

INFO-CONGRÈS

Prévention du diabète de type 2 chez le sujet obèse : premiers résultats avec l'orlistat dans l'étude XENDOS

A.J. SCHEEN (1)

RÉSUMÉ : Les résultats de l'étude XENDOS ont été présentés par le Professeur Lars Sjöström (Göteborg, Suède), le 26 août 2002, au 9^{ème} Congrès International sur l'Obésité à Sao Paulo, Brésil. XENDOS ("XENical in the prevention of Diabetes in Obese Subjects") est un essai clinique multicentrique suédois, randomisé, double aveugle, contrôlé *versus* placebo, mené en groupes parallèles sur une période de 4 années. Le but principal de XENDOS était d'étudier l'efficacité d'un médicament favorisant la perte de poids (orlistat, Xenical®) dans la prévention du diabète de type 2 chez des sujets obèses (indice de masse corporelle $\geq 30 \text{ kg/m}^2$), et ce en comparaison avec les mesures hygiéno-diététiques seules. La perte de poids a été plus importante dans le groupe orlistat ($n = 1.640$; - 6,9 kg) que dans le groupe placebo ($n = 1.637$; - 4,1 kg; $p < 0,001$), et cette différence a été suffisante pour réduire significativement l'incidence cumulée de diabète de type 2 (6,2 % *versus* 9,0 %; $p = 0,0032$; réduction du risque relatif de 37,3 %). La différence a été particulièrement remarquable chez les sujets obèses avec diminution de la tolérance au glucose (21 % de la cohorte initiale), avec une réduction de la conversion vers le diabète de 28,8 % sous placebo à 18,8 % sous orlistat ($p < 0,005$) et un nombre de sujets à traiter pour éviter un événement calculé à 11 seulement. D'autres facteurs de risque cardio-vasculaires, comme le profil lipidique et la pression artérielle, ont été également significativement améliorés sous orlistat par comparaison au placebo. XENDOS est la première étude démontrant qu'un médicament actif dans le traitement de l'obésité, comme l'orlistat, est capable de réduire la progression vers le diabète de type 2 de façon plus marquée que les seules mesures hygiéno-diététiques.

INTRODUCTION

La prévention du diabète de type 2 est devenue un objectif majeur de santé publique (1), en raison de l'«épidémie» d'obésité annoncée, de la forte association entre l'excès de poids et ce type de diabète sucré et de l'importante morbi-mortalité liée à cette pathologie (2-4). La priorité doit être accordée aux mesures hygiéno-diététiques (5), puisque deux études prospectives récentes, l'une réalisée en Finlande (6), l'autre aux Etats-Unis (7), ont rapporté une réduction de 58 % de l'incidence de diabète de type 2 chez des sujets avec diminution de la tolérance au glucose après seulement 3-4 années de suivi. Des interventions pharmacologiques peuvent également être envisagées (8-10), en particulier avec des médicaments antidiabétiques, comme la metformine (7) ou l'acarbose (11). Ces deux médicaments ont,

PREVENTION OF TYPE 2 DIABETES IN OBES SUBJECTS : FIRST RESULTS WITH ORLISTAT IN THE XENDOS STUDY

SUMMARY : The results of the XENDOS study were presented by Professor Lars Sjöström (Gothenburg, Sweden), on August 26, 2002, at the 9th International Congress on Obesity in São Paulo, Brazil. XENDOS (XENical in the prevention of Diabetes in Obese Subjects) is a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group prospective study performed in Sweden over a period of 4 years. The aim of XENDOS was to investigate the use of a weight loss agent (orlistat, Xenical®) compared with lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients (body mass index $\geq 30 \text{ kg/m}^2$). Weight loss was greater in the orlistat group (- 6.9 kg; $n = 1.640$) than in the placebo group (- 4.1 kg; $n = 1.637$; $p < 0.001$). Such a difference in weight reduction was sufficient to significantly reduce the cumulative incidence of type 2 diabetes (6.2 % *versus* 9.0 %; $p = 0.0032$; relative risk reduction of 37.3 %). The difference was especially remarkable in obese patients with impaired glucose tolerance (21 % of the cohort), with a reduction of conversion to diabetes from 28.8 % in the placebo group to 18.8 % in the orlistat group ($p < 0.005$) and a number needed to treat to avoid one event of 11 only. Significant and sustained reductions in cardiovascular risk factors such as arterial blood pressure and lipid levels were also observed in the orlistat group as compared to the placebo group. XENDOS is the first study demonstrating that an antiobesity agent, like orlistat, is able to reduce the progression to diabetes in obese subjects as compared with lifestyle changes alone.

KEYWORDS : Impaired glucose tolerance – Obesity – Orlistat – Prevention – Type 2 diabetes mellitus – Weight loss

en effet, montré une réduction du risque de développement de diabète de type 2 de 31 % et 26 %, respectivement, chez des sujets avec diminution de la tolérance au glucose suivis pendant 3 à 4 ans.

Lors du 9^{ème} Congrès International sur l'Obésité (ICO) qui s'est tenu à São Paulo fin août 2002, le Professeur Lars Sjöström (Göteborg, Suède) a présenté en primeur les résultats de l'étude XENDOS ("XENical in the prevention of Diabetes in Obese Subjects"). XENDOS est la première étude prospective contrôlée démontrant qu'un traitement par un médicament facilitant l'amaigrissement permet de réduire le développement d'un diabète de type 2 chez des sujets obèses, non spécifiquement sélectionnés en fonction d'une diminution de la tolérance au glucose. Le médicament pris en compte dans l'étude XENDOS est l'orlistat (Xenical®, Roche), un inhibiteur sélectif des lipases gastro-intestinales ayant démontré son efficacité pour augmenter la perte de poids et faciliter le main-

(1) Chargé de Cours, Université de Liège, Chef de Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et de Médecine interne générale, Département de Médecine, CHU Sart Tilman

tien de celle-ci chez des sujets obèses, en association avec une réduction modérée des calories et des graisses dans l'alimentation (12, 13).

RÉSULTATS

L'étude XENDOS est une étude prospective randomisée double-aveugle comparant l'efficacité de l'orlistat (3×120 mg/jour) et d'un placebo chez des sujets obèses, avec un indice de masse corporelle > 30 kg/m 2 , âgés de 30 à 60 ans, avec ou sans diminution de la tolérance au glucose, mais non diabétiques à l'entrée dans l'étude. Après avoir évalué 6.902 sujets, 3.304 d'entre eux ont été randomisés vers l'un ou l'autre traitement et suivis en parallèle pendant 4 années dans 22 centres en Suède (14). Tous les sujets ont été évalués par une hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) avant et à la fin de l'étude. Les sujets des deux groupes ont reçu des conseils pour réduire leur apport calorique de façon modérée (déficit de 800 kcal/jour) et pour augmenter leur activité physique (marche d'au moins 1 km/jour en plus de l'activité habituelle). Ils ont été vus toutes les deux semaines pendant les 6 premiers mois puis tous les mois jusqu'à la fin de l'essai. Les critères d'évaluation primaire ont été la perte de poids et la progression vers un diabète de type 2 diagnostiqué sur la base des résultats de l'HGPO. Les critères d'évaluation secondaire ont été les modifications de la circonférence de la taille, des paramètres métaboliques (glycémie et insulinémie à jeun), des paramètres lipidiques et de la pression artérielle systolo-diastolique. La tolérance clinique et biologique vis-à-vis du traitement a été également analysée.

Les caractéristiques des patients étaient comparables dans les deux groupes au moment de la randomisation : 45 % d'hommes et 55 % de femmes, âge moyen de 43 ans, poids de 110,5 kg, indice de masse corporelle de 37,4 kg/m 2 , 21 % de sujets avec une diminution de la tolérance au glucose. Compte tenu des particularités de la population testée et de la longueur exceptionnelle de l'étude, un grand nombre d'abandons a dû être déploré en cours d'essai. Il est cependant remarquable que le nombre de sujets ayant terminé l'étude a été plus élevé dans le groupe traité par orlistat que dans celui traité par placebo (52 versus 34 %). L'analyse statistique a été réalisée selon la méthode en "intention de traiter" pour éviter tout biais d'interprétation compte tenu de ce taux relativement élevé d'abandons en cours d'étude.

La perte de poids a été significativement plus élevée dès la première année de traitement dans

le groupe orlistat par comparaison au groupe placebo et cette différence s'est maintenue tout au long du suivi (tableau I). Le pourcentage de patients ayant réussi à perdre au moins 5 % ou 10 % du poids de départ a été significativement supérieur d'environ 50 % sous orlistat que sous placebo. L'incidence cumulée de diabète de type 2 au bout de 4 ans de suivi a été réduite de 37,3 % ($p < 0,001$) avec le traitement par orlistat (6,2 %) par comparaison au placebo (9,0 %). Parmi les sujets avec une diminution de la tolérance au glucose à l'entrée dans l'étude, 28,8 % ont développé un diabète sous placebo et seulement 18,8 % sous orlistat ($p < 0,005$). Par contre, parmi les patients avec tolérance au glucose normale à l'entrée dans l'essai, peu d'entre eux ont développé un diabète dans le laps de temps de 4 ans de l'étude, soit 2,6 % dans le groupe orlistat et 2,7 % dans le groupe placebo (NS).

Tous les paramètres d'évaluation secondaires considérés ont été significativement améliorés dans le groupe orlistat par comparaison au groupe placebo, à l'exception des triglycérides (quasi inchangés dans les deux groupes) et du taux de cholestérol HDL (augmentation légèrement supérieure sous placebo par rapport à l'orlistat). Compte tenu de la nette diminution du taux de cholestérol LDL sous orlistat, le rapport LDL/HDL est cependant abaissé de façon plus marquée parmi les patients ayant reçu l'orlistat que parmi ceux ayant reçu le placebo (tableau I).

Dans l'ensemble, le traitement par orlistat a été bien toléré. Comme attendu, les effets indésirables concernent la sphère digestive. Ceux-ci ont été rapportés par 91 % des patients dans le

TABLEAU I. CRITÈRES D'ÉVALUATION PRIMAIRE ET SECONDAIRE DE L'ÉTUDE XENDOS : COMPARAISON ENTRE LES SUJETS TRAITÉS PAR ORLISTAT ET CEUX TRAITÉS PAR PLACEBO.

	Placebo n = 1637	Orlistat n = 1640	p
Critères primaires			
Perte de poids (kg)	- 4,1	- 6,9	< 0,001
Sujets avec perte > 5 % (% Pts)	37	53	< 0,001
Sujets avec perte > 10 % (% Pts)	16	26	< 0,001
Incidence cumulée DT2 (% Pts)	9,0	6,2	< 0,001
Conversion IGT → DT2 (% Pts)	28,8	18,8	< 0,001
Critères secondaires : variations :			
Tour de taille (cm)	- 4,4	- 6,4	< 0,001
Insulinémie à jeun (%)	- 20,6	- 32,0	< 0,001
Cholestérol total (%)	- 2,3	- 7,9	< 0,001
Cholestérol LDL (%)	- 5,1	- 12,8	< 0,001
Cholestérol HDL (%)	+ 9,1	+ 6,5	< 0,01
LDL/HDL ratio (%)	- 11,3	- 16,3	< 0,001
Triglycérides (%)	+ 2,9	+ 2,4	NS
Pression systolique (mm Hg)	- 3,4	- 4,9	< 0,01
Pression diastolique (mm Hg)	- 1,9	- 2,6	< 0,01

Pts : patients; DT2 : diabète de type 2; IGT : diminution de tolérance au glucose

groupe orlistat et par 65 % dans le groupe placebo (différence significative). Ces effets indésirables ont surtout été signalés en début de traitement et ont progressivement diminué dans le déroulement de l'étude dans les deux groupes. L'incidence d'effets indésirables digestifs sérieux a été très faible (2 %) et comparable dans les deux groupes. Il faut cependant noter que le nombre de sujets ayant abandonné l'essai en raison de troubles digestifs a été significativement plus élevé chez les patients traités par orlistat que chez ceux traités par placebo (7,7 % versus 4,7 %). Comme déjà mentionné, la proportion de sujets sortis de l'étude a été globalement plus importante sous placebo que sous orlistat, sans doute en raison d'une efficacité du traitement jugée insuffisante par le patient. Enfin, la surveillance biologique n'a pas démontré de perturbations cliniquement significatives dans les deux groupes de patients dans le déroulement de l'étude. En particulier, si de légères diminutions des concentrations de certaines vitamines liposolubles ont été observées sous orlistat, les valeurs sont restées dans les limites de référence et aucune supplémentation systématique n'a dû être réalisée.

DISCUSSION

L'étude XENDOS est une étude particulièrement remarquable qui lui a fait attribuer le titre prestigieux de "landmark study" lors du 9^{ème} Congrès International sur l'Obésité. En effet, l'étude XENDOS est : 1) l'essai clinique prospectif contrôlé qui a inclus le plus grand nombre de sujets obèses ($n = 3.304$) à ce jour; 2) l'étude concernant l'obésité qui a assuré le suivi le plus prolongé de façon prospective (4 années); et 3) la première étude démontrant qu'une intervention pharmacologique chez le sujet obèse est capable de réduire de façon significative le développement d'un diabète de type 2 (réduction du risque relatif de 37,3 % par comparaison aux mesures hygiéno-diététiques). Elle confirme donc les résultats obtenus dans une analyse rétrospective de 3 études cliniques de 2 années avec l'orlistat qui avait montré que ce médica-

ment est capable de diminuer le taux de conversion d'une diminution de la tolérance au glucose vers un diabète de type 2 avéré et, en miroir, d'augmenter la proportion de patients avec diminution de la tolérance au glucose récupérant une tolérance normale au glucose (15).

Contrairement aux autres études de prévention du diabète de type 2, avec des mesures hygiéno-diététiques (6,7) ou avec des médicaments (7, 11), qui s'étaient intéressées exclusivement aux patients avec diminution de la tolérance au glucose (indépendamment de la présence d'une obésité), l'étude XENDOS a recruté spécifiquement des sujets obèses (indépendamment de la présence ou non d'une diminution de la tolérance au glucose) (tableau II). En fait, seulement 21 % de la population ayant participé à l'étude XENDOS avaient une diminution de la tolérance au glucose selon les critères classiques de l'HGPO (16). Ce sous-groupe est cependant important à prendre en considération. En effet, d'une part, il présente le plus haut taux de conversion vers un diabète de type 2 (10 fois plus élevé que dans le groupe avec tolérance normale au glucose au départ). D'autre part, c'est dans ce sous-groupe que l'orlistat a apporté le plus grand bénéfice avec un nombre de sujets à traiter pour éviter un événement (en l'occurrence la survenue d'un diabète de type 2) de 11 sujets seulement. Ces observations démontrent la forte valeur prédictive de la diminution de tolérance au glucose pour ce qui concerne le risque d'évolution vers un diabète de type 2, y compris chez le sujet obèse (17). Elles montrent également l'intérêt de focaliser prioritairement les interventions médicamenteuses dans ce sous-groupe particulier, et ce dans un souci de rendement pharmaco-économique. L'étude "Diabetes Prevention Program" (7) avait démontré une réduction du risque de progression vers le diabète de type 2 de 58 % avec les mesures hygiéno-diététiques et de 31 % avec la metformine par rapport au groupe contrôle. Par rapport aux mêmes mesures hygiéno-diététiques, par ailleurs contrôlées de façon stricte lors d'un suivi particulièrement

TABLEAU II. COMPARAISON DES CARACTÉRISTIQUES DU PROTOCOLE ET DE LA POPULATION DE L'ÉTUDE XENDOS AVEC CELLES DES DEUX AUTRES ESSAIS DE PRÉVENTION PHARMACOLOGIQUE DU DIABÈTE DE TYPE 2 (DT2), LE DIABETES PREVENTION PROGRAM (DPP) ET L'ÉTUDE STOP-NIDDM

Etudes (référence)	Médicament	n actif/placebo	Durée années	Age années	Sex ratio % H/ % F	IMC kg/m ²	% initial avec IGT	RRR DT ₂ %
XENDOS (14)	Orlistat	1.640/1.637	4,0	43	45/55	37,4	21	- 37
DPP (7)	Metformine	1.073/1.082	2,8	51	34/66	33,9	100	- 31
STOP-NIDDM (11)	Acarbose	682/686	3,3	54	48/52	31,0	100	- 25

IMC : Indice de masse corporelle; IGT : Diminution de la tolérance au glucose;

RRR : Réduction du risque relatif; DT₂ : Diabète de type 2

intensif, l'étude XENDOS démontre une réduction supplémentaire de l'incidence cumulée de diabète de type 2 de 37,3 % dans l'entièreté du groupe traité par orlistat et de 52 % ($p < 0,001$) dans le sous-groupe avec diminution de la tolérance au glucose évalué selon le même protocole que dans l'étude DPP (vérification du diagnostic du diabète par une seconde HGPO).

On peut s'étonner qu'une diminution du poids de seulement 2,8 kg en moyenne soit suffisante pour améliorer significativement le devenir métabolique de ces patients obèses ayant un poids aux environs de 110 kg à l'entrée dans l'étude. Ceci confirme les résultats obtenus avec toutes les études d'intervention, par les mesures hygiéno-diététiques (6,7) ou pharmacologiques (7,11) dans lesquelles les pertes de poids observées n'ont jamais été que de 1 à 4 kg en moyenne. Trois études prospectives récentes réalisées avec l'orlistat chez les patients avec un diabète de type 2 avéré (traités par sulfamides, par metformine ou par insuline) ont montré après une année de suivi une réduction significative des paramètres de contrôle glycémique (glycémie à jeun et hémoglobine glyquée), autorisant un allègement du traitement antidiabétique, alors que la perte de poids par rapport au groupe placebo n'excédait pas 3-4 kg en moyenne (18). Il est connu que la perte de poids concerne prioritairement la graisse viscérale, la plus néfaste sur le plan métabolique (19). Par ailleurs, on ne peut exclure que l'orlistat puisse avoir un effet métabolique propre, indépendamment de la perte de poids, par exemple en améliorant la sensibilité à l'insuline via la réduction de la résorption des graisses alimentaires (18). Enfin, il est remarquable de constater que l'amaigrissement modéré observé sous orlistat s'accompagne d'une amélioration significative de divers facteurs de risque cardio-vasculaires, comme le profil lipidique, confirmant les résultats de l'étude multicentrique belge OBELHYX (20), et la pression artérielle systolo-diastolique. Il reste à démontrer que ces modifications sont susceptibles d'améliorer le pronostic cardio-vasculaire du patient obèse (19).

Le problème principal de l'approche thérapeutique préventive du patient obèse est le manque d'observance thérapeutique à long terme (21). Un tiers seulement des patients dans le groupe placebo et la moitié dans le groupe orlistat ont terminé l'étude XENDOS au bout de 4 années. Le taux d'abandons a été plus faible sous orlistat que sous placebo en raison de la plus grande efficacité du médicament sur la courbe de poids (augmentation de 50 % du pourcentage de sujets qui ont réussi à perdre au moins 5 ou 10 % de

leur poids initial). Il est donc important dans ce type d'essai clinique de faire l'analyse statistique sur les sujets en intention de traiter, comme réalisé par l'équipe du Professeur Sjöström dans l'étude XENDOS, et non uniquement sur les sujets ayant achevé l'étude. En pratique clinique, il est essentiel de motiver le patient, non seulement à adhérer aux mesures hygiéno-diététiques, mais aussi à prendre régulièrement les médicaments prescrits pour corriger les facteurs de risque cardio-vasculaire (21).

Enfin, cet essai clinique est le premier à avoir démontré de façon prospective la bonne sécurité clinique et biologique de l'orlistat lors d'un traitement prolongé de 4 ans sur une vaste population de 1.640 sujets, confirmant ainsi les nombreuses données antérieures obtenues dans différentes études de 1 à 2 ans (12, 13, 15).

En conclusion, l'étude XENDOS démontre qu'un traitement par orlistat pendant 4 ans, en association avec des mesures hygiéno-diététiques, résulte en une plus grande perte de poids et une réduction significative de survenue de diabète de type 2 par comparaison aux mesures hygiéno-diététiques seules. Par ailleurs, l'amélioration des facteurs de risque cardio-vasculaires et la bonne sécurité de l'orlistat sont confirmées dans une large cohorte de sujets suivis pendant une période prolongée de 4 années. Des études complémentaires doivent encore déterminer si ces effets métaboliques maintenus pendant plusieurs années sont capables d'améliorer le pronostic des patients obèses, en particulier ceux avec diminution de la tolérance au glucose.

RÉFÉRENCES

- American Diabetes Association and National Institute of Diabetes, Digestive and Kidney Diseases.— The prevention or delay of type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2002, **25**, 742-749.
- World Health Organization.— *Obesity : preventing and managing the global epidemic*. Report of a WHO Consultation. WHO Technical Report Series 894; Geneva; 2000.
- Schein AJ.— L'«épidémie» des maladies métaboliques, un problème majeur de santé publique. *Rev Med Liège*, 1999, **54**, 87-94.
- Kumanyika S, Jeffery RW, Morabia A, et al.— Obesity prevention : the case for action. *Int J Obes*, 2002, **26**, 425-436.
- Schein AJ.— Prévention du diabète de type 2 chez le sujet avec excès pondéral et diminution de la tolérance au glucose : efficacité des mesures hygiéno-diététiques. *Rev Med Liège*, 2001, **56**, 463-465.
- Tuomiletho J, Lindström J, Eriksson JG, et al.— Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle

- among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*, 2001, **344**, 1343-1350.
7. Diabetes Prevention Program Research Group.— Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*, 2002, **346**, 393-403.
 8. Scheen AJ.— Prevention pharmacologique de la progression de la diminution de la tolérance au glucose vers le diabète de type 2 : effets favorables de la metformine et de l'acarbose. *Rev Med Liège*, 2001, **56**, 727-730.
 9. Scheen AJ, Paquot N, Letiexhe MR, Jandrain B.— Approches pharmacologiques de prévention du diabète de type 2. *Med Hyg*, 2002, **60**, 1480-1484.
 10. Scheen AJ.— Prévention de l'apparition du diabète de type 2 par l'inhibition du système rénine-angiotensine. *Rev Med Liège*, 2002, **57**, 449-452.
 11. Chiasson J-L, Josse RG, Gomis R, et al.— Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus : the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet*, 2002, **359**, 2072-2077.
 12. Scheen AJ, Ernest Ph, Letiexhe MR.— Le médicament du mois. L'orlistat (Xenical®). *Rev Med Liège*, 1999, **54**, 192-196.
 13. Scheen AJ.— Etudes cliniques à long terme (1-2 ans) avec l'orlistat, nouveau médicament pour le traitement de l'obésité. *Rev Med Liège*, 1999, **54**, 707-709.
 14. Togerson JS, Arlinger K, Kappi M, et al.— Principles for enhanced recruitment of subjects in a large clinical trial : The XENDOS study experience. *Controlled Clin Trials*, 2001, **22**, 515-525.
 15. Heymsfield SB, Segal KR, Hauptman J, et al.— Effects of weight loss with orlistat on glucose tolerance and progression to type 2 diabetes in obese adults. *Arch Intern Med*, 2000, **160**, 1321-1326.
 16. Luyckx FH, Scheen AJ.— Comment j'explore...les anomalies du métabolisme glucidique, de l'insulinosécrétion et de la sensibilité à l'insuline avec une hyperglycémie provoquée par voie orale. *Rev Med Liège*, 2001, **55**, 881-885.
 17. Scheen AJ, Paquot N, Jandrain B.— Comment j'explore ... Le risque d'un patient d'évoluer vers un diabète de type 2. *Rev Med Liège*, 2002, **57**, 113-115.
 18. Scheen AJ, Ernest Ph.— Antiobesity treatment in type 2 diabetes : results of clinical trials with orlistat and sibutramine. *Diab Metab*, 2002, in press.
 19. Van Gaal LF, Wauters MA, De Leeuw IH.— The beneficial effects of modest weight loss on cardiovascular risk factors. *Int J Obesity*, 1997, **21** (Suppl 1), S5-S9.
 20. Muls E, Kolanowski J, Scheen A, Van Gaal L, for the ObelHyx Study Group.— The effects of orlistat on weight and on serum lipids in obese patients with hypercholesterolemia : a randomised, double-blind placebo-controlled, multicentre study. *Int J Obesity*, 2001, **25**, 1713-1721.
 21. Scheen AJ.— La non-observance thérapeutique : problème majeur pour la prévention des maladies cardiovasculaires. *Rev Med Liège*, 1999, **54**, 914-920.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. A. Scheen, Département de Médecine, CHU Sart Tilman, B-4000 Liège.