

Bulletin d'information

Abonnez-vous à notre bulletin sur
<http://www.pharmacovigilance-limoges.fr/bulletin-dinformation>

Retour sur la 3^e journée de pharmacovigilance

Le 21 mars 2016 s'est déroulée la 3^e journée de pharmacovigilance organisée par le Centre de Pharmacovigilance, de Pharmacoépidémiologie et d'Information sur les médicaments de Limoges sur le thème « Médicaments et prise de poids : quand le bénéfice/risque est mis en balance ».

Nous vous proposons, dans ce **numéro Hors-série d'été**, une synthèse de cette journée particulièrement riche d'informations.

Epidémiologie et physiopathologie de l'obésité

Par le Pr Desport

L'excès de poids touche aujourd'hui en France probablement plus de 15 millions de personnes adultes. Il s'agit donc d'un **problème de santé publique** qui a désormais largement dépassé en importance celui du diabète. Chez l'adulte de 18 à 70 ans, le surpoids est défini par un Indice de Masse Corporelle (IMC) compris entre 25 et 30, l'obésité par un IMC de 30 et plus. Chez la personne âgée, le surpoids est défini par un IMC de 27 à 30, l'obésité à la même définition que celle pour les 18-70 ans.

Les **conséquences de l'obésité sont multiples** : **maladies cardiovasculaires, diabète, dyslipidémies, troubles respiratoires** (apnée du sommeil, insuffisance respiratoire), **cancers, pathologies articulaires**, réduction de l'autonomie, et une altération de la qualité de vie. Au total, le patient obèse connaît une dégradation de son état de santé, une réduction de son espérance de vie, et le coût de santé lié à l'obésité est de plus en plus important.

La maladie « obésité » peut avoir des causes organiques (hypothyroïdie, insulinome, hypercorticisme, tumeur hypothalamo-hypophysaire, etc.), ce qui est rare. Le déterminisme génétique de l'obésité existe, mais il n'explique qu'une très faible part de la survenue de l'obésité. En pratique, ce sont surtout les facteurs épigénétiques (environnement et comportement) qui sont responsables de l'obésité. Le **manque d'activité physique**, un état **dépressif** ou un état réactionnel à un **traumatisme** parfois ancien sont **fréquemment impliqués**. Les troubles du comportement alimentaires (hyperphagie, grignotages), ainsi que les orientations alimentaires trop énergétiques (association repas gras-sucrés), le stress, les stations prolongées devant les écrans (télé ou ordinateur) et l'avancée en âge sont associés à une fréquence plus élevée d'obésité, de même que, à l'inverse de ce que l'on imagine en général, le fait de vivre dans une agglomération de 2 000 à 20 000 habitants.

La **prise en charge médicale** recommandée repose sur le **trépied** : **activité physique, conseils diététiques et prise en charge psychologique ou psychiatrique**. Une prise en charge en unité(s) spécialisée(s) est possible. L'objectif est de modifier le mode de vie des patients, ceux-ci étant les acteurs de ces changements.

La dernière modalité possible est la **chirurgie bariatrique** (chirurgie essentiellement gastrique de l'obésité), qui s'adresse aux **obèses ayant un IMC de 40 ou plus**, ou de **35 à 40 en association avec au moins une comorbidité**. Elle obéit à des règles strictes, qui imposent au patient de se plier dans un premier temps à des examens spécialisés et d'avoir un suivi pré-chirurgical d'au moins 6 mois. Le nombre de patients opérés est de plus en plus important car les techniques chirurgicales ont fait des progrès et car **l'efficacité de cette chirurgie** (baisse du poids, diminution des comorbidités, amélioration de la qualité de vie), est supérieure à celle de la prise en charge médicale. Néanmoins, les **contraintes de la chirurgie sont nombreuses** (en particulier obligation de changer de mode d'alimentation, obligation d'un suivi nutritionnel et chirurgical de longue durée) et les complications, bien que rares, peuvent être sévères. Cela justifie et impose un suivi rigoureux des patients opérés.

Prise de poids d'origine médicamenteuse

Par le Dr Géniaux

Certains médicaments peuvent être à l'origine d'une prise de poids. En tête de file, on retrouve des médicaments psychotropes tels que les antipsychotiques de 1^e et 2^e génération (en particulier la clozapine et l'olanzapine), les antidépresseurs (tricycliques notamment), les régulateurs de l'humeur et antiépileptiques (lithium, carbamazépine, acide valproïque, gabapentine et prégabaline). D'autres, comme les corticoïdes, l'insuline et certains antidiabétiques oraux (sulfamides) sont également connus pour entraîner une prise de poids.

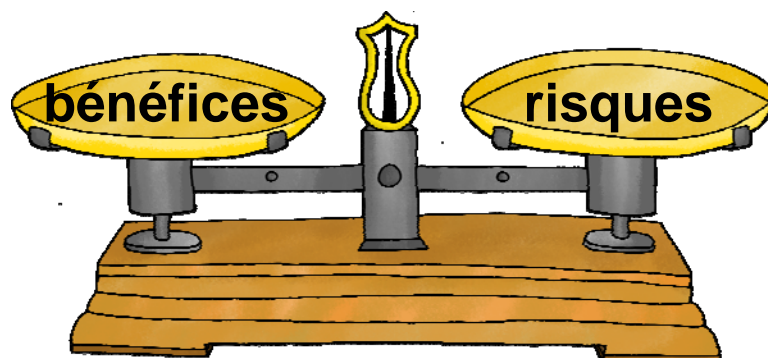
Cette prise de poids, parfois mal vécue par le malade peut être à l'origine d'une mauvaise observance voire d'un arrêt du traitement.

Les mécanismes de cette prise de poids sont divers et souvent intriqués : augmentation de l'appétit ou de l'appétence pour le sucre, augmentation de la soif, diminution du métabolisme de base, modification du métabolisme des lipides ou des glucides, troubles du stockage des graisses, diminution de l'activité physique et sédation.

La question de la balance bénéfique/risque se pose lorsque les conséquences de cette prise de poids deviennent non négligeables (prise de poids importante, impact sur la qualité de vie, pathologies associées, considérations esthétiques), d'autant plus pour un médicament indispensable et souvent pris au long cours !

Lors de la prescription d'un médicament susceptible d'entraîner une prise pondérale, il est essentiel d'informer le patient de ce risque, d'y associer une surveillance du poids et éventuellement pour certains médicaments (antipsychotiques notamment) de certains paramètres biologiques tels que glycémie, cholestérolémie ou triglycéridémie. Le rappel des règles hygiéno-diététiques simples (pyramide alimentaire et exercice physique régulier et adapté à chaque patient) sont les premières mesures à mettre en place dès la prescription. Chez un patient en surpoids, on évitera au maximum d'utiliser un médicament particulièrement pourvoyeur de prise pondérale en choisissant, si possible, une molécule moins à risque.

En cas de prise de poids importante ou rapide, l'arrêt du médicament par le médecin est à envisager et permet en général une perte de poids sans toujours retrouver le poids antérieur. En cas de traitement chronique (psychotropes, diabète, *etc.*), le changement pour une autre molécule doit être envisagé (ex : topiramate ou lamotrigine vs acide valproïque ou carbamazépine; incrétonomimétique vs sulfamide). Enfin si la substitution n'est pas possible, la mise en place d'un régime associé à un soutien psychologique est à envisager.



Médicaments dans la perte de poids : où en est-on ?

Par le Pr Laroche

Des premières recettes « naturelles » du 17^e siècle, aux extraits thyroïdiens, en passant par les amphétamines, parfois associées à divers laxatifs et diurétiques (« rainbow pills »), la quête d'un médicament favorisant la perte de poids n'est pas récente ! Pourtant l'Histoire montre davantage de risques et d'échecs que d'avancées thérapeutiques dans ce domaine.

De nombreux médicaments ont été mis sur le marché (fenfluramine, dexfenfluramine, benfluorex, sibutramine, rimonabant) ou bien détournés de leur indication initiale (hormones thyroïdiennes, inhibiteurs du recaptage de la sérotonine (IRSS), topiramate, baclofène), mais leurs effets indésirables graves, voire fatals et leur efficacité modeste ont conduit à prendre des mesures sanitaires, allant parfois jusqu'à leur retrait du marché.

Pourtant, chez les patients dont l'indice de masse corporelle (IMC) est supérieur ou égal à 30 kg/m² ou 28 kg/m² avec facteur de risque (HTA, dyslipidémies, diabète de type 2), lorsqu'une modification du comportement alimentaire et une augmentation de l'activité physique sont insuffisantes, le recours aux médicaments est possible en complément des deux premières mesures.

En France, en 2016, un seul médicament, l'orlistat (XENICAL et génériques), dispose d'une AMM pour la perte de poids. Son mécanisme d'action repose sur la diminution de la réabsorption des graisses par inhibition de la lipase gastro-intestinale. Mal supporté sur le plan digestif (flatulences, incontinenances fécales, stéatorrhée), il entraîne également un déficit en vitamines liposolubles et peut être à l'origine d'interactions avec d'autres médicaments (antiépileptiques, contraceptifs oraux, anticoagulants oraux, amiodarone, lévothyroxine, etc.).

Depuis 2015, l'Agence Européenne du médicament (EMA) a autorisé deux autres médicaments :

- **SAXENDA** (liraglutide), un antidiabétique, analogue GLP-1 ; la posologie pour la perte de poids est doublée par rapport à celle employée dans le diabète
- **MYSIMBA** : association de naltrexone, un antagoniste morphinique et de bupropion (inhibiteur du recaptage de la noradrénaline et de la dopamine), pour lequel la France avait émis un avis défavorable en raison des risques attendus avec le bupropion (dépression, suicide, hépatotoxicité, crise d'épilepsie, interaction avec le CYP 2D6).

Ces deux médicaments ne sont pas commercialisés en France, en attente de l'avis de la Haute Autorité de Santé (HAS). Quoiqu'il en soit, leur efficacité reste modeste avec des risques mal connus : la prudence sera donc de mise.

Au total, alors que l'« épidémie » d'obésité progresse, aucun médicament destiné à faire perdre du poids n'a, à l'heure actuelle, une balance bénéfique/risque acceptable.

Dernière minute ! (Dr Géniaux)

Les résultats d'une étude sur l'efficacité et la tolérance de 5 médicaments indiqués dans le traitement de l'obésité aux Etats-Unis, où l'épidémie d'obésité continue de s'aggraver ont été publiés le 14 juin 2016 dans le JAMA (1).

Dans cette méta-analyse, 28 essais cliniques ont été inclus : 29 018 sujets obèses ou en surpoids avaient été traités pendant au moins un an par placebo ou par l'un des 5 médicaments indiqués dans le traitement de l'obésité disponibles sur le marché états-unien : orlistat (Xenical®, Alli®), lorcaserin (Belviq®), l'association naltrexone/bupropion (Mysimba®), l'association phentermine/topiramate*, et liraglutide (Saxenda®, Victoza®).

L'âge médian des patients était de 46 ans, majoritairement des femmes (74 %) ; le poids moyen au début des essais était de 100,5 kg avec un IMC moyen de 36,1. Une diminution du poids de 5 % à un an a été retrouvée chez 75 % des patients du groupe phentermine/topiramate, 63 % du groupe liraglutide, 55 % du groupe naltrexone/bupropion, 49 % du groupe lorcaserin et 44 % du groupe orlistat vs 23 % dans le groupe placebo.

La perte de poids a été plus marquée avec la phentermine/topiramate (8,8 kg en moyenne) et le liraglutide (5,3 kg en moyenne).

Comparé au placebo, les arrêts de traitement pour survenue d'effets indésirables concernaient davantage le liraglutide (RR 2,95 ; 95% IC [2,11-4,23]) et l'association naltrexone/bupropion (RR 2,64 ; 95% IC, [2,10-3,35]).

Ces résultats, certes statistiquement convaincants, ne doivent pas nous faire perdre notre sens critique et nous amener à nous interroger sur l'efficacité au long cours de ces médicaments, la population concernée et la sécurité de ces molécules. La phentermine est une amphétamine : l'Histoire devrait nous aider à nous souvenir de ses effets indésirables !

* En 2012, l'Agence Européenne du Médicament a rejeté la demande d'autorisation de mise sur le marché de Qsiva® (phentermine/topiramate).

1. Khera R, Murad MH, Chandar AK, Dulai PS et al. Association of pharmacological treatments for obesity with weight loss and adverse events. A systematic review and meta-analysis. JAMA, June 14, 2016, 315



... Et du côté de la loi ! Par le Dr Filloux

Dès le XVIII^{ème} siècle les médecins, apothicaires et herboristes ont été soumis à des règles de « bon usage ». En effet, déjà sous le règne de Louis XV une Commission avait été créée pour contrôler les remèdes secrets comme la *Thériaque* (association de substances animales, minérales et/ou végétales mêlées à du miel, un sirop ou un vin), très répandus à cette époque. A la fin du XX^{ème} siècle est apparue la Pharmacovigilance chargée d'enregistrer les notifications d'effets indésirables et de signaler les mésusages. En 1980 des prescriptions anormales de préparations à visée amaigrissante ont été observées. Elles étaient dispensées dans des pharmacies qui s'étaient « spécialisées » dans leur réalisation. Pour faire cesser cette pratique qui faisait courir un danger aux patientes, le législateur a **interdit la prescription sous forme de préparation magistrale et l'incorporation dans une même préparation de substances vénéneuses** figurant sur la liste des groupes suivants : Groupe I diurétiques, Groupe II psychotropes, Groupe III anorexigènes, Groupe IV extraits thyroïdiens. **C'est la loi TALON !**

De nos jours, à l'ère d'Internet, la loi TALON est toujours d'actualité. Il est d'ailleurs très important de ne s'approvisionner qu'auprès de sites autorisés par l'agence régionale de santé (ARS) et adossés à une pharmacie physique. Pour cela il faut s'assurer que le site dispose du logo européen et contrôler son authenticité par un lien direct avec l'Ordre national des pharmaciens. Les médicaments des quatre groupes de la loi TALON ne sont pas disponibles à la vente en ligne sur les sites autorisés.

Enfin il ne faut pas oublier l'article R.4235-61 du Code de la Santé Publique (CSP) qui stipule que « *Lorsque l'intérêt de la santé du patient lui paraît l'exiger, le pharmacien doit refuser de dispenser un médicament. Si ce médicament est prescrit sur une ordonnance, le pharmacien doit informer immédiatement le prescripteur de son refus et le mentionner sur l'ordonnance* ».

<http://www.ordre.pharmacien.fr/ecommerce/search>

Déclarez-nous vos effets indésirables sur
www.pharmacovigilance-limoges.fr



Centre régional de
PHARMACOVIGILANCE
de Limoges

Le Centre de Pharmacovigilance et d'Information sur les médicaments a pour mission de répondre à vos questions sur les médicaments.

Les professionnels de santé doivent déclarer au Centre Régional de Pharmacovigilance tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament dont ils ont connaissance (loi n°2011-2012 du 29 décembre 2011).

CONTACT

CRPV de Limoges - Hôpital Dupuytren - CHU -
Centre de Biologie et de Recherche en Santé
2, avenue Martin Luther King 87042 Limoges
Cedex

Tél. : 05 55 05 67 43

Fax : 05 55 05 62 98

Courriel :

pharmacovigilance@chu-limoges.fr

NOTRE SITE INTERNET : www.pharmacovigilance-limoges.fr