

10 avril 2009

## Les anorexigènes

### Données techniques

Les anorexigènes agissent au niveau du système nerveux central en augmentant la sensation de satiété.

Il existe deux familles d'anorexigènes, les anorexigènes sérotoninergiques et les anorexigènes amphétaminiques.

#### Anorexigènes sérotoninergiques

Principe actif	Produit	Date AMM	Indications initiales	Retrait
Fenfluramine	PONDERAL 20 mg, comprimé <sup>®</sup> PONDERAL LONGUE ACTION 60 mg, gélule <sup>®</sup>	1977 1976	Adjuvant des régimes restrictifs au cours des traitements des surcharges pondérales	Suspension en 1997 et abrogation des AMM en 2004
Dexfenfluramine	ISOMERIDE 15 mg, gélule <sup>®</sup>	1985	En association avec le régime, traitement de l'obésité simple, de l'obésité compliquée de l'adulte, de l'obésité réfractaire et de l'obésité avec trouble du comportement alimentaire (compulsion pour les hydrates de carbone)	

#### Anorexigènes amphétaminiques

Principe actif	Produit	Date AMM	Indications	Retrait
Amfépramone	ANOREX 75mg, gélule <sup>®</sup>	1979	Adjuvant des régimes restrictifs au cours des traitements de l'excès pondéral de l'adulte et de l'adolescent	Suspension en 1997 et abrogation des AMM en 2006
	PREFAMONE CHRONULES 75 mg, gélule à libération prolongée <sup>®</sup>	1973	Adjuvant des régimes restrictifs au cours des traitements des surcharges pondérales	
	TENUATE DOSPAN 75mg, comprimé <sup>®</sup>	1976		
	MODERATAN 75mg, gélule <sup>®</sup>	1974		
Clobenzorex	DININTEL 30mg, gélule <sup>®</sup>	1976		
Fenproporex	FENPROPOREX ACTION PROLONGE DEGLAUDE 20mg, comprimé <sup>®</sup>	1976		
Mefenorex	INCITAL 40mg, comprimé pelliculé <sup>®</sup>	1974		

Les anorexigènes sérotoninergiques 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 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.

### **Historique de la surveillance du médicament**

Dès 1985, une enquête nationale de pharmacovigilance est mise en place suite à la notification spontanée de plusieurs cas d'HTAPP liés à l'utilisation d'anorexigènes, notamment la dexfenfluramine et la fenfluramine. Il s'agit d'une pathologie grave voire mortelle, caractérisée par une élévation de la pression artérielle pulmonaire.

En 1992, une étude épidémiologique « International Primary Pulmonary Hypertension Study » (IPPHS) coordonnée par le Pr. Abenhaïm est mise en place. Menée dans 5 pays (France, Belgique, Royaume-Uni, Pays-Bas, Suisse), cette étude cas-témoins porte sur les facteurs de risque d'HTAPP. En parallèle, une information sur le risque d'HTAPP est ajoutée dans l'AMM d'ISOMERIDE®.

Entre 1993 et 1995, l'analyse des résultats préliminaires puis définitifs de l'étude IPPHS et de l'enquête de pharmacovigilance conduit les autorités de santé française à limiter la durée de traitement à 3 mois, puis à restreindre les conditions d'utilisation des anorexigènes aux seules obésités majeures et uniquement après échec d'un traitement diététique adapté, et afin d'assurer une prise en charge globale de l'obésité, à restreindre les conditions de prescription et de délivrance à une prescription initiale hospitalière annuelle réservée aux services spécialisés en diabétologie, endocrinologie et maladies métaboliques, médecine interne et/ou aux spécialistes en endocrinologie et en maladies métaboliques, médecine interne.

Ces mesures ont entraîné une diminution très importante des prescriptions qui sont passées de 4 millions à environ 40 000 boîtes par an.

En 1996, le Comité des Spécialités européen (CSP) saisi par l'Allemagne, recommande des mesures similaires à celles prises par la France pour l'ensemble des anorexigènes.

En 1997, l'Agence du Médicament décide la suspension des AMM des spécialités à base de fenfluramine et dexfenfluramine suite à la notification de nombreux cas d'atteintes des valves cardiaques aux Etats-Unis ayant conduit à un arrêt mondial de commercialisation. En effet, ces cas ajoutés aux cas d'HTAPP conduisent à considérer que le rapport bénéfice/risque de ces spécialités n'est plus favorable.

En 1999, le Comité des Spécialités européen (CSP) saisi pour arbitrage sur les médicaments anorexigènes à base d'amfépramone puis sur l'ensemble des médicaments anorexigènes amphétaminiques, estime que le rapport bénéfice/risque de ces médicaments n'est pas favorable en raison d'une part d'un effet thérapeutique faisant défaut dans le traitement de l'obésité, et d'autre part du profil de sécurité posant des problèmes en termes de risque d'HTAPP et d'autres effets indésirables graves cardiovasculaires et du système nerveux central tels que la dépendance et le risque d'usage abusif.

Le 9 mars 2000, la Commission Européenne décide du retrait de l'AMM de l'ensemble des médicaments anorexigènes. En France, en raison d'une procédure de contentieux engagée par les titulaires des AMM, les AMM sont abrogées après plusieurs reconductions de la suspension le 4 juin 2004 pour les anorexigènes sérotoninergiques, et le 3 février 2006 pour les anorexigènes amphétaminiques.