

10 avril 2009

Médicaments utilisés dans le surpoids et l'obésité : quels bénéfices attendus, quels risques ?

Philippe Lechat

Directeur de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques (DEMEB)

Anne Castot

Chef du service de l'évaluation, de la surveillance du risque, et de l'information sur le médicament

Le risque principal du surpoids ou de l'obésité est de développer des complications métaboliques (hypercholestérolémie, diabète) ou cardio-vasculaires qui peuvent être graves. La prise en charge du surpoids ou de l'obésité doit être d'une part globale pour prévenir et/ou traiter ces complications, et d'autre part sur le long cours pour obtenir des effets durables.

Un traitement médicamenteux de l'obésité ou du surpoids ne doit être envisagé qu'en cas de réponse insatisfaisante aux mesures sur l'alimentation, l'activité physique et les habitudes comportementales.

Depuis la fin des années 90, l'arsenal thérapeutique s'est restreint en raison d'effets indésirables graves et donc d'une balance bénéfique/risque défavorable de certains de ces médicaments.

Aujourd'hui, un nouveau médicament disponible sans prescription médicale obligatoire, arrive sur le marché. C'est l'occasion pour l'Afssaps de rappeler les bénéfices attendus et les risques des médicaments disponibles dans le traitement de l'obésité ou du surpoids.

L'obésité

L'obésité se définit comme un excès de masse grasse associé à un sur-risque de pathologies associées (surmorbidity). En pratique médicale courante, le diagnostic repose sur le calcul de l'indice de masse corporelle (IMC) qui permet d'évaluer la corpulence d'une personne, en divisant le poids (exprimé en kg) par le carré de la taille (exprimée en mètre).

Chez l'adulte, l'obésité est définie par un IMC égal ou supérieur à 30 kg/m², sachant qu'un individu est considéré en surpoids dès lors que son IMC est compris entre 25 et 29,9 kg/m².

Selon les résultats de la dernière enquête ObEpi¹ publiée en septembre 2006, près de 20 millions des personnes âgées de 15 ans et plus et vivant en France sont en surpoids, dont 6 millions sont obèses. Les résultats de cette étude montrent que la prévalence de l'obésité de l'adulte est passée de 8,6 à 13,1 % (12,5 % des hommes et 13,6 % des femmes) entre 1997 et 2006. Cette augmentation a été observée dans toutes les régions françaises, quels que soient l'âge, le sexe et le niveau de revenu. Cependant, un ralentissement de la progression a été observé entre 2003 et 2006 dans les milieux aisés, mais n'est pas perceptible dans les milieux plus modestes.

Une prise en charge globale

La prise en charge de l'obésité ou du surpoids doit être globale, sous le contrôle d'un médecin expérimenté et sur le long cours pour obtenir des effets durables. Un traitement médicamenteux ne doit être envisagé qu'en cas de réponse insatisfaisante aux mesures sur l'alimentation, l'activité physique et les habitudes comportementales.

Cette prise en charge globale est essentielle pour obtenir des modifications durables des habitudes diététiques et le maintien d'une activité physique et comportemental, indispensables au maintien prolongé de la perte de poids après l'arrêt du traitement médicamenteux.

Un arsenal médicamenteux avec des bénéfices et des risques

Les médicaments utilisés pour traiter l'obésité ou le surpoids ont plusieurs modes d'action différents.

Une action sur le système nerveux central

Certains médicaments agissent au niveau du système nerveux central en augmentant la sensation de satiété. En France, seule la sibutramine dispose d'une autorisation de mise sur le marché (SIBUTRAL 10 mg et SIBUTRAL 15 mg,

¹ Enquête INSERM, TNS Healthcare SOFRES, Roche

gélule). Elle ne peut être prescrite qu'à des patients qui n'ont pas répondu de manière satisfaisante à un régime hypocalorique, c'est-à-dire à des patients ayant des difficultés à atteindre ou à maintenir une perte de poids > 5 % en 3 mois. La durée du traitement ne doit pas dépasser un an. Depuis le 2 décembre 2002, les effets indésirables observés sur la pression sanguine et le rythme cardiaque ont conduit à réserver la prescription initiale annuelle aux spécialistes et/ou aux services spécialisés en endocrinologie et maladies métaboliques, cardiologie, et médecine interne.

L'incorporation de sibutramine dans la formule de préparations magistrales est interdite depuis le 20 juillet 2007.

Récemment, l'Afssaps a dû mettre en garde contre la commercialisation de produits tels que « Best life » et « Venom Hyperdrive », vendus sur internet qui contenaient de la sibutramine (non indiquée sur le conditionnement), associée ou non à de la phénothalamine (substance interdite dans les médicaments en France depuis 1999).

D'autres médicaments qui avaient aussi une action sur le système nerveux central ont été retirés du marché principalement pour des raisons de sécurité d'emploi. Il s'agit des anorexigènes sérotoninergiques et amphétaminiques, et du rimonabant.

Les anorexigènes sérotoninergiques (dexfenfluramine (ISOMERIDE) et fenfluramine (PONDERAL)) ne sont plus commercialisés depuis 1997 (ils n'ont plus d'AMM depuis le 4 juin 2004). Leur rapport bénéfice/risque a en effet été considéré comme défavorable en raison du risque d'hypertension artérielle pulmonaire primitive (HTAPP), pathologie grave voire mortelle dont les premiers symptômes peuvent encore survenir plus de 5 ans après la dernière prise d'anorexigène, et d'atteinte des valves cardiaques.

La commercialisation des anorexigènes amphétaminiques est interdite en France depuis 1999 (retrait définitif d'AMM depuis le 3 février 2006). Leur rapport bénéfice/risque a été considéré défavorable en raison d'un bénéfice thérapeutique insuffisant dans le traitement de l'obésité, et compte tenu d'un ensemble de risques importants notamment, HTAPP, effets indésirables graves cardiovasculaires, dépendance et risque d'usage abusif.

Plus récemment, une nouvelle molécule, le rimonabant, a été commercialisée en mars 2007 sous le nom d'ACOMPLIA. Son autorisation était assortie d'un plan de gestion des risques (PGR) européen pour assurer le bon usage et la sécurité d'emploi du médicament, et d'un plan français de minimisation des risques impliquant les réseaux de pharmacovigilance, de pharmacodépendance et de toxicovigilance. Toutefois, son autorisation de mise sur le marché a été suspendue en novembre 2008 puis abrogée en janvier 2009, en raison d'un rapport bénéfice/risque jugé défavorable dans le cadre de l'évaluation européenne. En effet, en situation réelle de prescription avec une durée moyenne de traitement estimée à 3 mois l'efficacité du médicament s'est révélée moindre que celle attendue sur la base des essais cliniques. De plus, des troubles dépressifs parfois sévères pouvaient survenir chez des patients ne présentant aucun facteur de risque en dehors de l'obésité. L'absence d'identification de facteurs prédisposant à des risques dépressifs en cours de traitement rendait difficilement maîtrisable ce risque en situation réelle de prescription.

Une action périphérique

L'orlistat a un mode d'action périphérique : il limite l'absorption de graisses alimentaires dans l'intestin. Les graisses sont alors éliminées dans les selles ce qui peut exposer le patient à un risque d'effets indésirables digestifs (flatulences avec ou sans taches huileuses, besoin impérieux ou plus fréquent d'aller à la selle, voire incontinence de selles, selles molles, grasses ou huileuses). Il est important de suivre un régime alimentaire pauvre en graisses pour limiter ces effets.

L'orlistat existe sous deux présentations :

XENICAL 120 mg, commercialisé depuis septembre 1998, sur prescription médicale. Il est indiqué en association à un régime modérément hypocalorique dans le traitement de l'obésité ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) ou du surpoids ($IMC \geq 28 \text{ kg/m}^2$) lorsqu'il est associé à des facteurs de risques.

ALLI 60 mg a obtenu une AMM européenne en janvier 2009 et devrait être commercialisé à partir du mois de mai 2009. Ce médicament n'est pas soumis à prescription médicale. Il est indiqué en association à un régime modérément hypocalorique et pauvre en graisses, dans le traitement du surpoids ($IMC \geq 28 \text{ kg/m}^2$) chez l'adulte. La notice comporte des informations sur les risques liés au surpoids. Les patients sont incités à consulter un médecin pour bénéficier d'un bilan de santé général. La durée maximale de traitement est limitée à 6 mois.

Ce médicament fait l'objet d'un plan de gestion des risques européen prévoyant la réalisation d'une enquête de surveillance menée dans 6 pays dont la France afin de collecter des informations sur le profil clinique et démographique des utilisateurs.

Parallèlement, l'Afssaps a étudié des mesures de suivi et de minimisation des risques complémentaires avec le concours du Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens. Ainsi, une fiche d'aide à la dispensation sera mise à la disposition des pharmaciens pour renforcer leur information et sécuriser la délivrance du médicament. Une lettre d'information sera également adressée aux médecins dans le même esprit.

Par ailleurs, une enquête d'utilisation va être réalisée auprès d'un panel de pharmaciens pendant la période de lancement du produit pour déterminer le profil des patients demandeurs.

Dans le cadre du contrôle de la publicité, l'Afssaps s'attache à faire prendre en compte les messages essentiels pour un bon usage de ce produit et la nécessité d'une communication maîtrisée référant son utilisation dans une prise en charge globale.

Enfin, pour surveiller la survenue des effets indésirables, sont prévues : une pharmacovigilance renforcée avec nomination d'un centre régional de pharmacovigilance chargé du suivi national du produit, l'incitation des pharmaciens

à déclarer les effets indésirables, et la remise régulière à l'Afssaps d'un rapport de pharmacovigilance comprenant tous les effets indésirables notifiés au laboratoire.

Autres modes d'action

Certains médicaments sont traditionnellement utilisés en complément de régimes amaigrissants. L'AMM de ces médicaments repose sur leur utilisation traditionnelle dans cette indication, et leur efficacité n'a pas fait l'objet d'études réalisées selon les standards actuels. Il s'agit des mucilages, de produits de phytothérapie, d'homéopathie ou d'éléments minéraux. Ils sont utilisés soit pour leurs propriétés modératrices de l'appétit par exemple les mucilages confèrent une sensation de satiété en gonflant dans l'estomac soit pour leurs propriétés diurétiques, ou bien encore pour des propriétés sur les réserves adipeuses.

Les préparations magistrales

A côté des spécialités pharmaceutiques, il existe une activité de préparation en officine. La préparation magistrale est définie comme un médicament préparé selon une prescription médicale destinée à un malade déterminé.

Plusieurs décisions de police sanitaire ont restreint l'incorporation de certaines substances dans les préparations magistrales à visée amaigrissante en raison de problèmes de sécurité d'emploi et dans certains cas de l'existence de spécialités pharmaceutiques contenant ces substances actives et garantissant que le patient bénéficie des conditions particulières d'utilisation énoncées dans l'AMM.

Dès 1982 la loi Talon a interdit la présence dans une même préparation de substances vénéneuses inscrites sur une liste et appartenant à des groupes thérapeutiques différents (tels que diurétiques, psychotropes, anorexigènes, dérivés thyroïdiens). L'incorporation des substances anorexigènes est interdite depuis 1995, celle de phénylpropanolamine (ou noréphédrine) depuis 2001, celle du tiratricol (acide triiodothyroacétique) depuis 2003, de même que l'éphédrine, éphédra ou Ma Huang. Les poudres ou extraits de thyroïde, hormones thyroïdiennes ou dérivés d'hormones thyroïdiennes sont interdits depuis 2006, à la suite d'une affaire qui a entraîné l'hospitalisation de 15 personnes et un décès. L'incorporation du rimonabant est interdite depuis le 2 mai 2007, celle de la sibutramine depuis le 20 juillet 2007.

Dans le cadre d'une enquête sur les préparations en officine réalisée en 2007 dans des officines françaises, une étude a porté plus particulièrement sur les préparations magistrales à visée amaigrissante. Cette étude a mis en évidence une grande disparité dans les formules des préparations qui sont prescripteur-dépendantes. La forme pharmaceutique la plus souvent retrouvée est la forme gélules. Elles comportaient une ou plusieurs catégories de substances : substances d'origine chimique, préparations à base de plantes (extraits, huiles essentielles, teintures),... . Certaines substances existaient sous forme de spécialité pharmaceutique, et soulevaient de fait l'intérêt d'utiliser ces substances dans le cadre de préparations plutôt que sous la forme de médicaments disposant d'une autorisation de mise sur le marché (en particulier des substances hypoglycémiantes telles que la metformine, des psychotropes ou des diurétiques). D'autres substances chimiques ou plantes ont attiré l'attention de l'Afssaps car non autorisées, parfois non inscrites à une pharmacopée et le plus souvent seulement répertoriées comme ayant des propriétés amincissantes sur internet ou dans la presse grand public. Cette enquête a montré que la loi Talon était globalement respectée, et qu'elle n'a pas mis en évidence de préparations à partir de substances interdites.

En conclusion, l'Afssaps rappelle que l'obésité ou le surpoids doivent faire l'objet d'une prise en charge médicale non seulement en tant que tels mais aussi du fait des pathologies associées. Cette prise en charge doit être globale et sous le contrôle d'un professionnel de santé expérimenté. Même si les patients souffrant de surpoids disposent aujourd'hui d'un médicament disponible sans ordonnance, ils sont invités à consulter pour bénéficier d'un bilan de santé général, notamment pour détecter d'éventuels risques de pathologies associées.

Enfin, l'Afssaps souhaite alerter les consommateurs du risque d'acheter des médicaments sur Internet ou en dehors du circuit officinal et sans avis médical ou conseil d'un pharmacien, notamment ceux revendiquant une indication dans la perte de poids. En effet, outre l'impossibilité de vérifier la composition réelle du produit, l'exactitude des allégations proposées voire la qualité et le professionnalisme du vendeur, la consommation de ce type de produit peut se révéler dangereuse voir mortelle pour certaines personnes présentant des contre-indications à certaines substances fréquemment retrouvées dans ces pilules miracles.