

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE: 2016

THESE 2016 TOU3 2062

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

DELENCLOS Laurie

« PILULES AMAIGRISSANTES » :
QUELS BENEFICES ET QUELS DANGERS POUR LA SANTE DU PATIENT ?
EXEMPLE DE L'ORLISTAT

9 Septembre 2016

Directeur de thèse : M. GAIRIN Jean-Edouard

JURY

Président : GAIRIN Jean-Edouard
1er assesseur : CAMPISTRON Gérard
2ème assesseur : FATIN Laurent

PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au
1^{er} octobre 2015

Professeurs Émérites

M. BASTIDE R	Pharmacie Clinique
M. BERNADOU J	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G	Physiologie
M. CHAVANT L	Mycologie
Mme FOURASTÉ I	Pharmacognosie
M. MOULIS C	Pharmacognosie
M. ROUGE P	Biologie Cellulaire

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. CHATELUT E	Pharmacologie
M. FAVRE G	Biochimie
M. HOUIN G	Pharmacologie
M. PARINI A	Physiologie
M. PASQUIER C (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A	Pharmacologie
Mme SALLERIN B	Pharmacie Clinique
M. SIÉ P	Hématologie
M. VALENTIN A	Parasitologie

Universitaires

Mme BARRE A	Biologie
Mme BAZIARD G	Chimie pharmaceutique
Mme BENDERBOUS S	Mathématiques – Biostat.
M. BENOIST H	Immunologie
Mme BERNARDES-GÉNISSON V	Chimie thérapeutique
Mme COUDERC B	Biochimie
M. CUSSAC D (Vice-Doyen)	Physiologie
Mme DOISNEAU-SIXOU S	Biochimie
M. FABRE N	Pharmacognosie
M. GAIRIN J-E	Pharmacologie
Mme MULLER-STAU MONT C	Toxicologie - Sémiologie
Mme NEPVEU F	Chimie analytique
M. SALLES B	Toxicologie
M. SÉGUI B	Biologie Cellulaire
M. SOUCHARD J-P	Chimie analytique
Mme TABOULET F	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P	Chimie Thérapeutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. CESTAC P	Pharmacie Clinique
Mme GANDIA-MAILLY P (*)	Pharmacologie
Mme JUILLARD-CONDAT B	Droit Pharmaceutique
M. PUISSET F	Pharmacie Clinique
Mme SÉRONIE-VIVIEN S	Biochimie
Mme THOMAS F	Pharmacologie

Universitaires

Mme ARÉLLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H	Parasitologie
M. BERGÉ M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C	Biophysique
M. BOUJILA J (*)	Chimie analytique
Mme BOUTET E	Toxicologie - Sémiologie
M. BROUILLET F	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C	Physiologie
Mme CAZALBOU S (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S	Bactériologie - Virologie
Mme COSTE A (*)	Parasitologie
M. DELCOURT N	Biochimie
Mme DERAÈVE C	Chimie Thérapeutique
Mme ÉCHINARD-DOUIN V	Physiologie
Mme EL GARAH F	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A	Toxicologie
Mme GIROD-FULLANA S (*)	Pharmacie Galénique
Mme HALOVA-LAJOIE B	Chimie Pharmaceutique
Mme JOUANJUS E	Pharmacologie
Mme LAJOIE-MAZENC I	Biochimie
Mme LEFEVRE L	Physiologie
Mme LE LAMER A-C	Pharmacognosie
M. LEMARIE A	Biochimie
M. MARTI G	Pharmacognosie
Mme MIREY G (*)	Toxicologie
Mme MONTFERRAN S	Biochimie
M. OLICHON A	Biochimie
M. PERE D	Pharmacognosie
Mme PORTHE G	Immunologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K (*)	Chimie Analytique
M. SAINTE-MARIE Y	Physiologie
M. STIGLIANI J-L	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D	Hématologie
Mme TOURRETTE A	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELANDT M	Pharmacognosie
Mme WHITE-KONING M	Mathématiques

(*) titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires

Mme COOL C	Physiologie
Mme FONTAN C	Biophysique
Mme KELLER L	Biochimie
Mme PALUDETTO M.N (**)	Chimie thérapeutique
M. PÉRES M.	Immunologie
Mme ROUCH L	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique

(**) Nomination au 1^{er} novembre 2015

Serment de Galien

Je jure, en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes Condisciples.

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury :

A **M. Jean-Edouard GAIRIN**, directeur de thèse et président du jury, je vous remercie d'avoir pris le temps de me guider, de me conseiller et de m'encourager tout au long de la réalisation de ce travail. Vous me faites l'honneur de présider cette thèse et je vous en remercie. Veuillez trouver ici l'expression de mon respect et de ma plus sincère reconnaissance.

A **M. Gérard Campistron**, vous me faites l'honneur de participer à ce jury de thèse, veuillez trouver ici l'expression de mon plus grand respect.

A **M. Laurent FATIN**, je suis honorée de te compter parmi les membres de ce jury de thèse. Je te remercie pour le soutien, les conseils et les connaissances que tu m'as apportés durant mon stage de fin d'études puis pendant ma mission en AQ Produits. L'apprentissage à tes côtés a été pour moi très instructif. Soit assuré de mes remerciements les plus sincères.

A l'équipe AQ Produits d'UPSA,

Vous m'avez fait l'honneur de me suivre au cours de mon stage de fin d'études puis lors de ma toute première expérience professionnelle. C'est grâce à vous tous que j'ai tout appris en AQ Produits et je vous en suis entièrement reconnaissante.

A **Marion** et **Yann**, merci pour votre disponibilité et votre soutien au cours de mon stage au sein de votre équipe, expérience révélatrice pour mon avenir professionnel.

A **Julia**, merci pour ton aide, ta patience et ta gentillesse. Tu as su te rendre disponible pour répondre à mes interrogations et ceci tout au long de cette année passée chez UPSA. Je suis très heureuse de t'avoir eu comme collègue. Je te souhaite une bonne continuation dans ta carrière professionnelle.

A **Delphine**, je te remercie pour ton dévouement auprès de l'équipe AQ Produits. Malgré nos petits désaccords parfois, cela a été pour moi un honneur de travailler avec toi ; merci pour les nombreux conseils que tu m'as apportés, qui seront, sans aucun doute, précieux pour mon avenir professionnel. Bonne continuation.

Aux **TAQ**, merci à tous pour votre disponibilité, votre soutien et votre amabilité. Cela a été pour moi un réel plaisir de travailler avec vous.

A l'équipe de la Division de Pharmacologie Clinique du CHUV,

Merci à tous de m'avoir accueilli au sein de votre équipe pendant ces trois mois de stage.

Je remercie le Docteur Françoise Livio Ndiaye pour m'avoir supervisé dans la rédaction d'un article traitant de l'orlistat, travail à l'origine du choix de mon sujet de thèse.

A ma famille

Vous tous qui êtes venus en ce jour et pour tous ceux qui n'ont pas pu se déplacer. Je tiens fort à vous.

A **Papa et Maman**, je vous dédie cette thèse en remerciement de tout ce que vous avez fait et de ce que vous faites aujourd'hui pour moi. Je vous remercie pour votre soutien durant toutes ces années, dans les bons moments comme dans les plus difficiles. Vous avez toujours cru en moi, quels que soient les choix que j'ai pu faire, et je vous en suis éternellement reconnaissante. Je vous remercie de m'avoir permis d'en arriver jusque-là.

A ma sœur **Emilie**, malgré nos petites disputes, tu restes pour moi un modèle de réussite. Je te remercie pour ton soutien et ta présence.

A **Axel**, mon adorable neveu, merci pour tous ces moments de joie passés avec toi.

A **Papy et Mamy Michelle**, vous avez suivi avec grand intérêt toutes mes années d'études et je vous en suis reconnaissante. Merci pour vos attentions et votre soutien.

A mes tantes, oncles, cousins, cousines, que je vois bien trop peu souvent. Et à **Olivier**... toutes mes pensées sont pour toi.

A mes amis de la fac,

Merci à tous pour ces six années d'études passées ensemble, que ce soit en cours dans l'amphi, lors des révisions à la BU ou encore lors des soirées Pharma. Je vous remercie pour votre présence, votre aide et votre écoute durant toutes ces années. Ces études n'auraient pas été les mêmes sans vous.

A ma bibi de toujours, **Cyrielle**, merci pour cette belle amitié qui a débuté en cette difficile première année. Je te remercie pour ton soutien moral lors du concours, pour nos rigolades en TP mais aussi pour nos nombreuses soirées poker et virées shopping en centre-ville.

A **Laure**, merci pour tous ces fous rires et bons moments. Te voilà maintenant partie en Ardèche pour devenir une brillante pharmacienne. Merci pour toutes ces heures passées à discuter et à refaire le monde au téléphone. J'espère vite te revoir !

A **Karen**, ma copine de voyage, merci pour tous ces bons moments passés ensemble : découverte des fonds marins de Majorque et des spécialités culinaires de Lisbonne, concerts, festivals, etc ...et tant à venir !

A **Yoan, Maïlys, Laurie, Claire, Marina, Morgane, Inès, Mayé, Carole, Mélanie, Cécile**, je suis heureuse de vous avoir rencontré et d'avoir partagé avec vous des moments de joie et de délire. J'espère garder contact avec chacun d'entre vous malgré les kilomètres qui nous séparent.

A mes copines de M2Pro **Sara, Claire, Cécile, Magali** et **Camille**, je suis reconnaissante d'avoir passé cette dernière année à la fac en votre compagnie.

Et enfin, à tous ceux que j'ai oubliés et qui ont fait un bout de chemin avec moi, je vous remercie.

TABLE DES MATIERES

Liste des Figures	13
Liste des Tableaux	14
Table des Abréviations	16
INTRODUCTION	18
I. L'OBESITE : UN FLEAU MONDIAL	20
1. Généralités : obésité et surpoids	20
A. Définition	20
B. Diagnostic du surpoids et de l'obésité	21
a. Chez l'adulte	21
i. L'indice de Masse Corporelle	21
ii. Mesure du tour de taille	22
b. Chez l'enfant	23
i. Les courbes de corpulence	23
ii. Mesure du périmètre abdominal	25
c. Evolution de l'obésité	25
2. Etiologies	26
A. Facteurs comportementaux et environnementaux	27
a. Sédentarité et inactivité physique	27
b. Alimentation	28
c. Consommation d'alcool	29
d. Manque de sommeil	29
e. Arrêt du tabac	30
f. Facteurs psychologiques	30
g. Entourage familial	30
h. Facteurs professionnels	31
B. Obésités secondaires	31
a. Obésités iatrogéniques	31
b. Obésités génétiques	32
c. Obésités d'origine endocrinienne	32
d. Obésités d'origine hypothalamique	33
3. Complications et comorbidités	33

4.	Les chiffres de l'obésité et du surpoids.....	34
A.	Une épidémie mondiale.....	34
B.	Le modèle américain.....	35
C.	Quand l'Hexagone s'arrondit.....	35
5.	L'obésité : maladie sociale	38
A.	Obésité et situation socioéconomique.....	38
B.	La société : victime ou coupable ?	41
C.	Aspects économiques	43
II. LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DU SURPOIDS ET DE L'OBESITE		44
1.	Règles hygiéno-diététiques	45
A.	Alimentation équilibrée	45
a.	Les recommandations nutritionnelles générales	45
b.	La gestion des achats	46
c.	Conseils sur la préparation des repas.....	47
d.	Maintenir convivialité et plaisir de manger	47
e.	Remarque : le danger des régimes amincissants	48
B.	Activité physique	49
2.	Traitement des comorbidités	50
3.	Approche cognitivo-comportementale	51
A.	Approche comportementale	51
B.	Restructuration cognitive.....	52
4.	Prise en charge médicamenteuse de l'excès pondéral	53
A.	Cibles thérapeutiques.....	53
a.	Régulation de la prise alimentaire.....	53
i.	Régulation à court terme de la prise alimentaire	54
ii.	Régulation à long terme de la prise alimentaire	55
iii.	Monoamines endogènes et régulation de la prise alimentaire.....	56
b.	Mécanisme de digestion des lipides	56
i.	Emulsification des graisses et solubilisation micellaire.....	57
ii.	Hydrolyse des lipides.....	57
iii.	Absorption des micelles.....	59
B.	Les médicaments anti-obésité.....	59
a.	Médicaments à action centrale, retirés du marché.....	60

i.	Les anorexigènes	60
ii.	Sibutramine (Sibutral®)	61
iii.	Rimonabant (Acomplia®)	62
b.	Xenical® : le seul médicament disponible dans le traitement de l'obésité en France	62
i.	Classe thérapeutique et mécanisme d'action	63
ii.	Indication	64
iii.	Mode d'administration	64
iv.	Contre-indications	64
5.	La chirurgie bariatrique comme dernier recours	65
III.	L'ORLISTAT : FAUX ESPOIRS ET VRAIS DANGERS ?	67
1.	Une efficacité modeste	67
A.	Perte pondérale et prévention du regain de poids	67
B.	Facteurs de risques cardiovasculaires	71
a.	Lipidémie	71
b.	Pression artérielle	72
c.	Glycémie	74
2.	Des dangers pour la santé du patient	76
A.	Effets indésirables	76
a.	Effets gastro-intestinaux	76
b.	Effets sur l'absorption des vitamines liposolubles	77
c.	Effets rénaux	78
d.	Effets hépatiques	80
e.	Effets pancréatiques	81
f.	Effets cutanés	82
g.	Effets psychiatriques	83
B.	Interactions médicamenteuses	83
a.	Ciclosporine	83
b.	Warfarine	85
c.	Amiodarone	85
d.	Lévothyroxine	87
e.	Antiépileptiques	87
f.	Antirétroviraux du VIH	88

g. Contraceptifs oraux.....	89
CONCLUSION.....	91
ANNEXES	103
Annexe I : Courbes de corpulences des filles, présentes dans le carnet de santé.....	103
Annexe II : Courbes de corpulences des garçons, présentes dans le carnet de santé.....	104
Annexe III : Courbes de corpulences du PNNS, applicables aux filles	105
Annexe IV : Courbes de corpulences du PNNS, applicables aux garçons	106
Annexe V : Parcours du patient candidat à la chirurgie bariatrique	107

Liste des Figures

Figure 1 : Obésité androïde	20
Figure 2 : Obésité gynoïde	21
Figure 3 : Mesure du tour de taille chez l'adulte	23
Figure 4 : Evolution de l'obésité.....	25
Figure 5 : Balance énergétique.....	26
Figure 6 : Corrélation entre IMC et risque relatif de développer un diabète de type 2, une hypertension artérielle, une maladie coronarienne et une lithiase biliaire.....	33
Figure 7 : Prévalences de l'obésité et du surpoids en France de 1997 à 2012	36
Figure 8 : Répartition de la population masculine et féminine par niveau d'IMC depuis 1997.....	37
Figure 9 : Prévalence de l'obésité par région depuis 1997	37
Figure 10 : Prévalences de l'obésité en France et aux Etats-Unis.....	38
Figure 11 : Répartition de la population adulte obèse par catégorie socio-professionnelle de 1997 à 2012.....	39
Figure 12 : Répartition de la population adulte obèse par niveau d'instruction de 1997 à 2012.....	40
Figure 13 : Répartition de la population adulte obèse par niveau de revenus mensuels du foyer de 1997 à 2012	40
Figure 14 : Cercle vicieux de la stigmatisation de l'obésité.....	42
Figure 15 : Etiquetage nutritionnel d'une purée déshydratée reconstituée	47
Figure 16 : Exemple de carnet alimentaire	51
Figure 17 : Les noyaux hypothalamiques	53
Figure 18 : Action de la cholestérol estérase.....	58
Figure 19 : Action de la phospholipase A2	58
Figure 20 : Schéma de la lipase	59
Figure 21 : Structure chimique de l'orlistat.....	63
Figure 22 : Action de l'orlistat sur la lipase	64
Figure 23 : Evolution des différentes techniques de chirurgie bariatrique en France de 2006 à 2011.....	66
Figure 24 : Perte de poids obtenus pendant les 4 ans sous orlistat ou placebo associé à une modification du mode de vie	68
Figure 25 : Modification du poids dans les groupes sous orlistat et sous placebo au cours des deux années d'étude.....	69
Figure 26 : Modification du poids dans les groupes sous placebo et sous Xenical® au cours de l'étude	70
Figure 27 : Pourcentage de regain de poids dans les quatre groupes de l'étude au bout d'un an.....	70
Figure 28 : Pourcentage de regain de poids selon les groupes de sujets	71
Figure 29 : Modification de la pression artérielle diastolique dans les groupes sous orlistat (noir) et sous placebo (blanc).....	72

Figure 30 : Modification de la pression artérielle systolique dans les groupes sous orlistat (noir) et sous placebo (blanc).....	73
Figure 31 : Analyse catégorique de la réduction de la pression artérielle diastolique dans les groupes sous orlistat et sous placebo	73
Figure 32 : Analyse catégorique de la réduction de la pression artérielle systolique dans les groupes sous orlistat et sous placebo	74
Figure 33 : Modification du taux d'hémoglobine glyquée dans les groupes sous orlistat (noir) et sous placebo (blanc).....	75
Figure 34 : Modification de la glycémie à jeun dans les groupes sous orlistat (noir) et sous placebo (blanc)	75
Figure 35 : Modification de la glycémie dans les groupes sous orlistat et sous placebo	76
Figure 36 : Evolution des concentrations en oxalate urinaire	78
Figure 37 : Evolution des concentrations en créatinine sériques.....	79
Figure 38 : Evolution du débit de filtration glomérulaire.....	80
Figure 39 : Evolution de la concentration sanguine en ciclosporine (cas 1)	84
Figure 40 : Evolution des concentrations sanguines en ciclosporine (cas 2).....	84
Figure 41 : Effet de l'orlistat sur les paramètres pharmacocinétiques de l'amiodarone	86
Figure 42 : Evolution des concentrations sériques en amiodarone et en desethylamiodarone dans les groupes sous orlistat (blanc) et sous placebo (noir) .	86
Figure 43 : Effet de l'orlistat sur l'efficacité de l'Atripla®	88
Figure 44 : Evolution des ventes de Xenical® en France depuis 1998	90

Liste des Tableaux

Tableau 1 : Interprétation de l'IMC.....	22
Tableau 2 : Risques de diabète de type 2 et de maladies cardiovasculaires associés au surpoids et à l'obésité en fonction de l'IMC et du tour de taille	23
Tableau 3 : Termes et seuils utilisés pour définir le surpoids et l'obésité selon les références françaises et selon l'IOTF et les courbes de corpulence du PNNS.....	24
Tableau 4 : Termes et seuils recommandés en pratique clinique pour définir le surpoids et l'obésité selon les références des courbes de corpulence du PNNS 2010 adaptés à la pratique clinique	25
Tableau 5 : Médicaments favorisant la prise de poids.....	31
Tableau 6 : Principales complications et comorbidités de l'obésité	34
Tableau 7 : Evolution des prévalences de l'obésité et du surpoids.....	36
Tableau 8 : Objectifs et interventions proposés en fonction de l'IMC, du tour de taille et des comorbidités associées.....	44
Tableau 9 : Risques sanitaires liés aux pratiques alimentaires d'amaigrissement ...	48
Tableau 10 : Exemples d'activités physiques selon leur intensité	49
Tableau 11 : Exemples de distorsions cognitives	52

Tableau 12 : Les médiateurs de la régulation de la prise alimentaire	56
Tableau 13 : Années d'obtention et de retrait des AMM des anorexigènes amphétaminiques	60
Tableau 14 : Années d'obtention et de retrait des AMM des anorexigènes sérotoninergiques	61
Tableau 15 : Les différentes techniques de chirurgie bariatrique	65
Tableau 16 : Perte de poids obtenue par rapport au poids initial au bout d'un an dans les groupes sous orlistat 120 mg et placebo.....	68
Tableau 17: Diminutions des concentrations plasmatiques en vitamines liposolubles obtenues dans les groupes sous orlistat et sous placebo	77
Tableau 18 : Effet de l'orlistat sur la fonction hépatique de la patiente	81

Table des Abréviations

AFSSA : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments

AgRP : Agouti Related Peptides

ALAT : Alanine Aminotransferase

Alfa – MSH : Alfa-Melanocyte Stimulating Hormone

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSES : Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail

ASAT : Aspartate Aminotransferase

AUC : Aire Sous la Courbe

CART : Cocaine and Amphetamine-Regulated Transcript

CCK : Cholécystokinine

CHMP : Committee for Medicinal Products for Human Use

CNAM : Conservatoire National des Arts et Métiers

Cmax : Concentration maximale observée

EMA : European Medicine Agency

Etude INCA 2 : Etude Individuelle Nationale des Consommations Alimentaires 2

FDA : Food and Drug Administration

GGT : Gamma-glutamyltranspeptidase

GLP-1 : Glucagon-like peptide-1

HAS : Haute Autorité de Santé

HbA1c : Hémoglobine glyquée

HDL : High Density Lipoprotein

IMC : Indice de masse corporelle

INR : International Normalized Ratio

IOTF : International Obesity Task Force

LDL : Low Density Lipoprotein

MHRA : Medicine and Healthcare products Regulatory Agency

NPY : Neuropeptide Y

OCDE : Organisation de Coopération et de Développement Economiques

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PNNS : Plan National Nutrition Santé

POMC : Pro-opiomélanocortine

t_{\max} : temps nécessaire pour atteindre la C_{\max}

$t_{1/2}$: demi-vie d'élimination

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

INTRODUCTION

Problème de santé publique d'abord représenté par les Etats-Unis, la référence en termes de surcharge pondérale, l'obésité et le surpoids se sont « démocratisés » et constituent désormais un véritable fléau auquel se trouve confrontée notre société. Ce phénomène est d'autant plus inquiétant qu'il sévit dès le plus jeune âge avec une prévalence de l'obésité infantile qui s'accroît à un rythme alarmant.

Les origines de l'obésité et du surpoids sont multifactorielles ; leur traitement nécessite donc une démarche thérapeutique globale alliant des approches hygiéno-diététique, cognitivo-comportementale, médicamenteuse et chirurgicale.

En contradiction avec l'incitation à la consommation qu'elle suscite notamment au travers des messages publicitaires, notre société érige la minceur, voire la maigreur, comme modèle de beauté de telle sorte que la norme sociale se dissocie de plus en plus de la norme médicale. Les personnes en surpoids ou obèses, perçues comme étant anormales, sont souvent victimes de stigmatisation ce qui peut avoir de fortes répercussions sur leur vie professionnelle, sociale et familiale.

Face à cette quête croissante de la minceur, des méthodes amaigrissantes « miracles », promettant une efficacité rapide et un effet durable à moindre effort, se multiplient.

Pendant les années 1990, l'arsenal thérapeutique de l'obésité et du surpoids s'est fortement réduit en raison de la survenue d'effets indésirables graves et d'une balance bénéfice/risque défavorable.

La seule spécialité de nos jours disponible dans le traitement de l'excès pondéral est le Xenical[®], soumis à prescription médicale et réservé à l'adulte.

Mais, quelle est la place de ce traitement dans la prise en charge de l'obésité et du surpoids ? Quels sont les bénéfices escomptés du Xenical[®] ? Et quels dangers lui sont associés ?

Dans un premier temps, nous rappellerons les définitions du surpoids et de l'obésité, leur diagnostic, leurs étiologies et les comorbidités qui leur sont associées. Les chiffres de l'obésité et du surpoids au niveau mondial puis national vous seront également présentés.

Puis, nous décrirons, dans la deuxième partie de ce document, les stratégies thérapeutiques indiquées dans le traitement du surpoids et de l'obésité.

Pour terminer, nous étudierons les bénéfices et les risques du Xenical[®] sur la santé du patient. Nous évaluerons d'abord le niveau d'efficacité d'un tel traitement, puis nous dresserons un état des lieux des effets indésirables de l'orlistat et des interactions médicamenteuses dont il fait l'objet.

I. L'OBESITE : UN FLEAU MONDIAL

1. Généralités : obésité et surpoids

A. Définition

D'après l'Organisation Mondiale de la Santé, l'obésité et le surpoids correspondent à une accumulation anormale ou excessive de masse grasse corporelle pouvant nuire à la santé. (1) Depuis 1997, l'obésité est considérée comme une maladie par l'OMS ; en effet, elle remet en cause le bien-être physique, psychologique et social de l'individu.

Trois types d'obésité sont définis selon la répartition corporelle du tissu adipeux :

- L'obésité androïde ou abdominale :

Obésité typiquement masculine, elle se distingue par une accumulation de la masse graisseuse au niveau du tronc et de l'abdomen. Des cuisses fines associées à l'aspect prédominant de l'abdomen confèrent au sujet une forme de pomme (*cf. Figure 1*). Cette obésité est la plus critique puisqu'elle présente davantage de complications cardiovasculaires et métaboliques.

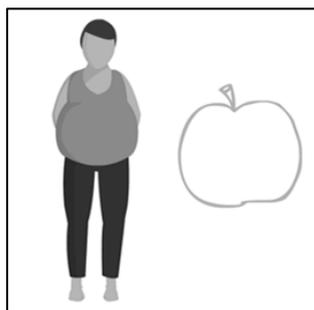


Figure 1 : Obésité androïde (2)

- L'obésité gynoïde ou fémorale :

Retrouvée principalement chez la femme, l'obésité gynoïde se caractérise par une distribution de la graisse au niveau de la partie basse du corps (hanches, fesses et cuisses). De ce fait, le sujet va avoir une morphologie dite en forme de poire (*cf. Figure 2*).

Elle peut être à l'origine de complications veineuses ou mécaniques (douleurs articulaires). (3)

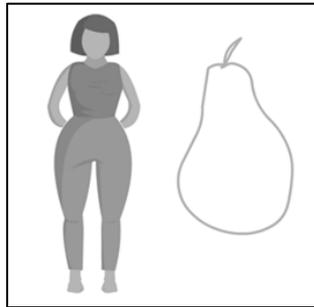


Figure 2 : Obésité gynoïde (2)

- Obésité mixte :

Constatée majoritairement chez les patients dont l'obésité est massive, elle combine à la fois l'obésité gynoïde et l'obésité androïde ; la répartition de la graisse corporelle est uniforme. (4)

B. Diagnostic du surpoids et de l'obésité

a. Chez l'adulte

i. L'indice de Masse Corporelle

Le diagnostic du surpoids et de l'obésité repose, quel que soit l'âge ou le sexe, sur le calcul de l'indice de masse corporelle (IMC).

Cet indicateur, défini par l'OMS, prend en compte deux variables : le poids et la taille du patient :

$$\text{IMC} = \text{poids (kg)} / \text{taille}^2 (\text{m}^2)$$

L'IMC constitue un outil de mesure simple couramment utilisé par les médecins dans le diagnostic d'un déficit pondéral, d'un surpoids ou d'une obésité chez l'adulte.

On parle de surpoids lorsque l'IMC est supérieur ou égal à 25 et d'obésité lorsqu'il est supérieur ou égal à 30 (cf. *Tableau 1*).

Par exemple, une personne mesurant 1m75 et pesant 70 kg a un IMC de 22,8 kg/m² et donc un poids considéré comme normal.

Le calcul de l'IMC permet également d'identifier le grade d'obésité dont le patient est atteint et donc d'estimer le risque de comorbidités (cf. *Tableau 1*).

	IMC (kg/m²)	Classe de l'obésité
Insuffisance pondérale	< 18,5	/
Poids normal	18,5 – 24,9	/
Surpoids	25,0 – 29,9	/
Obésité	30,0 – 34,9	I Obésité modérée
	35,0 – 39,9	II Obésité sévère
	≥ 40	III Obésité morbide

Tableau 1 : Interprétation de l'IMC (5)

Cependant, il existe une limite quant à l'emploi de l'IMC ; celui-ci ne permet pas de différencier le poids associé à l'embonpoint de celui lié à la masse musculaire. Un même IMC ne correspond donc pas forcément au même degré d'adiposité selon les populations. Par exemple, les athlètes, de par leur masse musculaire développée, ont souvent un IMC supérieur à 25 kg/m² malgré leur bonne condition physique. Il est donc nécessaire que l'interprétation de l'IMC soit faite avec grande précaution. (6)

ii. **Mesure du tour de taille**

La mesure du tour de taille constitue l'indice anthropométrique le plus simple pour estimer le risque de comorbidités, lié à un excès de graisse abdominale, chez le patient obèse ou en surpoids. (7)

La mesure du tour de taille s'effectue de la façon suivante : à mi-distance entre le bord inférieur de la dernière côte palpable et le sommet de la crête iliaque, à l'aide d'un mètre ruban placé à l'horizontale, à la fin d'une expiration normale. Le patient ne doit pas porter de vêtements afin de ne pas erroner la mesure (cf. *Figure 3*). (8)

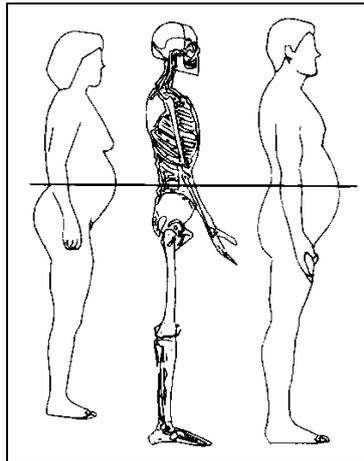


Figure 3 : Mesure du tour de taille chez l'adulte (3)

En associant la mesure du tour de taille au calcul de l'IMC, le risque de comorbidités métaboliques et cardiovasculaires liées à un surpoids ou à une obésité est évalué de la façon suivante :

IMC	Tour de taille		
	Hommes < 94 cm Femmes < 80 cm	Hommes 94 - 102 cm Femmes 80 - 88 cm	Hommes > 102 cm Femmes > 88 cm
25,0 – 29,9 (surpoids)	Pas d'augmentation des risques	Risque augmenté	Risque élevé
≥ 30 (obésité)	Risque augmenté	Risque élevé	Risque très élevé

Tableau 2 : Risques de diabète de type 2 et de maladies cardiovasculaires associés au surpoids et à l'obésité en fonction de l'IMC et du tour de taille (6)

b. Chez l'enfant

i. Les courbes de corpulence

L'adiposité varie de manière physiologique au cours de la croissance de l'enfant ; par conséquent, il n'est pas possible de se baser sur une seule valeur de référence de l'IMC. La corpulence croît au cours de la première année de vie puis elle va diminuer à partir de l'âge d'un an. A six ans, le poids va de nouveau augmenter et ceci jusqu'à la fin de la croissance ; ce phénomène se nomme le rebond d'adiposité. Un rebond d'adiposité précoce, c'est-à-dire survenant avant cinq ou six ans, augmente le risque

de développer une obésité. Il convient donc de mesurer régulièrement la taille et le poids des enfants afin d'établir un suivi de l'évolution de l'IMC.

Des courbes des IMC de référence en fonction de l'âge et du sexe de l'enfant permettent de prédire une éventuelle obésité chez l'enfant. Les références les plus utilisées en France sont les courbes de corpulence françaises ainsi que les seuils internationaux de surpoids et d'obésité.

Les courbes de corpulence françaises, incluses dans le carnet de santé des enfants depuis 1995, se présentent sous forme de percentiles définissant différentes zones (cf. *Tableau 3*). Cependant, aucun seuil n'a été défini dans ces références françaises afin de distinguer l'obésité du surpoids (cf. *Annexes I et II*). (9)

En 2000, l'IOTF a élaboré des courbes de corpulence définissant des seuils de surpoids et d'obésité pour les enfants de deux à dix-huit ans (cf. *Tableau 3*). (10)

Seuils	Interprétations
Selon les références françaises	
IMC < 3 ^{ème} percentile 3 ^{ème} ≤ IMC < 97 ^{ème} percentile IMC ≥ 97 ^{ème} percentile	Insuffisance pondérale Corpulence normale Surpoids
Selon l'International Obesity Task Force (IOTF)	
IMC ≥ IOTF-25 IOTF-25 < IMC < IOTF-30 IMC ≥ IOTF-30	Surpoids (obésité incluse) Surpoids (obésité exclue) Obésité

Tableau 3 : Termes et seuils utilisés pour définir le surpoids et l'obésité selon les références françaises et selon l'IOTF et les courbes de corpulence du PNNS (9) (10)

Le ministère de la santé a diffusé, dans le cadre du Plan National Nutrition Santé 2010, des nouvelles courbes de corpulence intégrant les références françaises et internationales (cf. *Annexes III et IV*).

Cette version actualisée des courbes de corpulence permet de repérer et d'assurer plus aisément un suivi des enfants en surpoids, obèses ou à risque de le devenir (cf. *Tableau 4*). (11)

Seuils	Interprétation
IMC < 3 ^{ème} percentile 3 ^{ème} ≤ IMC < 97 ^{ème} percentile IMC ≥ 97 ^{ème} percentile IMC ≥ seuil IOTF-30	Insuffisance pondérale Corpulence normale Surpoids (incluant l'obésité) Obésité

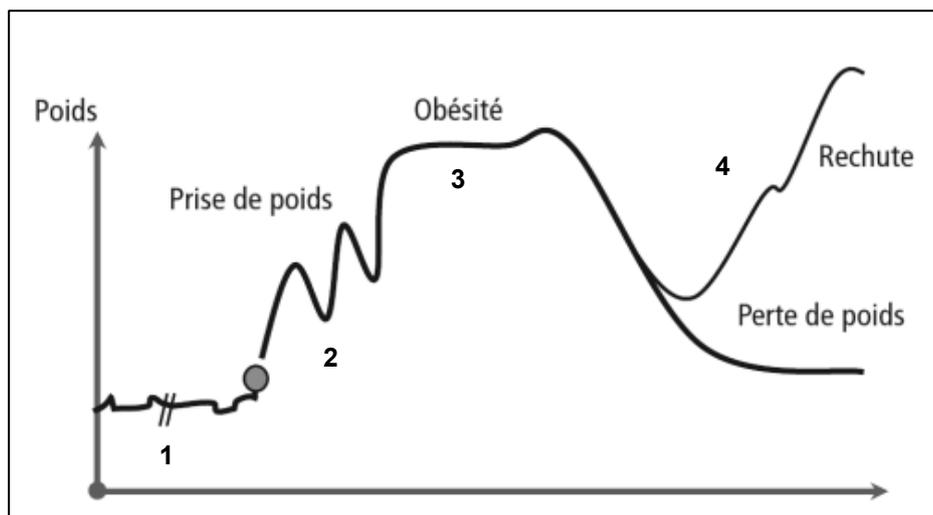
Tableau 4 : Termes et seuils recommandés en pratique clinique pour définir le surpoids et l'obésité selon les références des courbes de corpulence du PNNS 2010 adaptés à la pratique clinique (12)

ii. Mesure du périmètre abdominal

La mesure du périmètre abdominal (ou tour de taille) est également réalisée chez l'enfant. Il représente, tout comme chez l'adulte, une estimation du risque de comorbidités cardiovasculaires et métaboliques. Un rapport tour de taille sur la taille supérieur à 0,5 permet de déceler un excès de graisse au niveau abdominal.(6)(13)(14)

c. Evolution de l'obésité

L'obésité est une maladie chronique évoluant selon quatre phases bien distinctes (cf. Figure 4).



1 : phase préclinique ; 2 : phase clinique de constitution ; 3 : phase de plateau pondéral ; 4 : phase de récidive
 Figure 4 : Evolution de l'obésité (15)

La première phase, dite préclinique, s'étend de la période intra-utérine jusqu'à l'apparition de la première dérive pondérale. Aucun signe clinique spécifique de l'obésité n'est alors présent.

La phase clinique de constitution est marquée par une augmentation du poids aboutissant à un surpoids, sans conséquence pathologique. Une succession de prises et de pertes de poids est parfois mise en évidence au cours de cette deuxième phase, pouvant progressivement s'aggraver et aboutir à une obésité constituée.

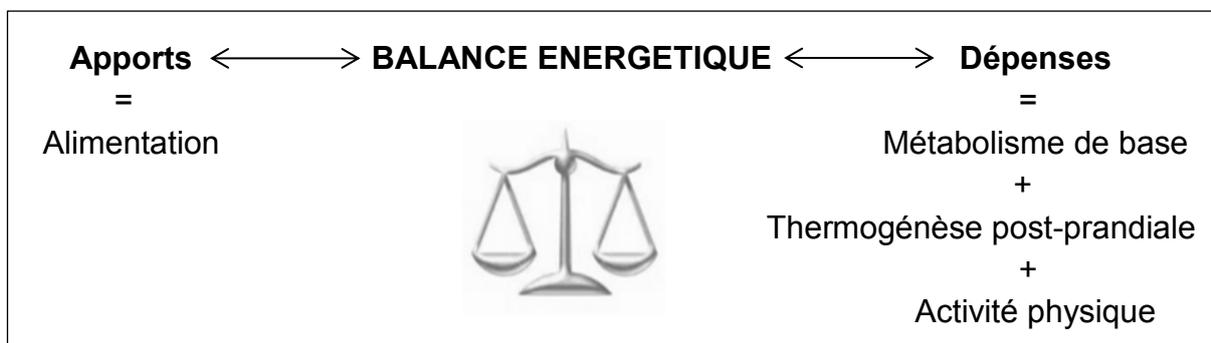
La phase de plateau pondéral, correspondant à une stabilisation du poids, s'explique par une compensation des apports énergétiques par les dépenses.

Les tentatives de perte de poids mises en œuvre par l'individu, sous suivi médical ou non et quelle que soit la méthode adoptée, ne vont permettre, la plupart du temps, qu'une réduction pondérale transitoire souvent suivie d'une phase de récurrence voire même d'une aggravation de l'obésité.

La maladie s'installe alors dans la durée et le retour à un poids normal est difficilement atteignable. (15) (16)

2. Etiologies

L'organisme est soumis à un concept fondamental : la balance énergétique, c'est-à-dire que tout gain de poids est corrélé à une augmentation de l'apport calorique et/ou à une diminution de la dépense énergétique (cf. *Figure 5*). Ainsi, une stabilisation pondérale laisse supposer une égalité entre apports alimentaires et dépenses d'énergie.



Source personnelle
Figure 5 : Balance énergétique

Notre consommation d'énergie répond à trois besoins principaux :

- Le métabolisme de base : il est mesuré après douze à quatorze heures de sommeil, à jeun, au repos, allongé, sans mouvement et en état de neutralité thermique. Il correspond à la dépense minimale d'énergie nécessaire à l'entretien de la vie (respiration, fonctions gastro-intestinales et rénales, circulation sanguine) soit une situation dans laquelle l'alimentation et l'activité physique ont un effet minime sur le métabolisme. Le métabolisme de base représente près de 70% de la dépense énergétique totale.

- La thermogénèse post-prandiale : elle correspond à la dépense énergétique liée au coût de l'absorption, du stockage et du transport des nutriments. Elle représente environ 10% de l'énergie ingérée lors d'un repas mixte standard.

- L'activité physique : elle comprend les activités de la vie quotidienne ainsi que les exercices sportifs. La dépense énergétique liée à l'activité physique est très variable d'un individu à l'autre et constitue 15 à 30% de la dépense énergétique totale.

L'obésité et le surpoids sont la conséquence d'un déséquilibre à long terme de l'homéostasie énergétique qui devient positive provoquant une accumulation de tissu adipeux par hypertrophie et/ou par hyperplasie des adipocytes.

Deux cas de figures peuvent expliquer ce phénomène de déséquilibre énergétique :

- l'augmentation des apports énergétiques non compensée par les dépenses énergétiques,
- la réduction des dépenses énergétiques sans modification des apports énergétiques.

Ce déséquilibre énergétique résulte de l'interaction de divers facteurs (comportementaux, environnementaux, génétiques, etc). (17) (18) (19)

A. Facteurs comportementaux et environnementaux

a. Sédentarité et inactivité physique

La sédentarité est « un état dans lequel les mouvements sont réduits au minimum et la dépense énergétique est à peu près égale au métabolisme énergétique au repos ». Elle correspond donc à une activité physique faible ou encore à des occupations nécessitant une position assise prolongée. Le développement des

moyens de transport, de la communication et l'industrialisation ont encouragé l'être humain à évoluer dans un environnement propice à l'économie d'énergie. L'aménagement citadin et l'urbanisation ont favorisé la diminution du temps de trajet quotidien effectué à pied au profit de l'utilisation de divers moyens de transports : véhicules personnels, transports en commun, utilisation d'ascenseurs et d'escalators, etc. Avec le développement des technologies, les personnes consacrent de plus en plus de leur temps libre à exercer des activités sédentaires (télévision, jeux vidéo, etc) et non plus des activités sportives. Dans le secteur industriel, les activités jadis effectuées par l'Homme sont de nos jours robotisées ; les salariés occupent des emplois qui sont pour la plupart sédentaires. (20) (21)

b. Alimentation

Les progrès techniques de l'agriculture, le développement des industries de transformation et de distribution alimentaires ont permis à la population de disposer d'un large choix d'aliments et d'atteindre un état d'abondance alimentaire couvrant l'ensemble des besoins nutritionnels. L'après-guerre est marqué par la disponibilité sur le marché d'aliments de meilleure qualité : on ne mange plus seulement pour satisfaire sa faim mais aussi pour se faire plaisir. Avec l'industrialisation, les habitudes nutritionnelles de la population ont progressivement changées, notamment avec une consommation plus fréquente d'aliments transformés, qui sont riches en graisses, en sels ou en sucres. Dans de nombreux pays, les grandes surfaces proposent au consommateur une large gamme de produits alimentaires disponibles 24h sur 24. De plus, les aliments aux prix les plus abordables sont souvent ceux dont la densité énergétique est la plus élevée. Le nombre croissant de fast-food et de restaurants, permettant d'acheter des aliments prêts à consommer, encourage le développement de la « malbouffe ». Les producteurs d'aliments et de boissons mettent en place diverses stratégies marketing pouvant faire obstacle à un mode de vie sain : promotions et offres spéciales, aliments très caloriques placés près des caisses dans les grandes surfaces, participation de célébrités dans les publicités, etc. (21) (22)

c. Consommation d'alcool

Avec 7,1 kcal/g, l'alcool est un nutriment à valeur énergétique élevée. Une fois ingéré, l'alcool est immédiatement oxydé dans l'organisme, diminuant l'oxydation des lipides et favorisant donc leur stockage. (23) A court terme, la consommation de faibles quantités d'alcool avant les repas entrainerait une augmentation de la prise alimentaire. (24) L'abus de boissons alcoolisées serait responsable d'une suralimentation. Une étude menée aux Etats-Unis chez des étudiants de première année a montré qu'une consommation modérée d'alcool (quatre à cinq verres par occasion) était plus souvent associée à une augmentation de l'appétit par rapport aux faibles consommateurs (deux à trois verres d'alcool). Cette étude a effectivement montré que l'IMC des étudiants buvant le plus d'alcool avait significativement augmenté au cours du premier semestre. (25)

d. Manque de sommeil

Le manque de sommeil semble être favorable à un déséquilibre de la balance énergétique. La diminution du temps de sommeil entrainerait une réduction du taux de leptine et une élévation de celui de ghréline à l'origine d'une augmentation de la sensation de faim. La réduction de la durée de sommeil augmente l'opportunité de se nourrir. L'ensemble de ces deux effets a donc pour conséquence un accroissement de l'apport calorique. La réduction de la durée de sommeil augmente l'opportunité de se nourrir. L'ensemble de ces deux effets a donc pour conséquence un accroissement de l'apport calorique.

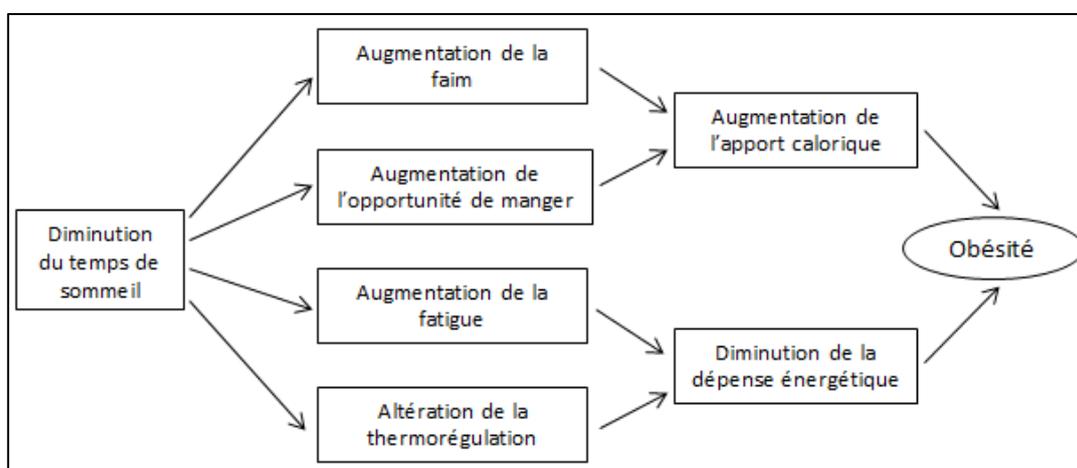


Figure 6 : Manque de sommeil et obésité (26)

De plus, l'augmentation de la sensation de fatigue et l'altération de la thermorégulation provoquées par le manque de sommeil contribuent à la diminution de la dépense énergétique (cf. *Figure 6*). (26)

e. Arrêt du tabac

L'arrêt de la consommation de tabac entraîne une diminution de la dépense énergétique de l'ordre de 10%. Une prise de poids moyenne de 4,5 kg serait fréquente suite à l'arrêt du tabagisme. Parfois, l'élévation du poids peut être plus importante du fait d'une compensation du tabac par une modification du comportement alimentaire. (27)

f. Facteurs psychologiques

La perturbation du comportement alimentaire au profit d'une nourriture plus calorique constitue souvent un moyen de consolation voire de réconfort face à des émotions négatives. La multiplication de prises alimentaires mal contrôlées et inappropriées (compulsions, hyperphagie, boulimie, etc) peut alors laisser un état de confusion entre faim et émotions s'installer chez l'individu. Dans certain cas, l'alimentation émotionnelle peut prendre le pas sur une alimentation équilibrée, favorisant le développement d'un surpoids ou d'une obésité.

g. Entourage familial

Afin de construire son identité, l'enfant va copier les habitudes de ses parents. Le comportement alimentaire et le mode de vie de l'entourage familial exercent donc une forte influence sur l'apprentissage de l'alimentation par l'enfant et sur le développement de son hygiène de vie. (28) (29) La fréquence, les types et les lieux de repas, la taille des portions alimentaires, la composition calorique des aliments et des boissons consommés au cours de l'enfance contribuent au développement des habitudes alimentaires qui seront conservées à l'âge adulte. (30)

h. Facteurs professionnels

L'entrée dans la vie active s'accompagne parfois d'une modification du mode de vie favorisant la prise de poids : diminution de l'activité physique (travailler assis) et sportive (peu de temps consacré à des activités extra-professionnelles), disponibilités des aliments dans les restaurants d'entreprises, etc. Le développement du stress au travail peut également contribuer à l'apparition d'une obésité, de par ses répercussions psychologiques, comportementales et métaboliques. (31) (32)

B. Obésités secondaires

a. Obésités iatrogéniques

Certains traitements médicamenteux à long terme peuvent entraîner une prise de poids. Divers mécanismes peuvent être impliqués tels qu'une augmentation de l'appétit ou une rétention d'eau. Les médicaments notamment responsables de cet effet sont les suivants :

Classes pharmacologiques	Dénominations communes internationales
Neuroleptiques	
Corticoïdes	
Normothymiques	Lithium
Antidépresseurs	amitriptyline, duloxétine
Antimigraineux	pizotifène, methysergine, flunarizine
Antidiabétiques	insuline, sulfamides hypoglycémiants
Antihistaminiques	cyproheptadine, kétotifène, cinnarizine
Antiépileptiques	valproate de sodium, gabapentine, prégabaline, lévétiracétam
Traitements hormonaux	contraceptifs oraux, acétate de cyprotérone, mégestrol, pegvisomant, danazol, raloxifène, bazédoxifène

Tableau 5 : Médicaments favorisant la prise de poids (33)

b. Obésités génétiques

Des études réalisées sur des jumeaux, des familles et des registres d'adoption, ont mis en évidence l'existence d'un facteur d'hérédité du surpoids et de l'obésité : il a été estimé que 25 à 40% du surpoids et 50% de l'obésité sont transmis génétiquement. (34) En général, l'obésité est une maladie multigénique mais, dans de rares cas, elle peut résulter de la mutation d'un seul gène. On distingue ainsi les obésités syndromiques et monogéniques. L'obésité est dite syndromique lorsqu'elle provient d'anomalies génétiques ou chromosomiques et qu'elle est associée à d'autres signes cliniques tels qu'un retard mental, une dysmorphie, des atteintes neurosensorielles ou des troubles endocriniens. Il existe plus de vingt-cinq types d'obésités syndromiques dont le plus couramment rencontré est le syndrome de Prader-Willi. Les obésités monogéniques sont liées à l'atteinte d'un seul gène impliqué dans la régulation hypothalamique de la prise alimentaire. Une dizaine de gènes sont concernés dont ceux codant pour la leptine, le récepteur de la leptine, la pro-opiomélanocortine (POMC), les récepteurs des mélanocortines de type 4. L'obésité est alors sévère, très précoce et souvent associée à des atteintes endocriniennes, comportementales ou développementales. (35)

c. Obésités d'origine endocrinienne

Certaines maladies endocriniennes peuvent être à l'origine d'une prise de poids. L'hypercorticisme est connu pour entraîner une accumulation de graisse au niveau de la nuque (« la bosse de bison »), du visage et de la taille. La restriction calorique a peu d'effet sur ce gain pondéral qui s'installe chez le patient sans qu'il n'y ait pour autant de modification de son alimentation. (36) Un déficit en hormone de croissance a pour conséquence une augmentation de la graisse corporelle, particulièrement au niveau de la taille, ainsi qu'une élévation du taux de cholestérol. (37) L'hypothyroïdie, de par le ralentissement du métabolisme basal qu'elle provoque, est souvent associée à une prise de poids.

d. Obésités d'origine hypothalamique

Les noyaux hypothalamiques sont impliqués dans les mécanismes de régulation de la prise alimentaire. De ce fait, une lésion atteignant directement ou indirectement l'hypothalamus (tumeurs hypothalamiques, craniopharyngiome, etc) peut être à l'origine d'une modification du comportement alimentaire et donc d'un gain pondéral. Les obésités hypothalamiques apparaissent en général de façon précoce et sont associées à des troubles du système nerveux autonome.(38)

3. Complications et comorbidités

Il existe une relation linéaire entre la prise de poids et l'augmentation du risque de mortalité chez l'adulte : la diminution de l'espérance de vie est d'autant plus importante si l'IMC dépasse 30 kg/m² et si l'obésité est abdominale.

Ce sur-risque de mortalité est en réalité la conséquence des pathologies associées à l'obésité. L'apparition d'un diabète de type 2, d'une hypertension artérielle, d'une maladie coronarienne ou encore d'une lithiase biliaire est positivement corrélée à l'augmentation de l'IMC (*cf. Figure 6*). (39)

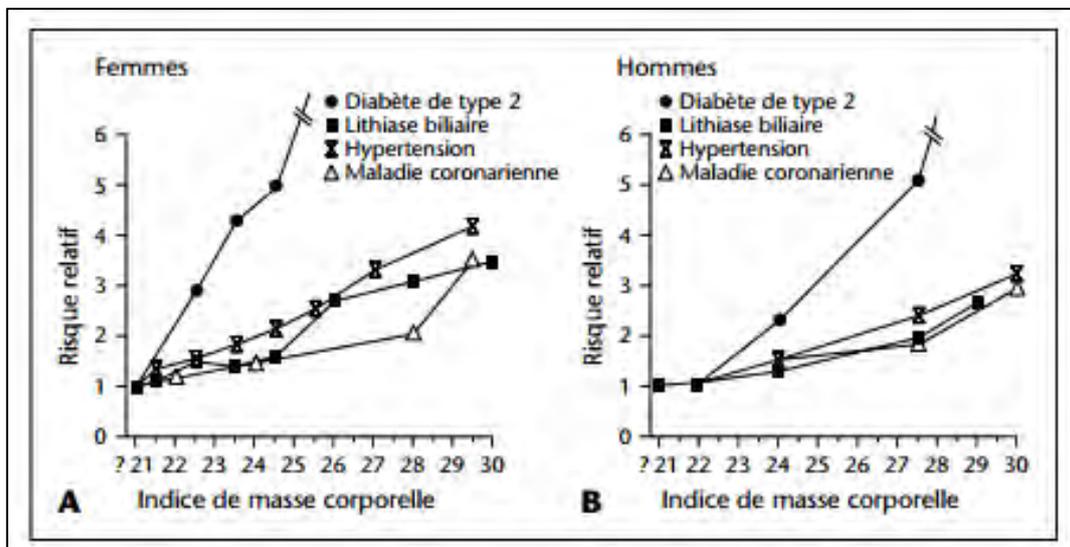


Figure 6 : Corrélation entre IMC et risque relatif de développer un diabète de type 2, une hypertension artérielle, une maladie coronarienne et une lithiase biliaire (39)

L'obésité est de nos jours considérée comme un contributeur majeur au poids des maladies. Outre les maladies cardio-vasculaires et métaboliques, elle peut

également affecter d'autres organes aux implications fonctionnelles plus ou moins importantes.

Le tableau ci-après résume les principales complications et comorbidités de l'obésité :

Niveaux d'atteintes	Complications et comorbidités
Digestives	Reflux gastro-œsophagien, lithiase biliaire, stéatose hépatique
Cardiovasculaires	Insuffisance coronarienne, hypertension artérielle, insuffisance cardiaque, accidents vasculaires cérébraux, embolie pulmonaire
Métaboliques	Insulino-résistance, diabète de type 2, dyslipidémie, syndrome métabolique, hyper-uricémie, goutte
Respiratoires	Dyspnée, asthme, syndrome d'apnées obstructives du sommeil, hypoventilation alvéolaire, syndrome restrictif
Ostéo-articulaires	Gonarthrose fémorale ou fémorotibiale, arthrose des mains ou des hanches, lombalgies, ostéoporose
Veineuses et thromboemboliques	Insuffisance veineuse et lymphatique, thromboses veineuses profondes
Cutanées	Mycoses des plis, vergetures, lymphœdème
Rénales	Insuffisance rénale, Glomérulosclérose, protéinurie
Endocriniennes	Infertilité, hypogonadisme
Cancers	Œsophage, pancréas, rein, sein, endomètre colorectal

Tableau 6 : Principales complications et comorbidités de l'obésité (40)

4. Les chiffres de l'obésité et du surpoids

A. Une épidémie mondiale

Le constat est alarmant : le surpoids et l'obésité sont devenus un véritable problème de santé publique avec, d'après les dernières données de l'Organisation Mondiale de la Santé, plus de 1,9 milliards d'adultes en excès pondéral dont 600 millions d'obèses dans le monde. En 2014, plus de 42 millions d'enfants étaient en surpoids ou obèses. D'après une étude publiée en 2014, la prévalence du surpoids et de l'obésité a augmenté de 27,5% chez l'adulte et de 47,1% chez l'enfant entre 1980 et 2014. (41) Avec au moins 2,8 millions de décès par an imputable à l'excès de poids, l'obésité a atteint les proportions d'une épidémie mondiale. (42) En 2015, lors du

congrès européen sur l'obésité organisé à Prague, une alerte a été émise par l'OMS qui a partagé ses prévisions préoccupantes à propos de l'évolution de l'obésité : d'ici 2030, l'Europe pourrait faire face à une « crise immense d'obésité » ; les conséquences sanitaires en seraient alors dramatiques. Les chiffres dévoilés par l'OMS sont particulièrement inquiétants pour l'Irlande, pays pour lequel les taux d'obésité et de surpoids devraient être les plus élevés en 2030. (43)

B. Le modèle américain

Les Etats-Unis constituent le cas extrême en termes d'excès de poids. L'*american way of life*, modèle culturel et social fondé sur une promesse d'abondance et une consommation de masse, s'impose principalement dans le domaine de l'alimentation entraînant des conséquences néfastes sur les habitudes alimentaires et sur l'hygiène de vie des américains. En effet, l'abondance des boissons sucrées et des aliments gras proposés dans des formats disproportionnés, l'implantation de fast-foods à chaque coin de rue, et le recours accru aux moyens de transport sont autant d'éléments encourageant la population à la sédentarité et à la « malbouffe ». Par conséquent, l'obésité et le surpoids sont devenus en quelques années le problème de santé n°1 aux Etats-Unis. En 2014, plus d'un tiers d'adultes et près de 17 % des enfants sont obèses. Le surpoids touchait 14,9 % d'enfants et 33,9 % d'adultes en 2012. Ces chiffres inquiétants ne cessent de croître au fil des ans avec une augmentation de la prévalence de l'obésité de 30,5% en 2000 à 37,7% en 2014 chez l'adulte, et de 13,9% à 17,2% chez l'enfant. (44) Le mode de vie américain se diffuse progressivement dans les autres pays du globe : on participe à une véritable « américanisation » de la société entraînant une augmentation des taux d'obésité et de surpoids dans le monde.

C. Quand l'Hexagone s'arrondit

L'enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité (ObEpi) renouvelée tous les trois ans depuis 1997, à l'initiative du laboratoire pharmaceutique Roche, permet de dresser un suivi de l'évolution du surpoids et de l'obésité chez les adultes

au sein de la population française. L'enquête ObEpi est menée sur un échantillon représentatif de 20 000 foyers, sous la direction d'un comité scientifique. (45)

Depuis 1997, les prévalences du surpoids et de l'obésité ont augmentées de 6,5% et 2,5%. Cependant, les résultats de l'enquête montrent un ralentissement de la progression de l'excès pondéral dans la population française. En effet, de 2009 à 2012, la prévalence de l'obésité a augmenté de seulement 0,5% et celle du surpoids de 0,4% ce qui est peu en comparaison avec la progression rapide mesurée les quinze dernières années. En 2012, 15% des français étaient obèses, dont 1,2% atteint d'obésité morbide, et 32,3% étaient en surpoids (cf. *Tableau 7 et Figure 7*).

ObEpi	1997	2000	2003	2006	2009	2012
Prévalence de l'obésité	8,5%	10,1%	11,9%	13,1%	14,5%	15%
Prévalence du surpoids	29,8%	30,6%	31,5%	30,6%	31,9%	32,3%

Tableau 7 : Evolution des prévalences de l'obésité et du surpoids (45)

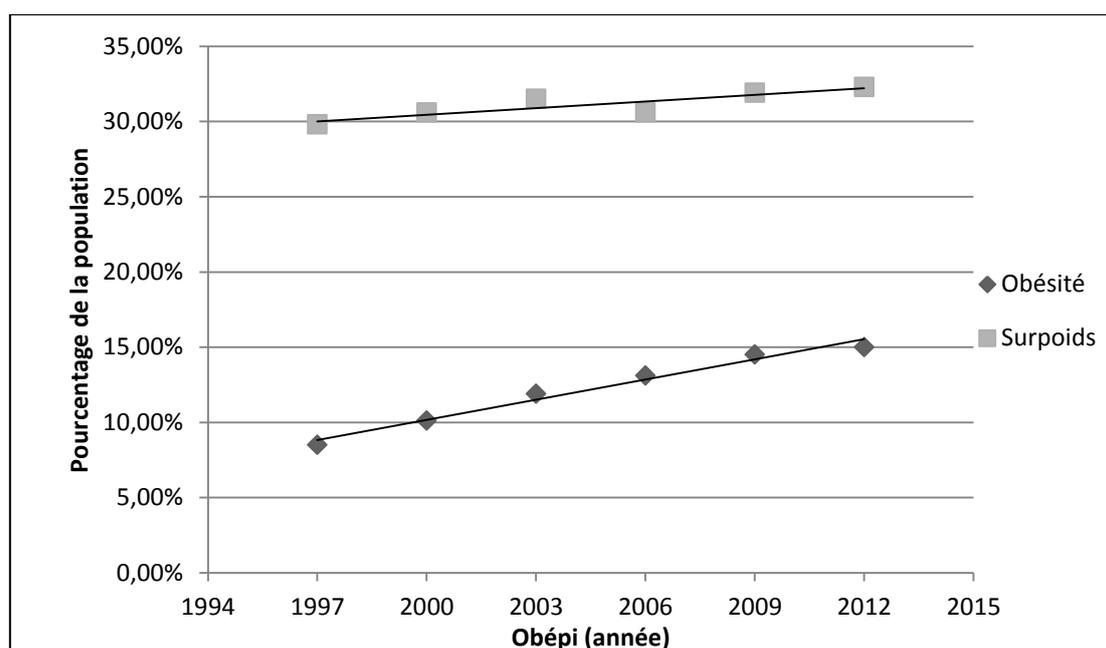


Figure 7 : Prévalences de l'obésité et du surpoids en France de 1997 à 2012 (45)

En moyenne, l'IMC de la population française a augmenté de 1,1 kg/m² en 15 ans ; il est passé de 24,3 kg/m² en 1997 à 25,4 kg/m² en 2012. Le tour de taille moyen de la population française s'est élargi pendant cette même période, passant de 85,2 cm à 90,5 cm. L'enquête ObEpi a également permis de mettre en évidence une élévation

de la prévalence de l'obésité plus importante chez la femme avec une augmentation de 7,4% versus 5,5% chez les hommes, depuis 1997 (cf. Figure 8).

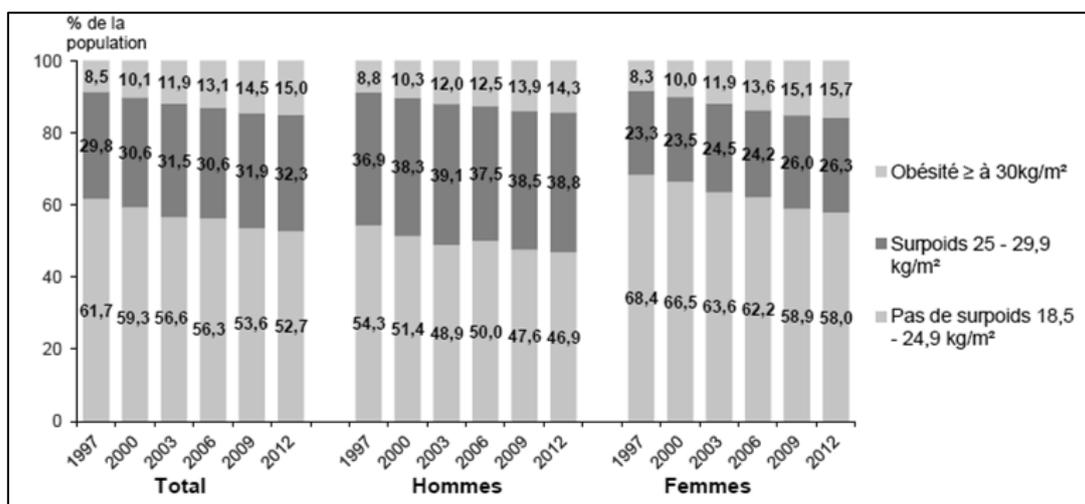


Figure 8 : Répartition de la population masculine et féminine par niveau d'IMC depuis 1997 (45)

Il existe des inégalités inter-régionales de répartition de l'obésité en France. L'obésité est plus fréquente dans le Nord (21,8%) et dans l'Est (17,1%) de la France. Le Sud-Est et la région méditerranéenne sont moins touchés par l'obésité avec des prévalences de 12,9% et 13,2% respectivement (cf. Figure 9).

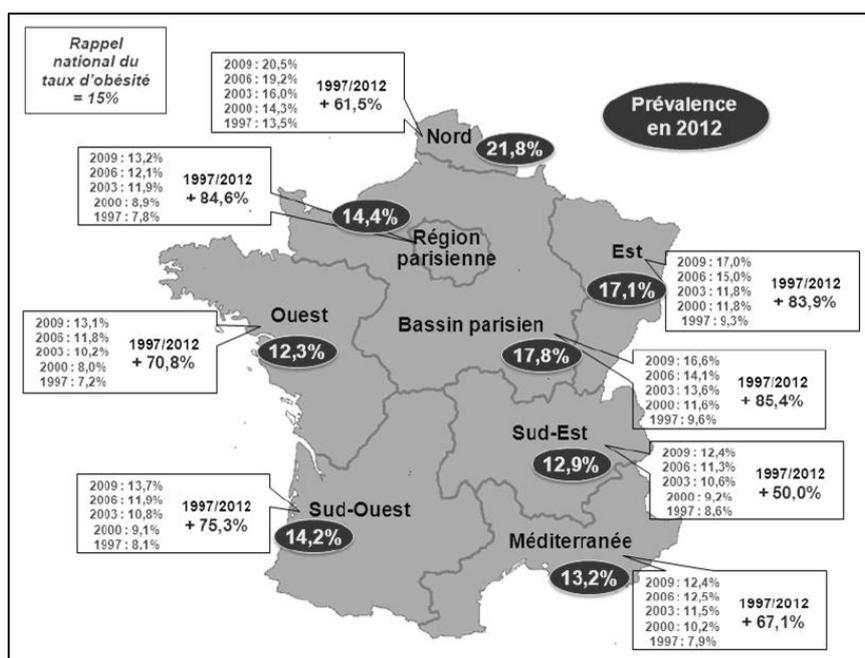


Figure 9 : Prévalence de l'obésité par région depuis 1997 (45)

D'après des estimations de l'OCDE, les taux de surpoids et d'obésité en France se situent parmi les plus bas, après la Corée et la Suisse, malgré leur augmentation progressive. (46)

L'évolution de la prévalence de l'obésité en France semble similaire à celle observée aux Etats-Unis (cf. Figure 10). L'élévation du taux d'obésité en Amérique est cependant plus précoce par rapport à celle de la population française ; effectivement, la prévalence de l'obésité aux Etats-Unis était de 12% en 1991, soit identique à celle mesurée en France en 2003. (47) (45) (48)

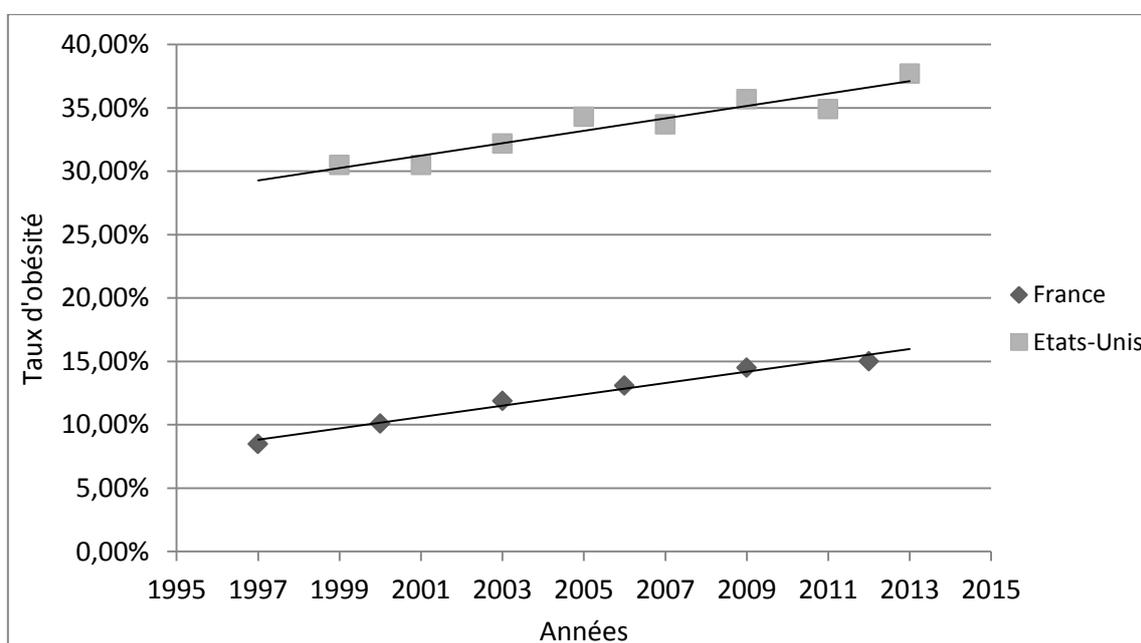


Figure 10 : Prévalences de l'obésité en France et aux Etats-Unis (45) (48)

5. L'obésité : maladie sociale

A. Obésité et situation socioéconomique

La situation socioéconomique serait inversement corrélée à l'obésité : dans les pays en développement, l'obésité est principalement retrouvée en haut de l'échelle sociale tandis que dans les pays développés, elle est représentée par la classe populaire. Trois critères sont utilisés afin d'évaluer la situation socioéconomique : le niveau d'instruction, la profession et les revenus. Chacune de ces composantes peuvent

cependant avoir des effets différents sur les habitudes de vie et le comportement alimentaire. (18)

L'étude ObEpi a permis de mettre en évidence une différence de la répartition de l'obésité en fonction de la situation professionnelle des individus.

Les professions pour lesquelles la prévalence de l'obésité est la plus élevée sont les emplois ouvriers et agricoles. Au contraire, c'est chez les cadres supérieurs que le taux d'obésité est le plus faible. Cependant, l'écart entre ces deux extrêmes s'est progressivement creusé. En effet, la prévalence de l'obésité chez les agriculteurs est passée de 9,2% en 1997 à 16,7% en 2012, soit une augmentation de 7,5%, tandis que chez les cadres supérieurs elle a augmenté de seulement 2,9% pendant la même période (cf. Figure 11). (45)

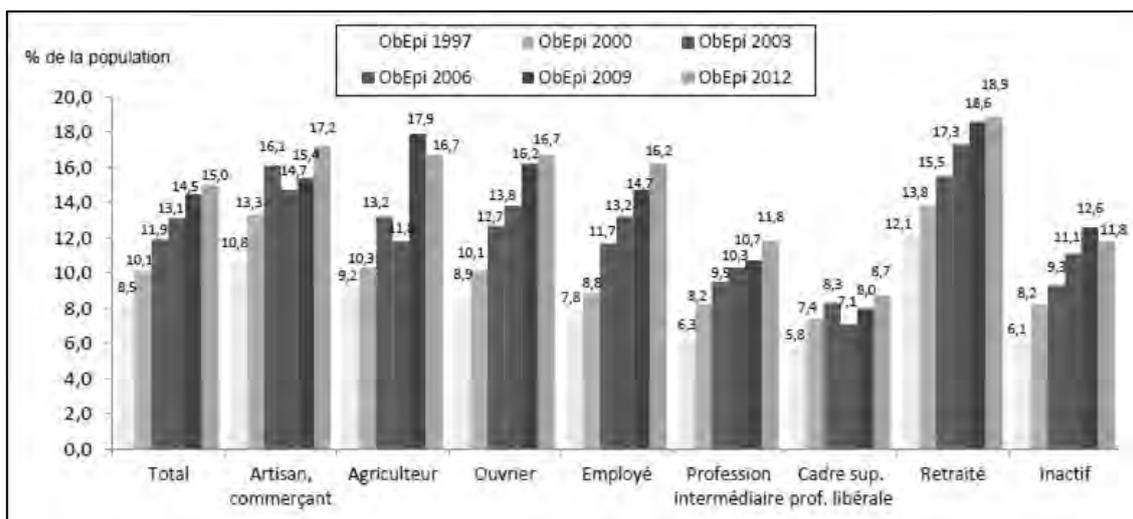


Figure 11 : Répartition de la population adulte obèse par catégorie socio-professionnelle de 1997 à 2012 (45)

Le poids semble être inversement proportionnel au niveau d'instruction.

L'enquête ObEpi montre que la prévalence de l'obésité est environ trois fois plus élevée lorsque le niveau d'instruction des individus ne dépasse pas celui de l'école primaire (24,5%) par rapport aux diplômés d'un troisième cycle d'études supérieures (7,3%). Les sujets ayant un niveau d'étude supérieur auraient plus tendance à avoir des habitudes alimentaires saines et équilibrées (cf. Figure 12).

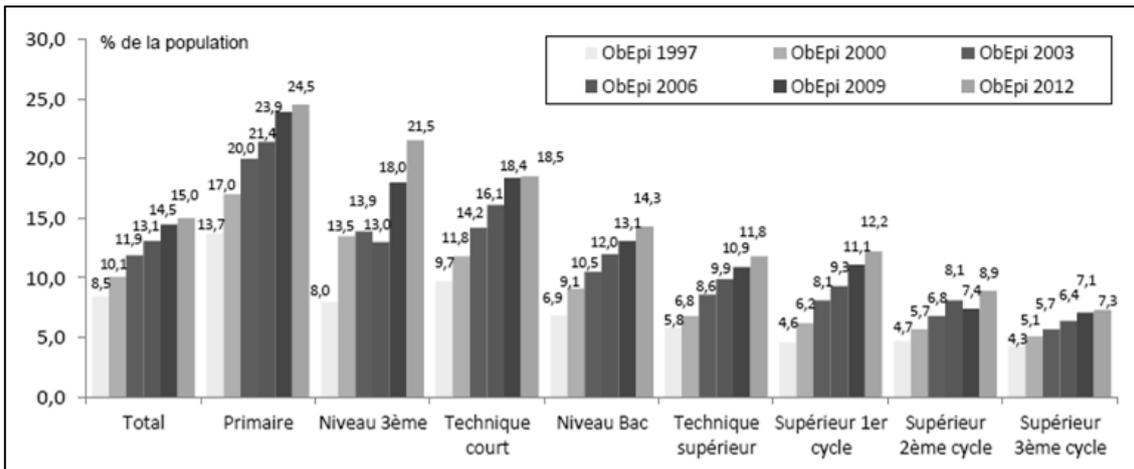


Figure 12 : Répartition de la population adulte obèse par niveau d'instruction de 1997 à 2012 (45)

La prévalence de l'obésité serait inversement proportionnelle au niveau de revenu des foyers. En effet, les populations ayant un revenu moindre auraient un niveau de sédentarité plus élevé notamment du fait d'un accès réduit à diverses activités et d'un avis négatif quant aux bienfaits d'une activité physique régulière (cf. Figure 13).

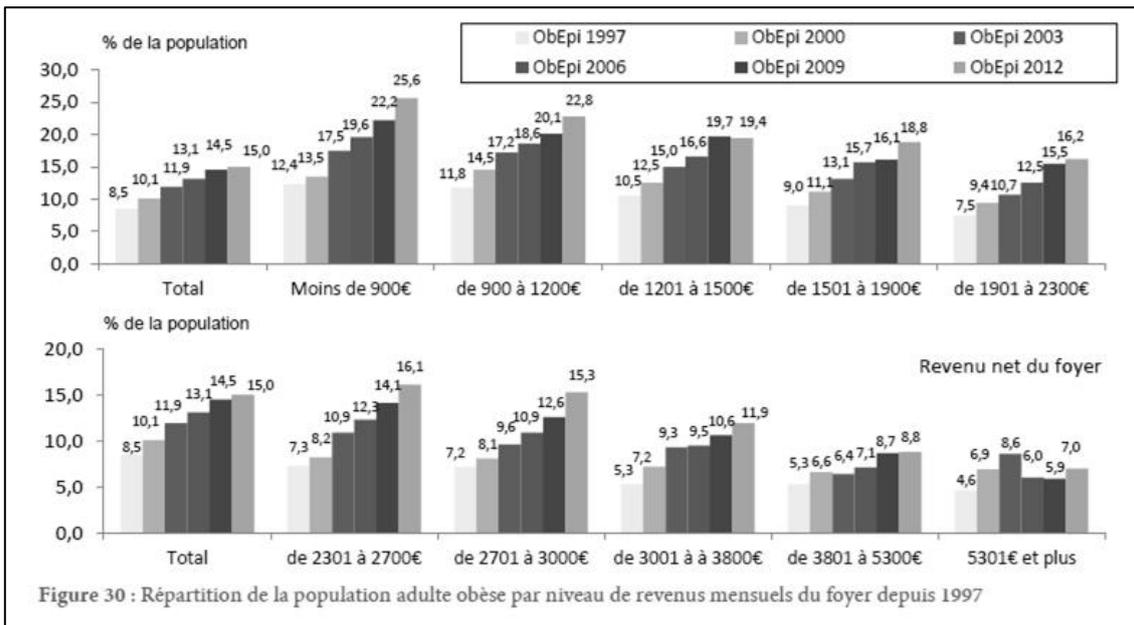


Figure 30 : Répartition de la population adulte obèse par niveau de revenus mensuels du foyer depuis 1997

Figure 13 : Répartition de la population adulte obèse par niveau de revenus mensuels du foyer de 1997 à 2012 (45)

B. La société : victime ou coupable ?

Le modèle esthétique de la minceur s'est peu à peu imposé dans notre société comme un idéal de beauté et est aujourd'hui perçu comme une norme à atteindre. Nous prôtons un véritable culte à la minceur voire même à la maigreur : l'apparence physique est devenue indissociable de la réussite sociale et professionnelle. En effet, être mince est considéré comme un signe de maîtrise de soi, d'accomplissement personnel et de bonne situation sociale. Avec l'amélioration des conditions de vie et de la situation socio-économique, la nourriture n'est désormais plus un critère d'opulence et d'aisance financière.

La norme de minceur a pris l'ampleur d'une « dictature de l'apparence » : la pression exercée sur le poids est devenue extrêmement forte dans notre société. Les médias diffusent sans cesse des images de corps retouchés informatiquement afin de paraître plus minces et présentés comme des modèles de perfection voire de normalité, mais pourtant inaccessibles. Hommes et femmes sont à la poursuite de l'idéal de minceur et souffrent physiquement et psychologiquement de ne pouvoir atteindre ces modèles rêvés par peur de subir des jugements impitoyables s'ils n'entrent pas dans la norme.

Les femmes seraient cependant plus insatisfaites de leur poids que les hommes qui, eux, auraient tendance à valoriser une corpulence plus importante. Une étude menée chez des étudiants a montré que 20% des femmes ayant un IMC normal se disent être en surpoids, et plus de 30% suivent des régimes amincissants en vue d'une perte de poids non nécessaire.(49) D'après l'étude INCA 2 de l'AFSSA (maintenant ANSES), portant sur les consommations alimentaires et les apports nutritionnels, 23,6% d'adultes dont 15% de femmes ont déclaré suivre ou avoir suivi un régime amaigrissant alors qu'ils présentaient un poids normal. (50) Avec six femmes sur dix déclarant vouloir perdre du poids, la France est le pays dans lequel la volonté de perte de poids est la plus fréquente chez les femmes après la Corée du Sud (51).

« L'idéal de minceur » participe au développement de préjudices et de discrimination sociale à l'origine d'une diminution de la qualité de vie des personnes en excès de poids. La stigmatisation des personnes en surpoids ou obèses se manifeste par des moqueries, une exclusion sociale ou bien même par une agression physique. Les

obèses sont généralement considérées comme étant des personnes faibles, peu dynamiques et ayant un manque de volonté.

La stigmatisation de l'excès de poids commence dès le plus jeune âge : en effet, dès l'âge de trois ans, les enfants commencent à avoir des attitudes discriminantes envers l'excès de poids.(52) L'exclusion voire le harcèlement que subissent les enfants en surpoids ou obèses peut, par ailleurs, avoir de fortes répercussions telles qu'un isolement social, une mésestime de soi ou des difficultés dans les études.

La discrimination des adultes en surpoids ou obèses est courante dans la vie professionnelle avec un accès à l'emploi qui leur est particulièrement difficile. Les revenus des obèses sont significativement bas : d'après une étude suédoise, les jeunes obèses entrant sur le marché du travail seraient rémunérés jusqu'à 18% de moins que les personnes de poids normal. (53) Les possibilités d'obtenir des promotions leurs seraient également réduites. L'entourage familial ou amical peut parfois faire preuve d'injustice vis-à-vis de l'excès de poids : plaisanteries, usages de surnoms dévalorisants, critiques, etc. En société, les personnes en surpoids ou obèses subissent parfois des traitements différenciés : places d'avions surtaxées par les compagnies aériennes, indisponibilités des grandes tailles de vêtements dans les magasins, etc. La stigmatisation peut avoir de lourdes conséquences. En effet, dès lors que le sujet obèse accepte le comportement négatif de ses proches quant à son excès de poids, un cercle vicieux peut se mettre en place pouvant notamment être à l'origine d'une baisse de l'estime de soi et d'une aggravation de l'obésité (cf. Figure 14). (54) (55)

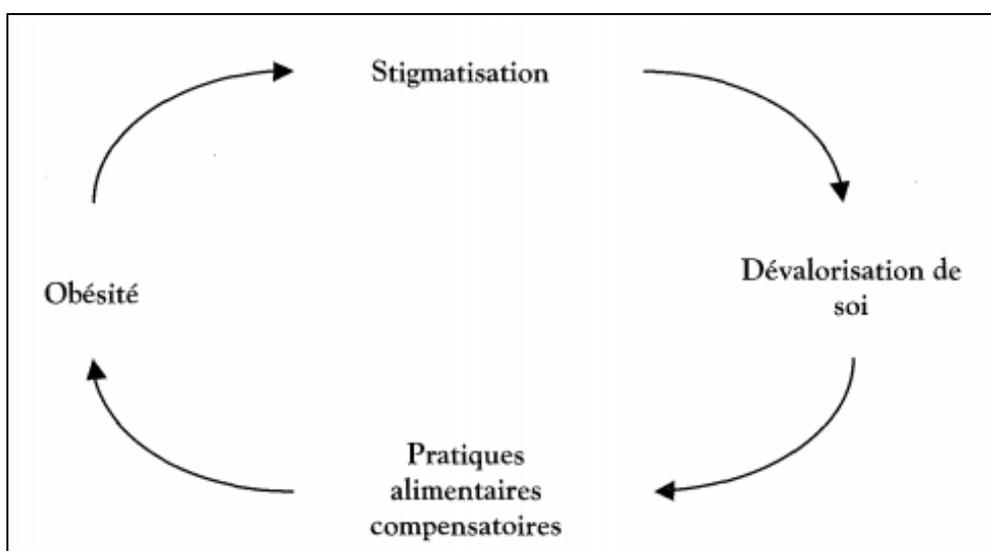


Figure 14 : Cercle vicieux de la stigmatisation de l'obésité (56)

C. Aspects économiques

Parallèlement à l'augmentation de la prévalence de l'obésité, la progression des coûts qui lui sont associés devient de plus en plus inquiétante, représentant une véritable menace pour l'équilibre du système de protection sociale.

Le coût global de l'obésité inclut les trois composantes suivantes :

- Les coûts directs, qui représentent les frais médicaux du traitement de l'obésité et de ses complications,
- Les coûts intangibles, c'est-à-dire la baisse de qualité de vie et les problèmes psychologiques engendrés par l'obésité,
- Les coûts indirects, correspondant à la perte de productivité (absentéisme au travail, décès prématurés, etc) due à l'obésité ou aux pathologies qui lui sont associées. (21)

Une étude a été menée afin d'estimer le coût associé à l'obésité en France, à partir de données de l'enquête de protection sociale de 2002 et des consommations médicales de soins des trois principaux régimes de sécurité sociale. Deux populations ont été étudiées : des patients ayant un IMC supérieur ou égal à 30kg/m² et d'autres ayant un IMC supérieur ou égal à 27 kg/m², avec une ou plusieurs complications liées à l'obésité. En moyenne, la consommation des biens et des soins médicaux est de l'ordre de 2500 € chez un sujet obèse, soit deux fois plus élevée par rapport à un individu de corpulence normale (1263 €). Le surcoût imputable à l'obésité chez une personne obèse dont l'IMC est supérieur ou égal à 27 kg/m² associé à des comorbidités métaboliques ou cardiovasculaires est de 648 €, et de 506 € si l'IMC est supérieur ou égal à 30 kg/m². Au niveau national, le coût de l'obésité annuel a été estimé comme se situant entre 2,1 et 6,2 milliards d'euros, soit 1,5 à 4,6% de la dépense de santé en 2002 en France. (57)

Les coûts indirects de l'obésité étant nombreux et diffus, leur évaluation est moins aisée à effectuer. En 2002, une estimation des coûts directs et indirects annuels de l'obésité a été effectuée dans les pays de l'Union Européenne : ceux-ci s'élèveraient alors à 40,5 milliards d'euros. (58)

II. LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DU SURPOIDS ET DE L'OBESITE

Selon le niveau d'excès pondéral dont le patient adulte est atteint, les objectifs thérapeutiques de la prise en charge ne seront pas les mêmes :

- Chez le patient en surpoids simple et stable (tour de taille normal et absence de comorbidités associées) : l'objectif sera la prévention de la prise de poids supplémentaire, la perte de poids n'étant pas indiquée. Si le tour de taille du patient est élevé, sa réduction devra aussi être envisagée. En cas de comorbidités associées au surpoids, une perte de poids sera indiquée (*cf. Tableau 8*).

- Chez le patient obèse : la prise en charge thérapeutique comprend les objectifs suivants dont l'ordre des priorités varie en fonction des patients : perte de poids, traitement des comorbidités, approche cognitivo-comportementale, stabilisation du poids, prévention de la prise pondérale. Une perte de poids de 5% à 15% sera préconisée. En cas d'obésité morbide ou de comorbidités graves, le médecin pourra recommander une diminution plus importante du poids. En effet, une perte de poids maintenue permettra de réduire les comorbidités associées à l'obésité (*cf. Tableau 8*). (59)

IMC	Tour de taille normal	Tour de taille élevé	Comorbidités associées
25,0 – 30,0			
30,0 – 35,0			
35,0 – 40,0			
> 40,0			

- Prévenir une prise de poids supplémentaire.
Conseils généraux sur un poids de forme et le mode de vie
- Prévenir une prise de poids supplémentaire et diminuer le tour de taille.
Règles hygiéno-diététiques, approche cognitivo-comportementale
- Réduction du poids de 5% à 15%. Conseils diététiques et sur l'activité physique, approche cognitivo-comportementale, prise en charge des comorbidités
- Réduction du poids. Conseils diététiques et sur l'activité physique, approche cognitivo-comportementale, prise en charge des comorbidités, chirurgie bariatrique à envisager.

Tableau 8 : Objectifs et interventions proposés en fonction de l'IMC, du tour de taille et des comorbidités associées (59)

1. Règles hygiéno-diététiques

A. Alimentation équilibrée

Le patient doit bénéficier d'un conseil nutritionnel personnalisé conçu en fonction de ses habitudes de vie (horaires de travail, collations habituelles, préférences alimentaires, activités physiques pratiquées, etc) et de ses éventuels troubles du comportement alimentaire. Le rôle du médecin est d'aider le patient à trouver un équilibre nutritionnel durable sans interférer avec son mode de vie.

a. Les recommandations nutritionnelles générales

L'éducation thérapeutique du patient débute par l'apprentissage des règles de base d'une alimentation équilibrée et diversifiée, qui sont les suivantes :

- L'alimentation quotidienne doit être répartie en trois prises. Il est déconseillé de sauter un ou plusieurs repas car cela favorise les fringales et donc les grignotages. En cas de faim, une collation peut être rajoutée entre chaque repas ; cependant, elles correspondront à un fractionnement du repas et non à un apport supplémentaire.
- Manger au moins cinq portions de fruits et légumes par jour.
- Consommer trois produits laitiers par jour, pouvant être incorporés au cours du petit-déjeuner, dans les entrées ou les plats. Il faut privilégier les fromages qui apportent une quantité abondante de calcium.
- Viandes, poissons, produits de la pêche ou œufs doivent être consommés à raison d'une à deux fois par jour. Ils doivent être accompagnés de légumes et de féculents. Il est conseillé de manger du poisson au moins deux fois par semaine. Les viandes maigres (volailles, lapin, rôti) sont à privilégier.
- La consommation d'aliments à forte densité énergétique, riches en lipides ou en sucres doit être limitée. Les sauces d'accompagnement (sauce béarnaise, mayonnaise, ketchup, etc) doivent être évitées. Il est recommandé d'utiliser une seule source de matière grasse (huile, beurre ou crème) au cours du repas afin d'éviter leur accumulation. Il est cependant conseillé de varier les huiles afin de bénéficier de leurs avantages spécifiques. La consommation de graisses de palme ou de coprah, qui ont une forte teneur en acides gras saturés, doit être évitée.

L'ajout de sucres dans les boissons (café, thé, tisane, etc) doit être évité. Afin de mieux quantifier les sauces et les matières grasses, il est conseillé de se servir d'une cuillère à soupe pour s'en servir.

- D'après les recommandations, la consommation journalière de sel doit être inférieure à 6 g. En fonction des comorbidités cardiovasculaires associées à l'obésité du patient, une réduction à 4 g peut être justifiée. La grande majorité de la consommation journalière de sel provient du pain, des biscottes, de la charcuterie, des plats cuisinés, des soupes et potages tout prêts, des pizzas, des condiments et des sauces.

- La consommation de boissons sucrées (sodas, jus de fruits, eaux aromatisées) est déconseillée. Par contre, l'eau est à boire à volonté pendant et en dehors des repas.

- L'alcool doit être consommé modérément : pas plus de deux verres de vin par jour pour les femmes, trois pour les hommes. (18) (60)

b. La gestion des achats

Le patient doit réfléchir l'avance à des idées de menus faciles à préparer pour la semaine à partir desquels une liste de courses sera faite. Les quantités d'aliments doivent être prévues pour le nombre de convives. Afin de ne pas être tenté d'acheter des aliments riches en calories et à consommer sans préparation (pour grignotage) il est conseillé de faire ses courses sans avoir faim.

Il convient d'être attentif aux étiquetages nutritionnels des emballages alimentaires afin de choisir les aliments les plus équilibrés.

L'étiquetage nutritionnel se présente sous forme de tableau regroupant des informations sur les aliments en termes de teneurs en énergie, lipides, glucides, protéines, et selon les produits, en fibres alimentaires, sodium, vitamines, sels minéraux. Ces informations sont exprimées par 100 g ou 100 mL de produit (*cf. Figure 15*).

Valeurs nutritionnelles	Pour 100g de purée flocons	Par assiettes (230 g) préparée selon le mode d'emploi**	% RNJ* par assiette
Energie	347 kcal 1470 kJ	155 kcal 657 kJ	8 %
Protéines	7,1 g	5,5 g	11 %
Glucides	74,3 g	28,0 g	10 %
dont sucres	2,9 g	5,6 g	6 %
Lipides	0,9 g	1,9 g	3 %
dont saturés	0,7 g	1,2 g	6 %
Fibres	6,6 g	2,1 g	8 %
Sodium	0 g	0,06 g équivalent à 0,1 g de sel	2 %

*RNJ : Repères Nutritionnels Journaliers pour un adulte avec un apport moyen de 2000kcal.

**avec du lait demi-écrémé

Figure 15 : étiquetage nutritionnel d'une purée déshydratée reconstituée (61)

Pour le rangement des courses, il faut éviter de laisser les aliments à portée de vue afin de ne pas se laisser tenter : stocker les aliments dans un même endroit clos.

c. Conseils sur la préparation des repas

Si le patient travaille en semaine et que ses horaires ne lui permettent pas de passer du temps à préparer les repas, il est conseillé de cuisiner à l'avance le week-end et de congeler le repas en portions individuelles. Toute la famille doit avoir la même alimentation, seules les quantités seront modifiées. En cas de restes à la fin du repas, ils pourront être conservés et accommodés pour le prochain repas.

d. Maintenir convivialité et plaisir de manger

Le repas est un moment source de convivialité, d'échange et de plaisir : ces trois dimensions sont importantes à maintenir chez le patient ; il ne doit en aucun cas culpabiliser en suivant un régime trop restrictif. Le repas doit être consommé assis, autour d'une table, et, si possible, dans la convivialité. La durée minimale d'un repas doit être de vingt minutes. Le patient doit prendre le temps de manger et apprendre à être attentif au goût des aliments. Il est conseillé de se servir à l'assiette (format standard) puis de ramener le plat à la cuisine pour ne pas être tenté de se resservir.(18) (62)

e. Remarque : le danger des régimes amincissants

Les régimes amincissants, voire amaigrissants, décrits dans la littérature sont le plus souvent adoptés par des personnes de poids normal, pour des raisons esthétiques. Les stratégies de perte de poids rapide mises en œuvre au travers de ces régimes sont variées, allant de la suppression d'un ou de plusieurs types d'aliments jusqu'à l'absence d'alimentation pendant une période donnée. La recherche d'une perte de poids, sans que celle-ci ne soit justifiée, comporte certains risques (*cf. Tableau 9*) d'autant plus si le patient suit un régime peu diversifié et non équilibré (régime Dukan, Cohen ou Weight Watchers). (63)

Aussi, les régimes dont l'apport calorique est inférieur à 1000 Kcal/jour sont à bannir, sauf pour des cas exceptionnels pour lesquels un suivi par un médecin spécialisé en nutrition doit être mis en place. (63)

Risques	Points clés
Osseux	<i>Réduction des apports lipidiques</i> : délétère pour le capital osseux, risque de fracture <i>Régimes hyperprotéiques et surcharge sodée</i> : acidose métabolique, fuite urinaire de calcium, aggravation de l'effet délétère de la perte de poids sur le capital osseux
Cardiovasculaire	<i>Régimes très hypocaloriques</i> : accidents avec mort subite par troubles du rythme cardiaque <i>Régimes très hypolipidiques</i> : entraînent un profil lipidique athérogène, notamment en cas de syndrome métabolique <i>Fluctuation du poids</i> : facteur de risque cardio-vasculaire et de syndrome métabolique
Reprise de poids	Apports énergétiques permettant le maintien du poids perdu après un régime amaigrissant inférieurs à ceux permettant le maintien d'un poids stable avant la perte de poids, ce qui favorise la reprise du poids
Conséquences psychologiques et comportementales	Dépression, perte de l'estime de soi, restriction cognitive

Tableau 9 : Risques sanitaires liés aux pratiques alimentaires d'amaigrissement (63)

B. Activité physique

D'après l'OMS, on entend par activité physique tout mouvement produit par les muscles squelettiques, responsable d'une augmentation de la dépense énergétique. L'activité physique ne correspond donc pas seulement à l'exercice sportif mais englobe également les moyens de déplacement, les activités professionnelles, les tâches ménagères et les activités ludiques. Outre la réduction de la morbidité et de la mortalité, pratiquer régulièrement une activité physique permet :

- De diminuer les risques de comorbidités cardiovasculaires, métaboliques et de cancer,
- D'améliorer l'état osseux et la santé fonctionnelle,
- D'améliorer la santé psychologique par la réduction de l'anxiété et de la dépression.

La diminution de la sédentarité et l'instauration d'une activité physique régulière constituent une des bases du traitement de l'obésité. Cependant, une évaluation du risque cardiovasculaire devra d'abord être réalisée et, selon son intensité, l'avis d'un cardiologue pourra être demandé.

L'adulte doit effectuer au moins deux heures trente d'activité physique modérée par semaine, fractionnées en sessions d'au moins dix minutes. Le médecin devra négocier avec le patient afin d'instaurer une activité physique tout en prenant en compte ses capacités ainsi que sa motivation. Des exemples d'activités physiques à proposer aux patients sont décrits dans le tableau ci-dessous :

Intensité	Activités physiques	Durée*
Faible	- Marche lente (4km/h) - Entretien ménager : laver les vitres ou la voiture, faire la poussière, entretien mécanique - Sports (loisirs) : pétanque, billard, bowling, frisbee, voile, golf, volley-ball, tennis de table.	45 minutes
Modérée	- Marche rapide (6km/h) - Jardinage léger, port de charge de quelques kilos - Danse de salon - Sports (loisirs) : vélo, natation, aqua-gym, ski alpin	30 minutes
Elevée	- Marche en côte, randonnée en moyenne montagne - Bêcher, déménager - Sports : jogging (10 km/h), VTT, nage rapide, saut à la corde, football, basket-ball, sports de combat, tennis, squash	20 minutes

* équivalent à 30 minutes d'activités d'intensité modérée.

Tableau 10 : Exemples d'activités physiques selon leur intensité (64)

De plus, certaines habitudes doivent être modifiées chez le patient quant aux trajets effectués quotidiennement, telles que : utiliser les escaliers au lieu de l'ascenseur, se déplacer à pied ou à vélo plutôt qu'en voiture, s'arrêter à un ou deux arrêts de métro avant et faire le reste du chemin à pied.

Le médecin doit valoriser et encourager chaque nouvel effort du patient en comparaison avec la situation antérieure. En cas de non adhérence du patient à l'objectif thérapeutique initial, le médecin pourra faire appel à un professionnel en activités physiques adaptées. (65) (66)

2. Traitement des comorbidités

L'obésité est une maladie associée à de nombreuses complications pouvant conduire à une augmentation de la mortalité, du nombre d'hospitalisations et des frais de soins de santé. De ce fait, le traitement des comorbidités ne doit surtout pas être négligé car, indépendamment de la perte de poids, il permettra d'améliorer l'état de santé du patient. Selon l'OMS, les objectifs thérapeutiques de la prise en charge des comorbidités sont :

- l'amélioration du contrôle glycémique : diminution de la glycémie à jeun et des concentrations en hémoglobine glyquée, réduction du recours aux hypoglycémifiants et/ou à l'insuline,
- la diminution de la tension artérielle et la réduction du recours aux antihypertenseurs,
- l'amélioration des taux de LDL-cholestérol, triglycérides et HDL-cholestérol,
- l'amélioration de la fonction pulmonaire et la diminution de la fréquence des apnées du sommeil,
- l'augmentation de la mobilité, la diminution de la douleur et la réduction du recours aux médicaments contre l'arthrose,
- la diminution de la sévérité des dyspnées d'effort. (20)

3. Approche cognitivo-comportementale

L'approche cognitivo-comportementale peut être réalisée par le médecin généraliste et, si nécessaire, complétée par une prise en charge spécialisée en particulier si le patient est atteint de troubles du comportement alimentaire ou de dépression.

A. Approche comportementale

L'objectif de l'approche comportementale est de modifier les automatismes du patient par le déconditionnement du lien existant entre les éléments déclencheurs et la prise alimentaire. Un carnet alimentaire est mis à disposition du patient afin qu'il mette en place une auto-surveillance de son comportement alimentaire (cf. Figure 16). Les informations suivantes devront y être notées : les heures de prises alimentaires, le type et la quantité d'aliments et de boissons consommées, la vitesse de consommation, le niveau de faim, le contexte de la prise alimentaire (seul ou en groupe, chez soi ou à l'extérieur, etc).

Heure	Aliments, boissons	Quantité	Vitesse d'alimentation*	Faim avant de manger *	Contexte, convive(s), assis ou debout,...	Commentaires: émotions, pensées, événements associés...
...

*noté de 1 à 7

Figure 16 : Exemple de carnet alimentaire (67)

Le patient, à force d'utiliser ce carnet, va prendre conscience de son alimentation et identifier les déclencheurs de la prise alimentaire. Ceux-ci peuvent être liés à la nourriture (la vue ou l'odeur d'un aliment, la facilité d'accès, la préparation du repas, etc) ou bien à des émotions (l'ennui, l'anxiété, la colère, la solitude, etc). Une fois les éléments déclencheurs identifiés, des moyens doivent être mis en œuvre chez le patient afin de retarder ou d'éviter les grignotages ou compulsions. Par exemple, le grignotage peut être remplacé par une autre activité : aller se promener, téléphoner à quelqu'un, etc. Toute modification du comportement alimentaire doit être félicitée par le médecin. En reprenant le contrôle sur ses habitudes alimentaires, le patient développera une meilleure estime de soi.

B. Restructuration cognitive

La restructuration cognitive permet d'identifier ce qui se passe chez le patient entre un évènement précis, une émotion, des pensées et un comportement. Chaque individu a sa propre interprétation d'une situation précise et, en conséquence, sa réaction sera aussi personnelle.

La restructuration cognitive est réalisée selon les étapes suivantes :

- **L'identification des pensées négatives**, qui correspond à la prise de conscience par le patient de ses pensées automatiques négatives que ce soient des jugements de valeur (« Je ne vauds rien », « J'ai l'air d'un monstre ») ou encore des anticipations (« Les autres ne m'accepteront jamais »).

- **L'identification des distorsions cognitives**, qui permet au patient de comprendre par quels mécanismes sont générées ses pensées automatiques négatives. Il existe six grands types de distorsions cognitives (*cf. Tableau 11*).

Distorsions cognitives	Exemples
Raisonnement dichotomique (<i>Interprétation des situations en tout ou rien</i>)	Ne rien manger du tout ou manger avec excès
Maximalisation du négatif et Minimisation du positif	Prendre 1kg à l'issue des fêtes de fin d'année est catastrophique pour le patient mais les 15kg précédemment pris ne sont pas pris en compte
Inférence arbitraire (<i>Tirer des conclusions hâtives sans preuves</i>)	« 2 carrés de chocolat me font grossir »
Sur-généralisation	« J'ai pris un kilo, je ne vais plus m'arrêter » « J'ai encore grossi : mon médecin est incompetent »
Personnalisation (<i>Responsabilisation du patient pour des évènements non liés à lui</i>)	« Je suis gros donc je rate tout ce que j'entreprends »
Abstraction sélective (<i>Focalisation de son attention sur un détail négatif en oblitérant le contexte</i>)	Décision de ne plus manger de chocolat : impression de voir du chocolat partout dans les magasins.

Tableau 11 : Exemples de distorsions cognitives (67)

- **La recherche des schémas cognitifs**, qui désignent les perceptions du monde, les croyances et les opinions concernant les personnes, les événements et l'environnement (exemple : « pour être appréciée, je dois être mince »). Ils ont pour origine des règles familiales, sociales ou encore certains événements traumatisants de l'enfance. Ils peuvent entraîner une diminution de l'estime de soi, le désespoir, le pessimisme ou encore l'indécision. (67) (18)

4. Prise en charge médicamenteuse de l'excès pondéral

A. Cibles thérapeutiques

a. Régulation de la prise alimentaire

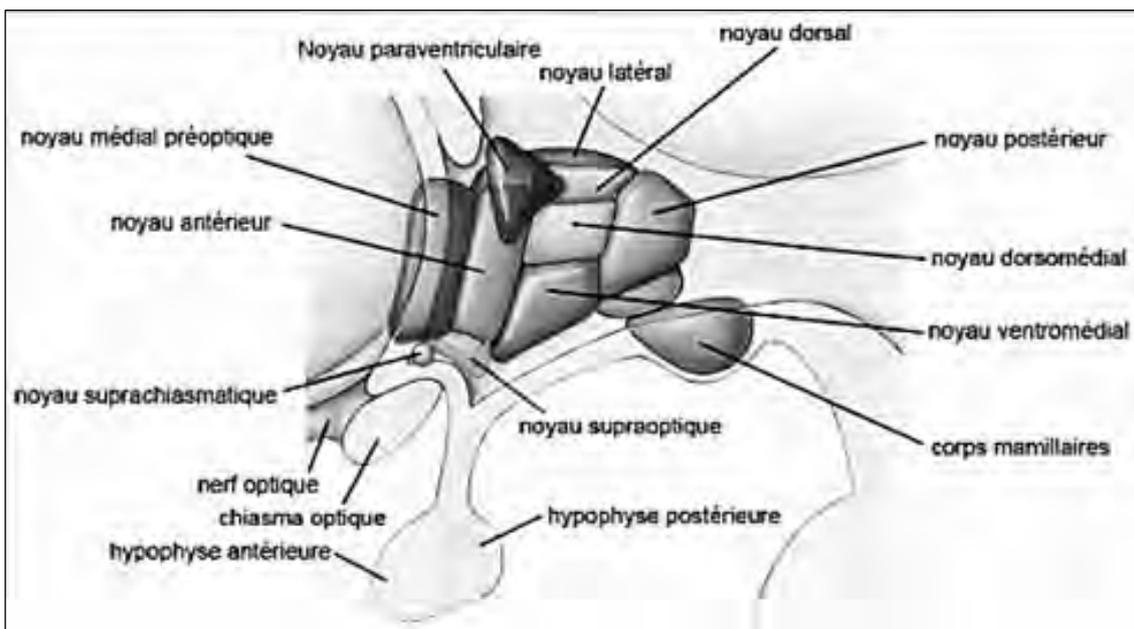


Figure 17 : Les noyaux hypothalamiques (68)

L'hypothalamus, centre de la régulation de la prise alimentaire, est divisé en plusieurs noyaux (cf. Figure 17) :

- Le noyau arqué : il renferme deux groupes de neurones interconnectés et dont les effets sont opposés : NPY-AgRP et POMC-CART. Le groupe NPY-AgRP libère le neuropeptide Y (NPY) et l'*agouti related peptides* (AgRP) qui vont favoriser la prise alimentaire en stimulant les neurones à orexines. Le groupe POMC-CART inhibe l'appétit en libérant de la pro-opiomélanocortine (POMC), précurseur de l'alfa-

melanocyte stimulating hormone (alfa-MSH), et du *cocaine and amphetamine-regulated transcript* (CART).

- Le noyau para-ventriculaire : il reçoit les projections des groupes de neurones NPY-AgRP et POMC-CART du noyau arqué. Il intervient dans la modification de l'appétit.
- Le noyau ventro-médian : ce noyau hypothalamique est riche en récepteurs de la leptine.
- Le noyau dorso-médian : il contient des récepteurs de la leptine et de l'insuline et il est impliqué dans l'initiation de la prise alimentaire.
- L'aire latérale hypothalamique : cette partie, considérée comme le centre de la faim, renferme des récepteurs à NPY et des neurones sensibles au glucose.

Deux mécanismes entrent en jeu dans la régulation de la prise alimentaire : la régulation à court terme et la régulation à long terme.

i. **Régulation à court terme de la prise alimentaire**

La régulation à court terme de la prise alimentaire est modulée par le système faim-satiété dont l'action s'étend sur toute la phase inter-prandiale.

La faim est une sensation perçue consciemment comme un besoin de manger.

La satiété est un état de rassasiement, une inhibition de la sensation de faim, qui dépend de divers signaux périphériques :

- Les signaux sensoriels (aspect, odeur, saveur d'un aliment) : par exemple, l'aspect non agréable d'un repas aura pour conséquence une diminution de l'appétit.
- Les signaux nerveux digestifs : l'arrivée du bol alimentaire dans l'estomac provoque une distension gastrique responsable de l'activation des mécano-récepteurs qui vont inhiber la prise alimentaire par le biais du nerf vague.
- La libération d'hormones : la prise alimentaire va stimuler la libération d'hormones et de peptides diminuant l'appétit. La cholécystokinine (CCK), peptide sécrété par l'intestin lors du passage d'aliments riches en lipides et protéines, exerce son action en bloquant l'effet du NPY. Le peptide YY 3-36, appartenant à la même famille que le neuropeptide Y, est sécrété par le tube digestif proportionnellement à la quantité de calories ingérées. Il agit sur les récepteurs Y2R du noyau arqué afin d'induire une sensation de satiété durable. Le glucagon-like peptide 1 (GLP-1) est libéré par

l'intestin grêle lors de la prise alimentaire et agit sur des récepteurs au niveau du noyau arqué et du tronc cérébral pour réduire l'appétit.

- La présence de nutriments dans l'intestin grêle : des chémorécepteurs situés tout le long de l'intestin grêle régulent la sensation de satiété faisant suite à un apport alimentaire.

- Les stimuli nutritionnels liés aux réserves d'énergie : le cerveau reçoit des informations sur le métabolisme de substrats énergétiques (glucose, acides aminés, acides gras, etc) dans le but d'ajuster l'apport énergétique en fonction des dépenses. Une diminution du métabolisme du glucose, de l'oxydation des acides gras ou du contenu d'ATP dans le foie favorisera ainsi la prise d'aliments.

ii. **Régulation à long terme de la prise alimentaire**

La régulation à long terme de la prise alimentaire permet de stabiliser le poids même lors de fortes variations de l'apport nutritionnel.

Elle fait intervenir trois hormones : la leptine, la ghréline et l'insuline. Leur sécrétion est liée à l'état d'adiposité de l'individu et leur action se fait après la prise alimentaire. La leptine est l'hormone à la base des mécanismes de régulation à long terme du comportement alimentaire. Elle est sécrétée par les adipocytes en réponse à une augmentation de la quantité de graisses présentes dans l'organisme. Elle active les voies anorexigènes (POMC-CART) et inhibe les voies orexigènes (NPY-AgRP). Une concentration élevée de leptine dans le sang entraîne sa liaison aux récepteurs du noyau arqué, inhibant la libération de NPY et des orexines ; il en résulte une diminution de l'apport alimentaire.

La ghréline est une hormone orexigène sécrétée par l'estomac et le duodénum. Elle a une action antagoniste à la leptine et agit par activation du NPY et de l'AgRP.

L'insuline inhibe la libération de NPY mais son effet est moins puissant que celui de la leptine. (69) (70) (71)

Médiateurs	Lieux de production	Actions sur la prise alimentaire
POMC	SNC	Inhibition
NPY		Augmentation
Ghréline	Estomac, intestin grêle	Augmentation
CCK	Intestin grêle	Inhibition
PYY		Inhibition
GLP-1		Inhibition
Leptine	Tissu adipeux	Inhibition
Insuline	Cellules β du pancréas	Inhibition

Tableau 12 : Les médiateurs de la régulation de la prise alimentaire (69)

iii. Monoamines endogènes et régulation de la prise alimentaire

L'effet de la dopamine sur la prise alimentaire est différent selon son niveau d'action. Elle exerce un effet anorexigène, en stimulant le CART, par sa liaison aux récepteurs D1 et D2 de l'hypothalamus. L'interaction de la dopamine avec le noyau accumbens est à l'origine d'un effet hédonique, c'est-à-dire qu'elle va susciter chez le sujet une sensation de plaisir lors de la prise alimentaire. La sérotonine, par sa liaison aux récepteur 5HT1 et 5HT2, exerce un effet anorexigène. La noradrénaline, en se liant aux récepteurs α_2 , diminue également la sensation de faim. (72)

b. Mécanisme de digestion des lipides

Chez l'Homme, les lipides alimentaires sont représentés à 95% par les triglycérides. Le reste est constitué de phospholipides, stérols et vitamines liposolubles. Les triglycérides sont formés d'acides gras de structures différentes leur conférant des qualités nutritionnelles variées :

- les acides gras polyinsaturés, parmi lesquels l'acide linoléique et l'acide linolénique constituent les acides gras essentiels. Les acides gras essentiels ne sont pas synthétisés par l'organisme et doivent, en conséquence, être apportés par l'alimentation (huiles végétales, huiles de poissons). Ils ont notamment un rôle important dans la biogénèse des membranes, la croissance et le développement.
- les acides gras mono-insaturés sont les plus courants. Contrairement aux acides gras polyinsaturés, ils sont produits par l'organisme. L'acide oléique est contenu dans la majorité des huiles ; il est l'acide gras le plus répandu dans l'organisme.

- les acides gras saturés sont contenus dans les produits animaux. Ils représentent les acides gras les moins bénéfiques pour la santé et sont en général utilisés dans l'alimentation. Ils sont présents dans la viande, la charcuterie, le lait et ses dérivés.

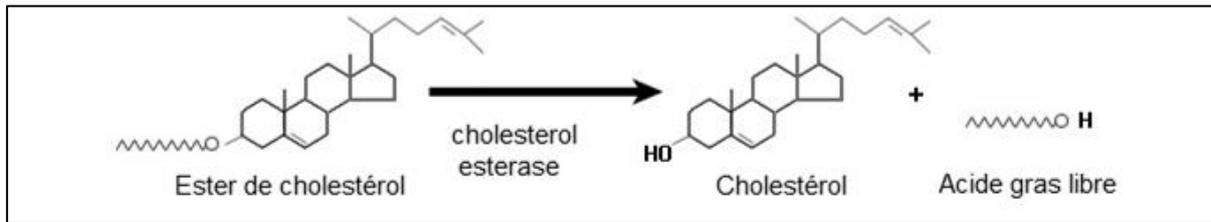
Une fois dans l'organisme, les graisses alimentaires vont être digérées suivant les différentes étapes décrites ci-après.

i. **Emulsification des graisses et solubilisation micellaire**

Les triglycérides issus de l'alimentation ne sont pas solubles en milieu aqueux ; ils vont former dans l'organisme des grosses gouttelettes lipidiques ce qui va limiter la surface d'action des enzymes de la digestion. Sous l'action des sels biliaires, l'émulsification des graisses va permettre de solubiliser les triglycérides et de les rendre accessibles à la lipase pancréatique : les grosses gouttelettes lipidiques vont se disperser en petites particules accessibles aux enzymes de la digestion. Une fois les lipides hydrolysés, ils vont s'associer aux sels biliaires pour former des micelles permettant l'absorption des lipides issus de l'alimentation. (73) (74)

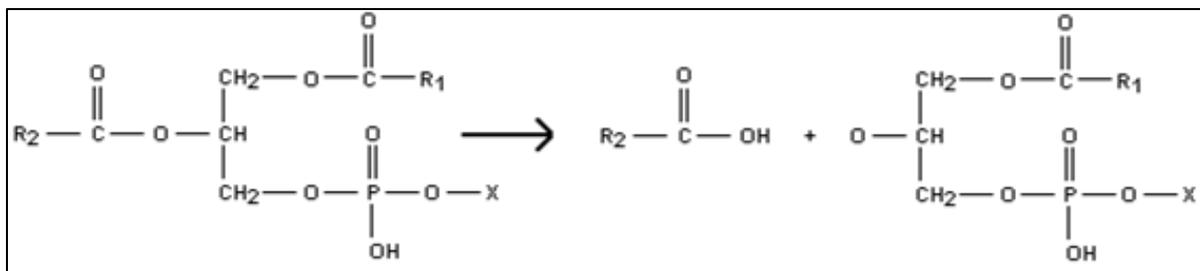
ii. **Hydrolyse des lipides**

La réaction d'hydrolyse des lipides commence dès la mastication des aliments avec la sécrétion de la lipase linguale par les parotides, puis se poursuit dans l'estomac et l'intestin. La lipase gastrique est sécrétée par la muqueuse gastrique et hydrolyse les acides gras à longues et à moyenne chaînes dans le fundus de l'estomac. Le suc pancréatique contient trois enzymes : la cholestérol estérase, la phospholipase A2 et la lipase pancréatique. La cholestérol estérase hydrolyse les esters de cholestérol, qui représentent 10 à 15% du cholestérol alimentaire, pour former des acides gras libres et du cholestérol (*cf. Figure 18*). (73) (74)



Source : personnelle
 Figure 18 : Action de la cholesterol esterase

La phospholipase A2 hydrolyse les phosphatidylcholines pour libérer un acide gras et un lyso-phosphatidylcholine (cf. Figure 19).



Source : personnelle
 X = N(CH₃)₃
 Figure 19 : Action de la phospholipase A2

La lipase gastrique, qui est sécrétée par la muqueuse gastrique, hydrolyse les lipides au niveau de l'estomac. Elle est active à pH très acide et ne nécessite pas de cofacteurs.

La lipase pancréatique, qui est déversée dans le duodénum, hydrolyse les triglycérides pour libérer des 1,2-diacylglycérols, des 2-acylglycérols, des acides gras libres et des savons (sels de potassium et sels de sodium). La colipase, cofacteur de la lipase, forme un complexe avec l'enzyme et les sels biliaires favorisant l'action de la lipase sur les triglycérides. (73) (74)

La structure moléculaire des lipases est constituée d'un motif de base, le repliement α/β , formé de huit brins β connectés par six hélices (cf. Figure 20).

Le site actif des lipases comprend :

- un résidu sérine à l'extrémité C-terminale du cinquième brin d'un coude nucléophile.
- un résidu histidine à l'extrémité carboxy-terminale du dernier brin du feuillet du repliement α/β .
- un acide carboxylique à l'extrémité du septième ou du sixième brin. (75)

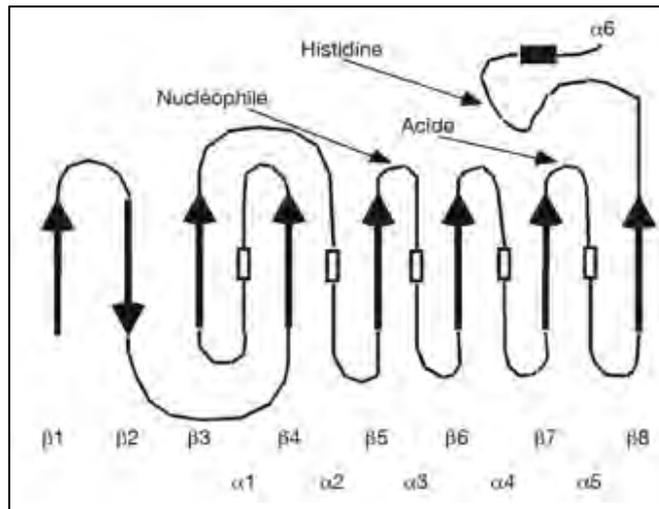


Figure 20 : Schéma de la lipase (75)

iii. Absorption des micelles

Les produits de l'hydrolyse des lipides, incorporés dans des micelles, vont se déplacer jusqu'à la surface des entérocytes. Au niveau de la bordure en brosse des entérocytes, des pompes à protons créent un gradient de pH à l'origine d'une dissociation des micelles. Les 1,2-diacylglycérols, les 2-acylglycérols, les acides gras libres, la lysolécithine et le cholestérol passent au travers les microvillosités intestinales par diffusion simple ou transport actif. Les acides gras non chargés se déplacent au travers de la membrane plasmique par un mouvement de flip-flop non énergie dépendant. Le transport des acides gras à chaînes longues, des lyso-phosphatidylcholines, des monoacylglycérols et du cholestérol peut être réalisé via des transporteurs membranaires (*Fatty Acid Binding Protein*, *Fatty Acid-Transport Protein*, *Fatty Acid Transporter*). Les produits lipolytiques sont ensuite estérifiés au niveau du réticulum endoplasmique pour former des triglycérides, des phospholipides et des esters de cholestérol. (73) (74)

B. Les médicaments anti-obésité

Les substances agissant au niveau central ont longtemps été utilisées dans le traitement de l'obésité et du surpoids. Cependant, en raison de leurs effets indésirables graves et de par la réévaluation défavorable de leur balance bénéfice/risque, ces médicaments ont définitivement été retirés du marché français.

Le seul traitement anti-obésité désormais disponible en France est le Xenical® dont le principe actif, l'orlistat, agit au niveau de l'absorption des lipides.

a. Médicaments à action centrale, retirés du marché

i. Les anorexigènes

Cette classe de molécules agit au niveau central par augmentation de la sensation de satiété. On distingue deux familles : les anorexigènes amphétaminiques et les anorexigènes sérotoninergiques.

Les anorexigènes amphétaminiques augmentent la libération de noradrénaline, dopamine et sérotonine. Leur effet anorexigène résulte de leur action sur la dopamine. Le rapport bénéfice/risque de ces molécules a été évalué comme défavorable notamment en raison du risque d'hypertension artérielle pulmonaire, d'effets indésirables cardio-vasculaires (troubles du rythme, hypertension artérielle) et de toxicomanie. Un phénomène de tolérance a été observé lors d'administrations répétées incitant le patient à augmenter les doses du traitement. Les AMM des anorexigènes amphétaminiques ont ainsi été suspendues en 1997 puis abrogées en 2006 (cf. Tableau 13). (76)

DCI	Nom commercial	Obtention d'AMM	Retrait d'AMM
Amfépramone	Anorex®	1979	Suspension en 1997 et abrogation en 2006
	Prefamone chronules®	1973	
	Tenuate dospan®	1976	
	Moderatan®	1974	
Clobenzorex	Dinintel®	1976	
Fenproporex	Fenproporex Deglaude®	1976	
Mefenorex	Incital®	1974	

Tableau 13 : Années d'obtention et de retrait des AMM des anorexigènes amphétaminiques (76)

Les anorexigènes sérotoninergiques agissent au niveau des neurones sérotoninergiques en stimulant les récepteurs à sérotonine centraux et en inhibant le recaptage neuronal de la sérotonine. Ils vont donc induire une réduction de l'appétit tout en stimulant la sensation de satiété. Le dexfenfluramine (Isomeride®) et le fenfluramine (Pondéral®) ont fait l'objet d'une suspension d'AMM en 1997 et d'une

abrogation en 2004 suite à la survenue d'effets indésirables graves (hypertension artérielle pulmonaire, atteintes des valves cardiaques) (cf. *Tableau 13*).

Le Mediator[®] est un anorexigène sérotoninergique ayant obtenu une AMM en France en 1976 dans le traitement des hypertriglycémies et comme adjuvant au régime chez les diabétiques présentant une surcharge pondérale. Sa substance active, le benfluorex, améliore la sensibilité à l'insuline et augmente la synthèse du glycogène au niveau hépatique. Une étude de pharmacovigilance sur les risques d'hypertension artérielle pulmonaire et de troubles neuropsychiques sous Médiator[®] a conduit en 2007 à réévaluer le rapport bénéfice/risque de ce médicament puis à supprimer son indication dans le traitement des hypertriglycémies. En 2009, des études sur le risque de valvulopathies sous Médiator[®] réalisées suite à une série de cas déclarés auprès du système de pharmacovigilance ont conduit à redéfinir la balance bénéfice/risque comme étant défavorable et donc à retirer la spécialité du marché français (cf. *Tableau 14*). Le risque de valvulopathies sous benfluorex est observé chez les patients traités depuis plus de trois mois, et plus particulièrement, dans les deux premières années de traitement. (77) (78)

DCI	Nom commercial	Obtention d'AMM	Retrait d'AMM
Fenfluramine	Ponderal [®]	1977	Suspension en 1997 Abrogation en 2004
	Ponderal longue action [®]	1976	
Dexfenfluramine	Isomeride [®]	1985	
Benfluorex	Mediator [®]	1976	Retrait en 2009

Tableau 14 : Années d'obtention et de retrait des AMM des anorexigènes sérotoninergiques (77) (78)

ii. Sibutramine (Sibutral[®])

Le Sibutral[®] a obtenu une AMM en 2001 pour le traitement de l'obésité (IMC supérieur ou égal à 30 kg/m²) ou du surpoids (IMC supérieur ou égal à 27 kg/m²) associé à des comorbidités. La sibutramine, dérivée de la phényléthylamine, exerce une action centrale par inhibition de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline. Elle entraîne donc une réduction de la prise alimentaire et une stimulation de la sensation de satiété.

L'étude SCOUT, menée sur cinq ans et incluant 9805 patients atteints de surpoids ou d'obésité, a montré que la sibutramine est associée à un risque de complications cardiovasculaires élevé par rapport aux sujets sous placebo. De plus, la perte de poids sous sibutramine était modeste et le regain pondéral important à l'arrêt du traitement. C'est pour ces raisons que la balance bénéfice/risque de la sibutramine a été évaluée comme défavorable par l'EMA, conduisant, en 2010, la Commission Européenne à suspendre l'AMM des spécialités contenant de la sibutramine. (79) (80)

iii. **Rimonabant (Acomplia®)**

L'Acomplia® est indiqué dans le traitement de l'obésité ou du surpoids chez les sujets ayant un IMC supérieur ou égal à 30 kg/m², ou à 27 kg/m² associé à des comorbidités. Le rimonabant, est un antagoniste des récepteurs cannabinoïdes présents au niveau du foie, du tissu adipeux et du cerveau. Il régule la prise alimentaire et le stockage des graisses. Les études cliniques avaient déjà mis en évidence des effets indésirables neuropsychiques (troubles de l'humeur, symptômes dépressifs, anxiété, irritabilité, etc) justifiant d'une mise en garde concernant l'usage de l'Acomplia®. Suite à sa mise sur le marché, il s'avère que la fréquence de ces affections est bien plus élevée que lors des essais cliniques avant commercialisation : plusieurs cas de troubles psychiatriques graves, dont des suicides, ont été rapportés. Suite à ces événements, l'Acomplia® fut retiré du marché en 2008 et ceci dans tous les pays de l'Union Européenne. (81)

b. Xenical® : le seul médicament disponible dans le traitement de l'obésité en France

Le Xenical®, médicament anti-obésité dont le principe actif est l'orlistat à 120 mg, a obtenu une autorisation de mise sur le marché en 1998, par procédure européenne centralisée ; cette spécialité, produite par les laboratoires Roche, est dispensée sur ordonnance médicale.(82)

En 2009, Alli® est le premier médicament indiqué contre l'obésité qui est dispensé sans ordonnance. Cette spécialité, commercialisée par les laboratoires GSK, contient

également de l'orlistat mais à un dosage inférieur à celui du Xenical[®]. Il se présente sous forme de gélules dosées à 60 mg ou de comprimés à croquer à 27 mg. (83) Depuis 2012, Alli[®] n'est plus commercialisé en France en raison, d'après un porte-parole des laboratoires GSK, d'un problème d'approvisionnement de la molécule mais surtout suite à l'affaire du Médiator[®] qui a fait scandale dans l'Hexagone. (84) Actuellement, l'orlistat est donc dispensé en France seulement sous prescription médicale (Xenical[®]).

i. Classe thérapeutique et mécanisme d'action

L'orlistat ou tétrahydrolipstatine (C₂₉H₅₃NO₅), dérivé synthétique de la lipstatine, substance isolée à partir de *Streptomyces toxytricini*, est un inhibiteur spécifique, réversible et d'action prolongée des lipases gastriques et pancréatiques.

Sa structure chimique est la suivante :

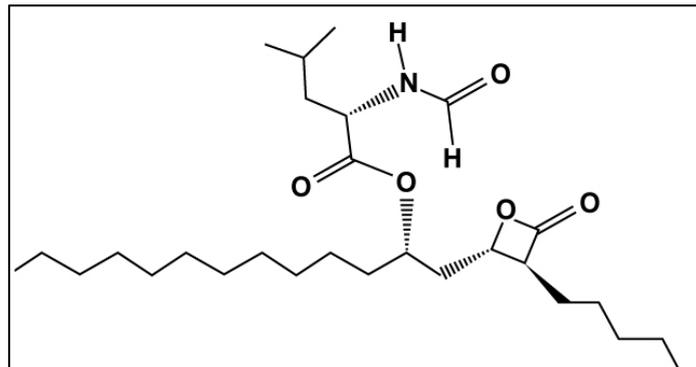


Figure 21 : Structure chimique de l'orlistat (85)

L'orlistat agit sur l'absorption des graisses alimentaires au niveau de la lumière de l'estomac et de l'intestin par inhibition des lipases pancréatiques et intestinales. La liaison de l'orlistat au niveau du résidu sérine du site actif de la lipase provoque l'inactivation de l'enzyme, empêchant ainsi l'hydrolyse des triglycérides (*cf. Figure 22*). Par conséquent, l'absorption des graisses apportées par l'alimentation est réduite d'environ 30%. Les lipides non métabolisés sont directement éliminés dans les selles. (82)

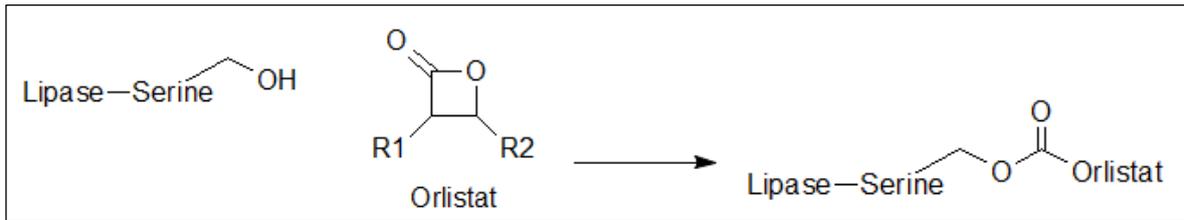


Figure 22 : Action de l'orlistat sur la lipase (86)

ii. Indication

Le Xenical[®] est un médicament indiqué dans le traitement de l'obésité (IMC supérieur ou égal à 30 kg/m²) ou du surpoids (IMC compris entre 28 kg/m² et 30kg/m²) associé à des comorbidités. Si, au bout de douze semaines, le patient n'a pas perdu au moins 5% de son poids initial, le traitement par Xenical[®] doit être stoppé.(82)

iii. Mode d'administration

Chez le patient adulte, la posologie recommandée du Xenical[®] est d'une gélule à prendre avec un grand verre d'eau immédiatement avant, pendant ou une heure après chaque repas principaux (petit-déjeuner, déjeuner, diner). Le traitement doit être associé à un régime hypocalorique et hypolipidique dont 30% de l'apport calorique provient des graisses alimentaires. Pour un effet optimal, le patient doit suivre un régime riche en fruits et légumes avec un apport journalier en glucides, lipides et protéines réparti sur les trois repas principaux. (82)

iv. Contre-indications

L'administration d'orlistat est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients, de syndrome de malabsorption chronique ou de cholestase. Le Xenical[®] est à prescrire avec prudence chez la femme enceinte et il est contre-indiqué en cas d'allaitement. Il ne doit pas être administré chez l'enfant.(82)

5. La chirurgie bariatrique comme dernier recours

Les premières interventions chirurgicales de l'obésité ont été mises en œuvre dans les années 1950 ; les techniques alors employées étaient les bypass jéjuno-iléaux et jéjuno-coliques. Les types de chirurgie de l'obésité se sont progressivement développés, reposant sur deux principes : la restriction et la malabsorption. Les quatre techniques de chirurgie bariatrique suivantes sont recommandées par la HAS:

Techniques chirurgicales restrictives		
	Anneau gastrique ajustable	Gastrectomie longitudinale (ou sleeve gastrectomie)
Principe	Anneau positionnée au niveau de la partie supérieure de l'estomac, diminuant son volume.	Ablation des deux tiers de l'estomac dont la partie contenant les cellules sécrétant la ghréline.
Effet	Ralentit le passage des aliments dans l'estomac, sensation de satiété rapide.	Passage rapide des aliments dans l'intestin, diminution de l'appétit.
Perte de poids	40% - 60%	45% - 65%
Morbidité	4%	5%
Mortalité	0,1%	0,2%
Techniques restrictives et malabsorptives		
	Bypass gastrique	Dérivation bilio-pancréatique
Principe	Réduction du volume de l'estomac et raccord d'une partie de l'intestin grêle à la poche gastrique.	Gastrectomie suivie d'une division de l'intestin en anse alimentaire et anse bilio-pancréatique. Raccord de l'estomac à l'anse gastrique
Effet	Malabsorption des nutriments	Passage direct de la majorité des aliments dans le gros intestin
Perte de poids	70% - 75%	75% - 80%
Morbidité	10%	16% - 20%
Mortalité	0,5%	1%

Tableau 15 : Les différentes techniques de chirurgie bariatrique (87) (88) (89) (90) (91) (92) (93)

Face à la prévalence mondiale de l'obésité qui ne cesse d'augmenter, la chirurgie bariatrique connaît un véritable essor. Alors que les Etats-Unis représentent le pays dans lequel les interventions chirurgicales de l'obésité sont le plus pratiquées, la France occupe le second rang mondial de la chirurgie bariatrique en 2006.(88) En France, le nombre d'interventions chirurgicales a doublé entre 2006 et 2011, passant

de moins de 15 000 en 2006 à plus de 30 000 en 2011.(94) Ce chiffre ne cesse d'augmenter, avec, d'après les données de la CNAM, 42 815 actes de chirurgie bariatrique pratiqués en France en 2013.(95) Actuellement, plus de 45 000 patients obèses auraient recours à la chirurgie de l'obésité.(96) La pose d'anneaux gastriques ajustables, la seule technique chirurgicale réversible, était la plus utilisée en 2006. Cependant, cette procédure est de moins en moins pratiquée, avec, en France, 13% d'interventions de ce type en 2013, au profit de techniques irréversibles, la gastrectomie longitudinale (56%) et le bypass gastrique (31%), qui deviennent de plus en plus populaires (cf. Figure 23). La dérivation bilio-pancréatique est très peu pratiquée (2% des chirurgies bariatriques mondiales) de par ses difficultés techniques et du fort risque de complications péri-opératoires.

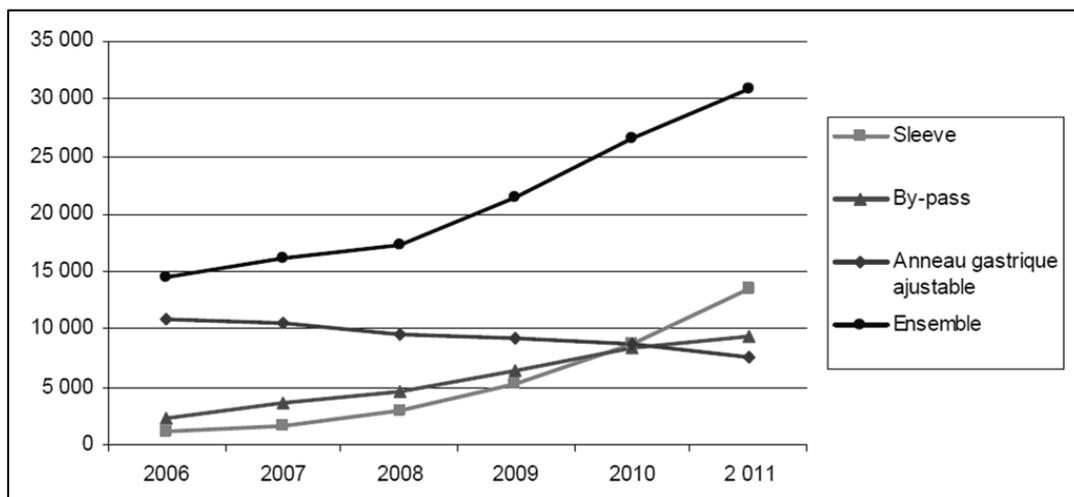


Figure 23 : Evolution des différentes techniques de chirurgie bariatrique en France de 2006 à 2011 (94)

Dans les autres pays européens, la répartition des techniques chirurgicales irréversibles est différente mais elle va également dans le sens d'une diminution de la mise en place d'anneaux gastriques ajustables.(95) (94) Contrairement aux Etats-Unis, qui proposent le bypass gastrique en première intention, en France, le choix de la technique de chirurgie bariatrique est déterminé par l'équipe pluridisciplinaire et le médecin traitant, en accord avec le patient. (88) (87)

Le recours à la chirurgie bariatrique implique une prise en charge globale du patient en amont de l'intervention mais également et surtout en aval, avec la mise en place d'un suivi post-opératoire personnalisé et à vie en raison du risque de complications tardives (cf. Annexe V).(94)

III. L'ORLISTAT : FAUX ESPOIRS ET VRAIS DANGERS ?

A l'heure où la dictature de la minceur fait fureur, nombreux sont les produits, appareils ou méthodes proposés en vue d'une perte de poids et dont l'efficacité n'est parfois pas prouvée scientifiquement.

En France, le seul médicament ayant à ce jour une AMM dans le traitement du surpoids et de l'obésité de l'adulte est le Xenical®.

La prise de cette « pilule amaigrissante » permet-elle d'obtenir une perte de poids suffisante et durable ? Et est-elle sans danger sur la santé ?

Diverses études cliniques ont été menées depuis sa commercialisation dans le but d'évaluer ses bénéfices et ses risques sur la santé du patient.

1. Une efficacité modeste

A. Perte pondérale et prévention du regain de poids

En 2003, une méta-analyse incluant seize essais cliniques contrôlés par placebo, sur un total de 10 631 patients, a été menée afin d'évaluer les bénéfices et les risques d'un traitement à long terme par orlistat 120 mg trois fois par jour. Par rapport au groupe sous placebo, l'administration de l'orlistat a permis une perte de poids supplémentaire de seulement 2,9 kg. Une réduction supplémentaire du tour de taille de 2,1 cm et de l'IMC de 1,1 kg/m² a également été mise en évidence. Les résultats de quatorze études ont montré que, en comparaison avec les individus sous placebo, 21% de sujets supplémentaires perdaient 5% de leur poids initial suite à la prise d'orlistat alors que seulement 12% de plus obtenaient une perte de poids de 10%. (97)

Dans l'étude XENDOS, essai clinique multicentrique, en double aveugle et contrôlé par placebo, 52,8% des sujets sous Xenical® ont obtenus une perte de poids supérieure ou égale à 5%, au bout de quatre ans de traitement, et 26,2% ont perdu 10% ou plus de leur poids initial, contre respectivement 37,3% et 15,6% dans le

groupe sous placebo. En moyenne, les sujets sous orlistat ont perdu 2,8 kg en plus par rapport au groupe sous placebo (cf. Figure 24). (98)

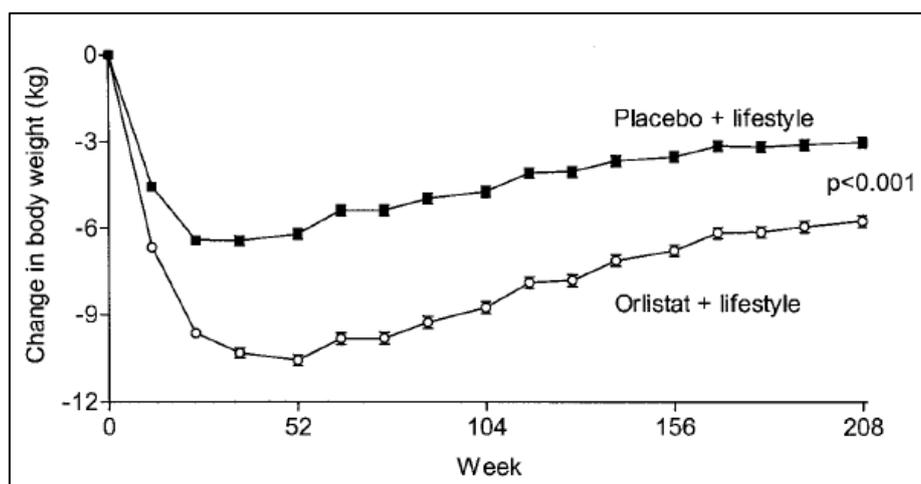


Figure 24 : Perte de poids obtenus pendant les 4 ans sous orlistat ou placebo associé à une modification du mode de vie (98)

L'efficacité de l'orlistat a également été étudiée au travers d'un essai clinique publié par Sjöström et al. Dans un premier temps, les sujets ont été randomisés afin de recevoir soit l'orlistat 120 mg soit un placebo trois fois par jour pendant un an, en association avec un régime hypocalorique (carence de 600 kcal/jour). (99)

Au bout d'un an, les individus sous orlistat 120 mg ont perdu en moyenne 10,3 kg, soit seulement 4,2 kg supplémentaires par rapport à la perte de poids moyenne obtenue dans le groupe sous placebo. La différence de perte de poids entre les deux groupes reste modeste : par rapport au groupe sous placebo, 13,9% et 7,2% individus supplémentaires ont perdu respectivement 10,1 à 20,0% et de plus de 20% de leur poids initial. Le nombre de sujets ayant perdu entre 5,1% et 10,0% de leur poids initial n'est pas significativement différent entre les deux groupes (cf. Tableau 16).

Perte de poids par rapport au poids initial	0%	0,1% - 5,0 %	5,1% - 10,0%	10,1% - 20,0%	> 20%
Orlistat 120 mg	7,9%	23,6%	29,7%	29,5%	9,3%
Placebo	18,2%	32,7%	31,5%	15,6%	2,1%

Tableau 16 : Perte de poids obtenue par rapport au poids initial au bout d'un an dans les groupes sous orlistat 120 mg et placebo (99)

Pendant la seconde année de l'étude, les sujets ont été randomisés une nouvelle fois afin de prendre l'orlistat 120 mg ou le placebo tout en suivant un régime

d'entretien pour maintenir la perte de poids. Au terme de l'essai clinique, une perte de poids supérieure à 5% a été maintenue chez 57,1% des sujets sous orlistat, soit une faible différence + 19,7% par rapport au groupe sous placebo (cf. Figure 25).

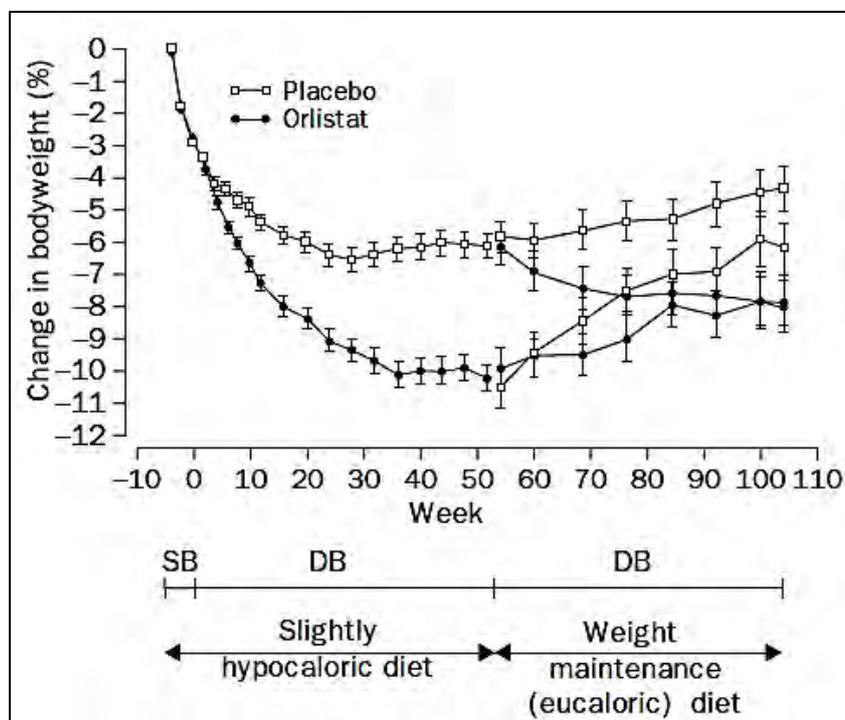


Figure 25 : Modification du poids dans les groupes sous orlistat et sous placebo au cours des deux années d'étude (99)

L'effet de l'orlistat sur la maintenance de la perte de poids a également été étudié au cours d'un essai clinique mené chez des sujets obèses ayant des facteurs de risques métaboliques. Après avoir suivi un régime faible en calories (apport de 600 à 800 kcal/jour) pendant huit semaines, les sujets ayant perdu 5% ou plus de leur poids initial ont été randomisés pour recevoir pendant trois ans soit un placebo soit le Xenical® trois fois par jour en association avec des exercices physiques et un régime hypocalorique (déficit de 600 kcal/jour). (100)

Au bout de trois ans, le regain de poids moyen chez les sujet sous Xenical® était de 5,4 kg, soit une différence modeste de - 3,2 kg par rapport aux individus recevant le placebo (cf. Figure 26).

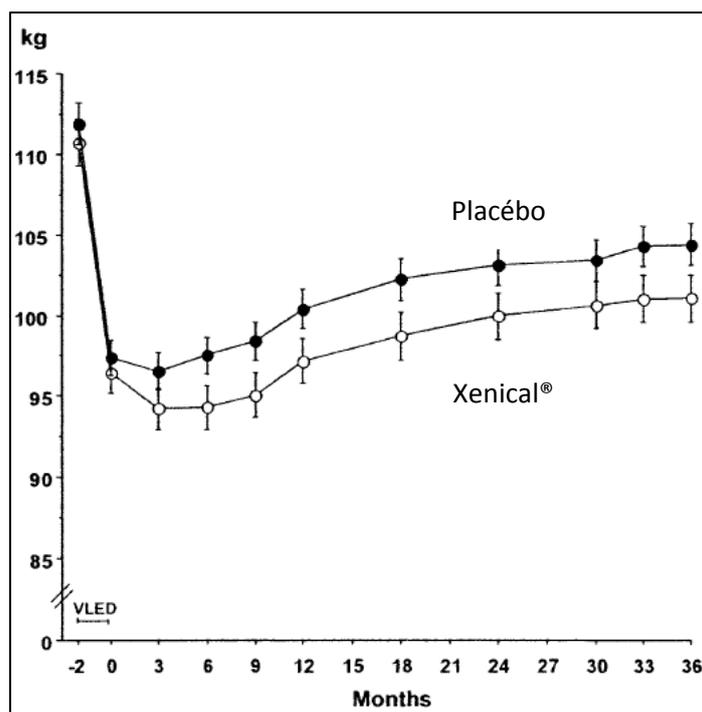


Figure 26 : Modification du poids dans les groupes sous placebo et sous Xenical® au cours de l'étude (100)

Une étude a été publiée par Hill et al afin d'évaluer l'efficacité de l'orlistat à différents dosages (30 mg, 60 mg ou 120 mg trois fois par jour) par rapport à un placebo chez 729 personnes obèses. Au bout d'un an de traitement, 32,4% des patients sous orlistat 120 mg ont repris du poids, contre 56,0% dans le groupe sous placebo. Le nombre de patients ayant eu un regain de poids était cependant plus important dans les groupes sous orlistat dosé à 30 mg et à 60 mg (53,3% et 47,2% respectivement), en comparaison avec ceux recevant l'orlistat à 120 mg (*cf. Figure 27*). (101)

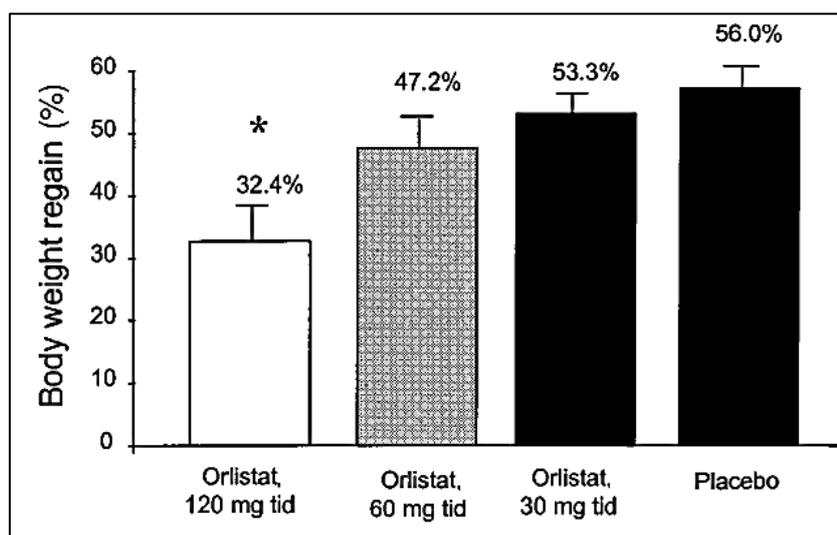


Figure 27 : Pourcentage de regain de poids dans les quatre groupes de l'étude au bout d'un an (101)

Par rapport aux trois autres groupes, 47,5% de sujets sous orlistat 120 mg ont regagné 25% ou moins de leur poids perdu, soit une différence modeste de 17,6% par rapport aux individus sous placebo. Le nombre de patients ayant eu un regain de poids entre 25% et 75% de leur poids perdu n'est pas significativement différent entre le groupe sous placebo et le groupe sous orlistat 120 mg. Parmi les individus sous orlistat 120 mg, 12,3% ont repris plus de 75% de leur poids perdu, soit près de 20% de sujets en moins par rapport au groupe sous placebo (32,1%) (cf. Figure 28).

Treatment group	Percentage weight regain			
	≤25	25–50%	50–75%	>75%
	<i>% of subjects</i>			
Placebo (<i>n</i> = 121)	29.9	22.8	15.2	32.1
Orlistat, 30 mg tid (<i>n</i> = 119)	32.3	20.4	18.3	29.0
Orlistat, 60 mg tid (<i>n</i> = 116)	30.4	25.7	25.1	18.7 ²
Orlistat, 120 mg tid (<i>n</i> = 113)	47.5 ³	22.9	17.3	12.3 ²

Figure 28 : Pourcentage de regain de poids selon les groupes de sujets (101)

Après un an de traitement, 5,4% des patients sous orlistat avaient un poids supérieur à leur poids initial, contre 18,3% dans le groupe sous placebo. 61,8% des patients sous orlistat 120 mg ont maintenu une perte poids de plus de 5% de leur poids initial, contre 49,8% pour ceux prenant le placebo.

B. Facteurs de risques cardiovasculaires

a. Lipidémie

Lindgärde et al, ont étudié l'effet de l'orlistat 120 mg trois fois par jour sur les facteurs de risques cardiovasculaires chez des sujets obèses ayant un risque élevé de maladies coronariennes. En comparaison avec les sujets sous placebo, des améliorations supplémentaires de 2,8% du cholestérol total, de 5,9% du LDL-cholestérol et de 1,06% du HDL-cholestérol ont été observées chez les individus traités par orlistat 120 mg depuis un an. (102)

A l'issue de l'étude de Hill et al, c'est dans le groupe de sujets sous orlistat 120 mg que les taux de cholestérol total et de LDL-cholestérol s'étaient le plus améliorés, avec une réduction supplémentaire de respectivement 4,1% et 3,34% par rapport au groupe sous placebo. Une diminution non significative en HDL-cholestérol fut mesurée parmi les groupes sous orlistat 60 mg et 120 mg. (101)

Une méta-analyse publiée en 2012, évaluant les effets des traitements anti-obésité sur les facteurs de risques cardiovasculaires a montré que la prise d'orlistat est associée à une faible amélioration des taux de cholestérol total, de HDL et de LDL-cholestérol par rapport à l'administration d'un placebo : effectivement, des réductions de respectivement 0,27 mmol/L, 0,21 mmol/L et 0,02 mmol/L de plus par rapport aux groupes sous placebo ont été obtenues chez les sujets sous orlistat. Aucune modification des taux de triglycérides n'a été observée. (103)

b. Pression artérielle

L'essai clinique publié par Bakris et al, randomisé, en double-aveugle, mené chez des sujets obèses et hypertensifs, a montré que la prise d'orlistat 120 mg trois fois par jour est associée à une amélioration des pressions artérielles diastolique de -2,2mmHg et systolique de -1,9 mmHg par rapport aux sujets sous placebo (cf. Figures 29 et 30). (104)

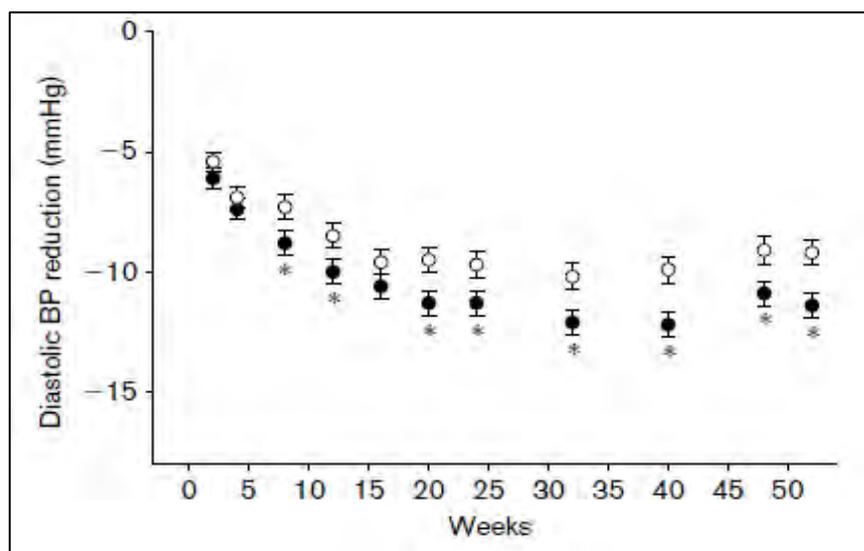


Figure 29 : Modification de la pression artérielle diastolique dans les groupes sous orlistat (noir) et sous placebo (blanc) (104)

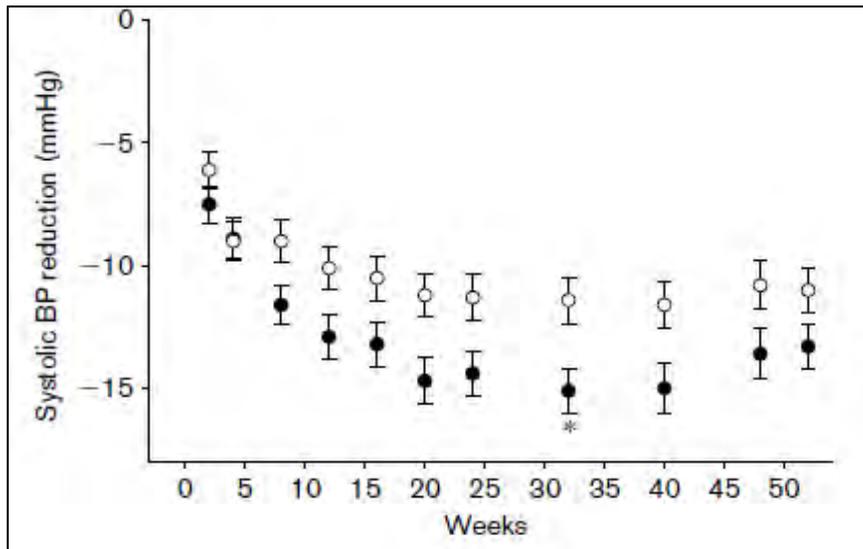


Figure 30 : Modification de la pression artérielle systolique dans les groupes sous orlistat (noir) et sous placebo (blanc) (104)

57,3% et 56% des sujets sous orlistat 120 mg ont obtenu au terme de l'étude une réduction de plus de 10 mmHg de leurs pressions artérielle diastolique et systolique, respectivement, contre 41,5% et 47,2% dans le groupe sous placebo (cf. Figures 31 et 32).

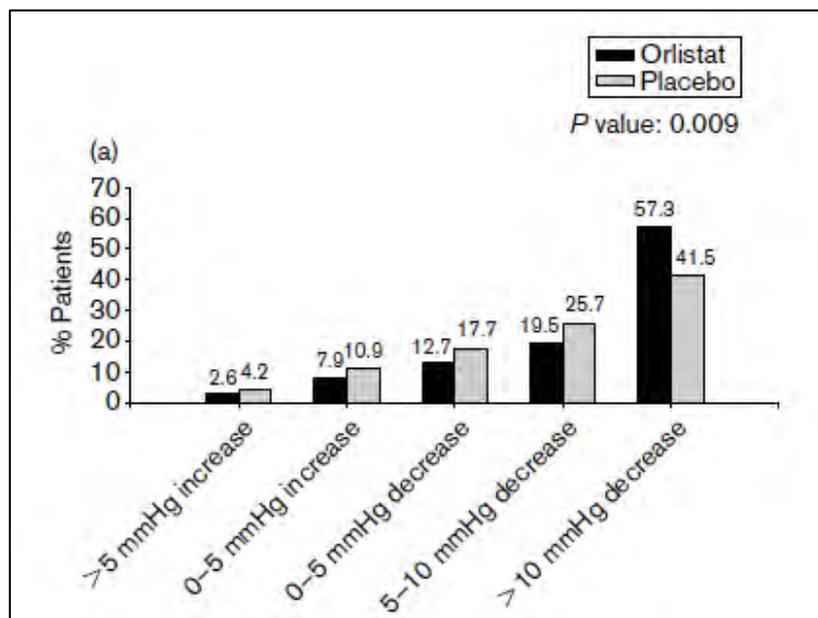


Figure 31 : Analyse catégorique de la réduction de la pression artérielle diastolique dans les groupes sous orlistat et sous placebo (104)

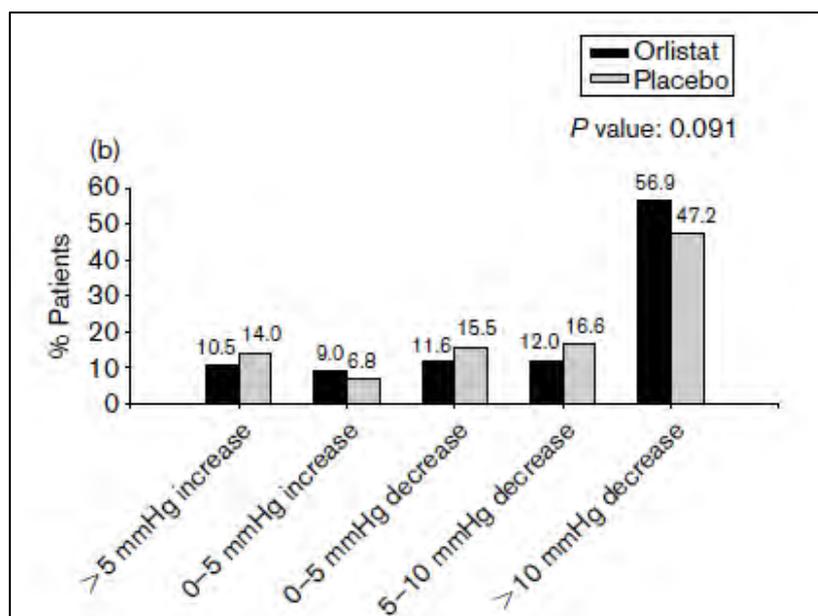


Figure 32 : Analyse catégorique de la réduction de la pression artérielle systolique dans les groupes sous orlistat et sous placebo (104)

Deux méta-analyses d'essais cliniques menés sur 5000 à 7000 sujets présentant ou non des facteurs de risque de maladies cardiovasculaires, ont conclu que l'orlistat est associé à une amélioration supplémentaire modeste des pressions artérielles systolique et diastolique de respectivement 1,9 mmHg et 1,5 mmHg par rapport à celle obtenue chez les sujets sous placebo.(103)(105)

Une méta-analyse plus récente, sur quatre essais cliniques, incluant un total de 3132 sujets hypertensifs, a montré que l'administration d'orlistat permet une faible diminution des pressions artérielles systolique et diastolique de 2,5 mmHg et 1,9mmHg respectivement.(106)

c. Glycémie

L'essai randomisé, en double-aveugle et contrôlé par placebo publié par Kelley et al en 2002 a permis d'étudier les effets d'un traitement d'un an par orlistat 120 mg trois fois par jour par rapport à la prise d'un placebo. Au terme de l'étude, la réduction de la glycémie à jeun obtenue chez les sujets sous orlistat était de seulement 0,55mmol/L plus importante que celle mesurée dans le groupe sous placebo (cf. Figure 34). Une amélioration modeste du taux d'hémoglobine glyquée de 0,35% a été mesurée dans le groupe sous orlistat (cf. Figure 33). (107)

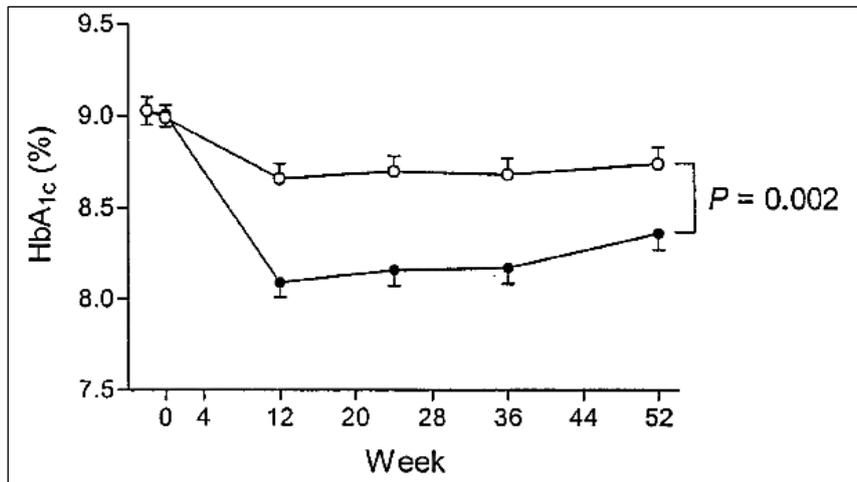


Figure 33 : Modification du taux d'hémoglobine glyquée dans les groupes sous orlistat (noir) et sous placebo (blanc) (107)

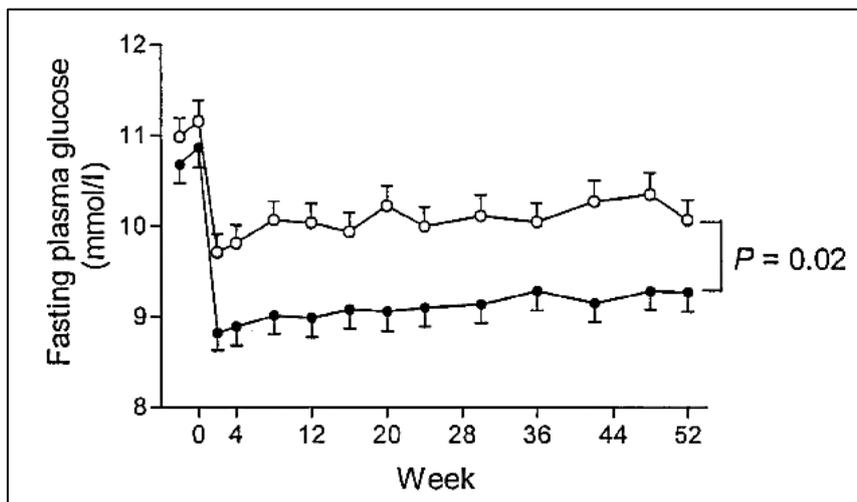


Figure 34 : Modification de la glycémie à jeun dans les groupes sous orlistat (noir) et sous placebo (blanc) (107)

Une étude rétrospective de sept essais randomisés réalisés chez des sujets en excès pondéral (obésité ou surpoids) et atteints de diabète de type 2 a montré que l'administration d'orlistat 120 mg trois fois par jour pendant un an est associée à une diminution de la glycémie à jeun de 0,92 mmol/L de plus par rapport au groupe sous placebo (*cf. Figure 35*). La diminution du taux d'hémoglobine glyquée induite par l'orlistat était de 0,74%, contre 0,31% chez les sujets sous placebo. (108)

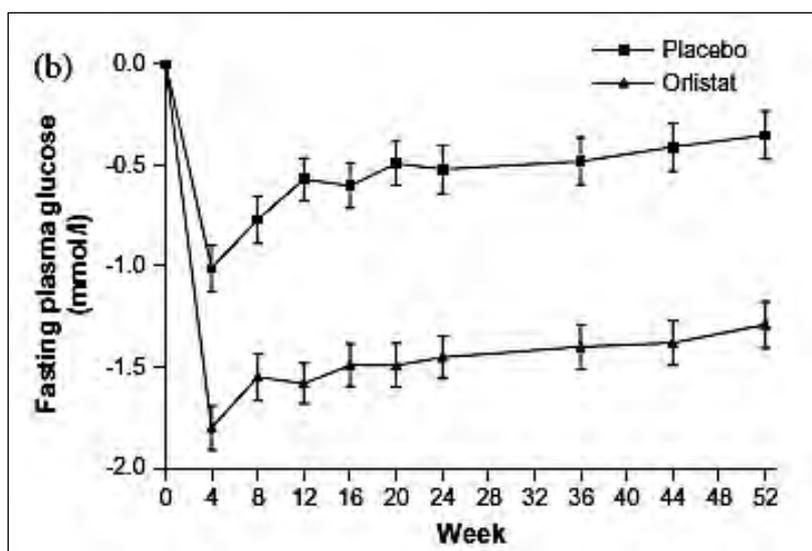


Figure 35 : Modification de la glycémie dans les groupes sous orlistat et sous placebo (107)

Plusieurs essais cliniques ont montré que l'orlistat entraîne, en moyenne, une légère diminution de la glycémie à jeun de 0,1 à 0,5 mmol/L. Une réduction moyenne de 0,4% du taux d'hémoglobine glyquée a été mesurée chez les sujets atteints de diabète. (97)

2. Des dangers pour la santé du patient

A. Effets indésirables

a. Effets gastro-intestinaux

Depuis sa commercialisation jusqu'en 2011, les effets gastro-intestinaux représentaient l'effet indésirable le plus reporté par les patients traités par orlistat (49,4%). (109) Plus de 80% des sujets sous orlistat ont au moins eu un symptôme gastro-intestinal avec une fréquence absolue de 24% de plus par rapport aux individus sous placebo. (97)

Parmi ces troubles gastro-intestinaux, les plus observés sont : une douleur ou une gêne abdominale, des gaz avec suintement, une stéatorrhée, des urgences fécales, des selles abondantes, une incontinence fécale.(82)

La survenue de ces effets indésirables digestifs est étroitement liée au mécanisme d'action de l'orlistat qui entraîne une rétention des graisses alimentaires au niveau du tractus digestif. En général, ces effets secondaires gastro-intestinaux sont

transitoires : ils surviennent lors des premiers mois de traitement puis disparaissent. Ceci a notamment été montré dans l'étude XENDOS à l'issue de laquelle le taux de sujets ayant eu au moins une affection gastro-intestinale au bout d'un an de traitement était de 91% pour le groupe sous orlistat et de 65% pour le groupe sous placebo, contre 36% et 23% respectivement à la fin de l'essai. (98)

L'incidence de ces troubles gastro-intestinaux est corrélée à la quantité de lipides constituant le régime alimentaire : l'association du Xenical[®] avec un repas riche en graisses (2000 kcal/jour, dont plus de 30% de lipides) favorise l'apparition d'affections gastro-intestinales et inversement.

Il est donc conseillé aux patients de suivre un régime alimentaire à faible teneur en lipides (moins de 30%) avec un apport quotidien réparti sur les trois repas principaux. Il convient d'être particulièrement prudent chez les patients atteints d'une pathologie gastro-intestinale préexistante. (82)

b. Effets sur l'absorption des vitamines liposolubles

Plusieurs études ont reporté une diminution de l'absorption des vitamines liposolubles concomitante à la mise en place d'un traitement par orlistat.

Dans l'étude de Rössner et al publiée en 2000, consistant à évaluer l'efficacité de l'orlistat pendant deux ans par rapport à un placebo, une diminution des concentrations plasmatiques en vitamines liposolubles a nécessité une supplémentation vitaminique chez vingt-six sujets sous orlistat. A la fin de l'étude, le taux de vitamine D était le plus affecté. Cependant, les concentrations en vitamines liposolubles restaient tout de même comprises dans les valeurs de référence. (110)

L'étude XENDOS a également montré une légère réduction des concentrations plasmatiques en vitamines liposolubles dans le groupe sous orlistat, en comparaison avec les sujets prenant le placebo (*cf. Tableau 17*). (98)

	Orlistat	Placebo
Vitamine A	-0,22 µmol/L	-0,19 µmol/L
25-hydroxyvitamine D	-17,2 nmol/mL	-13,0 nmol/mL
Vitamine E	-2,8 µmol/L	-0,4 µmol/L
Vitamine K1	-0,08 µg/L	0,07 µg/L

Tableau 17: Diminutions des concentrations plasmatiques en vitamines liposolubles obtenues dans les groupes sous orlistat et sous placebo (98)

Cet effet est imputable à l'action inhibitrice des lipases pancréatiques et intestinales exercée par l'orlistat. Une alimentation riche en fruits et légumes est donc recommandée chez les patients sous orlistat. Une supplémentation vitaminique peut également être nécessaire ; dans ce cas, elle doit être prise au moins deux heures après l'administration d'orlistat ou bien au moment du coucher. (82)

c. Effets rénaux

Les troubles rénaux représentent 2,4% des effets indésirables de l'orlistat déclarés entre 1998 et 2011. (109)

Plusieurs cas d'élévation des taux d'oxalate urinaire et de néphropathies oxaliques aiguës ont été reportés chez des patients à la suite d'un traitement par orlistat.

Un cas d'insuffisance rénale aiguë sous orlistat a notamment été décrit par Singh et al : une femme de 57 ans, ayant un antécédent médical d'insuffisance rénale chronique, a été hospitalisée suite à une détérioration progressive de sa fonction rénale depuis deux mois, soit depuis l'introduction d'un traitement par orlistat 120 mg. Les analyses biologiques de la patiente ont révélé une élévation de la créatinine sérique (pic à 5,8 mg/dL) ainsi qu'une augmentation du taux d'oxalate urinaire atteignant 1,64 mmol/24h (cf. Figures 36 et 37). (111)

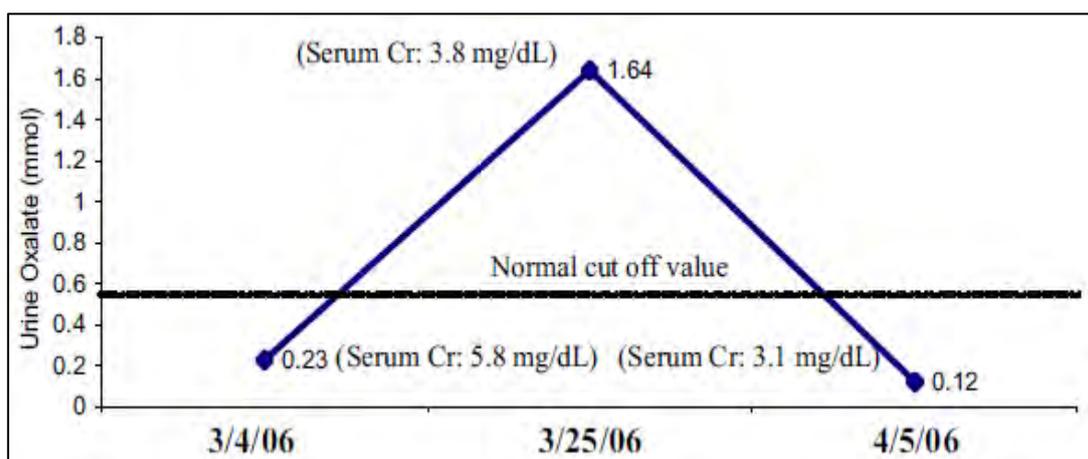


Figure 36 : Evolution des concentrations en oxalate urinaire (111)

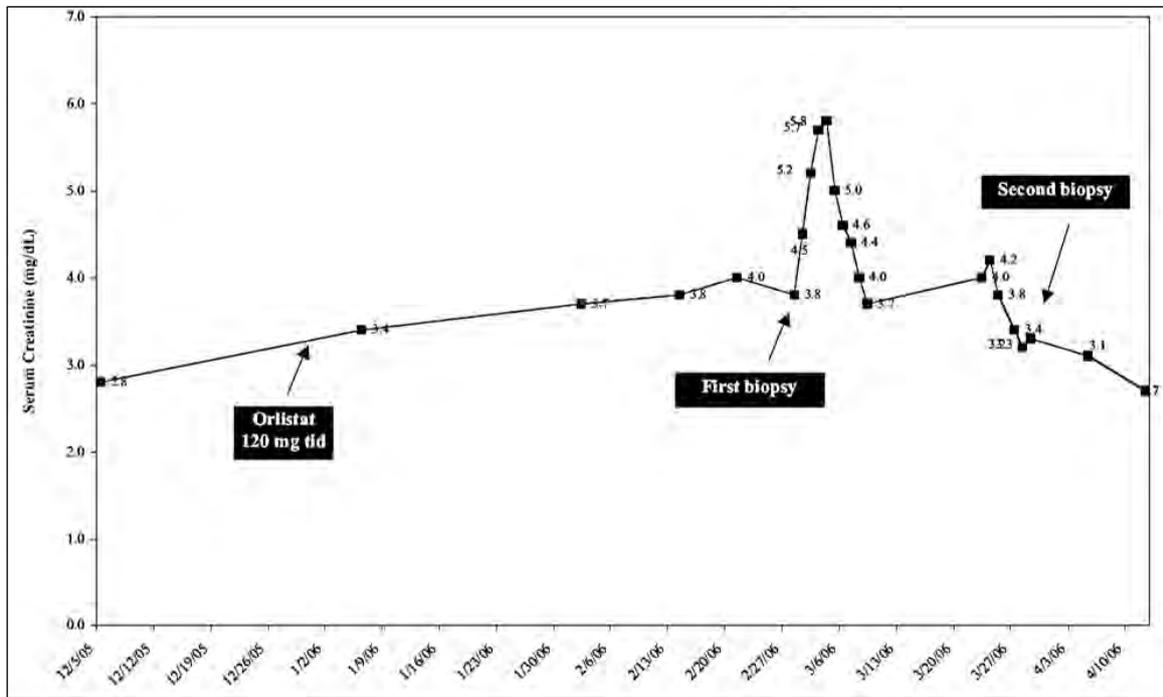


Figure 37 : Evolution des concentrations en créatinine sériques (111)

Une biopsie rénale a révélé la présence de plusieurs cristaux d'oxalate de calcium au niveau des tubules rénaux et de l'interstitium, permettant de confirmer le diagnostic de néphropathie oxalique aiguë.

La discontinuation de l'orlistat fut suivie d'une amélioration progressive de la fonction rénale avec un retour à la normale des taux de créatinine sérique et d'oxalate urinaire ainsi que la disparition des cristaux d'oxalate de calcium.

Un cas similaire a été publié par Courtney et al chez une patiente de 55 ans atteinte de néphropathie diabétique. Une diminution du débit de filtration glomérulaire de 66mL/min/1,73m² à 12ml/min/1,73m² et une accumulation rénale de cristaux d'oxalate de calcium ont été mis en évidence cinq mois après l'initiation d'un traitement par orlistat (cf. Figure 38). La fonction rénale de la patiente ne s'est pas améliorée et a nécessité la mise en place d'une dialyse. (112)

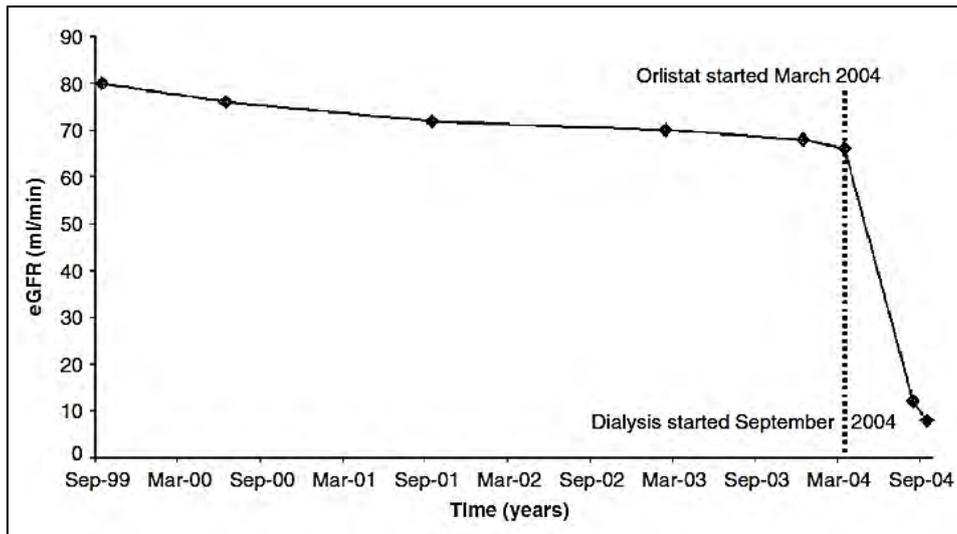


Figure 38 : Evolution du débit de filtration glomérulaire (112)

Le mécanisme de survenue de ces atteintes rénales est bien identifié : l'orlistat entraîne une rétention des graisses alimentaires dans la lumière intestinale qui vont former des savons de calcium. Il en résulte une diminution de la disponibilité en calcium dans l'intestin et donc une inhibition compétitive de la fixation du calcium à l'oxalate. L'accumulation d'oxalate libre dans l'intestin va donc favoriser son absorption et, de ce fait, augmenter son excrétion rénale. Cette sursaturation d'oxalate au niveau tubulo-interstitiel entraîne la formation de cristaux d'oxalate pouvant être à l'origine d'une néphropathie aiguë à oxalates voire d'une insuffisance rénale aiguë.

Il faut faire preuve de prudence lorsque l'orlistat est prescrit chez des patients ayant une maladie rénale chronique sous-jacente et/ou une déplétion du volume plasmatique, le risque de néphropathie aiguë à oxalates en étant augmenté. (82)

d. Effets hépatiques

L'ANSM a émis une mise en garde en septembre 2011 concernant le risque d'atteintes hépatiques associé à la prise d'orlistat. (113) Entre août 2009 et janvier 2011, vingt-et-un cas de lésions hépatiques ont été reportés par des patients traités par orlistat dont un cas a conduit à une transplantation de foie et un autre au décès du patient. (114)

Un cas d'insuffisance hépatique a notamment été décrit par Montero et al. en 2001 chez une patiente de 35 ans sans antécédent ni facteurs de risque de

développer une maladie du foie. Trois semaines après l'initiation d'un traitement par orlistat 120 mg trois fois par jour, ses analyses biologiques révélaient une élévation des taux de transaminases (ALAT, ASAT), de gamma glutamyltransferase (GGT) et de bilirubine ainsi qu'une diminution du taux de prothrombine (cf. *Tableau 18*). Malgré l'arrêt du traitement par orlistat, la fonction hépatique de la patiente ne cessa de se dégrader, nécessitant alors une transplantation de foie. (115)

	ASAT	ALAT	GGT	Bilirubine
Valeurs de références	< 35 UI/L	< 34 UI/L	< 38 UI/L	< 1 mg/dL
3 semaines après l'initiation d'orlistat	853 UI/L	1016 UI/L	215 UI/L	1 mg/dL
2 semaines après l'arrêt d'orlistat	1132 UI/L	1548 UI/L	/	5.1 mg/dL

Tableau 18 : Effet de l'orlistat sur la fonction hépatique de la patiente (115)

Face à la gravité de ces affections hépatiques pourtant rares, une réévaluation de la balance bénéfique/risque de l'orlistat a été menée par l'EMA. Le CHMP a jugé que les bénéfices d'un traitement par orlistat restent supérieurs à ses risques : en effet, les cas de lésions hépatiques rapportés dans la littérature n'apportent pas de preuve suffisante quant à l'imputabilité de l'orlistat, l'obésité ou certaines médications pouvant également entraîner des effets néfastes sur le foie. (116)

Cependant, les patients doivent être informés du risque d'atteintes hépatiques graves sous Xenical[®], même si le lien de causalité n'a pas été établi. Aussi, en cas de symptômes de dysfonction hépatique (urines foncées, selles claires, ictère, douleur dans le quadrant supérieur droit), le patient doit immédiatement arrêter le traitement par orlistat et consulter un médecin. (82)

e. Effets pancréatiques

Au moins 99 cas de pancréatites ont été signalés auprès de la FDA chez des patients sous orlistat.

Un cas de pancréatite aiguë a notamment été décrit chez un patient de 54 ans sous orlistat depuis sept jours et hospitalisé pour une douleur abdominale, des nausées et des vomissements persistants depuis un jour. Les analyses biologiques, révélant un taux d'amylase sérique élevé (2.409 UI/L), et la tomographie abdominale, montrant la présence d'un œdème péri-pancréatique, ont permis de confirmer le

diagnostic de pancréatite aiguë. Trois jours après l'arrêt de l'orlistat et l'introduction d'un traitement antibiotique, l'état de santé du patient s'est amélioré avec une régression des symptômes et un retour à la normale du taux d'amylase sérique.(117)

Un autre cas de pancréatite aiguë a également été décrit chez un patient de 36 ans ayant débuté un traitement par orlistat depuis quatre jours et dont le taux d'amylase sérique était compris dans les valeurs de références. Le diagnostic de pancréatite aiguë induite par orlistat a été posé par exclusion : l'absence de calculs biliaires et d'antécédent personnel d'alcoolisme, des taux sériques lipidique et calcique normaux ainsi que l'initiation récente d'un traitement par orlistat ont confirmé l'origine médicamenteuse de la pancréatite aiguë.(118)

Le mécanisme de développement de pancréatites aiguës sous orlistat n'est cependant pas encore bien identifié ; une toxicité de l'orlistat ainsi qu'une hypersensibilité sont suspectées.

Il convient donc de porter une grande attention lorsque le Xenical® est prescrit chez des patients ayant des antécédents de pancréatite aiguë. (82)

f. Effets cutanés

Depuis sa commercialisation jusqu'en 2011, 6,6% de cas de lésions de la peau et des tissus sous-cutanés ont été comptabilisés sur un total de 36 066 patients traités par orlistat. Les effets indésirables les plus rencontrés sont le rash cutané et le prurit, qui sont le plus souvent les conséquences d'une hypersensibilité à l'orlistat pouvant également se manifester sous forme d'urticaire, de réaction anaphylactique, d'angio-œdème ou de bronchospasme. (109)

Une patiente de 34 ans a développé un purpura palpable et des lésions maculo-papuleuses au niveau des membres inférieurs, trois jours après l'initiation d'un traitement par orlistat. Une biopsie cutanée a montré la présence d'une vascularite leucocytoclasique. L'arrêt de l'orlistat et la prescription d'AINS a permis la régression de ces lésions. (119)

Chez une patiente de 42 ans, la prise d'orlistat a été associée à l'apparition d'éruptions lichenoïdes au niveau des aisselles, de la vulve et des pieds, qui ont également régressées après l'interruption du traitement. (120)

g. Effets psychiatriques

Les effets psychiatriques représentent 2,1% des effets indésirables reportés entre 1998 et 2011 suite à l'initiation d'un traitement par orlistat. Parmi ces effets, les plus fréquemment déclarés sont l'insomnie, la dépression et l'anxiété. A ce jour, aucun lien entre la dépression et l'orlistat n'a été mis en évidence. L'anxiété peut apparaître par anticipation des effets indésirables ou bien à la suite de ces réactions secondaires à l'orlistat. Des cas de lassitude, de perte de mémoire et de malaise ont également été décrits dans la littérature mais aucune relation de cause à effet n'a été établie quant à ces effets secondaires. (109)

B. Interactions médicamenteuses

a. Ciclosporine

Plusieurs cas d'interactions de l'orlistat avec la ciclosporine ont été décrits dans la littérature.

Une diminution du taux de ciclosporine a été mise en évidence quelques jours après l'initiation d'un traitement par orlistat 120 mg deux fois par jour chez une patiente ayant une greffe rénale et suivant un traitement immunosuppresseur par ciclosporine 175 ng/mL et aziathioprine 50 ng/mL. Les analyses réalisées ont montré que le taux de ciclosporine plasmatique est passé de 161 ng/mL à 76 ng/mL en quarante-quatre jours. La courbe de suivi des concentrations en ciclosporine montre que l'arrêt de l'administration de l'orlistat, sans modification de la posologie du traitement immunosuppresseur, est associé à une augmentation de la concentration plasmatique en ciclosporine (*cf. Figure 39*). (121)

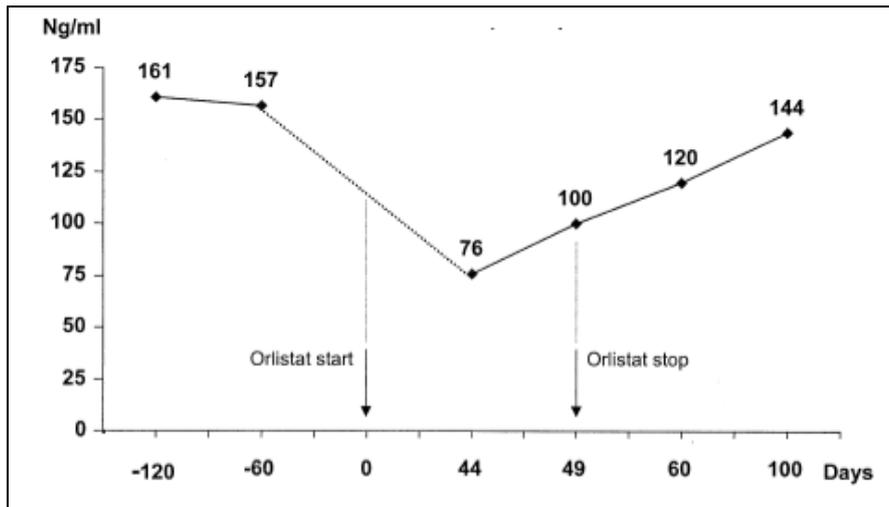


Figure 39 : Evolution de la concentration sanguine en ciclosporine (cas 1) (121)

Un cas similaire a été reporté chez une femme ayant une greffe rénale et suivant notamment un traitement par ciclosporine 10 mg/kg. Les analyses de la patiente mettent en évidence une diminution du taux plasmatique de ciclosporine lors de l'introduction du traitement par orlistat 120 mg trois fois par jour ; en effet, la concentration de l'immunosuppresseur passe d'environ 100 ng/mL à 76 ng/mL en six jours. L'interruption de l'orlistat coïncide avec une augmentation du taux sanguin de ciclosporine (cf. Figure 40). (121)

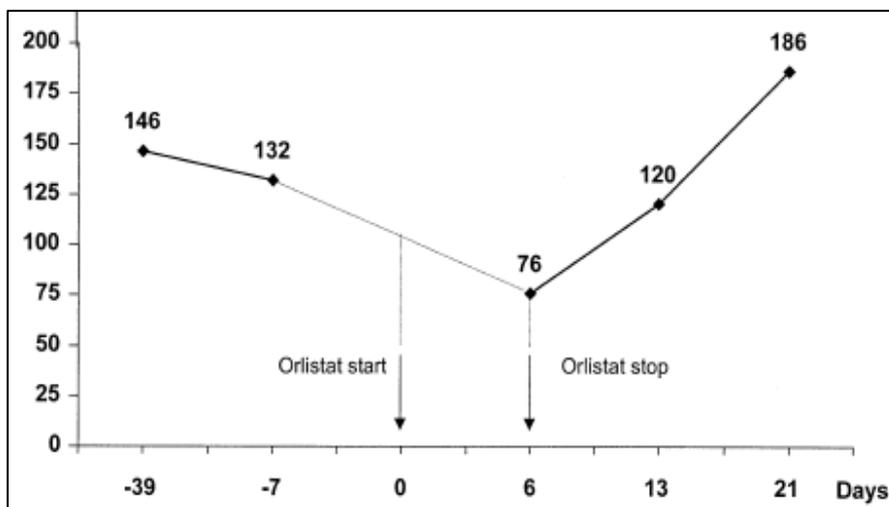


Figure 40 : Evolution des concentrations sanguines en ciclosporine (cas 2) (121)

La ciclosporine est un principe actif lipophile qui est absorbé au niveau de l'intestin grêle. Son association avec un repas riche en lipides permet d'améliorer l'absorption de l'immunosuppresseur. L'hypothèse la plus probable est que l'inhibition des lipases gastriques et pancréatiques induite par l'orlistat est à l'origine d'une réduction de

l'absorption de la ciclosporine pouvant conduire à une diminution de son effet immunosuppresseur. (122)

Par conséquent, une surveillance rapprochée de la concentration plasmatique en ciclosporine doit être mise en place en cas d'introduction d'un traitement par orlistat, et ceci jusqu'à stabilisation. (82)

b. Warfarine

Un cas d'augmentation de l'INR a été décrit suite à l'administration d'orlistat chez un patient de 66 ans atteint de fibrillation auriculaire traitée par warfarine. La diminution de la dose de warfarine fut accompagnée d'un retour à la normale de l'INR. Comme évoqué précédemment, la mise en place d'un traitement par orlistat peut entraîner une diminution de l'absorption gastro-intestinale de la vitamine K pouvant perturber les paramètres de coagulation. (123)

Une administration de warfarine à un dosage plus faible peut alors être nécessaire. De plus, il est recommandé d'effectuer une surveillance régulière des paramètres de coagulation, particulièrement de l'INR. (82)

c. Amiodarone

L'amiodarone, indiquée dans le traitement des troubles du rythme cardiaque, est une molécule fortement lipophile dont l'absorption est facilitée par la présence de graisses alimentaires. L'influence de l'orlistat, à une posologie de 120 mg trois fois par jour, sur les paramètres pharmacocinétiques de l'amiodarone, administrée à une dose unique de 1200 mg, a été évaluée au travers d'un essai randomisé, en double aveugle et contrôlé par placebo. (124)

Cette étude a permis de montrer que la prise d'orlistat entraîne une modification des paramètres pharmacocinétiques de l'amiodarone : en effet, une réduction de l' $AUC_{0-\infty}$ de l'ordre de 27% et de la C_{max} de 24% a été obtenue par rapport au groupe sous placebo. Par ailleurs, les valeurs de t_{max} and $t_{1/2}$ ne sont pas significativement différentes entre les deux groupes (*cf. Figure 41*).

PK Parameter	Statistic Results ^a	Amiodarone	Desethylamiodarone
C_{max} (ng/ml)	A	2336	210
	B	1795	155
	B/A	0.77	0.74
	90% CI	0.58, 1.02	0.60, 0.91
$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/ml)	A	41,972	40,366
	B	30,748	29,519
	B/A	0.73	0.73
	90% CI	0.60, 0.90	0.60, 0.89
t_{max} (h)	A	3.75	8.8
	B	3.25	21.0
	B - A	-0.50	12.2
	90% CI	-1.42, 0.42	-5.2, 29.7
$t_{1/2}$ (h)	A	138	243
	B	144	241
	B - A	6	-2
	90% CI	-20, 32	-54, 50

(A = placebo ; B = orlistat)

Figure 41 : Effet de l'orlistat sur les paramètres pharmacocinétiques de l'amiodarone (124)

De plus, la prise d'orlistat a été associée à une diminution d'environ de 25% du taux de déséthylamiodarone, métabolite de l'amiodarone. De ce fait, l'orlistat réduirait de 25% l'exposition systémique à l'amiodarone (*cf. Figure 42*).

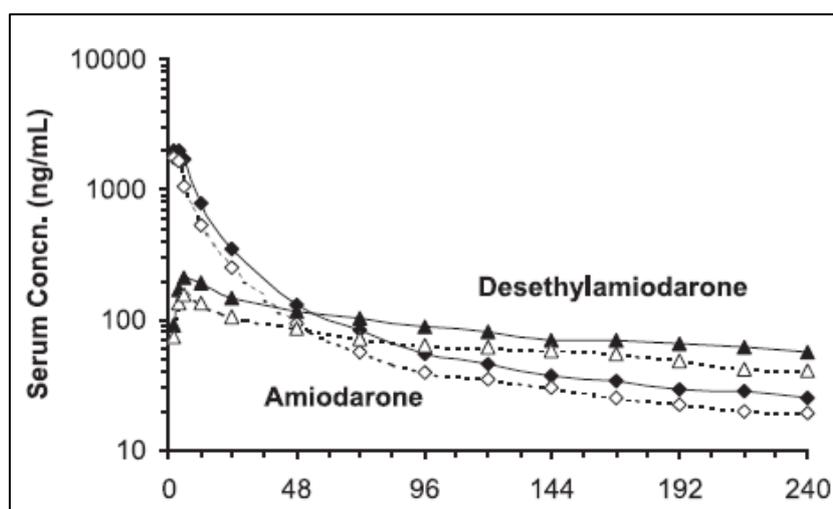


Figure 42 : Evolution des concentrations sériques en amiodarone et en deséthylamiodarone dans les groupes sous orlistat (blanc) et sous placébo (noir) (124)

La mise en place d'une surveillance clinique et électrocardiographique régulière est donc conseillée chez les patients traités simultanément par orlistat et amiodarone. (82)

d. Lévothyroxine

Des cas de diminutions du contrôle d'une hypothyroïdie voire d'hypothyroïdies ont été déclarés par des patients traités concomitamment par orlistat et lévothyroxine.

Un cas d'hypothyroïdisme a notamment été reporté chez une patiente atteinte d'un carcinome papillaire de la thyroïde et ayant initié un traitement par orlistat. Après avoir subi une thyroïdectomie et une radiothérapie à l'iode (I^{131}), la patiente a suivi un traitement par lévothyroxine 250 µg une fois par jour permettant une baisse de la TSH à 0,03 mU/L. L'introduction de l'orlistat fut suivi par l'apparition de signes cliniques en rapport avec une hypothyroïdie (fatigue, hypothermie, léthargie). Les analyses, mettant en évidence une augmentation de la TSH à 73,6 mU/L et un taux de T4 libre à 7 pmol/L, ont permis de confirmer le diagnostic d'hypothyroïdie. La discontinuation de l'orlistat fut associée à une amélioration de l'état clinique et des paramètres biologiques de la patiente.

La cause exacte de cette interaction est encore incertaine ; elle ferait intervenir une diminution de l'absorption des sels d'iode ou de la lévothyroxine suite à la liaison de l'orlistat. (125)

Une surveillance régulière de la fonction thyroïdienne doit donc être mise en place chez les patients traités par lévothyroxine et orlistat.(82)

e. Antiépileptiques

Une augmentation de la fréquence des crises d'épilepsie, suite à la prise d'orlistat 120 mg trois fois par jour, a été reportée chez une patiente jusque-là bien contrôlée par lamotrigine 200 mg une fois par jour. L'augmentation du nombre de crises, qui était passé d'une par mois à plus d'une par semaine, a nécessité son hospitalisation. Aucune relation de causalité n'a été pour l'instant statuée. L'association de l'orlistat avec l'halopéridol, la carbamazépine, la clozapine, la clomipramine ou la desipramine, pendant une période de traitement de huit semaines, n'induirait pas de modification de leur biodisponibilité. (126)

De ce fait, il convient de surveiller la fréquence et la sévérité des crises survenant chez les patients sous anticonvulsivants (lamotrigine, acide valproïque, vigabatrine, gabapentine) en vue d'une éventuelle adaptation posologique. (82)

f. Antirétroviraux du VIH

Une alerte a été émise par l'agence britannique du médicament (MHRA) en 2014 concernant la diminution de l'efficacité des antirétroviraux du VIH chez les patients traités par orlistat.(127) Chez un homme de 34 ans, porteur du VIH et dont la virémie était bien contrôlée par Atripla® (tenofovir 300 mg, emtricitabine 200 mg, efavirenz 600 mg), une augmentation de la charge virale à 722 copies/mL a été mise en évidence quatre mois après l'instauration d'un traitement par orlistat 60 mg. L'arrêt de la prise d'orlistat a eu pour effet une stabilisation de la charge virale à moins de 50 copies/mL (cf. Figure 43). (128)

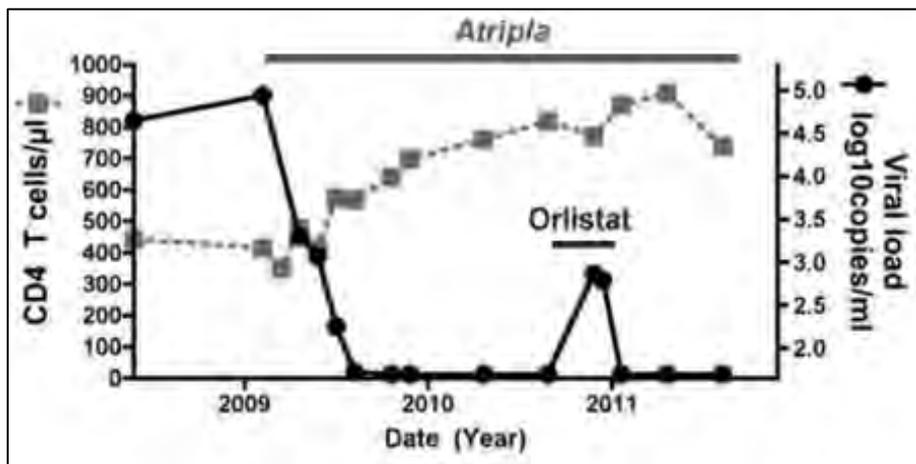


Figure 43 : Effet de l'orlistat sur l'efficacité de l'Atripla® (128)

Une diminution de la concentration en lopinavir/r, associée à une augmentation de la virémie à 364 copies/mL, a été observée chez une patiente trois mois après l'initiation d'un traitement par orlistat 60 mg. A noter que la virémie était jusque-là bien contrôlée par lopinavir/r (charge virale inférieure à 20 copies/mL). Une méningite lymphocytaire et une encéphalite, en rapport avec le virus HIV1, furent diagnostiquées. La modification de la médication antirétrovirale par de l'abacavir, du darunavir/r et du raltégravir fut accompagnée d'une amélioration de l'état clinique de la patiente et d'une diminution de la charge virale. (129)

L'hypothèse la plus probable quant au mécanisme impliqué dans la moindre absorption des antirétroviraux du VIH secondairement à la prise d'orlistat est une rétention de ces molécules, très lipophiles, au niveau du tractus digestif. Une évaluation de l'éventuel impact de l'orlistat doit être menée avant d'instaurer un tel traitement chez les patients sous antirétroviraux du VIH. (127) (82)

g. Contraceptifs oraux

L'orlistat pourrait être responsable, de façon indirecte, d'une diminution de la biodisponibilité des pilules contraceptives et, par conséquent, de grossesses non désirées. La survenue de diarrhées sévères peut en effet induire une réduction de l'absorption d'hormones. Afin de prévenir un éventuel échec de la contraception orale, la mise en place d'une contraception supplémentaire est recommandée. (130)

En résumé :

Au vu de ses bénéfices modestes, le traitement par Xenical[®] ne peut se substituer à une prise en charge globale et à long terme de la surcharge pondérale. En effet, la seule prise de ce médicament n'est pas suffisante pour modifier de façon durable l'hygiène de vie et les habitudes alimentaires du patient obèse ou en surpoids.

L'orlistat est connu pour être associé à des affections pouvant aller de la simple gêne du patient à un engagement de son pronostic vital. De par son effet de rétention des graisses dans le tractus digestif, le Xenical[®] peut interférer avec l'administration de molécules lipophiles, à l'origine d'un manque d'efficacité de celles-ci.

Il convient de noter que les ventes de Xenical[®] ont fortement chuté depuis sa mise sur le marché en 1998, certainement du fait de son manque d'efficacité et des nombreuses atteintes dont il fait l'objet (cf. Figure 44).

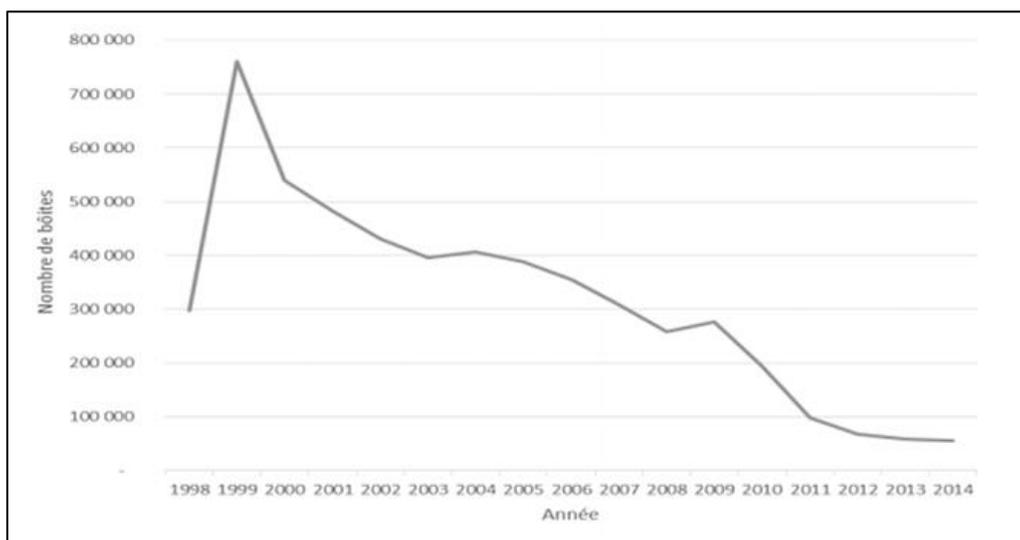


Figure 44 : Evolution des ventes de Xenical[®] en France depuis 1998 (131)

Au regard de son efficacité modeste, des nombreuses interactions médicamenteuses et des effets indésirables associés à la prise d'orlistat, la prescription de Xenical[®] chez le patient en surpoids ou obèse n'est plus recommandée par la Haute Autorité de Santé depuis 2011.

CONCLUSION

L'évolution de la prévalence du surpoids et de l'obésité est alarmante et ne cesse de progresser. L'obésité constitue un facteur de risque de nombreux problèmes de santé, entraînant une réduction de l'espérance de vie. Les causes de la surcharge pondérale sont complexes ; son traitement doit entrer dans le cadre d'une démarche globale et adaptée au patient, sous contrôle médical.

A ce jour, le seul médicament autorisé en France dans le traitement du surpoids et de l'obésité chez l'adulte est le Xenical[®], indiqué en association avec un régime hypocalorique et hypolipidique. Son efficacité reste modeste et ne permet pas de résoudre les problèmes de poids à long terme. La seule prise de ce médicament ne peut en aucun cas se substituer à une prise en charge globale, personnalisée et s'inscrivant dans la durée. A cela, se rajoute des effets indésirables et des interactions médicamenteuses dont la gravité peut être élevée voire fatale. Le recours au Xenical[®] ne semble donc pas recommandé dans le traitement de l'obésité et du surpoids.

Les stratégies de lutte contre le surpoids et l'obésité devraient se concentrer principalement sur la prévention plutôt que sur la guérison : en effet, plus les kilos s'installent dans le temps et plus l'obtention d'une perte de poids en sera compliquée. L'adoption d'une bonne hygiène de vie ainsi que d'une alimentation saine et équilibrée est primordiale et s'adresse à tout le monde, enfants et adultes, et quelle que soit la valeur de l'IMC.

La Commission Européenne a octroyé récemment l'autorisation de mise sur le marché de deux spécialités : Saxenda[®] (liraglutide 6mg/mL) et Mysimba[®] (association de naltrexone et bupropion 8mg/90mg), non dénuées de risques et dont l'efficacité semble également modeste. Il est donc nécessaire de trouver d'autres alternatives au traitement de l'obésité et du surpoids afin de ralentir la progression de cette épidémie et d'éviter une catastrophe sanitaire mondiale. De nouvelles cibles sont en cours d'études pour le développement de nouvelles thérapies de l'obésité, impliquant notamment les hormones de la régulation de la prise alimentaire.

BIBLIOGRAPHIE

1. OMS.
Stratégie mondiale pour l'alimentation, l'exercice physique et la santé
http://www.who.int/dietphysicalactivity/childhood_what/fr/. consulté le 07/08/2016
2. La clinique de l'obésité. clinique de l'obésité
<http://www.cliniquedelobesite.com/>. consulté le 07/08/2016.
3. Obesity, Belgian association for the Study of Obesity.
Le consensus du BASO. Un guide pratique pour l'évaluation et le traitement de l'excès de poids, Leuven, 2001
4. Perlemuter, G.
Endocrinologie Diabétologie Nutrition - 4ème édition.
Paris : Estem, Med-Line, 2002, 409p.
5. OMS.
Dix faits sur l'obésité
<http://www.who.int/features/factfiles/obesity/facts/fr/>. consulté le 01/08/2016.
6. Obesity guidance on the prevention, identification, assessment and management of overweight and obesity in adults and children.
NICE clinical guideline 43, 2006.
7. C Tsigos, V Hainer, A Basdevant, et al.
Management of obesity in adults : european clinical practice guidelines.
Obes Facts, 2008, 1, 2, p106-116.
8. OMS.
Manuel STEPS.
Genève, OMS, 2008.
9. MF Rolland-Cachera, TJ Cole, M Sempé, et al.
Body Mass Index variations : centiles from birth to 87 years.
Eur J Clin Nutr, 1991, 45, 1, p13-21.
10. TJ Cole, MC Bellizzi, KM Flegal et al.
Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide : international survey.
BMJ, 2000, 320, 7244, p1243-1243.
11. PNNS.
Evaluer et suivre la corpulence des enfant. réactualisée en 2011.
<http://inpes.santepubliquefrance.fr/cfesbases/catalogue/pdf/imc/docimcnf.pdf>
consulté le 01/08/2016
12. Courbes de corpulence PNNS.
http://inpes.santepubliquefrance.fr/CFESBases/catalogue/pdf/IMC/courbes_enfants.pdf
consulté le 25/07/2016.

13. JS Mokha, SR Srinivasan, P DasMahapatra, et al.
Utility of waist to height ratio in assessing the status of central obesity and related cardiometabolic risk profile among normal weight and overweight/obese children : the Bogalusa Heart Study.
BMC Pediatr, 2010, 10, 73, p1-7.
14. C Maffeis, C Banzato, G Talamini, Obesity Study Group of the Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology.
Waist-to-height ratio, a useful index to identify high metabolic risk in overweight children.
J Pediatr, 2008, 152, 2, p207-213.
15. J-P Bastard, B Fève.
Physiologie et physiopathologie du tissu adipeux.
Obésité : un processus évolutif.
Springer-Verlag France, 2013, 436p.
16. O Ziegler, E Bertin, B Jouret, et al.
Education thérapeutique et parcours de soins de la personne obèse.
Lavoisier, 2014, 9, p302-328.
17. A Bergouignan, S Blanc.
Énergétique de l'obésité.
Journal de la Société de Biologie, 2006, 200, 1, p29-35.
18. A Basdevant, JL Bouillot, K Clément, JM Oppert, P Tounian.
Médecine et chirurgie de l'obésité.
Paris : Lavoisier, 2011, 800p.
19. Lecerf, JM.
Poids et obésité.
Paris : John Libbey Eurotext, 2001, 197p.
20. OMS.
Obésité : prévention et prise en charge de l'épidémie mondiale.
Rapport d'une consultation de l'OMS.
Genève : OMS : 2004, 284p
21. OMS.
Le défi de l'obésité dans la région européenne de l'OMS et les stratégies de lutte (résumé).
Copenhague : OMS, 2007, 68p.
22. OMS
série de rapports techniques, 916.
Régime alimentaire, nutrition et prévention des maladies chroniques.
Rapport d'une Consultation OMS/FAO d'experts.
Genève : OMS, 2003.
23. Inserm.
Alcool : effets sur la santé. Rapport d'expertise collective, 2001, 43p.
<http://hdl.handle.net/10608/170#sthash.TxZyjELc.dpuf>. consulté le 01/08/2016
24. Yeomans, MR.
Alcohol, appetite and energy balance : is alcohol intake a risk factor for obesity ?
Physiology and Behavior, 2010, 100, 1, p82 -89.

25. EE Lyod-Richardson, ML Lucero, JR DiBello, et al.
The relationship between alcohol use, eating habits and weight change in college freshmen.
Eating Behaviors, 2008, 9, 4, p504-508.
26. Hu, Sanjay, R. Patel and Frank B.
Short sleep duration and weight gain: a systematic review.
National Institute of Health, 2008, 16, 3, p643–653.
27. J Audrain-McGovern, NL Benowitz.
Cigarette Smoking, Nicotine, and Body Weight.
National Institute of Health, 2011, 90, 1, p164–168.
28. M Golan, S Crow.
Parents are keys players in the prevention and treatment of weight related problems.
Nutr Rev, 2004, 62, 1, p39-50.
29. MB Schwartz, R Puhl.
Childhood obesity : a societal problem to solve.
Obesity Reviews, 2003, 4, p57-71.
30. D Neumark-Sztainer, PJ Hannan, M Story, J Croll, C Perry.
Family meal patterns : association with sociodemographic characteristics and improved dietary intake among adolescents.
Journal of the American Dietetic Association, 2003, 103, p317-322.
31. Park, J.
Obésité et travail.
Perspective. Statistique Canada, 2009, 75-001-X, p15-24.
32. PA Schulte, GR Wagner, A Ostry, et al.
Work, obesity and occupational safety and health.
AM J Public Health, 2007, 97, 3, p428-436.
33. 2011, Le guide Prescrire.
Patients obèses. Interactions médicamenteuses.
Rev Prescrire, 2011, 30 (326 Suppl), p258-261.
34. J Hebebrand, A Hinney.
Environmental and genetic risk factors in obesity.
Child Adolesc Psychiatr Clin N Am, 2009, 18, 1, p83-94.
35. M Pigeyre, M Romon.
Obésités génétiques.
Annales d'endocrinologie, 2007, 68, p430-437.
36. Tabarin, A.
Diagnostic positif et différentiel du syndrome de Cushing.
John Libbey Eurotext, 2007, 1, 1, p318-326.
37. F Vera, G Butler.
Déficit en hormone de croissance chez le jeune adulte.
Livret n°7. Guide d'accompagnement du patient.
<https://www.eurospe.org/patient/French/Average/Booklet%207%20-%20average.pdf>.
Institut des Sciences de la Santé, Université de Reading, Grande-Bretagne, 2009.

38. M Vinchon, J Weill, I Delestret, P Dhellemmes.
Craniopharyngioma and hypothalamic obesity in children.
Childs Nerv Syst, 2009, 25, 3, p347-352.
39. W C Willett, W H Dietz, G A Colditz, et al.
Guidelines for healthy weight.
N Engl J Med, 1999, 341, p427-434.
40. C Ciangura, C Poitou-Bernert.
Complications des obésités.
EMC. Endocrinologie-Nutrition, 2011, 10-506-E-10, p1-12.
41. Marie Ng, Tom Fleming, Margaret Robinson, 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.
Lancet, 2014, 384, p766-781.
42. OMS.
Obésité et surpoids. Aide-mémoire N°311. Juin 2006.
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/fr/> . consulté le 01/08/2016
43. Forum, WHO & UK Health.
Proportion of overweight and obese males and females to increase in most European countries by 2030, say latest projections by WHO.
May 2015, Embargo 0001H Prague local time Wednesday 6.
- 44., Centers for disease control and prevention.
<http://www.cdc.gov/nchs/data/hus/hus15.pdf#053>. Table 53. consulté le 01/08/2016.
45. Roche, INSERM / Kantar Health.
Obepi. Enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité. 2012.
46. OCDE.
L'obésité et l'économie de la prévention : objectif santé. Indicateurs-clés France, 2014, p1-4.
47. A H Mokdad, M K Serdula, W H Dietz, et al.
The Spread of the Obesity Epidemic in the United States, 1991-1998.
JAMA, 1999, 282, 16, p1519-1522.
48. C L Ogden, M D. Carroll, Cheryl D. Fryar, et al.
Prevalence of Obesity Among Adults and Youth:United States, 2011–2014.
U.S. department of health and human services. Centers for Disease Control and Prevention.
National Center for Health Statistics, 2015, 219, p1-7.
49. J Wardle, AM Haase, A Steptoe.
Body image and weight control in young adults : international comparisons in university students from 22 countries.
Int J Obes, 2006, 30, p644-651.
50. Anses.
Rapport de l'étude Individuelle Nationale des Consommations Alimentaires 2 (INCA2) 2006/2007. 2009.

51. Delphine Robineau, Thibaut de Saint Pol.
Les normes de minceur : une comparaison internationale.
Population et Sociétés. bulletin mensuel d'information de l'Institut national d'études démographiques, 2013, n°504.
52. Dara R Musher-Eizenman, Shayla C Holub, Amy Barnhart Miller, et al.
Body size stigmatisation in preschool children : the role of control attributions.
Journal of Pediatric Psychology, 2004, 29, 8, p613-620.
53. Petter Lundborg, Paul Nystedt, Dan-olof Rooth.
Note to young men: fat doesn't pay.
Demography, 2014.
54. The Obesity Society. Obesity, Bias, and Stigmatization.
<http://www.obesity.org/resources/facts-about-obesity/bias-stigmatization>.
consulté le 09/08/2016.
55. R Puhl, KD Brownell.
Bias, discrimination and obesity.
Obes Res, 2001, 9, p788-805.
56. Inserm.
Dimensions sociales de l'obésité
<http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/187/?sequence=12>.
consulté le 25/07/2016.
57. C Emery, J Dinet, A Lafuma, et al.
Évaluation du coût associé à l'obésité en France. Presse médicale.
Editions Elsevier Masson, 2007, 6, p832-840.
58. Boyer, Présenté par Valérie.
Rapport d'information déposé en application de l'article 145 du Règlement par la commission des affaires culturelles, familiales et sociales en conclusion des travaux de la mission sur la prévention de l'obésité.
Assemblée nationale, 2008.
59. HAS.
Surpoids et obésité de l'adulte : prise en charge médicale de premier recours.
Recommandation pour la pratique clinique (argumentaire), 2011.
60. PNNS.
La santé vient en mangeant. Le guide alimentaire pour tous.
<http://inpes.santepubliquefrance.fr/CFESBases/catalogue/pdf/581.pdf>
consulté le 10/08/2016. 2011. 112p.
61. <http://www.ania.net/alimentation-sante/guide-etiquetage-nutritionnel>.
consulté le 25/07/2016.
62. HAS.
Fiche de conseils pour l'alimentation.
http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-03/10irp02_cons_pra_obesite_adulte_conseils_pratiques_alimentation.pdf.
consulté le 10/08/2016.

63. ANSES.
Évaluation des risques liés aux pratiques alimentaires d'amaigrissement.
Rapport d'expertise collective. 2010.
64. HAS.
Exemples d'activités physiques en fonction de leur intensité
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-03/10irp02_cons_pra_obeiste_adulte_conseils_pratiques_activites_physiques.pdf.
consulté le 25/07/2016.
65. OMS.
Activité physique.
<http://www.who.int/dietphysicalactivity/pa/fr/>. consulté le 10/08/2016.
66. Mangerbouger
Activité physique et santé. Arguments scientifiques, pistes pratiques.
<http://www.mangerbouger.fr/pro/IMG/pdf/SynthesePNNS-AP-2.pdf>. consulté le 10/08/2016.
67. A Golay, M Fossati, M Volery, A Rieker.
Approche comportementale et cognitive de la personne obèse.
Diabetes Metab, 2001, 27, 1, p71-77.
68. <http://lecerveau.mcgill.ca/>. consulté le 10/08/2016.
69. G Carrel, V Giusti.
Prise alimentaire : pas uniquement une question de volonté !
Rev Med Suisse, 2009, 5, p769-772.
70. O Chaudhri, C Small, S Bloom.
Gastrointestinal hormones regulating appetite.
Phil. Trans. R. Soc. B, 2006, 361, p1187-1209.
71. ISTNF.
Le comportement alimentaire.
http://istnf.fr/_docs/Fichier/2014/5-140617013355.pdf consulté le 10/08/2016.
72. Costentin, I.
Éléments de physiologie et de neurobiologie de la prise alimentaire.
Bull. Acad. Natle Méd, 2003, 187, 7, p1367-1377.
73. V Marcil, Noël Peretti, E Delvin, et al.
Les processus digestifs et absorptifs des lipides alimentaires.
Gastroentérologie Clinique et Biologique, 2004, 28, 12, p1257-1266.
74. D Voet, JG Voet.
Biochimie (2ème édition).
Bruxelles : De Boeck, 2005, 1600p.
75. P Fickers, J Destain, P Thonart.
Les lipases sont des hydrolases atypiques : principales caractéristiques et applications.
Biotechnologie, agronomie, société et environnement, 2008, 12, 2, p119-130.

76. Retrait définitif du marché des médicaments anorexigènes.
<http://www.ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiques-Points-presse/Retrait-definitif-du-marche-des-medicaments-anorexigenes>. consulté le 10/08/2016.
77. AFSSAPS
Point d'information sur Mediator® (benfluorex) et ses génériques. 2010.
78. Lechat, P.
Propriétés Pharmacologiques du benfluorex.
AFSSAPS, 2010, p1-33.
79. W Philip, T James.
The SCOUT study : risk-benefit profile of sibutramine in overweight high-risk cardiovascular patients.
European Heart Journal Supplements, 2005, 7, L47-48.
80. AFSSAPS.
Point d'information sur la suspension de l'autorisation de mise sur le marché de Sibutral® (Sibutramine). 2010.
81. AFSSAPS.
Point d'information sur la suspension de l'autorisation de mise sur le marché d'Acomplia(r) (rimonabant). 2008. 1-4.
82. Résumé des caractéristique du produit Xenical 120 mg.
http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000154/WC500058428.pdf. consulté le 10/08/2016.
83. Résumé des caractéristiques du produits Allir®.
http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000854/WC500024120.pdf. consulté le 10/08/2016.
84. Mypharma-édition.
La pilule Alli® de GSK n'est plus commercialisée en France depuis 2012
<https://www.mypharma-editions.com/la-pilule-alli-de-gsk-nest-plus-commercialisee-en-france-depuis-2012>. consulté le 10/08/2016.
85. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/archives/fdaDrugInfo.cfm?archiveid=17761>.
consulté le 25/07/2016.
86. <http://www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=Orlistat>. consulté le 01/08/2016.
87. HAS.
Chirurgie de l'obésité chez l'adulte. Information pour le médecin traitant. 2009.
88. J.-M. Catheline, J. Roussel, J. Bénichou.
Traitement chirurgical de l'obésité.
Réanimation, 2006, 15, p433–438.
89. Topart, P.
Résultats et place de la dérivation biliopancréatique au sein de la chirurgie bariatrique en 2011.
e-mémoires de l'Académie Nationale de Chirurgie, 2011, 10, p72-75.

90. HAS.
Obésité : prise en charge chirurgicale chez l'adulte - Anneau gastrique. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-03/07r08_fiche_tech_chirurgie_obesite_anneau_gastrique.pdf. consulté le 10/08/2016.
91. HAS.
Obésité : prise en charge chirurgicale chez l'adulte - Bypass. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-03/07r08_fiche_tech_chirurgie_obesite_bypass.pdf. consulté le 10/08/2016.
92. HAS.
Obésité : prise en charge chirurgicale - Dérivation biliopancréatique. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-03/07r08_fiche_tech_chirurgie_obesite_derivation_biliopancreatique.pdf. consulté le 10/08/2016.
93. HAS.
Obésité : prise en charge chirurgicale chez l'adulte : Gastrectomie. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-03/07r08_fiche_tech_chirurgie_obesite_gastrectomie.pdf. consulté le 10/08/2016.
94. Assurance Maladie.
Etude sur la chirurgie bariatrique en 2011.
Chirurgie de l'obésité : analyse des pratiques et de leur pertinence. Point d'information, 2013
<http://www.automesure.com/library/pdf/DP-cnam-chir-obesite-2013.pdf>
consulté le 10/08/2016.
95. C Schaaf, A Iannelli, J Gugenheim.
État actuel de la chirurgie bariatrique en France.
e-mémoires de l'Académie Nationale de Chirurgie, 2015, 14, p104-107.
96. Robert, M.
Chirurgie de l'obésité : risques et gestion des complications.
Post'U. Hôpital Édouard-Herriot, Centre Intégré de l'Obésité, Hospices Civils de Lyon, 2016, p79-90.
97. RS Padwal, D Rucker, SK Li, C Curioni, DCW Lau.
Long-term pharmacotherapy for obesity and overweight (Review).
CD004094, The Cochrane Collaboration, 2003.
98. J Torgerson, J Hauptman, M Boldrin, et al.
XENical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS) Study.
Diabetes Care, 2004, 27, p155-161.
99. L Sjöstrom, A Rissanen, T Andersen, et al.
Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients.
Lancet, 1998, 352, p167-73.
100. B Richelsen, S Tonstad, S Rössner, et al.
Effect of orlistat on weight regain and cardiovascular risk factors following a very-low-energy diet in abdominally obese patients.
Diabetes Care, 2007, 30, p27-32.

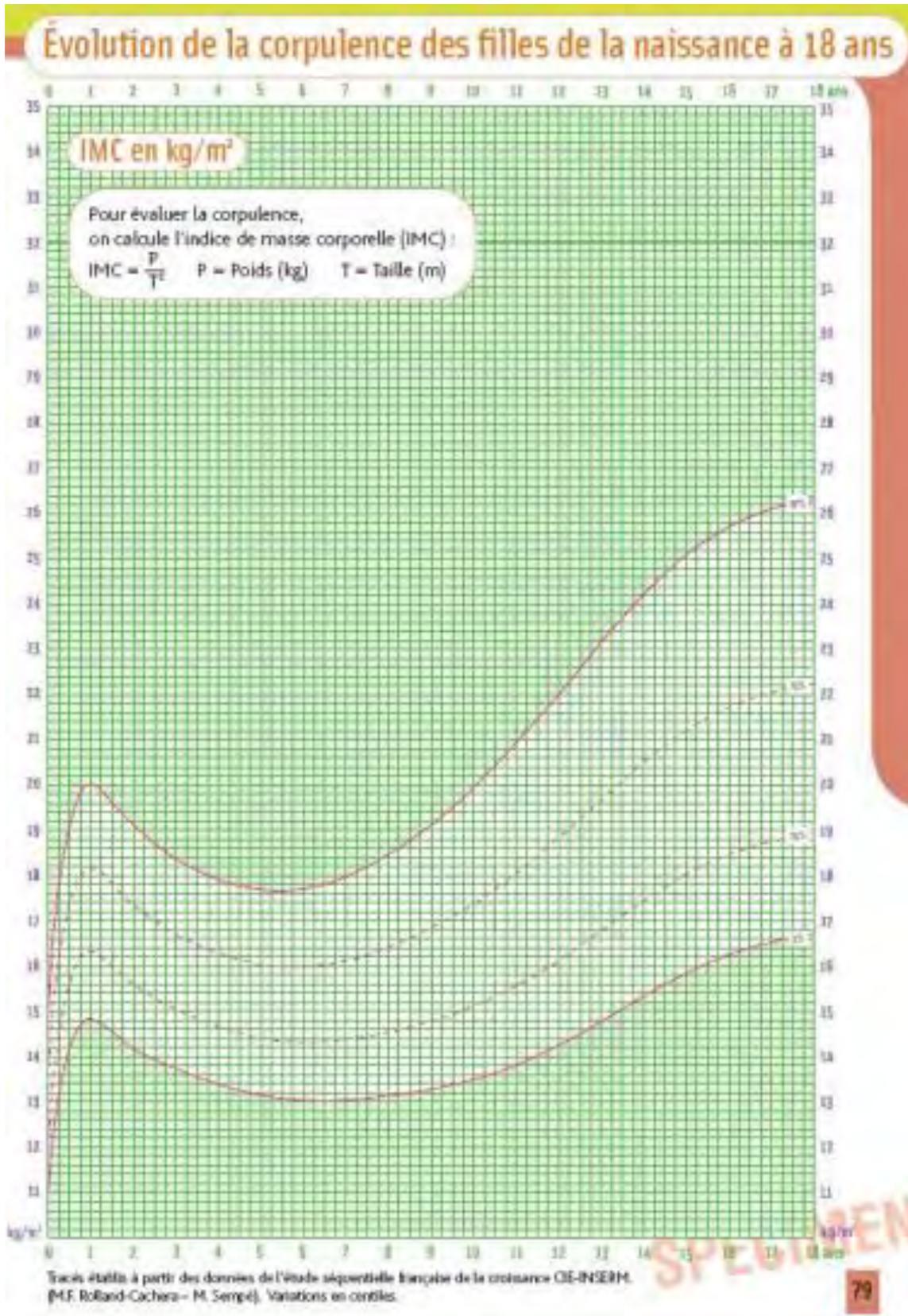
101. J Hill, J Hauptman, J Anderson, et al.
Orlistat, a lipase inhibitor, for weight maintenance after conventional dieting: a 1-y study.
Am J Clin Nutr, 1999, 69, p1108–1116.
102. Lindgärde, F.
The effect of orlistat on body weight and coronary heart disease risk profile in obese patients:
The Swedish Multimorbidity Study.
Journal of Internal Medicine, 2000, 248, p245-254.
103. Y-H Zhou, X-Q Ma, C Wu, et al.
Effect of Anti-Obesity Drug on Cardiovascular Risk Factors: A Systematic Review and Meta-
Analysis of randomized controlled trials.
PLoS One, 2012, Vol. 7, e39062.
104. G Bakris, D Calhoun, B Egan.
Orlistat improves blood pressure control in obese subjects with treated but inadequately
controlled hypertension.
Journal of Hypertension, 2002, 20, p2257–2267.
105. K Johansson, J Sundström, K Neovius, et al.
Long-term changes in blood pressure following orlistat and sibutramine treatment: a meta-
analysis.
Obesity reviews, 2010, 11, p777–7791.
106. A Siebenhofer, K Jeitler, K Horvath, et al.
Long-term effects of weight-reducing drugs in people with hypertension.
Cochrane Database Syst Rev, 2016, Issue 3, CD007654.
107. D Kelley, G Bray, F Pi-Sunyer, et al.
Clinical efficacy of orlistat therapy in overweight and obese patients with insulin-treated type
2 diabetes.
Diabetes Care, 2002, 25, p1033–1041.
108. S Jacob, M Rabbia, M K Meier, et al.
Orlistat 120 mg improves glycaemic control in type 2 diabetic patients with or without
concurrent weight loss.
Diabetes, Obesity and Metabolism, 2009, 11, p361–371.
109. EMA.
Assessment report for orlistat-containing medicinal products. 2012
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Orlistat_31/WC500136703.pdf
consulté le 10/08/2016.
110. S Rössner, L Sjöström, R Noack, et al.
Weight Loss, Weight Maintenance, and Improved Cardiovascular Risk Factors after 2 Years
Treatment with Orlistat for Obesity.
Obesity Research, 2000, 8, 1, p49-61.
111. A Singh, S R Sarkar, L W Gaber, et al.
Acute Oxalate Nephropathy Associated With Orlistat, a Gastrointestinal Lipase Inhibitor.
American Journal of Kidney Diseases, 2007, 49, 1, p153-157.

112. A E Courtney, D M O'Rourke, A P Maxwell.
Rapidly progressive renal failure associated with successful pharmacotherapy for obesity.
Nephrol Dial Transplant, 2007, 22, p621-623.
113. ANSM
Orlistat (Alli®, Xenical®) : Mise en garde concernant le risque d'hépatotoxicité - Point d'information.
<http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Orlistat-Alli-R-Xenical-R-Mise-en-garde-concernant-le-risque-d-hepatotoxicite-Point-d-information>.
consulté le 10/08/2016.
114. Orlistat : atteintes hépatiques et rénales graves.
<http://www.prescrire.org/Fr/3/31/47308/0/2011/ArchiveNewsDetails.aspx?page=1>.
Prescrire, consulté le 10/08/2016.
115. J L Montero, J Muntané, E Fraga, et al.
Orlistat associated subacute hepatic failure.
Journal of Hepatology, 2001, 34, p173-179.
116. EMA.
Questions et réponses relatives à l'examen des médicaments contenant de l'orlistat.
http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/Referrals_document/Orlistat_31/WC500122883.pdf.
117. M Kosea, S Emetb, T S Akpınara.
An Unexpected Result of Obesity Treatment: Orlistat-Related Acute Pancreatitis. Case Rep Gastroenterol, 2015, 9, p152–155.
118. S Napier, M Thomas.
36 year old man presenting with pancreatitis and a history of recent commencement of orlistat case report.
Nutrition Journal, 2006, 5, 19, p1-3.
119. M A Gonzalez-Gay, C Garcia-Porrúa, M Lueiro.
Orlistat-induced cutaneous leukocytoclastic.
Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research), 2002, 47, 5, p566-567.
120. A Sergeant, G Milne, F Shaffrali.
Lichenoid eruption associated with orlistat.
British Association of Dermatologists. British Journal of Dermatology, 2006, 154, p1020–1021.
121. P. Errasti, I. Garcia, J. Lavilla et al.
Reduction in Blood Cyclosporine Concentration by Orlistat in Two Renal Transplant Patients.
Transplantation Proceedings, 2002, 34, p137–139.
122. E Colman, M Fossler.
Reduction in Blood Cyclosporine Concentrations by Orlistat (Correspondence).
The New England Journal of Medicine, 2000, 342, 15, p1135-1142.
123. MacWalter RS, Fraser HW, Armstrong KM.
Orlistat enhances warfarin effect.
Annals of pharmacotherapy, 2003, 37, 4, p510-512.

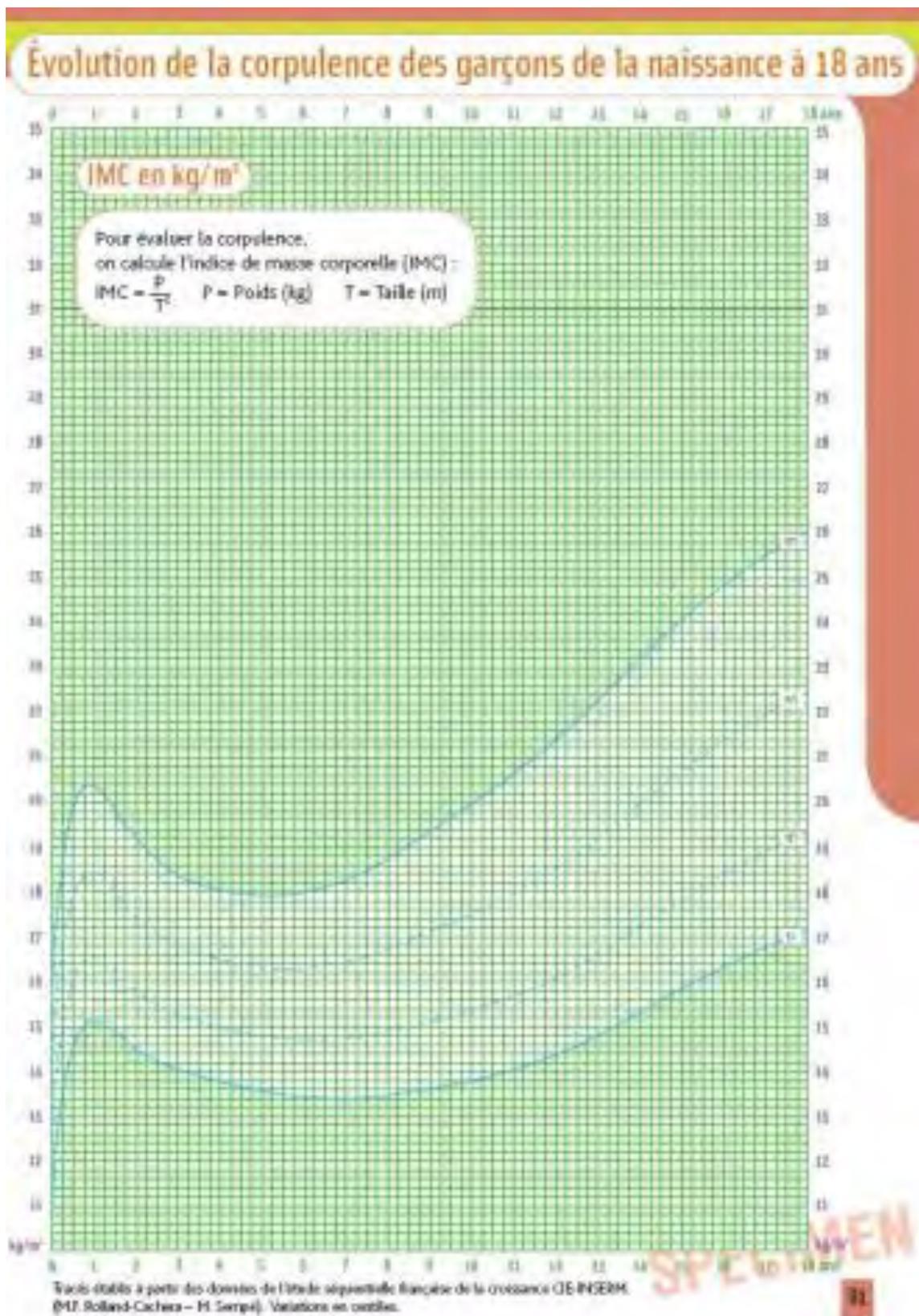
124. Jianguo Zhi, Rema Moore, Linda Kanitra et al.
Effects of Orlistat, a Lipase Inhibitor, on the Pharmacokinetics of Three Highly Lipophilic Drugs (Amiodarone, Fluoxetine, and Simvastatin) in Healthy Volunteers.
Journal of Clinical Pharmacology, 2003, 43, p428-435.
125. Madhava K, Hartley A.
Hypothyroidism in thyroid carcinoma follow-up : orlistat may inhibit the absorption of thyroxine (letter).
Clinical Oncology, 2005, 17, p492 - 493.
126. S Bigham, C McGuigan, B K MacDonald.
Reduced Absorption of Lipophilic Anti-Epileptic Medications When Used Concomitantly with the Anti-Obesity Drug Orlistat (letter).
Epilepsia, 2006, 47, p2207-2210.
127. Agency, Medicines and Healthcare products Regulatory.
Orlistat : theoretical interaction with antiretroviral HIV medicines, 2014.
<https://www.gov.uk/drug-safety-update/orlistat-theoretical-interaction-with-antiretroviral-hiv-medicines>. consulté le 01/08/2016
128. Kent, J.
Loss of Control of HIV Viremia Associated with the Fat Malabsorption Drug Orlistat. AIDS Research and Human Retroviruses, 2012, 28, 9, p961-962.
129. P de Truchis, D Mathez, E Abe, et al.
Cerebrospinal fluid HIV-1 virological escape with lymphocytic meningitis under lopinavir/ritonavir monotherapy.
AIDS, 2010, 24, 8, p1235-1236.
130. Peleg, R.
Caution when using oral contraceptive pills with Orlistat [letter].
Isr Med Assoc, 2000, 2, 9, 712.
131. ANSM.
Evaluation des risques liés à l'utilisation de produits de santé à des fins d'amaigrissement, Juillet 2015. Consultable sur : ansm.santé.fr
132. <https://antiseche.wordpress.com/2012/07/09/courbes/> consulté le 11/08/2016

ANNEXES

Annexe I : Courbes de corpulences des filles, présentes dans le carnet de santé (132)



Annexe II : Courbes de corpulences des garçons, présentes dans le carnet de santé
(132)



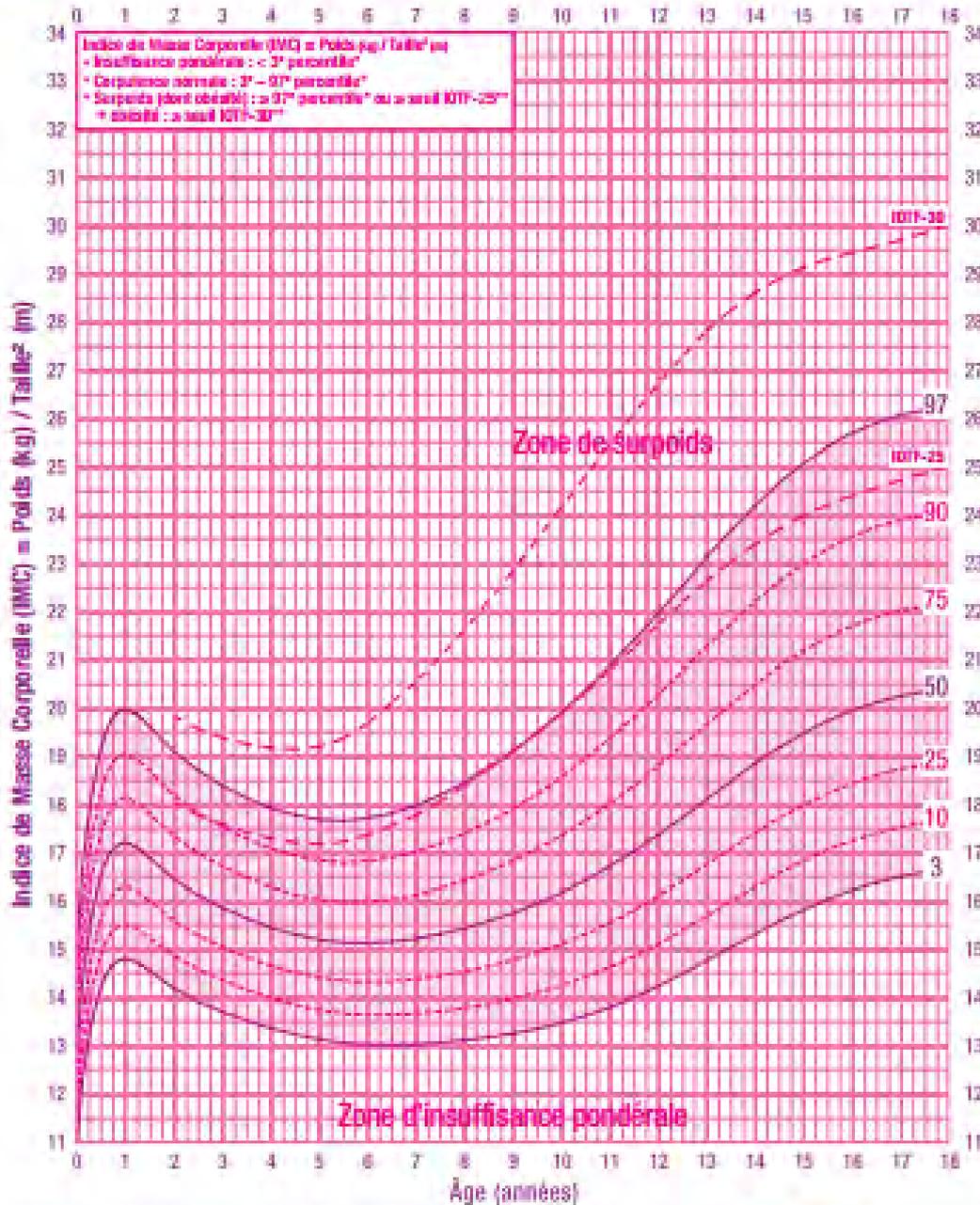
Annexe III : Courbes de corpulences du PNNS, applicables aux filles (12)



Courbe de Corpulence chez les filles de 0 à 18 ans

Références françaises et seuils de l'International Obesity Task Force (IOTF)

Nom : _____ Prénom : _____ Date de naissance : _____



Pour chaque enfant, le poids et la taille doivent être mesurés régulièrement. L'IMC est calculé et reporté sur la courbe de corpulence.

Courbes de IMC : diffusées dans le cadre du PNNS à partir des estimations françaises** issues des données de l'étude européenne long terme de la croissance du Centre International de l'Enfance (IEC) (étude européenne), complétées par les données de référence de l'International Obesity Task Force (IOTF)** adaptées aux valeurs de seuils de surpoids (IOTF-25) et de seuil d'obésité (IOTF-30) à l'âge de 18 ans.

** Références françaises : Cahiers d'atlas de l'INPES 1991 (2013-2014).

** Références internationales (IOTF) : Cole et coll. BMJ 2000;320:1-6.



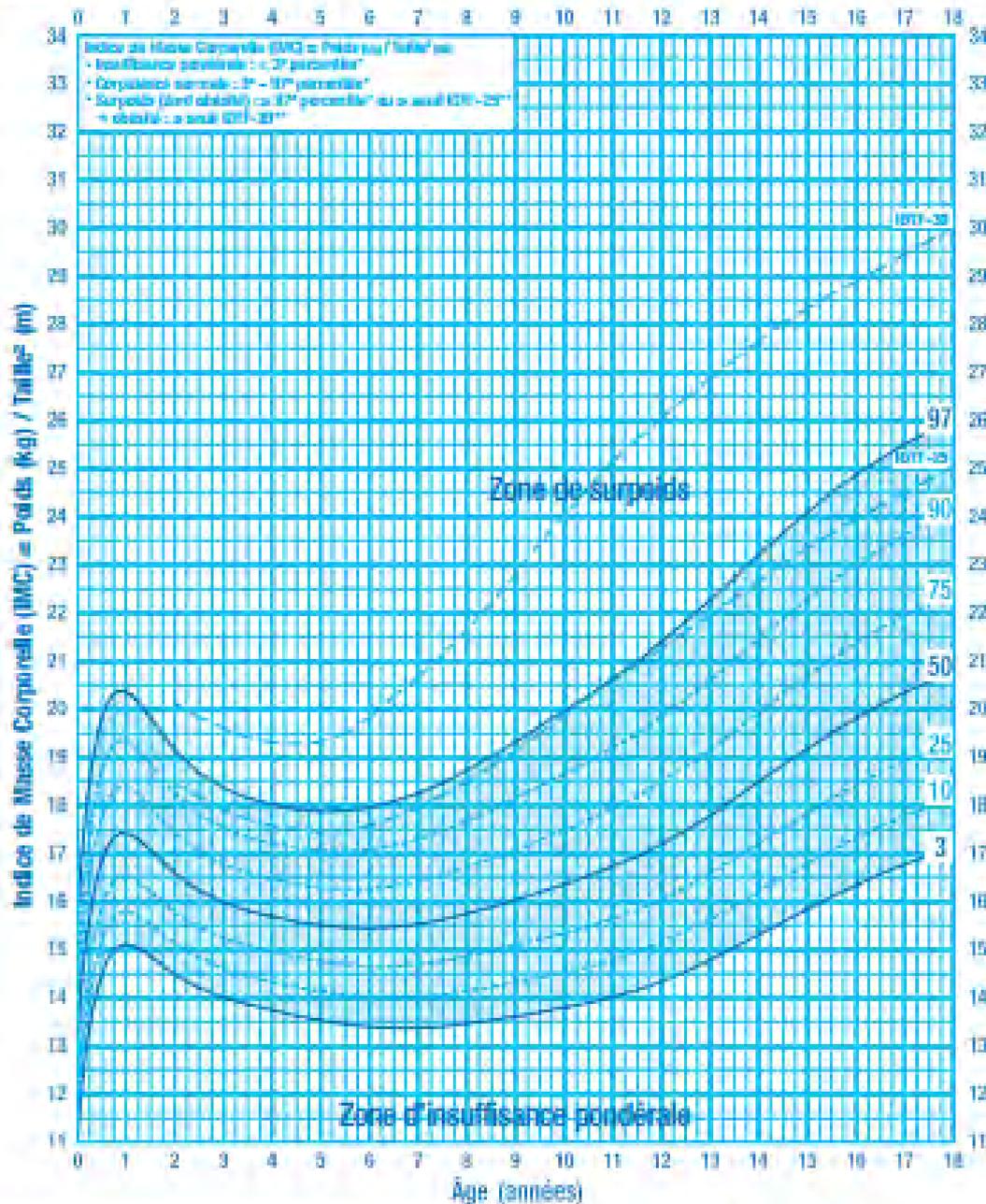
Annexe IV : Courbes de corpulences du PNNS, applicables aux garçons (12)



Courbe de Corpulence chez les garçons de 0 à 18 ans

Références françaises et seuils de l'International Obesity Task Force (IOTF)

Nom : _____ Prénom : _____ Date de naissance : _____

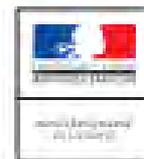


Pour chaque enfant, le poids et la taille doivent être mesurés régulièrement.
L'IMC est calculé et reporté sur la courbe de corpulence.

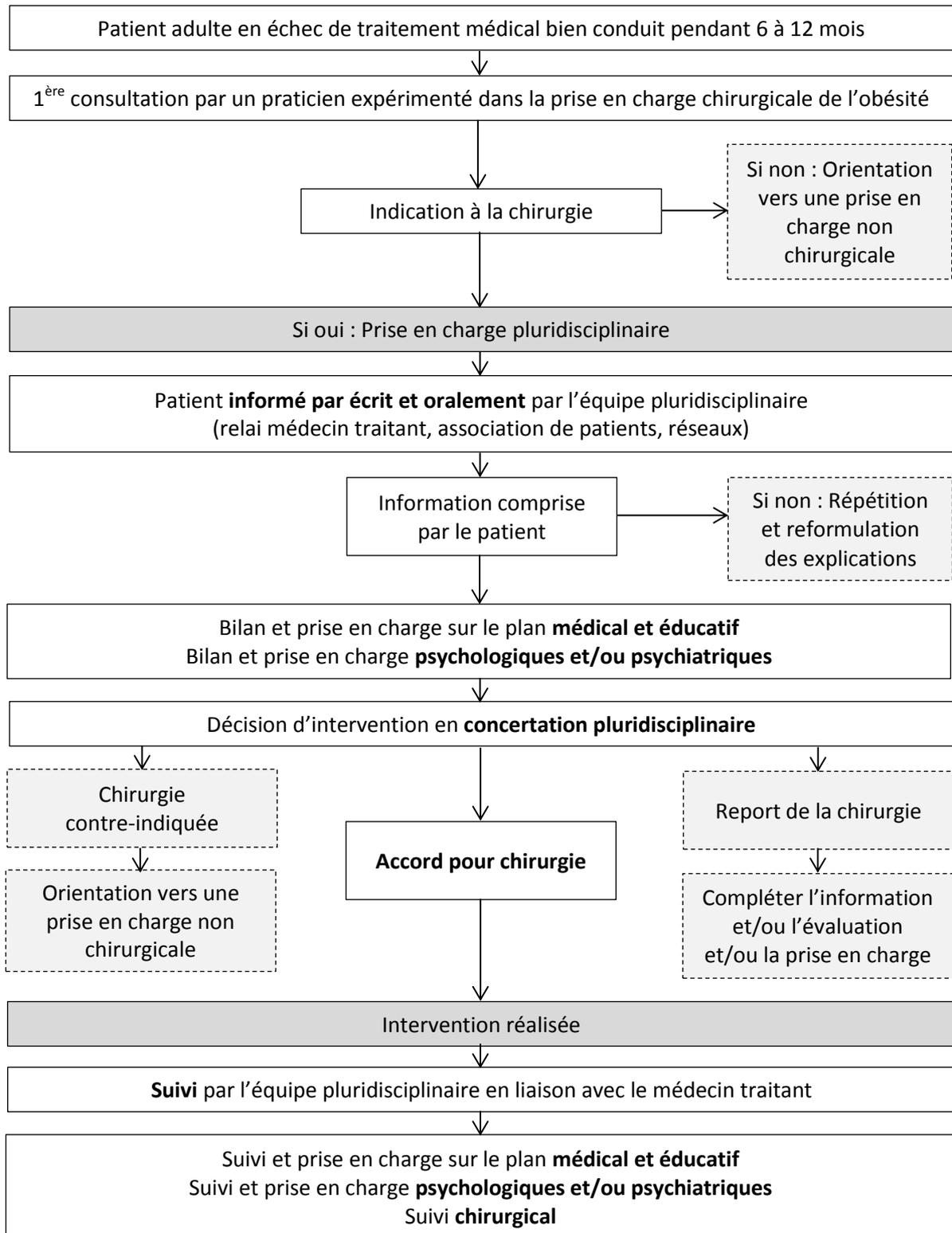
Source de l'IMC : Officiel utilisé en cadre du PNNS à partir des références françaises** issues des données de l'étude européenne basée sur la recherche du Centre International de l'Obésité (CI-Obésité), complétées par les courbes de référence de l'International Obesity Task Force (IOTF)** adoptant les valeurs 25 pour le surpoids (IOTF-20) et 30 pour l'obésité (IOTF-30) à l'âge de 18 ans.

* Références françaises : Rolland-Cachera et coll. Bull. Acad. Natl. Méd. 1989 ; 75(1) : 1-11.

** Références internationales (IOTF) : Cole et coll. BMJ 2000 ; 320(7178) : 1-6.



Annexe V : Parcours du patient candidat à la chirurgie bariatrique (86)



AUTEUR : DELENCLOS Laurie

TITRE : « PILULES AMAIGRISSANTES » : QUELS BENEFICES ET QUELS DANGERS POUR LA SANTE DU PATIENT ? EXEMPLE DE L'ORLISTAT

DIRECTEUR DE THESE : M. GAIRIN Jean-Edouard

LIEU ET DATE DE SOUTENANCE : Toulouse, le 9 Septembre 2016

RESUME

Le constat est alarmant : l'obésité a pris, en quelques années, l'ampleur d'une épidémie mondiale. Face à une société érigeant le culte de la minceur comme modèle de beauté, les personnes en surpoids ou obèses, souvent victimes de stigmatisation, souffrent d'exclusion sociale ou familiale. La décision de perdre du poids n'est pas sans conséquence et doit s'inscrire dans une démarche globale, personnalisée et sous un contrôle médical. Le Xenical® (orlistat) est à ce jour la seule spécialité en France ayant une AMM dans le traitement du surpoids et de l'obésité. Cependant, son efficacité reste modeste et ses effets indésirables sont nombreux, pouvant parfois mettre en jeu le pronostic vital du patient. De plus, l'orlistat interagit avec de nombreuses molécules, entraînant une inefficacité de certains traitements. La prescription de Xenical® n'est donc pas recommandée.

TITLE : « DIET PILLS » : WHAT BENEFITS AND WHAT DANGERS FOR THE PATIENT'S HEALTH ? EXAMPLE OF ORLISTAT

SUMMARY

The observation is alarming: in a few years, obesity became a global epidemic. In a society which raises the cult of thinness as beauty model, overweight and obese people, often stigmatized, suffer from social or family exclusion. The decision to lose weight isn't without consequences and has to fall within a global and individualized approach, under medical supervision. Nowadays, Xenical® (orlistat) is the only medicine authorized in France in the overweight and obesity treatment. However, its efficacy is modest and its adverse effects are numerous which can sometimes be life-threatening. Furthermore, orlistat interacts with several molecules, leading to an inefficiency of some treatments. Prescription of Xenical® is therefore not recommended.

MOTS-CLES : Obésité - Surpoids - Stratégie thérapeutique - Amaigrissants – Xenical® - Bénéfices - Risques

DISCIPLINE administrative : Pharmacie

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Paul Sabatier – Toulouse 3
Faculté des Sciences Pharmaceutiques
35, Chemin des Maraîchers
31062 Toulouse Cedex 9

Directeur de thèse : M. GAIRIN Jean-Edouard