* July 14, 2010. Commentary on: The HEALTHY study group. A school-based intervention for diabetes risk reduction. *N Engl J Med* 2010;363:445-453. Doi:10.1056/NEJMoa1001933.
19. The HEALTHY study group. A school-based intervention for diabetes risk reduction. *N Engl J Med* 2010;363:445-453. Doi:10.1056/NEJMoa1001933.
20. Han JC, Lawlor DA, Kimm SYS. Childhood obesity. *Lancet* 2010;375:1737-48.
21. Gonzalez-Suarez C, Worley A, Grimmer-Somers K, Dones V. School-based interventions on childhood obesity. A meta-analysis. *Am J Prev Med* 2009;37:418-27.
22. Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique. Communiqué par le Centre de Pharmacovigilance: effets indésirables de l'orlistat. *Folia Farmacotherapeutica* 2010;37:90.

Traitement de l'obésité

Juin 2010



Cette Fiche de transparence est basée en grande partie sur le rapport du Centre d'expertise publié en 2006 (Traitement de l'obésité. Prise en charge résidentielle des enfants sévèrement obèses en Belgique. Health Technology Assessment (HTA). Bruxelles: Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE); 2006. KCE reports 36B (D/2006/10.273.29)). Toutes les parties de texte basées sur ce rapport portent la référence "1". Les études parues après la publication du rapport ainsi qu'une série de données supplémentaires sont reprises selon la méthode des Fiches de transparence.

Table des matières

Messages essentiels	
Résumé et conclusions	3
1. Définition et épidémiologie.....	5
2. Evolution naturelle – Objectif du traitement médicamenteux	5
3. Quels sont les critères d'évaluation pertinents et quelles sont les échelles utilisées dans l'évaluation du traitement?.....	6
4. Traitement de l'obésité	7
4.1. Traitement non médicamenteux	7
4.2. Traitement médicamenteux	9
4.3. Chirurgie bariatrique.....	15
4.4. Etudes comparatives des différents traitements.....	16
5. L'obésité chez l'enfant et l'adolescent.....	18
5.1. Thérapie non médicamenteuse chez les enfants et les adolescents obèses	18
5.2. Traitement médicamenteux chez les enfants et les adolescents obèses	19
5.3. Chirurgie bariatrique chez les enfants et les adolescents obèses.....	21
6. Comparaison des prix des médicaments dans le traitement de l'obésité.....	22
7. Effets indésirables, contre-indications et interactions cliniquement significatives	23
Références	25

Messages essentiels

- L'obésité et ses complications à long terme constituent un problème croissant.
- Divers régimes amaigrissants ne semblent montrer qu'une perte de poids limitée. Pour maintenir la perte de poids, il est très important d'augmenter l'activité physique.
- Avec la sibutramine et le rimonabant, on obtient 10 à 30% en plus de patients parvenant à perdre 10% de leur poids initial, par rapport au placebo. Avec l'orlistat, il s'agit d'environ 10%. Des études comparatives directes sont rares. Il est impossible de prédire quelles personnes réagiront ou non. Il n'est toujours pas clair si le bénéfice observé en ce qui concerne le poids et les facteurs de risque métaboliques, est cliniquement significatif. Les patients retrouvent leur poids après l'arrêt du traitement.
- Les effets à long terme (plus de deux ans), tant des interventions médicamenteuses que non médicamenteuses, n'ont fait l'objet d'aucune étude.
- La chirurgie bariatrique est liée à une perte de poids plus importante qu'un traitement médicamenteux, mais vu les risques qui y sont associés et le nombre d'incertitudes, cette intervention chirurgicale est pour le moment à réserver de préférence aux patients présentant un IMC supérieur à 35 associé à une co-morbidité, ou aux patients atteints d'obésité morbide.

Les Fiches de transparence peuvent être consultées sur le site web www.cbip.be

Résumé et conclusions

L'obésité est un problème fréquent et on s'attend à ce qu'il augmente encore fortement au cours des prochaines années. Les personnes obèses sont demandeurs de moyens pour maigrir, souvent plus pour des raisons cosmétiques et pour l'image de soi que pour des raisons de santé. L'obésité, et surtout l'obésité morbide, entraînent toutefois bel et bien une augmentation importante de la morbidité.

La perte de poids moyenne (5-10%) obtenue par des interventions non médicamenteuses ou médicamenteuses, s'avère le plus souvent décevante pour les personnes concernées. Bien que 10 à 30% des patients sous traitement médicamenteux obtiennent une perte de poids d'au moins 10%, il n'est actuellement pas possible de savoir quels patients répondront au traitement. Le maintien de la perte de poids s'avère encore plus problématique.

Le manque d'observance thérapeutique est un problème important qui se présente tant lors d'interventions non médicamenteuses que médicamenteuses. Le pourcentage élevé d'abandons dans les études complique aussi l'interprétation des résultats.

Interventions non médicamenteuses

Tant les régimes hypocaloriques que ceux pauvres en graisses ou en hydrates de carbone peuvent réduire le poids à court et à moyen terme (jusqu'à 12 mois). Moins d'une personne sur cinq maintient à plus long terme la perte de poids obtenue. Des études comparant différentes interventions diététiques ne permettent pas de se prononcer quant à une préférence pour tel ou tel régime amaigrissant. La perte de poids peut être favorisée par une augmentation du niveau d'activité ou par l'association d'une thérapie comportementale au régime. L'augmentation du niveau d'activité favorise en outre le maintien de la perte de poids.

Interventions médicamenteuses

Toutes les études évaluent le traitement médicamenteux chez des personnes ayant déjà suivi un régime amaigrissant; il s'agit donc essentiellement d'un groupe motivé. Même en cas de traitement médicamenteux, l'une ou l'autre forme de régime amaigrissant est toujours suivie. Les études disponibles ne permettent donc pas de se faire une idée quant à l'effet des médicaments chez les patients qui ne savent pas être motivés à suivre un régime amaigrissant. Le pourcentage d'abandons dans les études est élevé (jusqu'à la moitié des patients), tant dans les groupes traités que dans les groupes placebo.

L'effet du traitement médicamenteux sur la morbidité et la mortalité chez des patients atteints d'obésité n'est pas connu. Bien que l'amélioration obtenue de certains paramètres métaboliques soit prometteuse, on ne dispose pas de données pertinentes quant à une diminution de morbidité et de mortalité.

- L'orlistat est le seul médicament enregistré et commercialisé en Belgique pour le traitement de l'obésité. L'orlistat inhibe la résorption de graisses alimentaires, c'est pourquoi le traitement doit toujours être associé à un régime pauvre en graisses. Après 12 mois de traitement par l'orlistat, une perte de poids supplémentaire d'environ 3 kg est obtenue par rapport au placebo. Un traitement prolongé avec l'orlistat augmente les chances de maintenir la perte de poids obtenue, mais cet effet disparaît également à l'arrêt du traitement. L'orlistat est surtout associé à des effets indésirables gastro-intestinaux tels que de la stéatorrhée et de l'incontinence fécale. Pour éviter un déficit en vitamines liposolubles, une prise journalière de vitamines est recommandée.
- La sibutramine, une substance anorexigène, entraîne après un an de traitement une perte de poids supplémentaire d'environ 4 kg par rapport au placebo. Un traitement prolongé avec de la sibutramine augmente les chances de maintenir la perte de poids, mais dès que le traitement est arrêté, l'effet disparaît. La sibutramine entraîne une légère élévation de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque.
- Le rimonabant, un antagoniste des récepteurs cannabinoïdes, a entraîné après 1 an, en association à un régime hypocalorique et à une activité physique, une perte de poids supplémentaire d'environ 5 kg par rapport au placebo. La perte de poids se maintient plus ou moins lorsque la prise de rimonabant est prolongée d'un an, mais elle disparaît après l'arrêt du traitement. Des nausées, des vertiges et de la diarrhée, mais aussi des effets indésirables psychiques (insomnie, anxiété et dépression) surviennent fréquemment. Des données concernant l'innocuité à long terme font défaut.
- Des comparaisons entre médicaments n'ont été retrouvées que pour la sibutramine et l'orlistat: la différence de perte de poids n'est pas statistiquement significative. Par ailleurs, une association n'a pas de bénéfice par rapport à une monothérapie.

Chirurgie

La chirurgie bariatrique entraîne une perte de poids plus importante par rapport à d'autres mesures, mais beaucoup de questions restent encore sans réponse concernant le choix des techniques et les conséquences sur la morbidité et la mortalité. Toute intervention nécessite un suivi médical prolongé du patient ainsi qu'une adaptation à vie du régime alimentaire.

Enfants et adolescents

La prévalence de l'obésité augmente aussi chez les enfants et les adolescents.

Les résultats d'interventions non médicamenteuses chez l'enfant et l'adolescent atteints d'obésité sont décevants. Une étude à grande échelle et de bonne qualité méthodologique concernant la prévention de l'obésité donne toutefois des résultats encourageants. En Belgique, aucun médicament n'est enregistré pour le traitement de l'obésité chez l'enfant et l'adolescent. La sibutramine et l'orlistat ont été peu étudiés chez l'adolescent. L'effet sur la perte de poids est significatif mais le pourcentage d'abandons est élevé. Des données à plus long terme concernant l'innocuité de ces médicaments chez l'enfant et l'adolescent font défaut.

Conclusion

Nous pouvons conclure que la prise en charge actuelle de l'obésité n'entraîne pas de perte de poids impressionnante, encore moins l'amaigrissement sensationnel souvent espéré. Un régime alimentaire équilibré et une activité physique plus importante restent les mesures les plus importantes. Le traitement médicamenteux n'a qu'une place limitée dans l'obésité, d'autant plus que le bénéfice disparaît à l'arrêt du traitement. La chirurgie bariatrique n'est à envisager qu'en cas d'obésité morbide, ou en cas d'un IMC > 35 et une co-morbidité telle que le diabète.

La prévention de l'obésité est la mesure la plus importante; il est essentiel d'inciter les enfants à une alimentation équilibrée et une activité physique suffisante.

1. Définition et épidémiologie

L'obésité peut être définie comme un état d'accumulation excédentaire de masse grasseuse, en tenant compte des normes en fonction de l'âge et du sexe. La mesure directe du taux de masse grasseuse est difficile et n'est pas toujours fiable. On utilise dès lors des méthodes indirectes telles que 'l'Indice de Masse Corporelle' (IMC = kg/m^2). La *surcharge pondérale* est le plus souvent définie par un IMC compris entre 25 et 30 (les études fixent souvent le seuil à 27) et on parle d'*obésité* en cas d'IMC supérieur à 30. A partir d'un IMC de 40, on parle d'*obésité morbide*^{2,3}. L'obésité abdominale se caractérise par un dépôt de masse grasseuse au niveau de l'abdomen. L'obésité abdominale est définie chez la femme par un tour de taille à partir de 88 cm, chez l'homme à partir de 102 cm³.

La prévalence croissante de l'obésité des dernières décennies s'explique surtout par des modifications du style de vie, caractérisées par une augmentation de l'apport énergétique et une diminution de l'activité physique. L'obésité peut, dans de rares cas, également être provoquée par la prise de médicaments (p. ex. des neuroleptiques, des doses élevées de glucocorticoïdes) ou par des troubles neuro-endocriniens².

Il ressort de l'enquête nationale de santé datant de 2004, que 44% des adultes belges présentent une surcharge pondérale (IMC ≥ 25). Quasi 13% des adultes sont obèses (IMC ≥ 30) et 0,9% sont atteints d'obésité morbide (IMC ≥ 40). Une sous-estimation de la prévalence réelle n'est pas à exclure, vu que l'IMC de l'enquête est basé sur le poids et la taille tels qu'ils ont été rapportés par les participants¹. L'étude Belstress a trouvé des chiffres similaires; 13% de femmes et 14% d'hommes dans la tranche d'âge de 35 à 59 ans sont obèses³. La prévalence de l'obésité augmente avec l'âge et chez les personnes de statut socio-économique plus bas¹.

2. Evolution naturelle – Objectif du traitement

L'obésité est un problème chronique. Les personnes présentant une surcharge pondérale à un âge plus avancé ont souvent déjà présenté une importante prise de poids étant jeune adulte³. Moins de 10% des adultes présentant une surcharge pondérale ou une obésité dans la tranche d'âge de 40 à 49 ans ont à nouveau atteint un poids normal 4 ans plus tard².

Parmi les personnes en surcharge pondérale qui ont perdu au moins 10% de leur poids, seule une personne sur cinq peut maintenir cette perte de poids pendant au moins 1 an. Les facteurs intervenant dans le maintien de la perte de poids sont un régime pauvre en graisses, des contrôles fréquents du poids et de l'alimentation ainsi qu'une activité physique régulière⁴.

L'obésité constitue un facteur de risque pour différents problèmes de santé tels que le diabète de type 2, les troubles lipidiques, les affections cardio-vasculaires (hypertension, angine de poitrine et maladies coronariennes), les apnées du sommeil, l'arthrose et certaines formes de cancer^{2,3}. L'OMS a établi un système de classification dans lequel les valeurs de l'IMC sont associées au risque de morbidité. La relation entre l'IMC et la morbidité peut toutefois être influencée par des facteurs tels l'alimentation, l'appétit, le métabolisme, l'origine ethnique et l'activité physique^{1,2}.

Les personnes présentant une obésité abdominale ont 2 à 4,5 fois plus de chances de développer des facteurs de risque cardio-vasculaires (tels hypertension, taux élevé de cholestérol total et faible taux de cholestérol HDL) par rapport aux personnes ayant un tour de taille normal³. L'obésité abdominale est souvent associée à plusieurs facteurs de risque d'affections coronariennes et de diabète de type 2, également appelé syndrome métabolique. Différentes définitions sont utilisées pour le syndrome métabolique. Le sens de la notion "syndrome métabolique" est encore fort controversé. En effet, il n'est pas clair si l'association de tous les facteurs de risque présente un risque accru par rapport aux facteurs de risque considérés individuellement, donc s'il est question d'un réel syndrome ou non. Il n'y a en tout cas pas de différence de prise en charge puisqu'elle correspond au traitement des facteurs de risque individuels¹.

Il ressort d'études épidémiologiques que la relation entre le poids corporel et la mortalité est curvilinéaire, la mortalité étant la plus élevée chez les adultes ayant un IMC inférieur à 18,5 et chez ceux avec un IMC supérieur à 35^{2,45,56,58,59}. Les causes de décès sont surtout des affections cardio-vasculaires. On observe également un risque plus élevé de décès en cas de rapport taille-hanches plus élevé ou de circonférence abdominale plus grande, même après correction au niveau de l'IMC. La surmortalité observée chez les personnes à IMC faible est due à des affections fortement liées au tabagisme⁴⁵.

La difficulté de corriger les 'variables confondantes', facteurs liés au facteur de risque à étudier et au critère d'évaluation, s'avère être un problème méthodologique de toutes les études épidémiologiques. Pour cette raison, un lien est parfois suggéré alors qu'il n'existe pas en réalité¹.

Dans le traitement de l'obésité, une perte de poids de 10% représente un objectif cliniquement significatif. Cet objectif se base sur un consensus international et part du fait qu'une perte de poids modérée est également susceptible de diminuer la gravité des facteurs de risque liés à l'obésité¹. La question de savoir si une perte de poids a une influence sur la mortalité et la morbidité, reste sans réponse. Les données de quelques études d'observation soutiennent l'hypothèse selon laquelle une perte de poids est associée à une réduction de la mortalité. Ceci serait surtout le cas chez les patients présentant une co-morbidité (p. ex. diabète), bien que les résultats des études ne soient pas univoques. Jusqu'à présent, l'effet sur la mortalité n'a pas encore fait l'objet d'études cliniques randomisées¹.

3. Quels sont les critères d'évaluation pertinents et quelles sont les échelles utilisées dans l'évaluation du traitement?

Perte de poids

Etant donné que les techniques permettant de mesurer la masse grasseuse ne peuvent pas être utilisées dans la pratique journalière, des critères d'évaluation de substitution sont généralement utilisés, telle la perte de poids ou la diminution de l'IMC¹. Les études sur la perte de poids rapportent des critères d'évaluation divergents concernant le poids corporel, e.a. réduction absolue ou en pourcentage du poids initial, réduction en pourcentage de l'excédent de poids, nombre de patients ayant au moins 5% ou au moins 10% de perte de poids, diminution de l'IMC^{1,2}. Il ressort de certaines études d'observation que le tour de taille et le rapport taille/hanches ('waist to hip ratio') seraient, en tant que critères d'évaluation de substitution de la graisse abdominale, de meilleurs critères de prédiction de troubles métaboliques et d'affections cardio-vasculaires que l'IMC¹.

L'EMA et la FDA utilisent différents critères afin de juger si un médicament s'avère efficace dans l'obésité. La FDA estime que la perte de poids supplémentaire par rapport au placebo doit au moins être en moyenne de 5%, et que le nombre de patients ayant perdu au moins 5% de poids doit être significativement plus élevé qu'avec le placebo. L'EMA estime qu'une perte de poids moyenne d'au moins 10% par rapport à la valeur initiale, et une perte de poids significativement plus élevée par rapport au placebo, sont nécessaires⁵.

Maintien de la perte de poids

Les critères d'évaluation souvent rapportés dans des études concernant le maintien du poids (après une première période de perte de poids) sont le pourcentage de patients qui maintiennent au moins 80% de la perte de poids initiale, et le pourcentage de patients présentant une perte de poids continue d'au moins 10% pendant 1 an. Ces critères d'évaluation peuvent être utilisés tant pendant un traitement prolongé qu'après l'arrêt de celui-ci. Chez les patients ayant atteint une perte de poids insuffisante pendant la première phase, éviter de reprendre du poids peut être un objectif important¹.

Autres critères d'évaluation

Etant donné que l'obésité est souvent associée à d'autres affections telles que le diabète, l'hypertension, la dyslipidémie et les apnées du sommeil, on peut évaluer si ces affections améliorent en maigrissant. La morbidité cardio-vasculaire peut également être un critère d'évaluation important, étant donné qu'elle représente une complication fréquente chez les patients obèses. La qualité de vie, qui peut être fortement diminuée en raison de la co-morbidité, est également importante. Enfin, la mortalité est un critère d'évaluation important à plus long terme.

4. Traitement de l'obésité

4.1. Traitement non médicamenteux

Le traitement non médicamenteux de l'obésité peut consister en un régime amaigrissant, une augmentation de l'activité physique et une psychothérapie.

Un régime amaigrissant peut être orienté sur une diminution de l'apport énergétique et/ou sur une diminution de la proportion de macronutriments, tels que les graisses et les hydrates de carbone. Il ressort d'études randomisées que les différents types de régimes amaigrissants peuvent faire diminuer le poids à court terme (jusqu'à 12 mois). Moins d'une personne sur cinq maintient la perte de poids obtenue à plus long terme.

Des études comparant différentes interventions diététiques ne permettent pas de se prononcer quant à une préférence pour tel ou tel régime amaigrissant. La perte de poids peut être favorisée par une augmentation du niveau d'activité ou par l'association d'une thérapie comportementale au régime. L'augmentation du niveau d'activité a également un effet favorable sur le maintien de la perte de poids.

Le manque d'observance thérapeutique constitue un problème important dans les interventions non médicamenteuses. Le pourcentage élevé d'abandons complique l'interprétation des résultats. Il n'est pas possible de se prononcer quant à savoir quelle intervention convient le mieux à un patient déterminé.

4.1.1. REGIME AMAIGRISSANT

Régime hypocalorique

Dans les régimes hypocaloriques, l'apport calorique journalier varie entre 1200 kcal et 1800 kcal. Il ressort d'études randomisées qu'une restriction calorique peut faire diminuer le poids de 8% en moyenne sur une durée de trois à douze mois¹. Il semble très difficile de maintenir une perte de poids à moyen terme, et ceci indépendamment de la stratégie utilisée. Après un suivi médian de 5 ans, 18% des personnes ayant suivi un régime hypocalorique maintiennent complètement la perte de poids initiale (ou continuent à perdre du poids) ou maintiennent au moins 9 à 11 kg de la perte de poids initiale¹. Les effets d'une restriction calorique sévère (< 1000 kcal par jour) ont surtout été décrits dans des études d'observation dont les résultats sont contradictoires. De telles interventions ne sont pas appliquées en pratique ambulatoire, étant donné qu'elles exigent une supervision médicale rigoureuse. La seule étude randomisée disponible à ce sujet n'a pas montré de meilleur résultat avec le régime sévère qu'avec le régime hypocalorique conventionnel¹.

Des conseils diététiques apportent un bénéfice supplémentaire de 2 unités BMI après un an par rapport aux soins habituels ("usual care") ou à une intervention minimale sous forme d'un bref conseil oral ou par écrit. Après trois ans, on note une réduction de la moitié du bénéfice et la pertinence clinique est limitée^{a,40}.

Des programmes généraux visant à réduire la consommation de boissons avec sucres ajoutés, ne se sont pas avérés efficaces dans la lutte contre la surcharge pondérale⁴⁶. Il n'est pas clair si l'échec de tels programmes est lié à la non-observation de la recommandation à consommer moins de boissons sucrées, ou si la réduction de la consommation de boissons sucrées n'a pas d'effet sur le poids. Une étude randomisée, menée à grande échelle dans 32 écoles allemandes situées dans des régions économiquement défavorisées, constatait cependant que les mesures destinées à stimuler la consommation d'eau étaient associées à un effet préventif. Au début de l'étude, 24,5% des enfants étaient en surcharge pondérale; à la fin de l'année, ce chiffre s'élevait à 23,5% dans le groupe d'intervention et à 27,8% dans le groupe-témoin (différence statistiquement significative)⁴⁷.

Concernant l'impact de la composition du régime alimentaire sur le degré de la perte de poids chez les patients obèses, les résultats ne sont pas univoques^a. Ce n'est pas tant la nature du régime mais le degré de persévérance qui semble important pour perdre du poids et maintenir la perte de poids^{a,4}.

Une brochure reprenant 10 conseils pour perdre du poids (énumérant e.a. les activités dont la balance énergétique est négative, des recommandations alimentaires et des conseils concernant l'acquisition d'habitudes) combinée au fait de se peser à des moments réguliers, induit une perte de poids modeste après 8 semaines, selon une étude randomisée menée auprès de 104 adultes en surcharge pondérale ou obèses (différence de 1,2 à 2 kg par rapport au groupe-témoin sur la liste d'attente). Des études de plus grande taille et à durée de suivi plus longue, menées chez des personnes à formation réduite ou chez des groupes économiquement faibles, sont souhaitables pour confirmer ces données⁵⁰.

- a. Une méta-analyse (N=46 études, n=11.853) a comparé différentes stratégies concernant les conseils diététiques. Ceux-ci étaient dispensés en groupe (18 études), individuellement (13 études), ou les deux (11 études) ou par un accompagnement via internet dans 3 études. Dans deux études, la méthode n'est pas spécifiée. La fréquence des conseils n'est pas mentionnée. Le groupe contrôle recevait des soins habituels (usual care) ou bénéficiait d'une intervention minimale (minimal intervention) (brefs conseils oralement ou par écrit). Un bénéfice supplémentaire de 1,9 unités de l'IMC (IC à 95%, 1,5 à 2,3) a été constaté après un an chez les patients qui recevaient des conseils diététiques. Le résultat diminuait de moitié après trois ans⁴⁰.

Composition du régime amaigrissant

Il existe des programmes diététiques très différents qui partent du principe que la composition des macronutriments du régime a un rôle important dans la perte pondérale, indépendamment de l'apport d'énergie. Les études portent surtout sur les régimes à faible teneur en hydrates de carbone et les régimes à faible teneur en graisses. Il ressort d'études randomisées que n'importe quel régime amaigrissant peut entraîner une diminution du poids corporel à court terme (jusqu'à 12 mois), sans bénéfice clair d'un régime par rapport à un autre. Ce n'est pas tant la nature du régime mais le degré de persévérance qui semble important pour perdre du poids et maintenir la perte de poids^a.

Un problème important dans les études est le taux élevé d'abandons (presque 1 personne sur 2). Un tel abandon combiné à la pratique d'une analyse "last observation carried forward" (LOCF) complique l'interprétation des résultats. En effet, l'analyse LOCF part de l'hypothèse irréaliste que la perte de poids est maintenue après le dernier enregistrement disponible. Ceci peut entraîner des résultats biaisés lors de la comparaison des deux groupes⁷.

On peut supposer qu'aucun régime amaigrissant ne peut convenir à toutes les personnes atteintes de surcharge pondérale ou d'obésité. Dans l'état actuel des connaissances, il n'est toutefois pas possible de prédire quel régime est le mieux adapté à chaque individu⁸. De plus, les études n'apportent pas de réponse aux questions quant à la sécurité et l'effet à long terme de programmes diététiques.

- a. Une méta-analyse de cinq RCT (n=447, durée de 6 à 12 mois, la plupart chez des jeunes atteints d'obésité) a comparé un régime pauvre en hydrates de carbone à un régime pauvre en graisses. La méta-analyse n'a fait aucune distinction entre les études portant sur la perte de poids pendant l'intervention et les études portant sur le maintien de la perte de poids après l'intervention. Le pourcentage d'abandons après 6 mois était significativement plus élevé avec le régime pauvre en graisses (43%) qu'avec le régime pauvre en hydrates de carbone (30%). Le pourcentage d'abandons était encore toujours plus élevé après 12 mois avec le régime pauvre en graisses, mais la différence n'était plus significative (46% vs 38%). Selon l'analyse 'last observation carried forward' (LOCF), le régime pauvre en hydrates de carbone entraînait une perte de poids plus élevée après 6 mois par rapport au régime pauvre en graisses (différence moyenne 3,3 kg; IC à 95% de 1,4 à 5,3 kg). Trois études avaient un suivi de 12 mois, au bout duquel aucune différence significative n'a plus été constatée quant à la perte de poids entre les deux régimes amaigrissants (différence de 1,0 kg; IC à 95% de -3,5 à +1,5 kg). La perte de poids par rapport à la valeur initiale dans chaque groupe diététique n'est pas mentionnée. Le régime pauvre en hydrates de carbone a donné de moins bons résultats en ce qui concerne les taux de cholestérol total et de cholestérol LDL par rapport au régime pauvre en graisses, mais de meilleurs résultats pour le cholestérol HDL et les triglycérides. La glycémie et l'insulinémie ne différaient pas.

Les *Clinical Guidelines* de Nouvelle-Zélande ont réuni les données de différentes études ayant comparé des régimes alimentaires au sein de méta-analyses, afin de vérifier si la composition du régime en influençait l'efficacité⁵⁸. Aucune comparaison entre les régimes n'a révélé une différence au niveau de la perte de poids: régime pauvre en graisses versus autres régimes (DMP=1,06 kg; IC à 95% de -0,73 à 2,84, n=587, 5 études); régime riche en protéines versus autres (DMP= -1,93 kg, IC à 95% de -4,98 à 1,11, n=400, 4 études); régime riche en glucides versus autres (DMP= -0,19 kg, IC à 95% de -1,46 à 1,08, n=335, 3 études); alimentation saine versus autres (DMP=-0,52 kg, IC à 95% de -6 à 4,95, n=298, 3 études).

Une méta-analyse de 13 RCT (n=1.222) a comparé l'effet d'un régime pauvre en glucides/riche en protéines avec un régime pauvre en graisses⁶⁷. Le taux d'abandon était élevé (36%) et atteignait son comble dans le groupe suivant un régime pauvre en graisses. Après six mois, on a constaté une plus grande perte de poids (différence de 4 kg) avec le régime pauvre en glucides/riche en protéines que le régime pauvre en graisses/riche en glucides (IC à 95% de 3,49 à 4,54 kg); après 12 mois, la différence n'était plus que de 1 kg (IC à 95% de 0,01 à 2,09 kg). Les taux de HDL et de LDL cholestérol étaient significativement plus élevés avec le régime pauvre en glucides/riche en protéines qu'avec le régime pauvre en graisses.

L'index glycémique (IG) est une classification des denrées alimentaires selon la vitesse à laquelle le glucose est assimilé dans le sang. Un index glycémique faible (IGF) indique une assimilation plus lente qu'un index glycémique élevé. La charge glycémique (« glycaemic load » ou GL) est le produit de l'index glycémique et du nombre de calories.

Selon une revue Cochrane de 4 études, portant au total sur 163 patients présentant une surcharge pondérale ou de l'obésité sur une période de 10 à 12 semaines, la perte de poids dans le groupe bénéficiant du régime « low glycaemic index or load » (LGI) est de 1,1 kg (IC à 95%, 0,2 à 2,0) supplémentaire, comparé aux patients du groupe-témoin (index glycémique élevé ou autre régime)⁴².

Une étude incluant 322 patients en surcharge pondérale, présentant un diabète de type 2 ou une cardiopathie coronaire, a comparé trois régimes alimentaires: un régime méditerranéen, un régime pauvre en glucides et un régime pauvre en graisses (30% des calories d'origine lipidique). Après 2 ans, on obtenait un meilleur résultat avec les deux premiers régimes (resp. 4,4 kg et 4,7 kg) qu'avec le régime pauvre en graisses (2,9 kg)⁴⁹.

Une étude menée auprès de 811 adultes a comparé quatre régimes alimentaires qui recommandaient des quantités différentes de graisses et de protéines. Les participants recevaient des avis diététiques durant des sessions de groupes puis individuellement pendant 2 ans. Après 6 mois, ils avaient perdu en moyenne 6 kg, ce qui correspondait à 7% du poids d'origine; après 2 ans, la perte de poids était encore de 3 à 3,5 kg. La sensation de faim, la satisfaction par rapport au régime et la présence dans les sessions de groupe étaient comparables dans les quatre groupes. Les quantités visées de protéines et de glucides étaient difficiles à atteindre en pratique. Plus les participants assistaient aux sessions de groupe, plus la perte de poids était grande^{48,51}.

4.1.2. ACTIVITE PHYSIQUE

Il ressort d'études randomisées que l'association d'un régime amaigrissant et d'exercices physiques s'avère plus efficace pour perdre du poids et pour maintenir ce poids, comparé à un régime amaigrissant seul^a. Le nombre d'études et de patients examinés dans les études disponibles est cependant limité. Il n'est en outre pas connu si la perte de poids est maintenue à plus long terme (> 1 an).

- a. Quelques revues systématiques de RCT sont parues dans la littérature. D'après la revue systématique de Curioni et col., l'association d'un régime amaigrissant et d'exercices physiques entraîne une perte de poids initiale de 13 kg vs 9,9 kg avec un régime seul ($p=0,063$); la perte de poids maintenue après 1 an est de 6,7 kg vs 4,5 kg ($p=0,058$)¹.

Le rapport 'Health Technology Assessment' de Avenell et col. mentionne un bénéfice significatif pour l'association d'exercices physiques et d'un régime par rapport à un régime seul après 12 mois (2 études, $n=269$, WMD= -1,95 kg, IC à 95% de -3,22 à -0,68), après 18 mois (2 études, $n=131$, WMD= -7,63 kg, IC à 95% de -10,33 à -4,92) et après 36 mois (1 étude, $n=21$, WMD= -8,22 kg, IC à 95% de -15,27 à -1,16)^{1,9}.

4.1.3. INTERVENTIONS PSYCHOLOGIQUES

Un contact personnel, l'accompagnement via internet et des conseils écrits aboutissent après 2,5 ans à des résultats similaires, limités: une perte de poids de moins de 5 kg⁴¹.

On peut obtenir une perte de poids un peu plus importante avec les interventions de groupe qu'avec les interventions individuelles, mais la différence absolue est limitée (1,4 kg, IC à 95% de 0,1 à 2,7 kg). On obtient le meilleur résultat avec les programmes qui attribuent une récompense financière et les programmes dirigés par un psychologue^{57,66}.

La thérapie comportementale et la thérapie comportementale cognitive visent à changer les habitudes qui contribuent à la surcharge pondérale. D'après des études randomisées, la combinaison d'une telle intervention et d'un régime amaigrissant entraîne une perte de poids supplémentaire^a. Aucune donnée n'est disponible concernant l'effet de telles thérapies sur la qualité de vie. La durée des études est, tout comme pour les interventions diététiques, de maximum 12 mois. Des études évaluant la place de la psychothérapie dans le maintien de la perte de poids à long terme ne sont pas disponibles¹⁰.

- a. Une revue de la Cochrane Collaboration a étudié l'effet d'interventions psychologiques chez des patients présentant une surcharge pondérale ou atteints d'obésité¹⁰. Seules les études avec un faible pourcentage d'abandons (maximum 15%) ont été incluses dans l'analyse, pour éviter les erreurs systématiques. Six études portant sur un total de 467 patients et sur une durée maximale de 12 mois ont examiné l'effet de la combinaison d'une thérapie comportementale et d'un régime amaigrissant. Une perte de poids plus prononcée a été constatée avec la combinaison par rapport au régime seul (WMD= -4,71 kg; IC à 95% de -4,97 à -4,45). Concernant la thérapie comportementale cognitive, deux études ont été trouvées portant sur 63 patients et sur une durée maximale de 6 mois. Une perte de poids supplémentaire a également été constatée avec la combinaison de cette thérapie et d'un régime (WMD= -4,85 kg; IC à 95% de -7,31 à -2,38).

4.2. Traitement médicamenteux

- Toutes les études analysent le traitement médicamenteux chez des personnes ayant déjà suivi avec succès un régime amaigrissant, ce qui signifie que les résultats ne peuvent pas être extrapolés à des patients non motivés pour ce genre d'intervention. Un traitement médicamenteux est toujours associé à l'une ou l'autre forme de régime amaigrissant. Le pourcentage d'abandons est élevé (jusqu'à la moitié des patients), tant dans les groupes traités que dans les groupes placebo, ce qui donne une image erronée de l'effet réel. L'effet des médicaments contre l'obésité sur la morbidité et la mortalité des personnes obèses n'est pas connu.
- Certaines études analysent la perte de poids initiale lors d'un traitement médicamenteux et d'autres analysent le maintien de la perte de poids en cas de traitement prolongé ou à l'arrêt du traitement médicamenteux.
- L'orlistat est le seul médicament amaigrissant commercialisé en Belgique pour le traitement de l'obésité. L'orlistat inhibe la résorption des triglycérides provenant de la nourriture. La dose étudiée est de 3 fois 120 mg par jour et le traitement est toujours associé à un régime amaigrissant. Après 12 mois de traitement par l'orlistat, une perte de poids supplémentaire d'environ 3 kg est obtenue par rapport au placebo. La poursuite du traitement par l'orlistat augmente les chances de maintenir la perte de poids, avec un NNT de 9. L'effet de l'orlistat disparaît à l'arrêt du traitement. L'utilisation de l'orlistat est associée à des effets indésirables gastro-intestinaux tels que de la stéatorrhée et de l'incontinence fécale. Pour éviter un déficit de vitamines liposolubles, une prise journalière de vitamines est recommandée.

- L'anorexigène sibutramine a été étudié à une dose journalière de 10 à 30 mg. Après un an de traitement, une perte de poids supplémentaire d'environ 4 kg a été constatée, par rapport au placebo. La poursuite du traitement par la sibutramine augmente les chances de maintenir la perte de poids, avec un NNT entre 4 et 10. Dès que le traitement est interrompu, l'effet disparaît. La sibutramine entraîne une légère élévation de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque.
- Le rimonabant, un antagoniste des récepteurs cannabinoïdes, a été étudié en complément d'un régime hypocalorique et d'une activité physique. Une dose journalière de 20 mg entraîne, après 1 an, une perte de poids supplémentaire d'environ 5 kg par rapport au placebo. Un traitement par le rimonabant augmente les chances de perte pondérale d'au moins 10%, avec un NNT de 5. La perte de poids se maintient plus ou moins quand la durée de la prise de rimonabant est prolongée d'un an, mais l'effet disparaît après l'arrêt du traitement. Des nausées, des vertiges et de la diarrhée, mais également des effets indésirables psychiques (insomnie, anxiété et dépression) surviennent fréquemment à la dose journalière de 20 mg.
- Pour tous les produits, des données concernant l'innocuité à long terme font défaut.

4.2.1. SIBUTRAMINE

La spécialité à base de sibutramine a été retirée du marché belge le 25 janvier 2010 suite à la recommandation de l'agence européenne des médicaments (EMA). Ce retrait faisait suite aux constatations provisoires d'une étude de grande taille révélant que des accidents vasculaires cérébraux et un infarctus du myocarde apparaissaient plus fréquemment avec la sibutramine qu'avec le placebo, chez les patients obèses à risque cardio-vasculaire élevé. Tenant compte du fait que la perte de poids obtenue avec la sibutramine est minime et n'est pas maintenue après l'arrêt du traitement, l'EMA a décidé que le rapport risques-bénéfices était négatif⁶⁴.

Efficacité

La sibutramine, une substance anorexigène chimiquement apparentée aux amphétamines, inhibe la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine.

La sibutramine a été comparée à un placebo chez des personnes obèses (IMC ≥ 30) ou présentant une surcharge pondérale (IMC ≥ 27) en présence de facteurs de risque tels le diabète de type 2^{1,11}. Les études ont évalué une dose journalière comprise entre 10 et 30 mg, tandis que la notice recommande une dose de 10 mg par jour, à augmenter éventuellement jusqu'à 15 mg¹¹. Le pourcentage d'abandons est élevé, avec une moyenne de 43%. Ceci constitue une restriction méthodologique difficilement compensable dans l'analyse. A l'instar des études sur les interventions non médicamenteuses, ces études ont utilisé l'analyse 'last observation carried forward' (LOCF), avec le risque y afférant d'erreurs systématiques (voir 4.1.1.). Une autre restriction importante des études disponibles vient du fait que des périodes d'adaptation sont généralement prévues, durant lesquelles les patients suivent un régime amaigrissant. Seules les personnes qui réussissent à suivre les conseils diététiques ou à atteindre une certaine perte de poids sont alors randomisées¹. Ceci signifie que les résultats ne peuvent pas être extrapolés aux personnes n'ayant pas suivi de régime amaigrissant. Toutes les études prévoient l'une ou l'autre intervention diététique, dont la constitution et l'intensité peuvent varier¹.

Les études diffèrent en fonction de leur objectif: perte de poids ou maintien du poids obtenu (après une première phase d'amaigrissement). Les revues systématiques concernant l'effet de la sibutramine sur la perte de poids montrent, après 12 mois de traitement, une perte de poids de 4,12 kg à 4,45 kg par rapport au placebo^a. Aucune relation dose-effets n'a été constatée¹.

A défaut d'études concernant l'effet des traitements contre l'obésité sur la morbidité et la mortalité cardio-vasculaires, l'Agence Européenne pour l'Evaluation des Médicaments (EMA) a proposé d'évaluer, dans les études contrôlées par placebo, le pourcentage de patients ayant atteint une perte de poids d'au moins 10% par rapport à la valeur initiale. On estime en effet qu'une telle perte de poids est associée à un effet favorable sur certains facteurs de risque cardio-vasculaires¹¹. Selon cette définition, les adultes traités par la sibutramine pendant un an ont 12% à 31% plus de chances d'obtenir une réponse thérapeutique par rapport au placebo, avec un NNT entre 3 et 8¹.

Une étude portant sur des patients obèses diabétiques donne des informations sur la qualité de vie: même si la sibutramine entraîne une perte de poids plus élevée par rapport au placebo, l'amélioration de la qualité de vie est comparable dans les deux groupes¹.

Des études sur le maintien de la perte de poids en cas de prolongement du traitement, rapportent que 18 mois après la première phase d'amaigrissement, un nombre plus élevé de personnes ont maintenu au moins 80% de la perte pondérale initiale avec la sibutramine qu'avec un placebo, avec un NNT entre 4 et 10^b. Tous les patients suivaient un régime complémentaire dans l'espoir de maintenir leur poids. L'arrêt du traitement par sibutramine est associé à une augmentation du poids^c.

D'après une méta-analyse, la sibutramine a un effet sur le cholestérol HDL et les triglycérides. Aucune différence significative n'a été retrouvée par rapport au placebo quant au taux de cholestérol total, de cholestérol LDL, de HbA_{1c} et de glycémie^d. Afin de déterminer si un traitement par sibutramine peut diminuer la morbidité et la mortalité cardio-vasculaires, l'étude SCOUT portant sur 9.000 personnes présentant une surcharge pondérale ou une obésité a été débutée (fin prévue pour 2008)^{1,12}.

- Le rapport du Centre d'Expertise mentionne trois revues systématiques de la littérature. D'après un 'Health Technology Assessment', la perte pondérale moyenne obtenue avec la sibutramine par rapport au placebo après 12 mois de traitement (4 études, n= 991), est de 4,12 kg (IC à 95% de 3,26 à 4,97), une revue de la Cochrane Collaboration (3 études, n=738) montre une différence de 4,25 kg (IC à 95% de 3,56 à 4,93) et une troisième revue systématique (4 études, n non mentionné) montre une différence de 4,45 kg (IC à 95% de 3,62 à 5,29).
- Deux études randomisées ont évalué le nombre de personnes ayant maintenu la perte de poids, 18 mois après la première phase d'amaigrissement¹. Ces études avaient un objectif différent: tandis que dans la première étude, un traitement par sibutramine initialement réussi était poursuivi, dans la deuxième étude un traitement par la sibutramine était instauré chez des patients ayant perdu du poids après avoir suivi un régime hypocalorique (sans traitement médicamenteux).
Dans l'étude Storm (n=467), toutes les personnes ayant perdu au moins 5% de leur poids après un traitement par sibutramine en association à un régime amaigrissant, ont été randomisées et ont prolongé le traitement par la sibutramine, ou sont passées à un placebo. Le pourcentage d'abandons était de 44%. D'après l'analyse LOCF, 41% des personnes traitées par sibutramine ont maintenu au moins 80% de la perte de poids initiale par rapport à 14% avec le placebo (NNT=4, IC à 95% de 3 à 5)¹.
Dans la deuxième étude (n=189), les personnes ayant obtenu une perte de poids d'au moins 10% après avoir suivi un régime hypocalorique très sévère (480 kcal par jour) pendant 3 mois, ont été randomisées en un groupe sibutramine et un groupe placebo. Le pourcentage d'abandons était de 35% pour la sibutramine et de 39% pour le placebo. D'après l'analyse LOCF, le nombre de patients ayant maintenu au moins 80% de la perte de poids initiale après 18 mois était de 30% pour la sibutramine vs 20% pour le placebo (NNT=10)^{1,13}.
- Une étude évaluant l'évolution du poids après un traitement de 12 mois par sibutramine (ayant résulté en une perte de poids moyenne de 5,2 kg) a constaté une augmentation du poids de 4,3 kg en moyenne après l'arrêt du traitement. L'étude Storm (voir b) montre que chez les patients passés au placebo après un traitement de 6 mois par sibutramine, moins de la moitié ont maintenu au moins 5% de la perte pondérale après 18 mois¹.
- La méta-analyse d'Avenell et col. a regroupé des études sur la perte de poids et des études sur le maintien du poids obtenu. L'effet après 12 mois de traitement par sibutramine sur les paramètres métaboliques évalués est le suivant:

Critères d'évaluation	Nombre d'études / patients	WMD* (IC à 95%)
Cholestérol total (mmol/l)	4 / 1007	-0,03 (-0,17 à 0,12)
Cholestérol LDL (mmol/l)	4 / 690	-0,11 (-0,23 à 0,01)
Cholestérol HDL (mmol/l)	3 / 683	0,11 (0,07 à 0,15)
Triglycérides (mmol/l)	5 / 1166	-0,17 (-0,27 à -0,07)
HbA _{1c} (%)	1 / 342	-0,07 (-0,25 à 0,11)
Glycémie (mmol/l)	4 / 1007	-0,04 (-0,22 à 0,14)

* WMD = différence moyenne pondérée: lors du calcul de cette différence, un facteur de pondération est attribué en fonction de la qualité des études.

Effets indésirables

Dans les études avec la sibutramine, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont: constipation, sécheresse de la bouche, insomnie, céphalées, vertiges, paresthésies, nervosité¹¹. Dans plusieurs études, une élévation de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque a été observée^a. Pour ces raisons, la notice scientifique recommande de ne pas traiter les personnes obèses pendant plus d'un an par la sibutramine^{1,11}. En France, en Italie, en Suède, en Allemagne, en Grande-Bretagne et aux Etats-Unis, des notifications d'effets indésirables ont été rapportées, parmi lesquelles les plus importantes étaient des problèmes cardio-vasculaires tels que l'angine de poitrine, la tachycardie, l'hypertension et des problèmes psychiatriques tels que des troubles anxieux^{14,15}. 19 décès suite à un infarctus du myocarde ont été rapportés par la FDA, dont 10 chez des personnes âgées de moins de 50 ans¹⁶. En Australie, des effets indésirables neurologiques ont principalement été rapportés, suivis par des troubles gastro-intestinaux. Les effets indésirables cardiaques étaient parfois graves. Des effets indésirables vasculaires et respiratoires ont également été rapportés¹⁷. En raison de l'inquiétude suscitée par les éventuels effets cardiotoxiques, les données sur la sibutramine ont à nouveau été analysées par l'EMEA¹³. La conclusion de cette analyse était que le rapport bénéfice/risque de la sibutramine est quand même favorable. La sibutramine n'est en tout cas pas recommandée chez les patients présentant une hypertension non contrôlée, une affection cardio-vasculaire ou de la tachycardie¹².

Etant donné sa structure chimiquement apparentée à celle des amphétamines, on peut se demander si la sibutramine entraîne les mêmes effets indésirables que les amphétamines, tels que la dépendance: les quelques études à ce sujet ne semblent pas indiquer que cela soit le cas¹¹.

Pour un aperçu de tous les effets indésirables, voir aussi point 6.

- a. Il ressort d'une revue systématique de trois études (n=820) qu'un traitement de 12 mois par sibutramine augmentait la tension systolique en moyenne de 1,16 mm Hg (IC à 95% de 0,60 à 2,93; p=0,20) et la tension diastolique en moyenne de 2,04 mm Hg (IC à 95% de 0,89 à 3,20; p<0,001) par rapport au placebo⁹. Dans une revue Cochrane, une augmentation de la tension diastolique de 3,2 mmHg a été retrouvée (2 études, n = 428, IC à 95 % 1,4 à 4,9 mmHg)⁵⁴. D'après une autre revue systématique, la fréquence cardiaque augmentait en moyenne de 3,76 battements par minute (IC à 95% de 2,7 à 4,82)¹.

4.2.2. ORLISTAT

Efficacité

L'orlistat est un inhibiteur des lipases gastro-intestinales nécessaires à l'hydrolyse des triglycérides. L'orlistat inhibe ainsi la résorption des triglycérides provenant de l'alimentation³. La dose étudiée dans des études randomisées est de 3 fois 120 mg par jour et toutes ces études mentionnent, en plus du traitement médicamenteux, la prescription d'un régime amaigrissant et la recommandation d'une modification du style de vie.

Les méta-analyses ont montré après 12 mois une perte de poids significativement plus importante avec l'orlistat qu'avec un placebo, en moyenne environ 3 kg^a.

Dans les études ayant évalué le maintien du poids après une perte de poids initiale, une perte de poids entre 3,29 et 8,10 kg a été maintenue avec l'orlistat par rapport à 1,98 et 4,20 kg avec le placebo (différence significative entre les deux groupes). D'après les résultats de deux études, il fallait traiter 9 patients pendant 2 ans par l'orlistat (au lieu du placebo) pour maintenir chez un seul patient une perte de poids d'au moins 10%^{b,1}. D'autre part, les patients reprennent leur poids après l'arrêt du traitement par orlistat^{c,1}.

Un traitement de deux ans par orlistat montre une amélioration significative du taux de cholestérol total, de cholestérol LDL et de la glycémie mais pas du taux de cholestérol HDL et de triglycérides^d.

Le pourcentage d'abandons dans les études est élevé (33% en moyenne) et l'effet sur la morbidité et la mortalité n'a pas été évalué¹². L'étude Xendos avait pour objectif d'évaluer l'effet de l'orlistat sur l'incidence de diabète de type 2 chez les personnes obèses. Un traitement d'une durée de quatre ans par orlistat (en association avec une modification du style de vie) était associé à moins de nouveaux cas de diabète de type 2 (2,9%) par rapport au placebo (4,2%, p<0,01). D'après une analyse de sous-groupe, cet avantage n'a été démontré que chez des patients avec une intolérance au glucose; 17 patients de ce groupe devaient être traités par orlistat pendant quatre ans pour éviter un seul nouveau cas de diabète.

Après la publication de ces méta-analyses, cinq autres études randomisées ont été publiées, dont deux réalisées spécifiquement chez des patients diabétiques de type 2. Les études ont une durée de 6 à 12 mois et montrent une perte de poids significativement plus élevée avec l'orlistat par rapport au placebo (différence avec le placebo variant de 2,8% à 3,2% ou de 2,5 kg à 3,8 kg)². La signification clinique de cette différence peut être mise en question.

- a. D'après 11 études provenant de la revue de la Cochrane Collaboration, la différence moyenne pondérée entre l'orlistat et le placebo pour la perte de poids après 12 mois était de 2,7 kg (IC à 95% de 2,3 à 3,1)¹⁹. D'après 10 études, le pourcentage moyen de perte de poids avec l'orlistat s'élevait à 2,9% (IC à 95% de 2,3 à 3,4). Par rapport au placebo, 12% de patients en plus ont obtenu une perte de poids d'au moins 10% avec l'orlistat. Dans la méta-analyse d'Avenell et al., la différence moyenne pondérée de perte de poids entre l'orlistat et le placebo après 12 mois était de 3,01 kg (8 études, IC à 95% de 2,54 à 3,48)⁹.
- b. D'après la méta-analyse d'Avenell et al., les différences suivantes entre l'orlistat et le placebo quant au maintien de la perte du poids obtenu ont été constatées: après 12 mois (4 études portant sur 1.424 patients) WMD= -0,85 kg (-1,50 à -0,19); après 24 mois (2 études portant sur 909 patients) WMD= -3,26 kg (-4,15 à -2,37); après 48 mois (1 étude portant sur 3.277 patients) WMD=-2,70 kg (p<0,001)¹⁹. Dans les deux études avec un suivi de deux ans, la proportion de patients ayant maintenu au moins 10% de la perte pondérale était également mentionnée: celle-ci était de 19% à 28% avec l'orlistat et de 6,6% à 18,6% avec le placebo (NNT= 9, IC à 95% de 6 à 17). L'étude Xendos, avec un suivi de 48 mois, a montré un pourcentage d'abandons élevé (n=3.305, 48% d'abandons avec l'orlistat vs 66% avec le placebo). Parmi les patients ayant terminé l'étude, 26,2% ont maintenu une perte de poids d'au moins 10% avec l'orlistat par rapport à 15,6% avec le placebo (p<0,001).
- c. Dans 1 RCT, les patients traités pendant un an par l'orlistat et ayant fait preuve d'une observance thérapeutique suffisante (n=576) ont été à nouveau randomisés en un groupe orlistat et un groupe placebo pour une durée d'un an. Les patients qui sont passés au placebo pendant la deuxième année de traitement, ont repris 5,63 kg en moyenne, tandis que les patients ayant continué leur prise d'orlistat ont repris 3,2 kg en moyenne. Le pourcentage d'abandons était élevé dans tous les groupes (45% au total sur une durée d'étude de 2 ans)^{1,18}.
- d. L'effet sur les paramètres métaboliques a été calculé dans la méta-analyse de Avenell et al. sur base de 3 études portant sur un total de 1.094 patients¹.

Critères d'évaluation	WMD* (IC à 95%)
Cholestérol total (mmol/l)	-0,21 (-0,34 à -0,09)
Cholestérol LDL (mmol/l)	-0,22 (-0,31 à -0,13)
Cholestérol HDL (mmol/l)	-0,03 (-0,07 à 0,00)
Triglycérides (mmol/l)	0,04 (-0,07 à 0,15)
Glycémie (mmol/l)	-0,15 (-0,24 à -0,07)

* WDM = différence moyenne pondérée: lors du calcul de cette différence, un facteur de pondération est attribué en fonction de la qualité des études.

L'orlistat est également disponible sans prescription médicale sous forme de capsules à 60 mg, qui ne doit pas donner l'impression qu'il s'agit d'un remède miracle^{52,53}.

Effets indésirables

L'orlistat présente surtout des effets indésirables gastro-intestinaux. Dans les études, stéatorrhée et une urgence fécale sont en effet les effets indésirables les plus fréquemment rapportés, avec une fréquence de 15% à 30% (vs 2 à 7% avec le placebo). L'incontinence fécale a été observée chez 7% des patients (vs 1% avec le placebo). Les effets indésirables systémiques sont minimes en raison de la très faible résorption^{12,19}. Afin d'éviter une déficience en vitamines liposolubles, il est recommandé de prendre quotidiennement des préparations multivitaminiques. L'inquiétude concernant le risque de cancer du sein avec l'orlistat paraît injustifiée après analyse des données disponibles^{12,20}. Dans une revue Cochrane concernant l'innocuité à long terme (au moins 24 semaines) de l'orlistat chez les patients hypertendus, on a par contre constaté que la pression artérielle diminuait avec l'orlistat^a.

- a. La prise d'orlistat était associée à une diminution de la tension systolique de 2,5 mmHg en moyenne (4 études, n= 2.058, IC à 95% -4,0 à -0,9) et de la tension diastolique de 1,9 mmHg (4 études, n= 2.058, IC à 95% -3,0 à -0,9)⁵⁴.

Quelques cas d'hypertension artérielle ont été observés. Les effets indésirables gastro-intestinaux de l'orlistat peuvent provoquer l'échec de la contraception hormonale²¹. Pour un aperçu de tous les effets indésirables, voir aussi point 6.

4.2.3. RIMONABANT

Le rimonabant a été retiré du marché⁴³ en raison d'effets indésirables neurologiques et psychiatriques (voir effets indésirables).

Efficacité

Le rimonabant est un antagoniste des récepteurs cannabinoïdes.

Quatre études randomisées ayant évalué l'effet du rimonabant (toujours en association à un régime hypocalorique et à une activité physique) sur la perte de poids sont parues. Une étude a inclus des patients qui, outre leur obésité, présentaient aussi des troubles lipidiques et une autre étude a inclus spécifiquement des patients atteints d'un diabète de type 2²². D'après une méta-analyse de ces quatre études, l'analyse 'last observation carried forward' (LOCF) montre qu'après un an de traitement, les patients ont une perte de poids limitée par rapport au placebo: le rimonabant à la dose de 20 mg/j entraîne une perte de poids supplémentaire de 4,9 kg par rapport au placebo; à la dose de 5 mg/j, cette perte de poids est limitée à 1,3 kg (non significatif)⁵. La plus grande perte de poids a lieu dans les 6 premiers mois du traitement²². Par rapport au placebo, 20% de patients en plus perdent au moins 10% de leur poids pendant le traitement par le rimonabant, avec un NNT de 5 (IC à 95% de 4,5 à 5,9)¹. Le pourcentage d'abandons variant de 34% à 50%, les résultats de l'analyse LOCF peuvent être mis en question. La réduction du tour de taille est plus importante avec le rimonabant qu'avec le placebo. En ce qui concerne la tension artérielle et les taux lipidiques, de meilleurs résultats d'un point de vue statistiquement significatif sont obtenus avec le rimonabant 20 mg par rapport au placebo. La signification clinique des différences observées n'est pas claire⁵. Aucune donnée n'est disponible concernant la qualité de vie. Dans l'étude RIO-diabète, la perte de poids a aussi entraîné un meilleur contrôle du diabète^{a,23}. Pour ce qui est de l'étude d'une durée de deux ans, seuls les résultats de la première année ont été publiés.

Afin de répondre à la question de savoir si un traitement par rimonabant peut diminuer la morbidité et la mortalité cardiovasculaires, l'étude CRESCENDO a été instaurée, portant sur 17.000 personnes présentant une obésité abdominale et d'autres facteurs de risques cardio-vasculaires¹².

Dans l'étude RIO-North-America, après la phase de perte de poids, le maintien de cette perte a également été évalué durant la deuxième année. Tous les patients suivaient un régime hypocalorique et ont reçu le conseil d'augmenter leur niveau d'activité. Les patients traités par rimonabant dans la première phase de l'étude ont, après un an, de nouveau été randomisés en un groupe prolongeant la prise de rimonabant et un groupe passé

au placebo. La perte de poids était plus ou moins maintenue quand la prise de rimonabant était prolongée. Les patients chez lesquels on a remplacé le rimonabant par le placebo, ont repris progressivement du poids pour atteindre pratiquement leur poids initial après un an^b. Après deux ans, ces patients pesaient autant que les patients traités uniquement par placebo.

- a. La revue de la Cochrane Collaboration a regroupé 4 études portant sur un total de 6.625 patients (RIO-North-America, RIO-Diabetes, RIO-lipids et RIO-Europe).

La différence moyenne pondérée entre le rimonabant 5 mg et le placebo après 1 an était de 1,3 kg (IC à 95% de 0,9 à 1,6; 3 études portant sur 2.301 patients); entre le rimonabant 20 mg et le placebo, de 4,9 kg (IC à 95% de 4,5 à 5,3; 4 études portant sur 4.105 patients). La différence de tour de taille après 1 an entre le rimonabant et le placebo était de 3,8 cm (IC à 95% de 3,42 à 4,26) pour la dose de 20 mg et de 1,2 cm (IC à 95% de 0,68 à 1,7) pour la dose de 5 mg.

La différence entre le rimonabant 20 mg et le placebo après 1 an pour les critères d'évaluation secondaires rapportés, était la suivante:

Critères d'évaluation	Nombre d'études / patients	WMD* (IC à 95%)
Tension systolique	3 / 2279	-1,57 (-2,59 à -0,55)
Tension diastolique	3 / 2279	-1,16 (-1,86 à -0,47)
Cholestérol HDL (mg/dl)	4 / 4105	3,5 (3,0 à 4,0)
Triglycérides (mg/dl)	4 / 4105	-19,8 (-24,1 à -15,6)

* WMD = différence moyenne pondérée: lors du calcul de cette différence, un facteur de pondération est attribué en fonction de la qualité des études.

Les patients diabétiques présentaient, en plus d'une perte de poids, une diminution du taux de HbA_{1c} avec le rimonabant 20 mg par jour: 68% avait lors de la dernière évaluation un taux de HbA_{1c} inférieur à 7 par rapport à 48% dans le groupe placebo²³.

- b. Les patients qui avaient prolongé la prise de rimonabant (dose journalière de 20 mg) avaient plus ou moins maintenu leur perte de poids (7,4 kg en moyenne (IC à 95% de 6,6 à 8,2) par rapport à la valeur initiale et 3,3 kg (IC à 95% de 3,0 à 4,3) par rapport au groupe placebo, tandis que les patients passés au placebo avaient repris en grande partie le poids perdu^{24,25}.

Effets indésirables

Le rimonabant à la dose journalière de 20 mg entraîne significativement plus d'effets indésirables que le placebo⁵. Des nausées, des vertiges et de la diarrhée surviennent fréquemment¹². Les effets indésirables psychiques fréquemment rencontrés sont l'insomnie (5,4% vs 3,2%), l'anxiété (5,6% vs 2,4%) et la dépression (5,2% vs 3,1%)²². Des effets indésirables graves surviennent significativement plus souvent avec la dose de 20 mg/j^{3,12}. Des données concernant l'innocuité à long terme du rimonabant font défaut²². Pour un aperçu de tous les effets indésirables, voir aussi point 6.

- a. Des effets indésirables sont survenus significativement plus souvent avec le rimonabant 20 mg/j par rapport au placebo (RR=1,05; IC à 95% de 1,01 à 1,08). En ce qui concerne la survenue d'effets indésirables graves (sans autre précision), le risque relatif du rimonabant à la dose de 20 mg/j par rapport au placebo était de 1,37 (IC à 95% de 1,04 à 1,80); avec le rimonabant à la dose de 5 mg/j il n'y a pas eu d'augmentation de risque. Plus de patients ont interrompu l'étude avec le rimonabant 20 mg/j par rapport au placebo (RR=1,92; IC à 95% de 1,57 à 2,34). Le traitement a été interrompu par 6 à 7% des patients en raison de troubles psychiatriques (principalement dépression), une augmentation absolue de 2 à 5% par rapport au placebo. Etant donné que des patients présentant des problèmes psychiques n'ont pas été inclus dans les études, les pourcentages dans la pratique sont probablement encore plus élevés. Dans une étude, le pourcentage de patients ayant interrompu l'étude en raison d'effets indésirables était significativement plus élevé avec le rimonabant 20 mg, par rapport au placebo¹².

4.2.4. DIVERS

Un certain nombre de médicaments ont été évalués dans des études contrôlées, alors que 'l'obésité' ne figure pas comme indication dans la notice.

Certains dérivés de l'amphétamine utilisés auparavant à des fins anorexigènes sont interdits en Belgique (et ailleurs) sous forme de spécialité ou de préparation magistrale en raison du risque d'hypertension pulmonaire (et pour la fenfluramine et la dexfenfluramine en raison aussi de valvulopathies). La phénylpropanolamine, un sympathicomimétique à propriétés anorexigènes, est également interdite en Belgique. L'emploi de pseudoéphédrine comme anorexigène est obsolète²⁶. Il ressort d'une étude réalisée en France portant sur 674 patients présentant une hypertension pulmonaire, que chez 64 d'entre eux l'hypertension pulmonaire pouvait être due à l'emploi d'anorexigènes. Chez environ 40% des patients concernés, les premiers symptômes d'hypertension pulmonaire (dyspnée, fatigue, diminution de la tolérance à l'effort) sont apparus plus de 5 ans après la dernière prise de l'anorexigène²⁷.

Les ISRS fluoxétine et sertraline ont également été étudiés. Pour la fluoxétine, la dose journalière étudiée de 60 mg est plus élevée que la dose courante utilisée dans la dépression (20 mg). La perte de poids moyenne après 12 mois varie considérablement entre les études: d'une augmentation non significative de 0,4 kg (IC à 95% de -1,7 à 2,5) à une réduction de 14,5 kg (IC à 95% de 6,4 à 22,6)²⁸. La sertraline a fait l'objet d'une étude sur le maintien du poids (après une phase initiale de perte de poids à l'aide d'un régime amaigrissant et d'une thérapie comportementale) et ne montre certainement pas de bénéfice par rapport au placebo (prise de poids moyenne de 17,7 kg avec la sertraline vs 11,8 kg avec le placebo)²⁸.

Un traitement par bupropion montre, après 6 à 12 mois, une perte de poids de 2,8 kg en moyenne (IC à 95% de 1,1 à 4,5 kg) par rapport au placebo²⁸.

Il ressort d'études randomisées chez des patients obèses que le topiramate, un antiépileptique (doses les plus étudiées: 96 mg/j et 192 mg/j) entraîne après 6 mois une perte de poids moyenne de 6,5% (IC à 95% de 4,8 à 8,3)²⁸.

Le chitosan est un dérivé de la chitine, qui est produit à partir de l'exosquelette des crabes et des crevettes. Le chitosan entraverait l'assimilation des graisses. Il s'agit d'un complément alimentaire qui n'est pas enregistré comme médicament en Belgique. Selon une revue Cochrane, un traitement par chitosan pendant 4 à 24 semaines entraîne une perte de poids significativement plus importante qu'un placebo. Des études à long terme sont nécessaires⁴⁴.

Le liraglutide est un incrétinomimétique; ce médicament est enregistré en Belgique comme antidiabétique. Associé à un régime pauvre en graisses et une activité physique accrue, le liraglutide (1,2 à 3 mg/j) aboutirait, à court terme (20 semaines) et chez les non diabétiques obèses, à une perte de poids significativement plus importante qu'avec le placebo, mais la perte de poids est limitée: 4,8 kg avec la dose la plus faible jusqu'à 7,2 kg avec la dose la plus élevée, contre 2,8 kg dans le groupe placebo. On rapporte fréquemment des symptômes gastro-intestinaux avec le liraglutide (principalement des nausées et des vomissements). Des données concernant l'efficacité et l'innocuité à long terme, ou concernant le maintien de la perte de poids après l'arrêt du traitement, font défaut^{a,68}. Il s'agit d'utilisation "off-label" et les preuves sont trop limitées pour administrer ces médicaments à des personnes non diabétiques.

- a. Dans une RCT contrôlée par placebo, 564 adultes (18 à 65 ans) avec un IMC situé entre 30 et 40 ont été répartis sur 6 groupes: liraglutide (s.c.) 1,2 mg/j; 1,8 mg/j; 2,4 mg/j; 3,0 mg/j; placebo s.c. 1x/j et orlistat p.o. 120 mg 3x/j (durée de l'étude de 20 semaines). Tous les patients ont suivi un régime pauvre en graisses et étaient encouragés à augmenter leur activité physique. L'étude a été menée en double aveugle en ce qui concerne le liraglutide; l'orlistat a été administré ouvertement. Le critère d'évaluation primaire était une réduction du poids corporel après 20 semaines. L'analyse a été menée selon le principe de l'intention de traiter. La perte de poids était significativement plus élevée dans les groupes traités par le liraglutide (toutes les doses) que dans le groupe placebo, et elle était dose-dépendante. Les effets indésirables les plus fréquents du liraglutide étaient des nausées (24 à 47% contre 5% avec le placebo) et des vomissements (4 à 14% contre 2% avec le placebo)¹³.

4.3. Chirurgie bariatrique

La chirurgie bariatrique entraîne une perte de poids plus importante par rapport à d'autres mesures, mais beaucoup de questions restent sans réponse. Ainsi, il n'est pas clair de savoir quelle technique est la plus appropriée pour quels patients et quelles sont les conséquences de l'intervention sur la morbidité et la mortalité. Comme lors de toute intervention chirurgicale, des complications peuvent survenir. Le bypass gastrique entraîne des carences nutritionnelles à long terme chez un certain nombre de patients. Toutes les interventions chirurgicales nécessitent un suivi médical prolongé du patient ainsi qu'une adaptation à vie du régime alimentaire.

Efficacité

Les données concernant la chirurgie bariatrique restent limitées. Des questions essentielles restent encore sans réponse, par exemple: quelle est la meilleure procédure, et pour quels patients (en fonction de leur IMC, de leur âge, de leur comportement alimentaire...)¹. Les critères cliniques que l'on retrouve dans la plupart des directives qui recommandent la chirurgie bariatrique, IMC \geq 40 ou IMC \geq 35 avec co-morbidité, sont assez arbitraires¹. Davantage d'études sont nécessaires pour trouver les critères corrects de sélection des patients qui bénéficieraient le plus de la chirurgie bariatrique²⁹. Les patients avec le risque le plus élevé de mortalité et de co-morbidité dû à leur obésité, sont en effet aussi ceux qui ont le plus grand risque de complications et de décès suite à une intervention chirurgicale³⁰.

Aucune étude prospective n'a été publiée concernant l'impact de la chirurgie bariatrique sur la morbidité et la mortalité. Des résultats à long terme ne proviennent pour l'instant que de l'étude SOS. Il ressort de cette étude prospective non randomisée que 10 ans après l'intervention chirurgicale (anneau gastrique, gastroplastie verticale ou bypass gastrique), il est question d'une perte de poids significative, d'un effet favorable sur les facteurs de risque cardiovasculaires et sur la co-morbidité (surtout le diabète)²⁹. Un suivi médical prolongé ainsi qu'une adaptation à vie du régime alimentaire sont nécessaires pour la réussite de l'intervention¹.

Les interventions bariatriques diffèrent fortement entre elles quant à leur efficacité à long terme et leur innocuité, allant de procédures induisant une malabsorption, plus invasives et plus efficaces (la procédure classique étant le bypass gastrique Roux-en-Y) à des procédures de restriction moins invasives et moins efficaces (telles que l'anneau gastrique ajustable). La mise en place d'un anneau gastrique est la procédure la plus utilisée en Belgique. C'est aussi la moins invasive, et la plus facile à réaliser par rapport aux autres procédures. De plus, elle est réversible. Cependant, l'efficacité et l'innocuité à long terme de l'anneau gastrique sont mal documentées dans la littérature scientifique. Rien ne prouve à l'heure actuelle que l'anneau gastrique présente un meilleur rapport bénéfice/risque que le bypass Roux-en-Y¹.

Effets indésirables

Des études d'observation ont décrit jusqu'à 20% de réhospitalisation et 4,6% de mortalité dans l'année suivant un bypass gastrique, et jusqu'à 24% de carences nutritionnelles à long terme¹. Quelques études de cas ont décrit un pourcentage élevé de révision après la pose d'un anneau gastrique. Pour la majorité des interventions bariatriques, le risque de mortalité et de morbidité diminue quand l'opération est pratiquée par des chirurgiens expérimentés¹.

4.4. Etudes comparatives des différents traitements

- Des études comparant uniquement des traitements médicamenteux et non médicamenteux font défaut.
- Parmi les différents médicaments, seuls la sibutramine et l'orlistat ont été comparés. La perte de poids engendrée par ces médicaments ne diffère pas et le traitement combiné n'a aucun bénéfice par rapport à la monothérapie.
- Une étude dans laquelle la sibutramine est associée à une forme intensive de thérapie de groupe a rapporté plus d'avantages de l'association, par rapport à une monothérapie. Dans une autre étude, l'association d'orlistat à un régime pauvre en graisses n'apporte pas de meilleur résultat qu'un régime hypocalorique seul.
- En ce qui concerne la comparaison de traitements médicamenteux et de la chirurgie bariatrique, il n'existe qu'une seule étude portant sur 80 patients avec un suivi de 2 ans. Cette étude montre une perte de poids considérablement plus élevée après la mise en place d'un anneau gastrique qu'après un traitement par orlistat associé à un régime amaigrissant. L'amélioration de la qualité de vie est également plus élevée dans le groupe ayant subi l'intervention que dans le groupe contrôle.

4.4.1. ETUDES COMPARATIVES ENTRE TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX ET NON MEDICAMENTEUX

Aucune étude comparant la sibutramine, l'orlistat ou le rimonabant - sans aucune forme de thérapie non médicamenteuse supplémentaire - à des traitements non médicamenteux n'a été trouvée. Tous les patients participant aux études médicamenteuses ont suivi un régime amaigrissant.

4.4.2. ETUDES COMPARATIVES ENTRE DIFFERENTS MEDICAMENTS

En ce qui concerne la comparaison entre la sibutramine et l'orlistat, il existe deux études randomisées en double-aveugle d'une durée de 12 mois¹. Ces substances donnent des résultats équivalents en ce qui concerne la perte de poids. La tension diastolique est significativement plus élevée dans le groupe sibutramine. La sibutramine est en général mieux supportée que l'orlistat¹. Aucune étude comparant la sibutramine ou l'orlistat avec le rimonabant n'a été trouvée²².

4.4.3. ETUDES COMPARATIVES ENTRE MONOTHERAPIES ET TRAITEMENTS COMBINES

Association de médicaments

Les études concernant l'utilité d'associer des médicaments dans le traitement de l'obésité sont limitées. Il ressort de deux études dans lesquelles la sibutramine était associée à l'orlistat, que l'association n'apporte pas d'avantage par rapport à la sibutramine seule, et qu'elle entraîne en outre plus d'effets indésirables gastro-intestinaux².

Association de médicaments et de thérapies non médicamenteuses

Il existe une étude randomisée avec la sibutramine: la perte de poids est plus importante quand une thérapie de groupe intensive visant à modifier le style de vie est combinée à un traitement médicamenteux que lorsque les traitements sont pratiqués séparément^{a,12}.

Dans une RCT ouverte menée auprès de patients gravement obèses (IMC de 39,3 en moyenne), un régime pauvre en glucides seul s'est avéré aussi efficace que l'association d'orlistat (3x 120 mg) avec un régime pauvre en graisses (perte de poids obtenue: respectivement 9,5% et 8,5% après 48 semaines). Il n'y avait pas non plus de différence significative entre les deux groupes en ce qui concerne les paramètres lipidiques et glycémiques. On a constaté une diminution significativement plus grande de la tension sanguine dans le groupe traité par le régime pauvre en glucides (différence absolue -7 mm Hg)^{b,60}.

- a. Une RCT portant sur 224 patients obèses traités par sibutramine (avec un régime amaigrissant minimal et conseils d'exercices) par rapport à une association de sibutramine et d'une thérapie minimale visant à modifier le style de vie (approche individuelle de courte durée: 8 à 10 visites), par rapport à une thérapie intensive visant à modifier le style de vie (approche en groupe, en 30 sessions) et par rapport à l'association sibutramine + thérapie intensive. Les patients du dernier groupe ont montré une perte de poids significativement plus importante (12,1 kg) par rapport aux patients des trois autres groupes (resp. 5,0 kg, 7,5 kg et 6,7 kg). Le pourcentage d'abandons était de 17%³¹.
- b. La RCT ouverte a inclus 160 adultes dont l'IMC était en moyenne de 39,3 (durée de l'étude 48 semaines)⁶⁰. Les patients ont été randomisés entre un régime pauvre en graisses avec une restriction calorique + de l'orlistat à 120 mg trois fois par jour, et un régime pauvre en glucides sans restriction du nombre de calories, de graisses ou de protéines. Tous les participants recevaient des avis sur l'activité physique. Le critère d'évaluation primaire était le changement du poids corporel; les critères d'évaluation secondaires étaient la tension sanguine et les paramètres lipidiques et glycémiques. Après 48 semaines, la perte de poids était comparable entre les deux groupes: -9,5% ou -11,4 kg avec le régime pauvre en glucides contre -8,5% ou -9,6 kg avec le traitement combiné (p=0,60). Il n'y avait pas non plus de différence significative au niveau des paramètres lipidiques et glycémiques. Dans le groupe traité par le régime pauvre en glucides, on a constaté une plus grande diminution de la tension sanguine: -6,0 contre +1,5 mm Hg (p<0,001). Dans le groupe traité par le régime pauvre en glucides, de la constipation, de l'halitose et des crampes musculaires apparaissaient plus fréquemment. Les patients ayant reçu l'association d'un régime pauvre en graisses et d'orlistat, avaient plus souvent des symptômes de flatulence, d'incontinence fécale et de diarrhée. Seulement 70% des patients ont terminé l'étude.

4.4.4. ETUDES COMPARATIVES ENTRE LES TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX ET LA CHIRURGIE BARIATRIQUE

Des données provenant d'une étude randomisée portant sur 80 patients révèlent qu'après deux ans, une intervention chirurgicale entraîne une plus grande perte pondérale qu'un programme constitué entre autres d'un régime hypocalorique et d'un traitement par orlistat⁹.

- a. L'étude a été réalisée auprès de 80 patients présentant une obésité légère à modérée (IMC de 30 à 35) associée à une co-morbidité (p. ex. hypertension, dyslipidémie, diabète, apnées du sommeil, reflux gastro-œsophagien), des restrictions physiques sévères ou des problèmes psychosociaux³². L'intervention chirurgicale consistait en la mise en place d'un anneau gastrique ('laparoscopic adjustable gastric band') et a été comparée à un programme médical intensif. Durant les 6 premiers mois, une intervention intensive était appliquée, en particulier un régime hypocalorique (500 à 550 kcal/j) pendant 12 semaines suivie d'une période de transition de 4 semaines qui combinait le régime amaigrissant à un traitement par orlistat. Après cette période, le régime ou le traitement par orlistat était poursuivi, en association à un programme d'exercices physiques et à une thérapie comportementale visant à maintenir la perte de poids obtenue. Le pourcentage d'abandons était faible par rapport aux autres études (2% pour l'intervention chirurgicale et 17% pour le programme médical). Dans les six premiers mois, la perte de poids était comparable dans les deux groupes (13,8% du poids initial). Par la suite, le groupe d'intervention chirurgicale a continué à perdre du poids et le groupe traité par orlistat reprenait du poids. C'est pourquoi le groupe ayant subi l'intervention chirurgicale montrait une perte de poids plus importante après deux ans (moyenne de 21,6%) par rapport au groupe ayant suivi le programme médical (moyenne de 5,5%). L'amélioration de la qualité de vie était également plus élevée après l'intervention chirurgicale.

5. L'obésité chez l'enfant et l'adolescent

- Etant donné que les enfants sont en croissance, le maintien d'un poids constant (sans perte de poids) pendant une durée déterminée constitue un objectif sensé de traitement.
- Les résultats d'interventions non médicamenteuses chez l'enfant et l'adolescent obèses sont généralement décevants.
Une étude à grande échelle et de bonne qualité méthodologique donne des résultats encourageants en ce qui concerne la prévention de l'obésité.
- En Belgique, aucun médicament n'est enregistré dans le traitement de l'obésité chez l'enfant et l'adolescent. La sibutramine (10 à 15 mg/j) et l'orlistat (3 fois 120 mg/j) sont peu étudiés chez l'adolescent, tous deux pour une période d'un an et en association à une thérapie non médicamenteuse (régime amaigrissant, exercices physiques et thérapie comportementale). L'effet sur la perte de poids est significatif, mais le pourcentage d'abandons est considérable. De plus, il n'est pas connu si l'avantage du traitement médicamenteux se maintient à long terme. Tant la sibutramine que l'orlistat entraînent des effets indésirables; de la tachycardie est fréquemment observée avec la sibutramine. Des données à long terme concernant l'innocuité de ces médicaments chez l'enfant et l'adolescent font défaut.

La prévalence de la surcharge pondérale chez l'enfant et l'adolescent augmente dans tous les pays d'Europe. Actuellement, un enfant européen sur cinq âgé de 5 à 11 ans présente une surcharge pondérale³³. Il ressort d'une étude française qu'il existe un lien entre l'obésité et le milieu socio-économique de l'enfant: les enfants nés de parents ouvriers non qualifiés ont un risque 10 fois plus élevé de devenir obèses que les enfants nés de parents cadres ou exerçant une profession libérale³⁴.

Il ressort d'une étude prospective anglaise que les enfants obèses à la fin de l'école primaire (à l'âge d'environ 11 ans) ont un risque élevé d'être également obèses à l'adolescence. D'autre part, peu d'enfants avec un poids normal à la fin de l'école primaire deviendront obèses à l'adolescence. Ces données confirment l'importance d'entreprendre dès l'enfance des mesures préventives³⁵.

L'utilisation de l'Indice de Masse Corporelle (IMC) chez l'enfant et l'adolescent doit être effectuée avec prudence: leur IMC est inférieur par rapport à celui de l'adulte et il diffère en outre entre les garçons et les filles. C'est pourquoi il est préférable de comparer leur IMC avec celui de personnes du même âge et du même sexe³⁶.

Dans le traitement de l'obésité chez l'enfant, le maintien du poids pendant 6 à 12 mois peut être proposé comme un critère de réussite, vu que les enfants sont encore en phase de croissance³⁶.

5.1. Thérapie non médicamenteuse chez les enfants et les adolescents obèses

L'effet des interventions familiales sur le poids n'est pas clair. Des programmes individuels utilisant des techniques de thérapie comportementale montrent au mieux des résultats modestes. Ils n'aboutissent pas à une diminution significative de l'IMC et n'ont qu'un effet modeste sur le comportement sédentaire et l'activité physique. Dans des analyses de sous-groupes d'une revue systématique, un bénéfice a été observé chez les enfants âgés de moins de 12 mois avec les interventions comportementales après six mois, mais pas après douze mois; chez les adolescents, un bénéfice a été observé aussi bien après six mois qu'après un an^{a,55}.

Une intervention comportementale chez des petits enfants en surcharge pondérale avait un effet temporaire sur le poids, mais à terme, le bénéfice par rapport au groupe témoin n'était plus significatif. Dans le groupe où l'on avait réfréné l'usage de la télévision et de l'ordinateur, on a constaté après un an un IMC plus bas, moins de comportement sédentaire et une consommation énergétique plus faible que dans le groupe témoin ayant seulement bénéficié d'un monitoring. L'effet était le plus grand chez les enfants issus de classes sociales moins élevées. Après 2 ans, le bénéfice n'était plus significatif car l'IMC avait également diminué dans le groupe témoin^{b,65,66}.

Dans une étude menée chez des enfants et des adolescents obèses, on obtenait après six mois une perte de poids plus importante lorsque les avis concernant le style de vie étaient combinés à un feedback sur le comportement alimentaire (enregistré grâce à un manomètre durant les repas), qu'avec les seuls avis sur le style de vie^{c,63}.

Une prise en charge intensive et multidisciplinaire, s'étendant sur une période suffisamment longue, est sans doute nécessaire pour aboutir à une perte de poids durable, mais une telle prise en charge est entravée par des problèmes de disponibilité, d'accessibilité et de coût^{d,61,62,66}.

Dans les programmes destinés aux écoles, les interventions multifactorielles montrent des résultats encourageants.

Une étude rigoureuse à grande échelle réalisée dans des écoles américaines rapporte un effet positif d'une intervention préventive sur le style de vie^d. Un plus grand nombre d'études préventives sont nécessaires³⁶, d'autant plus que l'obésité a des effets néfastes à long terme sur la santé et que les données concernant l'effet d'un traitement chez l'enfant obèse sont limitées³⁷.

- a. Les Clinical Guidelines de Nouvelle-Zélande ont trouvé sept RCT récentes sur l'effet des adaptations du style de vie des enfants et des adolescents en surcharge pondérale. Quatre RCT ont rapporté les résultats concernant le score IMC standardisé (durée de traitement jusqu'à 6 mois, suivi durant 6 à 12 mois); la prise de poids était ralentie mais la différence avec le groupe témoin n'était pas statistiquement significative (DMS = -0,11; IC à 95% de -0,30 à 0,07, n=462). Même les études qui ont rapporté l'IMC non standardisé (durée de traitement jusqu'à 6 à 12 mois, suivi durant 6 à 12 mois) n'ont pas constaté de différence significative avec le groupe témoin (DMP= -2,0; IC à 95% de -4,5 à 0,4, n=245).
Dans une RCT complémentaire, 258 enfants en surcharge pondérale ou obèses, âgés entre 5 et 10 ans, ont été randomisés entre un groupe d'intervention bénéficiant d'une thérapie familiale centrée sur la solution qui comportait quatre visites du médecin généraliste, et un groupe témoin ne recevant pas de visites. L'effet de l'intervention a été mesuré après un an. On n'a pas constaté de différence entre les deux groupes en ce qui concerne le critère d'évaluation primaire qui était l'IMC après 6 et 12 mois (adjusted mean difference après 12 mois = -0,12; IC à 95% de -0,45 à 0,22). On n'a pas non plus trouvé de différence au niveau des autres critères d'évaluation (alimentation, activité physique et style de vie sédentaire)⁶¹.
D'après une méta-analyse d'études menées chez des enfants âgés de moins de 12 ans, la différence au niveau de l'IMC standardisé était significative après 6 mois (4 études, n=301, BMI-SDS= -0,06; IC à 95% -0,12 tot -0,01) mais pas après 12 mois (3 études, n=264, BMI-SDS= -0,04; IC à 95% -0,12 à 0,04). Chez les enfants âgés de 12 ans et plus, la différence au niveau de l'IMC après 6 mois était de 3,04 (4 études, n=362, IC à 95% 2,94 à 3,14); après 12 mois, elle est de 3,27 (2 études, n=231, IC à 95% 3,17 à 3,38)⁵⁵.
- b. 70 enfants entre 4 et 7 ans ont été randomisés entre un groupe d'intervention et un groupe témoin. Dans le groupe d'intervention, l'usage de la télévision et de l'ordinateur ont été progressivement réduits jusqu'à 50% à l'aide d'un dispositif de monitoring spécial ('monitoring device'), associé à la récompense du comportement souhaité. Le groupe témoin avait un accès illimité à la télévision et l'ordinateur et recevait une récompense quelque soit le résultat. Après 24 mois, l'IMC standardisé avait diminué de 0,24 dans le groupe d'intervention; dans le groupe témoin, on a observé une augmentation de 0,05 points après 6 mois, suivi d'un retour au niveau mesuré à la base après 12 mois et d'une diminution de 0,13 après 24 mois, avec une différence significative dans l'évolution des deux groupes ($p < 0,05$)^{5,10}.
- c. Cette RCT a randomisé 106 enfants obèses entre 9 et 17 ans entre un groupe d'intervention et un groupe témoin. Le manomètre donnait un feedback visuel et auditif aux enfants concernant le comportement alimentaire durant le repas principal, afin de les encourager de manger plus lentement. Dans les deux groupes, on donnait également des avis concernant une alimentation saine et l'activité physique. Dans le groupe d'intervention, l'IMC avait diminué de 2,1, et l'IMC standardisé différait significativement de celui du groupe témoin (différence moyenne après correction des confounders de 0,24; IC à 95% de 0,11 à 0,36). La différence était maintenue selon une analyse par protocole après 6 mois (pas d'analyse en intention de traiter à ce moment).
- d. L'étude Planet Health s'est étendue sur deux années scolaires et portait sur 1.295 enfants à partir de 11 ans. L'objectif était de regarder moins la télévision, d'encourager l'activité physique, de diminuer la consommation de graisses et de consommer plus de fruits et de légumes. Un effet positif a été observé chez les filles, à savoir un risque moindre de développer l'obésité (OR= 0,47; IC à 95% de 0,24 à 0,93) et une rémission de l'obésité existante (OR= 2,16; IC à 95% de 1,07 à 4,35) attribués à une diminution du temps passé devant la télévision³⁷.

5.2. Traitement médicamenteux chez les enfants et les adolescents obèses

Aucun médicament n'est enregistré en Belgique dans le traitement de l'obésité chez l'enfant et l'adolescent. Des études ont été trouvées concernant la sibutramine, l'orlistat et la metformine, mais pas concernant le rimonabant.

▪ Sibutramine

Le rapport du Centre d'Expertise mentionne 1 étude randomisée d'une durée d'un an ayant inclus 82 adolescents âgés de 13 à 17 ans avec un IMC entre 32 et 44. Un régime hypocalorique et un programme d'exercices physiques ont été prescrits à tous les adolescents, et la famille a reçu un programme comportemental pour 1 an. La moitié des adolescents a reçu en plus de la sibutramine pendant 6 mois et l'autre moitié un placebo. Etant donné que dans une étude ouverte, tous les adolescents reçoivent de la sibutramine après 6 mois, l'étude ne satisfait plus aux critères d'inclusion du rapport (durée minimale d'un an) pour évaluer l'effet.

Après la publication du rapport du Centre d'Expertise, une étude ayant évalué l'effet de l'ajout de sibutramine à une thérapie comportementale pendant un an chez des adolescents obèses, a été publiée³⁸. Le pourcentage d'abandons de cette étude est de 28%. La sibutramine 10 à 15 mg a entraîné une perte de poids plus importante par rapport au placebo, avec une différence moyenne de 8,4 kg entre les deux.

Une diminution de 10% par rapport au poids initial a été obtenue par 45,6% des adolescents traités par sibutramine versus 6,3% dans le groupe placebo. L'étude n'a pas évalué si la perte de poids se maintenait après le traitement d'un an^a. Il reste à déterminer si le résultat obtenu est suffisant pour influencer le comportement de façon permanente, ou si le traitement doit être prolongé pour maintenir l'effet³⁸.

Dans une méta-analyse de la "Cochrane collaboration", une diminution plus importante de l'IMC a été observée après six mois avec la sibutramine en association à des mesures diététiques, par rapport à l'association "placebo + mesures diététiques".

Les résultats doivent être mis en balance avec le risque accru de tachycardie et l'absence de données à long terme concernant l'innocuité.

La sibutramine chez les enfants de moins de 12 ans n'a pas fait l'objet d'études.

- a. La RCT a été réalisée auprès de 498 adolescents âgés de 12 à 16 ans et atteints d'obésité sévère (moyenne de l'IMC à 36). Tous les adolescents ont suivi une thérapie comportementale comme traitement de référence. La dose initiale de sibutramine était de 10 mg/j et chez environ 1 personne sur 2, elle était augmentée jusqu'à 15 mg/j après 6 mois. Le pourcentage d'abandons était de 24% dans le groupe sibutramine et de 38% dans le groupe placebo. Le critère d'évaluation primaire était une diminution de l'IMC, qui s'élevait en moyenne à 2,9 (IC à 95% de 2,2 à 3,5) avec la sibutramine par rapport à 0,3 avec le placebo après 1 an. La différence de poids après 1 an était de 8,4 kg (IC à 95% de 7,2 à 9,7). Parmi les autres critères d'évaluation secondaires, les taux de triglycérides, de cholestérol HDL et d'insuline ont été mieux améliorés avec la sibutramine qu'avec le placebo. Avec la sibutramine un nombre de cas significativement plus élevé de tachycardie a toutefois été observé (12,5% vs 6,2% avec le placebo). De plus, la sibutramine entraînait significativement plus souvent de la constipation par rapport au placebo. Le pourcentage d'abandons dû aux effets indésirables était identique dans les deux groupes³⁸.

Une méta-analyse de deux études avec la sibutramine (n=111) a constaté un bénéfice de 1,66 kg/m² (IC à 95% 1,43 à 1,89), comparé au placebo.

▪ **Orlistat**

Le rapport du Centre d'Expertise mentionne 1 étude randomisée d'une durée d'un an, réalisée auprès de 533 enfants âgés de 12 à 16 ans avec un IMC situé en moyenne sur le 98^{ième} percentile. Un régime hypocalorique, un programme d'exercices physiques et une thérapie comportementale ont été prescrits à tous les enfants. La moitié des enfants recevait en plus 3 x 120 mg d'orlistat par jour et l'autre moitié un placebo. Le pourcentage d'abandons est de 34% dans le groupe orlistat et de 35% dans le groupe placebo. D'après une analyse LOCF, une diminution d'au moins 10% de leur IMC initial a été constatée chez 13,1% des enfants traités par orlistat, par rapport à 4,4% des enfants sous placebo (NNT=12). Des effets indésirables gastro-intestinaux légers à modérés surviennent plus fréquemment avec l'orlistat par rapport au placebo; une incontinence fécale survient chez 8,8% (1% avec le placebo) des enfants et une urgence fécale chez 20,7% (11,0% avec le placebo) des enfants. Aucun effet indésirable grave n'est décrit. Le site de l'EMA mentionne une étude non publiée portant sur 539 adolescents. Dans cette étude, un risque accru de fractures osseuses a été constaté après 1 an de traitement par orlistat (6% versus 2,8% avec le placebo). Il est possible qu'une diminution de la résorption de vitamine D soit à l'origine de ce risque accru³⁹.

Dans une méta-analyse de la "Cochrane collaboration", dans laquelle l'étude du rapport du Centre d'expertise était incluse, on a observé une diminution significativement plus importante de l'IMC après six mois avec l'orlistat en association avec des mesures diététiques, par rapport à l'association "placebo + mesures diététiques"^a.

Le bénéfice éventuel doit toujours être mis en balance avec le risque d'effets indésirables. Ces produits n'ont pas été étudiés chez les enfants de moins de 12 ans.

- a. Une méta-analyse de deux études avec l'orlistat (n=579) a constaté après six mois une diminution supplémentaire de 0,76 kg/m² (IC à 95% 0,44 à 1,07), comparé au placebo⁵⁵.

▪ **Rimonabant**

Les sources disponibles ne mentionnent aucune étude concernant l'effet du rimonabant chez l'enfant et l'adolescent.

▪ **Metformine**

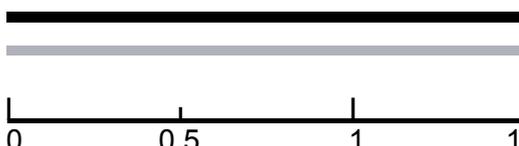
La metformine aboutit à des résultats décevants dans le traitement des adolescents gravement obèses (IMC de 36,3 kg/m² en moyenne) non diabétiques. La perte de poids est statistiquement significative mais n'est pas cliniquement pertinente (-0,9 kg/m²) et elle ne se maintient pas après l'arrêt du traitement^{4,69,70}.

- a. Une RCT contrôlée par placebo a étudié la metformine en libération prolongée (2000 mg/j) chez 77 adolescents avec un IMC de 36,3 en moyenne, durant 48 semaines. Tous les participants suivaient un programme dans lequel des avis concernant le régime étaient combinés à une activité physique accrue. Le critère d'évaluation primaire était le changement de l'IMC. Après 48 semaines, l'IMC avait diminué de 0,9 dans le groupe traité par la metformine, tandis qu'il avait augmenté de 0,2 dans le groupe placebo (différence statistiquement significative de 1,1 entre la metformine et le placebo, $p=0,03$). Cet effet était maintenu jusqu'à 24 semaines après l'arrêt du traitement mais disparaissait après 50 semaines (augmentation de l'IMC de 0,5 pour le groupe metformine contre diminution de 0,8 pour le groupe placebo entre 52 et 100 semaines, différence statistiquement significative de 1,3, $p=0,02$; dans le groupe traité par la metformine, l'IMC au début de l'étude était de 36,5 en moyenne, contre 36,2 après 100 semaines; dans le groupe placebo, ces valeurs étaient respectivement de 36,2 et 35,5). Le taux d'abandon s'élevait à 30%.

5.3. Chirurgie bariatrique chez les enfants et les adolescents obèses

Chez les patients âgés de moins de 18 ans, la chirurgie bariatrique soulève des questions éthiques. De plus, étant dans une phase tout à fait expérimentale, elle devrait être réservée à des cas exceptionnels, et à des équipes hautement spécialisées¹.

6. Comparaison des prix des médicaments utilisés dans le traitement d

Produit / dose journalière ²		Nom déposé / conditionnement / dosage		 Prix public pour 1 jour de traitement  Ticket modérateur pour 1 jour de traitement
orlistat	3 x 60 mg	Alli	84 caps. à 60 mg	
	3 x 120 mg	Xenical	84 caps. à 120 mg	

(1) Dans le tableau de comparaison des prix sont seulement repris les produits qui sont enregistrés et commercialisés en

(2) Dose journalière telle que recommandée dans le Répertoire Commenté des Médicaments.

(3) Source des prix: site web CBIP (www.cbip.be : prix juillet 2010).

7. Effets indésirables, contre-indications et interactions cliniquement

	Effets indésirables	Contre-indications/ précautions	Interactions
orlistat	<p>Surtout pendant la première année du traitement</p> <p>Très fréquents (> 10%)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pertes graisseuses par le rectum, défécation impérieuse, selles abondantes, flatulence, diarrhée, douleur abdominale; risque plus élevé d'effets indésirables gastro-intestinaux lors de la consommation d'un repas riche en graisses. - Céphalées, grippe, infections des voies respiratoires supérieures. - Hypoglycémie <p>Fréquents (1-10%)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Incontinence fécale, ballonnement abdominal, douleur rectale. - Problèmes gingivaux et dentaires. - Fatigue, anxiété, menstruations irrégulières, infections des voies respiratoires inférieures, infections urinaires. <p>Rares (0,01-0,1%): hypersensibilité (prurit, éruption cutanée, urticaire, angioedème, bronchospasme et réaction anaphylactique).</p> <p>Très rares (< 0,01%): diverticulite, cholélithiase, hépatite (grave), éruptions bulleuses, augmentation des transaminases et des phosphates alcalines hépatiques.</p>	<p><u>Contre-indications</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Syndrome de malabsorption chronique - Cholestase - Grossesse et allaitement <p><u>Mises en garde et précautions</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - L'orlistat n'a pas été étudié chez les enfants, les sujets âgés et les insuffisants hépatiques et/ou rénaux. - Diminution de la résorption des vitamines liposolubles. - En plus de la contraception orale, l'utilisation d'une contraception complémentaire est recommandée en cas de diarrhée sévère. - La glycémie doit être étroitement surveillée chez les diabétiques. 	<ul style="list-style-type: none"> - Diminution de - Diminution p - Modification - sous anticoag - Echec possib
sibutramine	<p>Très fréquents (> 10%)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Constipation - Sécheresse buccale - Insomnie <p>Fréquents (1-10%)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tachycardie, palpitations, augmentation de la tension artérielle, bouffées de chaleur. - Nausées, altérations du goût, transpiration. - Sensation de tête vide, céphalées, paresthésies, anxiété. <p>Rares (0,01-0,1%)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Augmentation réversible des enzymes hépatiques. - Psychose aiguë (en présence d'une morbidité latente). - Néphrite interstitielle aiguë, glomérulonéphrite. 	<p><u>Contre-indications</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Troubles et antécédents cardio-vasculaires. - Hyperplasie de la prostate et glaucome à angle fermé. - Phéochromocytome, hyperthyroïdie - Affections psychiatriques, abus d'alcool, toxicomanie, pharmacodépendance, troubles alimentaires, syndrome de Gilles de la Tourette - Troubles sévères de la fonction hépatique et rénale - Syndromes de malabsorption - Cholestase. - Grossesse et allaitement. - En absence de données suffisantes, patients < 18 ans et > 65 ans. <p><u>Précautions</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Un contrôle de la pression artérielle et la fréquence cardiaque doit être effectué régulièrement. - La prudence s'impose en cas d'antécédents de dépression et d'idées suicidaires, en cas de troubles légers à modérés de la fonction hépatique et/ou rénale, d'épilepsie, de tics, de glaucome à angle ouvert, de risque accru de saignement. - En ce qui concerne les effets indésirables de médicaments utilisés antérieurement contre l'obésité, la survenue d'une hypertension pulmonaire et de valvulopathies ne peut être complètement exclue. 	<ul style="list-style-type: none"> - Risque de sibutramine et dérivés de l'er - L'utilisation des antidépres moins deux se - Augmentati lorsque la sibu sympathicomi - Risque accru d'aspirine, d'A

rimonabant	<p>Très fréquents (>10%)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Infection des voies respiratoires supérieures - Nausées <p>Fréquents (1 - 10%)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Troubles dépressifs, troubles de l'humeur, anxiété, irritabilité, troubles du sommeil - Pertes de mémoire, sensations vertigineuses, hypoesthésie - Bouffées de chaleur - Gastro-entérite, diarrhée, vomissements - Prurit, hyperhydrose - Tendinite, crampes musculaires - Asthénie, fatigue - Chute <p>Peu fréquents (0,1 - 1%)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Attaques de panique, colère, dysphorie, troubles émotionnels - Léthargie - Hoquet - Sueurs nocturnes <p>Rares (0,01 - 0,1%): hallucinations</p>	<p><u>Contre-indications</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Allaitement et grossesse - Insuffisance rénale ou hépatique sévère - Enfants âgés de moins de 18 ans - Maladie psychiatrique grave telle que dépression majeure - Traitement par antidépresseurs <p><u>La prudence est recommandée en cas de</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - insuffisance hépatique modérée - sujets âgés de plus de 75 ans - épilepsie - antécédent d'évènement cardio-vasculaire (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, etc.) datant de moins de 6 mois. 	<p>Augmentation concomitante</p> <p>Diminution p d'administrati</p>
------------	---	---	---

Références

1. Lambert M-L, Kohn L, Vinck I, Cleemput I, Vlayen J, Leys M, et al. Lambert M-L, Kohn L, Vinck I, Cleemput I, Vlayen J, Leys M, et al. Farmacologische en chirurgische behandeling van obesitas. Residentiële zorg voor ernstig obese kinderen in België. Health Technology Assessment (HTA). Brussel: Federaal kenniscentrum voor de gezondheidszorg (KCE); 2006. KCE reports 36A (D/2006/10.273/28)
2. Arterburn DE, DeLaet DE, Schauer DP. Obesity. *BMJ Clinical Evidence* [online] 2007 [cited april]. www.clinicalevidence.com
3. Van Royen P, Bastiaens H, D'Hondt A, Provoost C, Van Der Borght W. Overgewicht en obesitas bij volwassenen in de huisartsenpraktijk. *Huisarts Nu* 2006;35:118-40.
4. Prodigy guidance. Obesity. Februari 2006. www.cks.library.nhs.uk
5. Curioni C, André C. Rimonabant for overweight or obesity. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 4. Art. No.: CD006162.
6. Nordmann AJ, Nordmann A, Briel M, et al. Effects of low-carbohydrate vs low-fat diets on weight loss and cardiovascular risk factors. A meta-analysis of randomised controlled trials. *Arch Intern Med* 2006;166:285-93.
7. Simons-Morton DG, Obarzanek E, Cutler JA. Obesity research – Limitations of methods, measurements, and medications. *JAMA* 2006;295:826-8.
8. Truby H, Baic S, deLooy A, et al. Randomised controlled trial of four commercial weight loss programmes in the UK: initial findings from the BBC "diet trials". *BMJ* 2006 Jun 3;332(7553):1309-14. Epub 2006 May 23.
9. Avenell A, Broom J, Brown TJ, Poobalan A, Aucott L, Stearns SC, et al. Systematic review of the long-term effects and economic consequences of treatments for obesity and implications for health improvement. *Health Technol Assess* 2004;8(21):1-458.
10. Shaw K, O'Rourke P, Del Mar C, Kenardy J. Psychological interventions for overweight or obesity. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 2. Art. No.: CD003818. DOI: 10.1002/14651858.CD003818.pub2.
11. Anonymous. Sibutramine bij obesitas. *Folia Farmacotherapeutica* 2001;28:80-2.
12. Padwal RS, Majumdar SR. Drug treatments for obesity: orlistat, sibutramine and rimonabant. *Lancet* 2007;369:71-7.
13. Mathus-Vliegen, the Balance study group. Long-term maintenance of weight loss with sibutramine in a GP setting following a specialist guided very-low-calory diet: a double-blind, placebo-controlled, parallel group study. *Eur J Clin Nutr* 2005;59: S31-9.
14. Anonymous. Wat heeft 2002 ons gebracht? Nieuwe geneesmiddelen, ontwikkelingen en bijwerkingen. *Geneesmiddelenbulletin* 2003;37:1-8.
15. Anonymous. Sibutramine: sur prescription restreinte. *La Revue Prescrire* 2002;233:743.
16. Anonymous. Sibutramin: den Teufel mit Beelzebub austreiben? *AMB* 2003;36:86.
17. Anonymous. Sibutramine: un bilan Australien. *La Revue Prescrire* 2006; 277:748.
18. Davidson MH, Hauptman J, DiGirolamo M, et al. Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat. A randomized controlled trial. *JAMA* 1999;281:235-42.
19. Padwal R, Li SK, Lau DCW. Long-term pharmacotherapy for obesity and overweight. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 4. Art. No.: CD004094. DOI: 10.1002/14651858.CD004094.pub2.
20. Anonymous. Orlistat. Tout au plus une petite aide aux mesures diététiques. *La Revue Prescrire* 2001;222:740-3.
21. Anonymous. Orlistat: échec de contraception orale. *La Revue Prescrire* 2006;277:748.
22. Anonymous. Rimonabant. Obésité: quelques kilos en moins mais trop d'inconnues. *La Revue Prescrire* 2006;273:405-9.
23. Scheen AJ, Finer N, Hollander P, et al. Efficacy and tolerability of rimonabant in overweight or obese patients with type 2 diabetes: a randomised controlled study. *Lancet* 2006;368:1660-72.
24. Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ, et al. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe-study. *Lancet* 2005;365:1389-97.
25. Christiaens T. Rimonabant: hét nieuwe geneesmiddel tegen obesitas? *Minerva* 2006;5:138-40.
26. Anonymous. Het bestrijden van obesitas wordt dringend. *Folia Farmacotherapeutica* 2005;32:10-2.
27. Anonymous. Pulmonale hypertensie door anorexigenen: ook meer dan 5 jaar na laatste inname. *Folia Farmacotherapeutica* 2006;33:81.
28. Li Z, Maglione M, Tu W, et al. Meta-analysis: pharmacologic treatment of obesity. *Ann Intern Med* 2005;142:532-46.
29. Michiels B. Bariatrische heekunde: tien jaar opvolging. *Minerva* 2005;4:140-2.
30. Mitka M. Surgery useful for morbid obesity, but safety and efficacy questions linger. *JAMA* 2006;296:1575-7.
31. Van Royen P. Sibutramine en leefstijlverandering bij obesitas. *Minerva* 2006;5:141-3.

32. O'Brien PE, Dixon JB, Laurie C, et al. Treatment of mild to moderate obesity with laparoscopic adjustable gastric banding or an intensive medical program. *Ann Intern Med* 2006;144:625-33.
33. Anonymous. Accroissement de l'excès pondéral chez les enfants et les adolescents en Europe. *La Revue Prescrire* 2006;276:709.
34. Anonymous. Excès pondéral chez les adolescents français: un fort déterminisme social. *La Revue Prescrire* 2005;265:709.
35. Wardle J, Brodersen NH, Cole TJ, et al. Development of adiposity in adolescence: five year longitudinal study of an ethnically and socioeconomically diverse sample of young people in Britain. *BMJ* 2006;332:1130-5.
36. Reilly JJ and Wilson D. Childhood obesity. *BMJ* 2006;333:1207-10.
37. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of obesity in children and young people. A national clinical guideline. April 2003.
38. Berkowitz RI, Fujioka K, Daniels SR, et al. Effects of sibutramine treatment in obese adolescents. *Ann Intern Med* 2006;145:81-90.
39. Anonymous. Orlistat: fractures chez des adolescents? *La Revue Prescrire* 2006;270:187.
40. Dansinger M, Tatsioni A, Wong J, et al. Meta-analysis: the effect of dietary counseling for weight loss. *Ann Intern Med* 2007;147:41-50.
41. Svetkey L, Stevens V, Brantley P, et al. Comparison of strategies for sustaining weight loss: the weight loss maintenance randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299:1139-48.
42. Thomas DE, Elliott EJ, Baur L. Low glycaemic index or low glycaemic load diets for overweight and obesity. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 3. Art. No.: CD005105. DOI: 10.1002/14651858.CD005105.pub2
43. Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie. Terugtrekking van de markt van rimonabant (Acomplia®). *Folia Pharmacotherapeutica* 2008;35:94.
44. Jull AB, Ni Mhurchu C, Bennett DA, Dunshea-Mooij CAE, Rodgers A. Chitosan for overweight or obesity. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 3. Art. No.: CD003892. DOI: 10.1002/14651858.CD003892.pub3.
45. Pischon T, Boeing H, Hoffmann K, et al. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. *New Engl J Med* 2008;359:2105-20.
46. Allison DB, Mattes RD. Nutritively sweetened beverage consumption and obesity: the need for solid evidence on a fluid issue. *JAMA* 2009;301:318-20.
47. Bauchner H. Drink water to prevent obesity. *Journal Watch* april 29, 2009. Comment on: Muckelbauer R et al. Promotion and provision of drinking water in schools for overweight prevention: randomized, controlled cluster trial. *Pediatrics* 2009;123:e661.
48. Katan MB. Weight-loss diets for the prevention and treatment of obesity. *New Engl J Med* 2009;360:923-5.
49. Cheskin LJ. Low-carbohydrate and Mediterranean diets led to greater weight loss than a low-fat diet in moderately obese adults. *Evid Based Med* 2008;13:176. Comment on: Shai I, Schwarzfuchs D, Henkin Y, et al. Weight loss with a low-carbohydrate, mediterranean, or low-fat diet. *N Engl J Med* 2008;359:229-41.
50. Kahan S, Cheskin LJ. A list of 10 tips improved weight control in overweight and obese adults. *Evid Based Med* 2008;13:137. Comment on: Lally P, Chipperfield A, Wardle J. Healthy habits: efficacy of simple advice on weight control based on a habit-formation model. *Int J Obes (Lond)* 2008;32:700-7.
51. Sacks FM, Bray GA, Carey VJ. Comparison of weight-loss diets with different compositions of fat, protein, and carbohydrates. *N Engl J Med* 2009;360:859-73.
52. Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie. Recente informatie. *Folia Farmacotherapeutica* 2009;36:51.
53. Orlistat à demi-dose sans ordonnance. Excès de poids: souvent inconfortable et sans "miracle". *La Revue Prescrire* 2009;29:175.
54. Siebenhofer A, Horvath K, Jeitler K, Berghold A, Stich AK, Matyas E, Pignitter N, Siering U. Long-term effects of weight-reducing drugs in hypertensive patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 3. Art. No.: CD007654. DOI: 10.1002/14651858.CD007654.pub2.
55. Oude Luttikhuis H, Baur L, Jansen H, Shrewsbury VA, O'Malley C, Stolk RP, Summerbell CD. Interventions for treating obesity in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 1. Art. No.: CD001872. DOI: 10.1002/14651858.CD001872.pub2.
56. Prospectives Studies Collaboration. Body-mass index and cause-specific mortality in 900.000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* 2009;373:1083-96.
57. Paul-Ebhohimhen, Avenell A. A systematic review of the effectiveness of Group versus individual treatments for adult obesity. *Obesity Facts* 2009;2:17-24.
58. Ministry of Health, Clinical Trials Research Unit. 2009. Clinical Guidelines for Weight Management in New Zealand Adults. Wellington: Ministry of Health, December 2009.
59. Bjørge T, Engeland A, Tverdal A, Smith GD. Body mass index in adolescence in relation to cause-specific mortality: a follow-up of 230,000 Norwegian adolescents. *Am J Epidemiol.* 2008;168:30-7. Epub 2008 May 13.

60. Yancy WS, Westman EC, McDuffie JR, et al. A randomised trial of a low-carbohydrate diet vs orlistat plus a low-fat diet for weight loss. *Arch Int Med* 2010;170:136-45.
61. Tremblay MS, Goldfield GS. Primary care screening and brief counselling for overweight or mildly obese children does not improve BMI, nutrition or physical activity. *Evidence-Based Medicine* 2010;15:23-4. Commentary on: Wake M, Baur LA, Gerner B, et al. Outcomes and costs of primary care surveillance and intervention for overweight or obese children: the LEAP 2 randomised controlled trial. *BMJ* 2009;339:b3308.
62. Hughes AR, Stewart L, Chapple J, et al. Randomized, controlled trial of best-practice individualized behavioral program for treatment of childhood overweight: Scottish childhood overweight treatment trial (SCOTT). *Pediatrics* 2008;121:e539-e546, DOI: 10.1542/peds.2007-1786.
63. Ford AL, Bergh C, Sodersten P, et al. Treatment of childhood obesity by retraining eating behaviour: randomised controlled trial. *BMJ* 2010;340:b5388. DOI:10.1136/bmj.b5388.
64. Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische informatie. Sibutramine (Reductil®) uit de handel genomen. *Folia Pharmacotherapeutica* 2010;37:18.
65. Epstein LH, Roemmich JN, Robinson JL, et al. A randomized trial of the effects of reducing television viewing and computer use on body mass index in young children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008;162:239-45.
66. SIGN. Management of obesity. A national clinical guideline. NHS February 2010.
67. Hession M, Rolland C, Kulkarni U, et al. Systematic review of randomized controlled trials of low-carbohydrate vs. low-fat/low-calorie diets in the management of obesity and its comorbidities. *International Association for the study of obesity. Obesity reviews* 2008;10:36-50.
68. Astrup A, Rössner S, Van Gaal L et al. Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2009; 374: 1606-16.
69. Bauchner H. Use of metformin in obese adolescents. *Journal Watch Pediatrics and Adolescent Medicine* February 24, 2010. Commentary on: Wilson DM et al. Metformin extended release treatment of adolescent obesity: a 48-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial with 48-week follow-up. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2010;164: 116.
70. Wilson DM et al. Metformin extended release treatment of adolescent obesity: a 48-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial with 48-week follow-up. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2010;164: 116-22.