

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 1^{er} Juin 2012
Par Melle Priscilla ZANNELLI**

**LES MEDICAMENTS UTILISES POUR TRAITER L'OBESITE ET LEURS
DANGERS, ROLE DU PHARMACIEN.**

Membres du jury :

Président : Brunet Claude, Professeur de Pharmacologie, Faculté de Pharmacie
Université Lille 2

Assesseur(s) : Gressier Bernard, Professeur de Pharmacologie, Faculté de
Pharmacie Lille 2

Membre(s) extérieur(s) : Semezak Alexandre, Docteur en Pharmacie, Leers





Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE
CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64



Université Lille 2
Droit et Santé

Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :	Professeur Christian SERGHERAERT
Vice- présidents :	Madame Stéphanie DAMAREY
	Professeur Marie-Hélène FOSSE-GOMEZ
	Professeur Régis MATRAN
	Professeur Salem KACET
	Professeur Paul FRIMAT
	Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
	Professeur Patrick PELAYO
	Madame Claire DAVAL
	Madame Irène LAUTIER
	Monsieur Larbi AIT-HENNANI
	Monsieur Rémy PAMART
Secrétaire général :	Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :	Professeur Luc DUBREUIL
Vice-Doyen, 1 ^{er} assesseur :	Professeur Damien CUNY
Assesseurs :	Mme Nadine ROGER
	Professeur Philippe CHAVATTE
Chef des services administratifs :	Monsieur André GENY

Liste des Professeurs des Universités :

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BAILLEUL	François	Pharmacognosie
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mlle	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mlle	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GESQUIERE	Jean-Claude	Chimie Organique
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie

Mme	MELNYK	Patricia	Chimie Générale
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et déontologie pharmaceutique
Mlle	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	VION	Daniel	Droit et déontologie pharmaceutique

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M	BRUNET	Claude	Pharmacologie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
M.	DUBREUIL	Luc	Bactériologie et Virologie Cliniques
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GAMOT	André	Chimie Analytique
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LHERMITTE	Michel	Toxicologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)
M.	BONTE	Jean-Paul	Chimie Analytique et (ICPAL)

Liste des Maitres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie Générale
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
M.	BEGHYN	Terence	Chimie Thérapeutique 3
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BOUTILLON	Christophe	Chimie Organique
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARATO	Pascal	Chimie Thérapeutique 2
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mlle	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mlle	CHARTON	Julie	Chimie Organique
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mlle	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie

Mlle	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Melle	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mlle	FLAMENT	Marie-Pierre	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
Melle	GARAT	Anne	Toxicologie
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOFFARD	Anne	Virologie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique 1
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	LORIN-LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Melle	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Pharmacie Galénique
Mme	POMMERY	Nicole	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Melle	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
Mme	THUILLIER	Pascale	Hématologie
Mme	VANHOUTTE	Geneviève	Biochimie
Mme	VITSE	Annie	Parasitologie
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

Liste des Maitres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Clinique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et déontologie pharmaceutique

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ABADIE	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	CREN	Yves	Information Médicale - Biomathématiques
M.	FIEVET	Pierre	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	WATRELOS	Michel	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques - Pharmacie virtuelle

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique



Université Lille 2
Droit et Santé

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

A mon Président et conseiller de Thèse,

Monsieur Claude BRUNET

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse et je vous en remercie. Que ce travail soit le témoignage de ma sincère reconnaissance et mon profond respect.

A mon assesseur,

Monsieur le professeur Bernard GRESSIER

Vous me faites l'honneur de faire partie de mon jury. Durant mes études, j'ai pu apprécier la qualité de vos enseignements. Je vous remercie et vous prie de recevoir toute ma reconnaissance.

A Monsieur Alexandre SEMEZAK,

Docteur en pharmacie

Tu m'as fait le plaisir et l'honneur de participer à ce jury.
J'ai pu t'apprécier en tant que collègue et te considère aujourd'hui
comme un ami. Un grand merci pour ta présence aujourd'hui.

A mes parents,

Pour m'avoir inculqué mes valeurs que sont motivation et persévérance.
Merci de m'avoir permis de réaliser ces études.

Je vous remercie pour votre soutien, votre écoute durant l'ensemble de mon cursus scolaire.

A Bastien,

Je ne te remercierais jamais assez pour l'aide que tu m'as apporté afin de finaliser ma thèse.

Merci pour l'amour que tu me portes et qui me rend heureuse chaque jour.

A ma sœur Tatiana,

Merci pour ce caractère de feu qui te définit si bien et pour la compréhension que tu as eu durant tous les périodes d'examen si particulières !

.

A mes amies de la fac,

Marion, Charlotte, Tuyet et Lucie,

Merci pour tous les bons moments passés ensemble.

A Marion,

De « connaissance » de la fac, nous sommes devenues amies.
Merci pour cette amitié qui m'est très chère.

A toute ma famille,

Merci pour votre écoute et votre bienveillance.

Introduction	1
1 L'obésité	3
1.1 Définitions (1,4,21).....	3
1.1.1 obésité.....	3
1.1.2 IMC	3
1.1.3 La répartition du tissu adipeux	5
1.1.4 L'obésité abdominale (3)	5
1.2 Epidémiologie (13,23,24).....	6
1.2.1 Situation en France.....	7
1.2.1.1 Obepi2009	7
1.2.1.2 ENNS 2006	7
1.2.2 Nord-Pas-de-Calais	7
1.2.3 Place de la France dans le monde.....	8
1.2.4 Coût de l'obésité (15).....	8
1.3 Physiopathologie.....	8
1.3.1 Physiologie du tissu adipeux (2,4,5)	8
1.3.1.1 Le tissu adipeux blanc (4,7)	9
1.3.1.1.1 Structure du tissu adipeux blanc.....	9
1.3.1.1.2 Fonctions	9
1.3.1.1.3 Mécanismes essentiels: LIPOGENESE- LIPOLYSE (8,11)	9
1.3.1.1.4 L'adipocyte (5,8,9,10).....	12
1.3.1.1.4.1 Généralités sur la cellule adipeuse	12
1.3.1.1.4.2 L'adipocyte ou glande endocrine	12
1.3.1.2 Le tissu adipeux brun	13
1.3.2 Le bilan énergétique (4,5,13)	13
1.3.2.1 Les dépenses.....	14
1.3.2.1.1 Le métabolisme basal	14
1.3.2.1.2 La thermogenèse post-prandiale (12).....	15
1.3.2.1.3 L'activité physique (5,13)	15
1.3.2.2 Les apports (13,16).....	16
1.3.2.2.1 Rôle des lipides alimentaires dans l'obésité (14).....	16
1.3.2.2.2 Rôle des glucides alimentaires dans l'obésité (14)	16
1.3.2.2.3 Calcul des apports énergétiques (14,16)	17
1.3.3 La prise de poids (13).....	19
1.4 Principales étiologies (4,5,13,17,18,19).....	20
1.4.1 Facteurs environnementaux et comportementaux.....	20
1.4.1.1 Excès d'apports énergétiques	20
1.4.1.2 Insuffisances des dépenses énergétiques.....	21
1.4.2 Facteurs génétiques	22
1.4.3 Facteurs socio-économiques	23
1.5 Conséquences de l'obésité (4,20)	23
1.5.1 Complications respiratoires.....	23
1.5.2 Hypertension artérielle	23
1.5.3 Insulino-résistance et diabète	24
1.5.4 Complications cardio-vasculaires	24
1.5.5 Dyslipidémies.....	24
1.5.6 Stéatohépatite métabolique	24
1.5.7 Pathologies digestives	25

1.5.8 Complications ostéo-articulaires	25
1.5.9 Complications veineuses et lymphatiques.....	25
1.5.10 Complications rénales	26
1.5.11 Obésité et cancer	26
2 Médicaments utilisés pour traiter l'obésité et leurs dangers	27
2.1 Premiers traitements utilisés (4,5,61)	27
2.1.1 Les diurétiques	27
2.1.2 Les extraits thyroïdiens	27
2.1.3 Le dinitrophénol	27
2.2 Suspendus	27
2.2.1 Avec AMM dans le traitement de l'obésité	27
2.2.1.1 Les anorexigènes (25,26,27,28,29)	27
2.2.1.1.1 Les dérivés amphétaminiques	28
2.2.1.1.2 Les dérivés fenfluraminiques	30
2.2.1.1.3 Effets indésirables des anorexigènes	31
2.2.1.2 Rimonabant : Acomplia® (29,30,31,32).....	32
2.2.1.3 Sibutramine : Sibutral® (29,33).....	33
2.2.2 Sans AMM dans le traitement de l'obésité	35
2.2.2.1 L'affaire Médiator® (29,34,35,36)	35
2.2.2.2 Topiramate (29,37).....	37
2.3 Efficaces (29,38,39)	39
2.3.1 Orlistat : Xénical 120mg® / Alli 60mg®.....	39
2.4 A l'étude	41
2.4.1 Perspectives à moyen terme	41
2.4.1.1 Cetilistat (4,40).....	41
2.4.1.2 Peptides (4,29).....	41
2.4.1.2.1 Analogues injectables du GLP-1	41
2.4.1.2.2 Analogues de l'amyline.....	42
2.4.1.3 Action via les monoamines ou leurs récepteurs	42
2.4.2 Perspectives à long terme (4,41,42,43,44,45)	42
2.4.2.1 Cholécystokinine	42
2.4.2.2 Oxyntomoduline.....	43
2.4.2.3 Neuropeptide Y et peptide tyrosine tyrosine.....	43
2.4.2.4 Le gène GRP120 et l'obésité.....	43
3 Rôle du Pharmacien	45
3.1 Conseils nutritionnels pour la santé (46,47,48,50)	45
3.1.1 Augmenter la consommation de fruits et légumes	45
3.1.2 Augmenter les apports en calcium	46
3.1.3 Limiter la consommation de lipides totaux	46
3.1.4 Augmenter la consommation des féculents.....	46
3.1.5 Consommer viandes, poissons, œufs.....	47
3.1.6 Limiter la consommation de sucre et d'aliments riches en sucre.....	47
3.1.7 Limiter la consommation de boissons alcoolisées	47
3.1.8 Limiter la consommation de sel	47
3.2 Activité physique (46,49,51).....	49
3.3 Homéopathie / Phytothérapie (55,56,59).....	49
3.3.1 L'homéopathie	49
3.3.2 La phytothérapie.....	49

3.3.2.1 Plante à caféine.....	50
3.3.2.2 Plante à fibres alimentaires	51
3.4 Recommandations sur les régimes (52)	53
3.5 Seul médicament conseil en vente libre : ALLI(57,58)	54
conclusion	57
BIBLIOGRAPHIE :	62

FIGURES :

Figure 1: Définition de l'obésité par l'indice de masse corporelle.	3
Figure 2: Risque Relatif de mortalité en fonction de l'IMC.	4
Figure 3: Types d'obésité selon la répartition du tissu adipeux (D'après J.Vague)	5
Figure 4: Relation entre le tour de taille et le risque d'infarctus du myocarde.....	6
Figure 5: Coûts économiques de l'obésité (telle que définie par le seuil d'IMC).	8
Figure 6: Lipogenèse adipocytaire.....	10
Figure 7: Lipolyse adipocytaire.	11
Figure 8: La cellule adipeuse.....	12
Figure 9: Les composantes de la dépense énergétique totale :	14
Figure 10: Teneur énergétique des macronutriments.	17
Figure 11: Apports énergétiques conseillés pour la population française.....	18
Figure 12: Effet d'un apport énergétique supérieur aux besoins sur la dépense énergétique, le bilan énergétique et le poids corporel.	19
Figure 13: Les repères de consommations correspondant aux objectifs du PNNS. .	48
Figure 14: Médicaments à base de plantes à caféine.	50
Figure 15: Compléments alimentaires et médicaments à base de fibres alimentaires d'origine végétale ou de plantes à fibres alimentaires.	52

Introduction

L'obésité est une maladie chronique dont l'ampleur est telle qu'on parle aujourd'hui d'épidémie mondiale. Elle touche les populations de tous pays, de tous âges. Malgré les avancées de la médecine pour comprendre cette pathologie et proposer une prise en charge adaptée (approches diététiques, physiques et comportementales), la prévalence de l'obésité ne cesse d'augmenter posant des problèmes majeurs de santé publique.

Depuis quelques années des traitements voient le jour mais le manque d'innocuité à long terme ainsi que les effets indésirables parfois mortels, sont souvent la cause de leur retrait définitif.

A l'heure actuelle, il ne reste plus qu'un médicament pouvant être utilisé dans le traitement de l'obésité. Mais la recherche continue et de nouvelles molécules sont à l'étude dans le but de contribuer à la prise en charge de cette pathologie dans toute sa complexité.

1 L'obésité

1.1 Définitions (1,4,21)

1.1.1 obésité

L'obésité se définit médicalement comme une accumulation excessive ou anormale de masse grasse supérieure à 15% du poids corporel chez l'homme et à 25% chez la femme. La masse grasse pouvant se mesurer par différentes techniques (mesure de densité corporelle, évaluation par absorptiométrie, tomодensitométrie, impédancemétrie...) très sophistiquées et donc difficilement accessibles en pratique courante. C'est pourquoi, on préférera utiliser l'indice de masse corporelle pour poser le diagnostic d'obésité.

1.1.2 IMC

L'indice de masse corporelle (IMC) est le rapport du poids (kg) sur le carré de la hauteur (m²) :

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

Selon l'OMS, on considère un patient en surpoids dès lors que son IMC est supérieur ou égal à 25. L'obésité se définit par un IMC supérieur à 30.

Non obèse	IMC 18,5 à 24,99
Pré-obésité ou excès pondéral ou surpoids	25 à 29,99
Obésité	
-classe I	30 à 34,99
-classe II	35 à 39,99
-classe III ou obésité massive	>40

Figure 1: Définition de l'obésité par l'indice de masse corporelle.

A partir de ce seuil (IMC>30), on observe une augmentation significative de la morbi-mortalité.

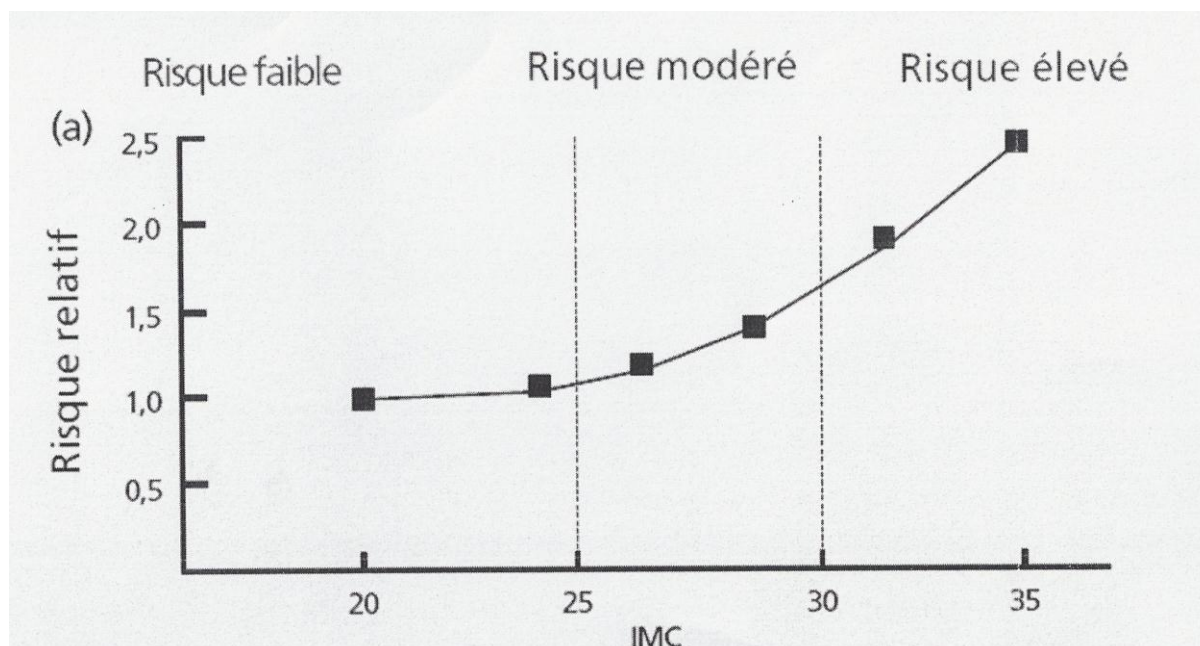


Figure 2: Risque Relatif de mortalité en fonction de l'IMC.

Cette définition s'applique chez la femme et l'homme jusqu'à 65 ans. Passé cet âge, il y a débat sur la définition.

Limites de la définition

L'IMC est avant tout une mesure de corpulence, il ne renseigne pas parfaitement sur la composition corporelle en masse maigre, masse grasse. De plus, cet indice ne mesure pas la répartition du tissu adipeux dont dépend, en partie, le risque de complications associées à l'obésité.

Dans la prise en charge globale de l'obésité, il est important de tenir compte d'autres éléments : âge de constitution de l'obésité, ancienneté de celle-ci, la composition corporelle, la répartition du tissu adipeux. Tous ces paramètres pouvant modifier la relation IMC-morbidité.

1.1.3 La répartition du tissu adipeux

On distingue deux morphotypes d'obésité en fonction de la localisation du tissu adipeux. Le morphotype gynoïde se caractérise par une localisation fémorale et plutôt sous cutanée du tissu adipeux. Tandis que le morphotype androïde localise le tissu adipeux au niveau abdominal, les graisses pouvant s'établir au niveaux sous-cutané, intra-abdominal ou péri viscéral.

La localisation du tissu adipeux peut se faire par des méthodes d'exploration telles que le scanner ou l'IRM. Il existe une très bonne corrélation entre le tour de taille et la prédominance de la localisation intra-abdominale des graisses.

1.1.4 L'obésité abdominale (3)

L'adiposité abdominale ou obésité abdominale (androïde) se définit par un excès de dépôts adipeux de localisation intra-abdominale. Elle traduit une accumulation de graisses au niveau viscéral et est associée à diverses perturbations métaboliques telles que la résistance à l'insuline, une hyperglycémie, une dyslipidémie et l'hypertension.

En pratique, il suffit de mesurer le tour de taille avec un centimètre de couturière à mi-distance entre la crête iliaque et le bord inférieur des côtes. Si le tour de taille est supérieur à 88 chez la femme et à 102 chez l'homme, on parle alors d'obésité abdominale.

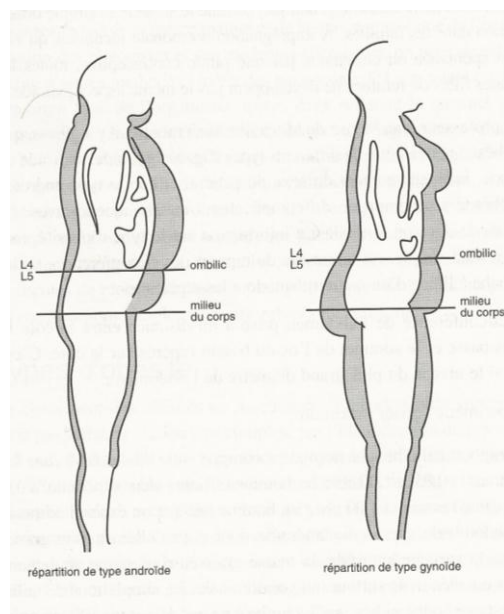


Figure 3: Types d'obésité selon la répartition du tissu adipeux (D'après J.Vague).

L'adiposité abdominale est une pathologie où les risques cardio-vasculaires sont très élevés.

En ce sens, il est primordial de dépister ces patients à risques afin d'anticiper les complications sérieuses associées à cette pathologie.

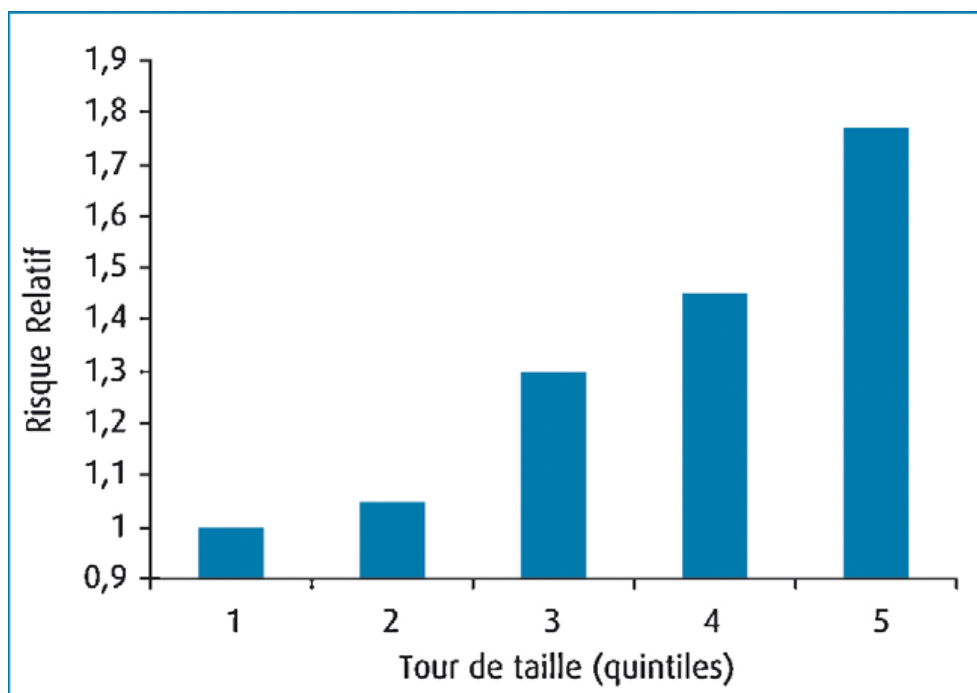


Figure 4: Relation entre le tour de taille et le risque d'infarctus du myocarde.

L'analyse menée sur une population de 27098 sujets montre le risque relatif ajusté sur l'âge, le sexe, le tabagisme, l'origine géographique, l'indice de masse corporelle et la taille. La relation reste significative même après ajustement sur l'indice de masse corporelle et la taille.

1.2 Epidémiologie (13,23,24)

Différentes études ont été réalisées (Obepi, Etude Nationale Nutrition Santé ENNS) permettant le suivi de cette pathologie dans divers groupes de la population et surtout l'évolution de celle-ci dans le temps. Ceci dans le but de mesurer l'ampleur du phénomène et donc d'évaluer les moyens à mettre en œuvre pour y remédier.

1.2.1 Situation en France

1.2.1.1 Obepi2009

La première étude mentionnée ici est Obépi 2009. Il s'agit d'une enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité réalisée par l'INSERM/TNS HEALTHCARE SOFRES/ROCHE, portant sur un échantillon de 25286 individus âgés de 18 ans et plus, représentatif de la population française.

D'après cette enquête, on constate que 14,5% de la population adultes en France souffrent d'obésité ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$), 31,9% présentent un surpoids ($25 \leq IMC < 30 \text{ kg/m}^2$). En comparaison à l'étude réalisée en 2006, la prévalence en 2009 représente une nouvelle augmentation de +10,7%.

Dans cette étude, on constate que la prévalence de l'obésité peut varier suivant l'âge (elle augmente avec l'âge), le sexe (15,1% pour les femmes, 13,9% pour les hommes), le niveau socioéconomique (plus de cas observés chez les familles dont les revenus sont les plus faibles : 22% contre 6%) ainsi que les facteurs géographiques (gradient nord-sud : 20,5% pour le Nord-Pas-de-Calais versus 11,5% dans la région PACA).

1.2.1.2 ENNS 2006

La seconde enquête est l'Etude Nationale Nutrition Santé ENNS 2006. Elle a été réalisée par l'institut de veille sanitaire (INVS) avec comme échantillons 3115 adultes et 1675 enfants.

D'après les données mesurées dans l'étude ENNS, 57% des hommes et 41% des femmes étaient en surpoids ou obèses ($IMC > 25$). Ces prévalences augmentaient avec l'âge. La prévalence de l'obésité ($IMC > 30$) était estimée à 16,9% chez les adultes de 18 à 74 ans. La prévalence du surpoids, quant à elle, était de 32,4%. L'obésité massive touchait 0,7% des hommes et 1,2% des femmes.

1.2.2 Nord-Pas-de-Calais

Le Nord-Pas-de-Calais demeure la région où la prévalence de l'obésité est la plus élevée (enquête Obepi 1997-2000-2003-2006 et 2009).

1.2.3 Place de la France dans le monde

En comparaison avec l'Australie, les Etats-Unis, les Pays-Bas, la France est dans la moyenne, tant en termes d'IMC que de coûts de santé nationaux.

Pays	Année	Etude	IMC	Coûts directs estimés	Coûts de santé nationaux
Australie	1989-1990	NHMRC (16)	>30	A \$464 millions	>2%
Etats-Unis d'Amérique	1994	Wolf & Colditz (19)	>29	US \$45,8 milliards	6,8%
France	1992	Lévy et al. (17)	≥27	FF 12 milliards	2%
Pays-Bas	1981-1989	Seidell & Deerenberg (18)	>25	NLG 1 milliard	4%

Figure 5: Coûts économiques de l'obésité (telle que définie par le seuil d'IMC).

1.2.4 Coût de l'obésité (15)

L'obésité occasionne des coûts directs par les pathologies qu'elle entraîne (diabète, maladies cardiovasculaires), et des coûts indirects par les conséquences sociales (arrêt de travail, invalidité).

En 2002, les estimations concluaient que l'obésité était responsable de 1,5 à 4,6% des dépenses de santé en France.

Les dépenses de santé pour un individu obèse étaient doubles par rapport à un sujet non obèse.

1.3 Physiopathologie

1.3.1 Physiologie du tissu adipeux (2,4,5)

Le tissu adipeux est un véritable organe aux multiples fonctions à la fois complexes et variées. Il a un rôle physiologique d'une grande importance de part ses interactions avec les autres tissus de régulation métabolique. Il est ainsi impliqué dans certaines pathologies associées au surpoids et à l'obésité (diabète de type 2, dyslipidémies, hypertension). Le tissu adipeux se présente sous forme de deux tissus (tissu adipeux blanc et brun) totalement différents en termes de structures et fonctions.

1.3.1.1 Le tissu adipeux blanc (4,7)

1.3.1.1.1 Structure du tissu adipeux blanc

Le tissu adipeux blanc est composé de différentes cellules de nature adipocytaire ou non adipocytaire :

- les adipocytes matures riches en triglycérides.
- les adipocytes de petite taille.
- les précurseurs adipocytaires.
- les cellules stromales.
- les fibroblastes.
- les macrophages.
- les lymphocytes.

Ce sont les adipocytes qui constituent en volume et en poids l'essentiel de la masse grasse.

1.3.1.1.2 Fonctions

Le tissu adipeux a de multiples fonctions :

- réservoir d'énergie mobilisable par l'organisme.
- maintient l'homéostasie glucidique et lipidique.
- permet le stockage et la production d'un grand nombre de substances ayant différentes activités (autocrine, paracrine, endocrine).

1.3.1.1.3 Mécanismes essentiels: LIPOGENESE- LIPOLYSE (8,11)

Le tissu adipeux est une partie très dynamique de l'organisme humain. Les réserves lipidiques qui le composent sont en constant renouvellement. Le métabolisme de ce tissu est particulièrement actif et comporte trois phases essentielles : la lipogenèse, le stockage des lipides sous forme de triglycérides et la lipolyse.

La **lipogenèse** consiste en la synthèse de triglycérides à partir d'acides gras. L'enzyme clé de cet anabolisme adipocytaire est la lipoprotéine lipase (LPL). Les adipocytes adjacents aux capillaires sanguins qui irriguent le tissu adipeux, induisent la synthèse de cette enzyme, qui est sécrétée puis transportée et distribuée aux cellules endothéliales des vaisseaux sanguins. Les LPL se trouvent en contact avec les formes circulantes VLDL (*very low density lipoproteins*) et chylomicrons, permettant l'hydrolyse des triglycérides en glycérol et acides gras.

Ainsi, ces derniers peuvent être captés par les adipocytes avant d'être réestérifiés et déposés dans les gouttelettes lipidiques sous forme de triglycérides. Une action entreprise par un métabolite du glucose qui est l'alpha glycérophosphate.

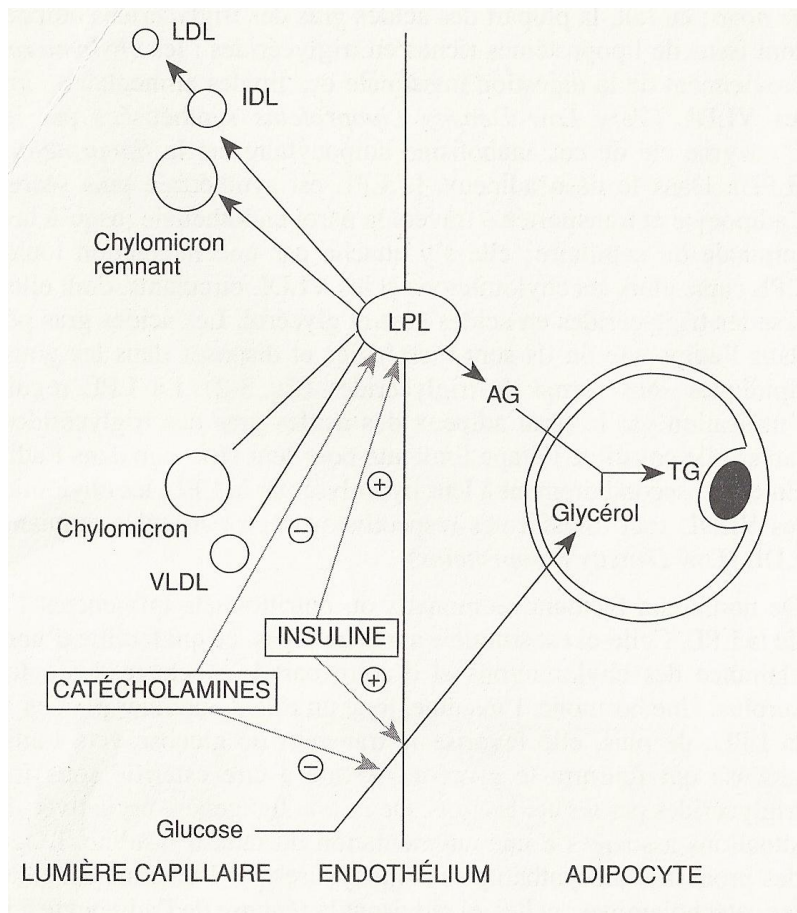


Figure 6: Lipogenèse adipocytaire.
AG : acides gras.
TG : triglycérides.
LPL : lipoprotéine lipase.

A l'opposé, la **lipolyse** correspond à l'hydrolyse des triglycérides contenus dans la vacuole des adipocytes en acides gras non estérifiés. Cette étape est catalysée par une enzyme qui est la lipase hormono sensible (LHS), active sous sa forme phosphorylée. La phosphorylation de cette enzyme est induite par la protéine kinase A (PKA), elle-même stimulée par l'AMP cyclique (AMPc) intracellulaire. La concentration en AMPc joue donc un rôle important dans la régulation de la lipolyse, sous la dépendance de deux systèmes enzymatiques opposés, présents dans les membranes plasmiques des adipocytes :

- l'adénylate cyclase dont l'activation conduit à la biosynthèse de l'AMPc à partir de l'ATP et régulation par les catécholamines via des récepteurs antilipolytiques (alpha-2 adrénergiques) ou des récepteurs lipolytiques (bêta-adrénergiques)

- la phosphodiesterase (PDE), hormone dont l'activation est responsable de la dégradation de l'AMPc en AMP inactif sur la LHS.

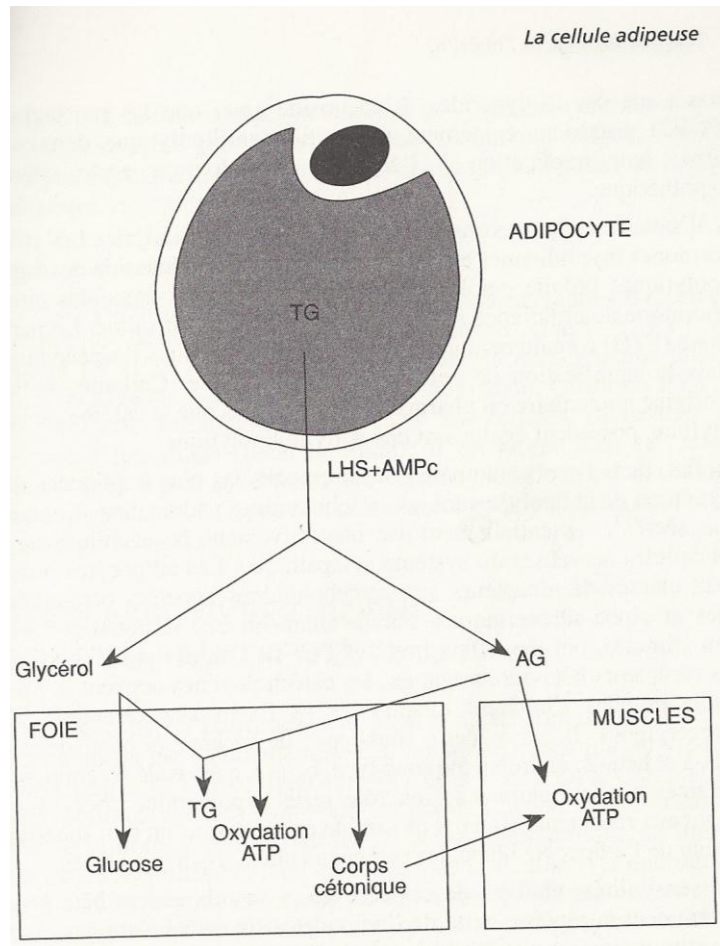


Figure 7: Lipolyse adipocytaire.

AG : acides gras.

TG : triglycérides.

LHS : lipase hormono-sensible

1.3.1.1.4 L'adipocyte (5,8,9,10)

1.3.1.1.4.1 Généralités sur la cellule adipeuse

La cellule adipeuse est la source de réserve énergétique de l'organisme. Elle contient de grandes quantités de triglycérides sous forme de gouttelettes lipidiques.

L'adipocyte est une cellule de taille relativement importante (diamètre 80 microns, huit fois plus élevé en comparaison aux autres cellules de l'organisme). Le volume le plus important dans cette cellule (80%) est occupé par une ou plusieurs grosses sphères lipidiques. Le corps humain contient environ vingt-cinq milliards d'adipocytes.

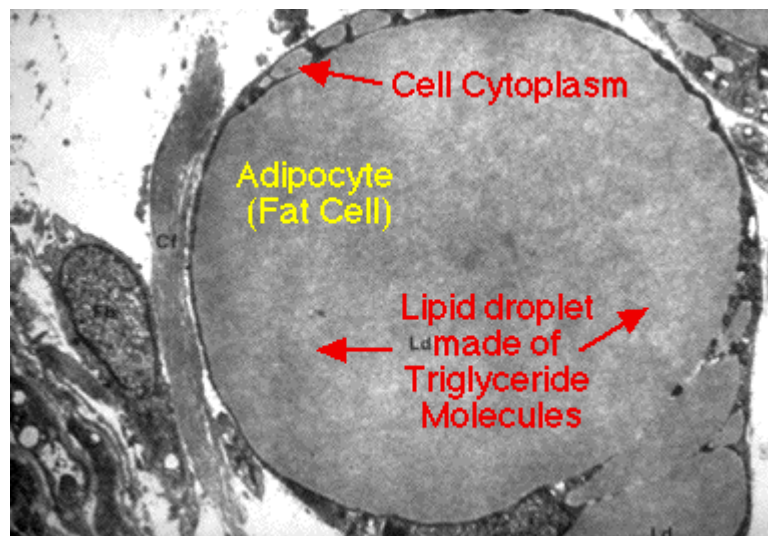


Figure 8: La cellule adipeuse.

1.3.1.1.4.2 L'adipocyte ou glande endocrine

L'adipocyte, avant considéré comme une simple cellule réservoir entre stockage et lipolyse des triglycérides, se révèle être une véritable cellule sécrétrice. Elle sécrète essentiellement de grandes quantités d'hormones, de facteurs peptidiques et non peptidiques.

Citons quelques exemples :

- sécrétion de certains facteurs de la voie alterne du complément.
- la leptine impliquée dans la régulation de la masse grasse, du métabolisme énergétique et de la prise alimentaire.
- les cytokines (TNF- α , facteur de résistance à l'insuline).
- les prostaglandines (PGI₂, PGE₂).
- l'angiotensinogène, produisant l'angiotensine II, ceci expliquant en partie l'hypertension artérielle du patient obèse.
- la lipoprotéine lipase, enzyme de la lipolyse des triglycérides du tissu adipeux.

Tous ces éléments permettent donc de conclure sur les différentes fonctions de l'adipocyte. Loin de n'être qu'un simple réservoir lipidique, il est maintenant considéré comme une véritable glande endocrine impliquée dans la régulation de la masse grasse.

(annexe 1)

1.3.1.2 Le tissu adipeux brun

Le tissu adipeux brun est plus petit que le tissu adipeux blanc. Il ne contient que des lipides organisés en petites gouttelettes et de nombreuses mitochondries. Les adipocytes bruns sont spécialisés dans la thermogenèse ou libération d'énergie.

Cette fonction est rendue possible par la présence d'une protéine, l'UCP-1 (uncoupling protein-1) dans les cellules. Celle-ci permettant la production de chaleur par les mitochondries à partir de la production d'ATP.

1.3.2 Le bilan énergétique (4,5,13)

Le principe fondamental du bilan énergétique est le suivant :

$\text{Modifications des réserves énergétiques} = \text{apport énergétique} - \text{dépense énergétique}$

Le bilan énergétique est donc positif lorsque l'apport est supérieur à la dépense. Ce qui favorisera une augmentation des réserves énergétiques ainsi qu'une prise de poids.

L'obésité est susceptible d'apparaître lorsque le bilan énergétique est positif durant une longue période.

1.3.2.1 Les dépenses

La dépense énergétique totale est subdivisée en trois parties distinctes :

- le métabolisme basal ou métabolisme de repos,
- la thermogénèse liée à la prise alimentaire (thermogénèse post-prandiale) ou liée à d'autres facteurs exogènes ou comportementaux tels que la prise de tabac, la caféine, le stress...
- l'activité physique (composante la plus variable car dépendant du comportement de l'individu).

Nous décrirons successivement ces trois composantes.

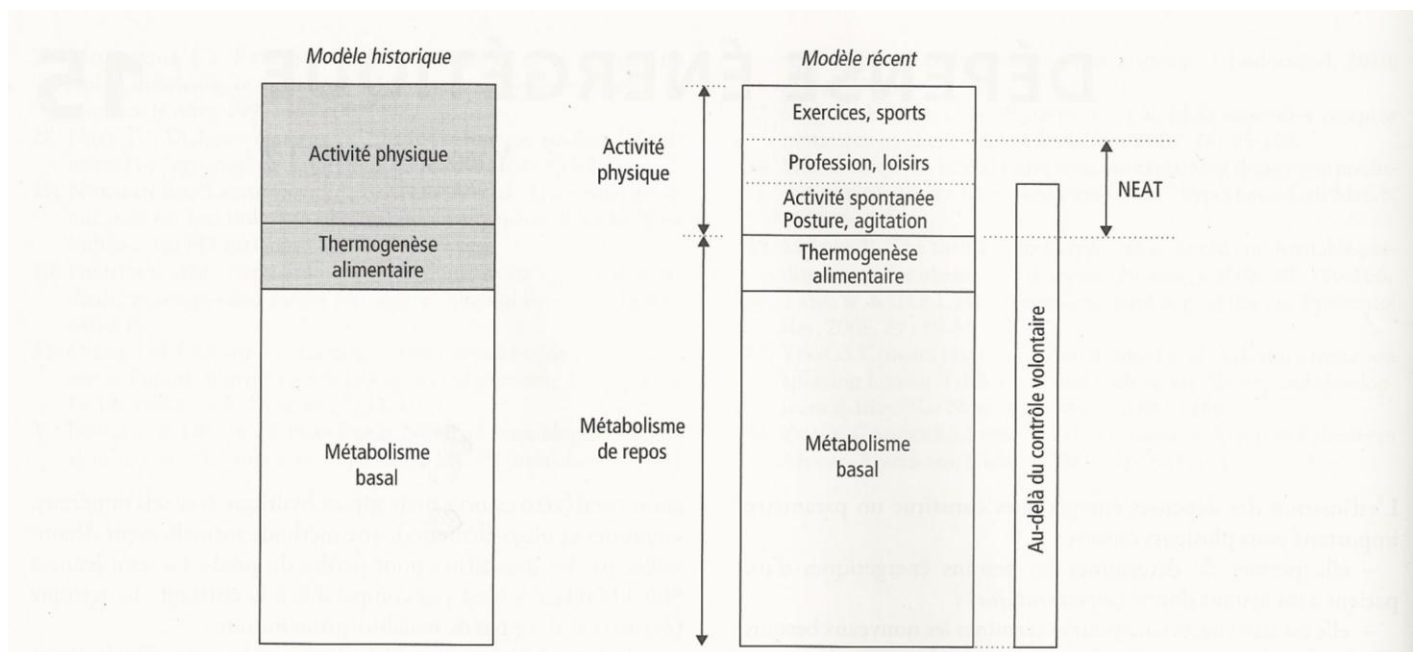


Figure 9: Les composantes de la dépense énergétique totale : modèle historique et modèle récent (XXI siècle). NEAT : non-exercice activity thermogenesis, activité physique hors exercices structurés (14).

1.3.2.1.1 Le métabolisme basal

Le métabolisme de base correspond à la dépense énergétique minimum nécessaire à l'entretien de la vie. Ce sont surtout les organes vitaux qui contribuent à ce métabolisme (foie 21%, cerveau 20%, le travail cardiaque 9% ainsi que les reins 8%). Le métabolisme de base est lié à la masse cellulaire active qui est la masse maigre essentiellement. Elle contribue pour 90% au métabolisme basal.

Les facteurs influençant la dépense énergétiques lors du métabolisme basal sont au nombre de trois, essentiellement de nature endogène :

- le poids corporel et sa composition (toute augmentation du poids corporel est responsable d'un accroissement de la masse grasse ainsi que la masse maigre),
- l'âge (diminution de la masse maigre avec l'âge, donc diminution du métabolisme de base également),
- le sexe (l'homme a un métabolisme de base plus élevé que la femme étant donné une taille habituellement plus importante et pour un même poids, plus de masse maigre).

D'autres facteurs de nature endogène jouent un rôle important tels que : les hormones thyroïdiennes, les androgènes surrénaliens, les catécholamines...

Ce métabolisme de base est difficilement quantifiable en pratique.

De ce fait, on utilise des équations empiriques fondées sur le poids, la taille, le sexe et l'âge dans le but d'en faire une estimation.

Il correspondrait à 70% de la dépense énergétique totale, moins en valeur relative si l'activité physique est élevée.

1.3.2.1.2 La thermogénèse post-prandiale (12)

La thermogénèse post-prandiale est un processus permettant d'expliquer le coût énergétique associé à l'absorption intestinale, au stockage ainsi qu'à la transformation des macronutriments exogènes dans les différents tissus.

Elle comporte deux composantes, l'une dite « obligatoire » qui résulte du coût énergétique de l'absorption et du stockage des nutriments, l'autre dite « facultative » contrôlée par le système nerveux sympathique.

Chez certains patients obèses, un déficit de thermogénèse pourrait contribuer au stockage de triglycérides. De plus, il a été observé chez certains de ces patients des déficits d'oxydation du glucose ou des acides gras.

Elle représente environ 10% de la dépense énergétique totale.

1.3.2.1.3 L'activité physique (5,13)

L'activité physique est la variable clef de la dépense énergétique. Ce paramètre est influencé par le comportement individuel volontaire et peut avoir une forte répercussion sur la dépense énergétique totale.

Elle représente 10 à 15% de la dépense énergétique totale, pouvant même atteindre les 50%.

1.3.2.2 Les apports (13,16)

Les apports énergétiques représentent l'ensemble de l'énergie consommée sous forme d'aliments et de boissons pouvant être métabolisés par l'organisme.

Chaque aliment contient des macronutriments (glucides, lipides, protéines) dans différentes proportions. Les macronutriments présents dans les aliments et les boissons ont des teneurs énergétiques différentes (tableau ci-après).

Les lipides fournissent l'énergie la plus élevée par unité de poids (9kcal/g), tandis que les glucides et protides fournissent la plus faible (4kcal/g).

1.3.2.2.1 Rôle des lipides alimentaires dans l'obésité (14)

Les lipides sont les macronutriments dont la surconsommation serait la plus néfaste pour l'organisme.

Les lipides sont stockés sous forme de triglycérides dans le tissu adipeux.

Un homme dont le poids serait de 80 kg, stockerait 64000 kcal de triglycérides , tandis que la personne obèse 360000 kcal (1 kilo de graisse contient 8000 kcal).

Tout excès de lipides sera donc stocké.

En effet, les lipides ont une haute densité énergétique, une certaine sapidité et palatabilité. Ils ont une capacité oxydative réduite tandis que leur capacité de stockage est élevée. Les lipides n'entraînent qu'une faible thermogénèse postprandiale.

Ainsi, une surconsommation de lipides entraîne une balance énergétique positive et donc une prise de poids notamment chez les sujets prédisposés ou inactifs.

Il existe donc une relation positive étroite entre la balance énergétique et la balance lipidique. Ainsi le maintien d'un poids stable dépend essentiellement des apports lipidiques et de la capacité de l'organisme à oxyder les lipides.

1.3.2.2.2 Rôle des glucides alimentaires dans l'obésité (14)

Les réserves pour le stockage de glucides ou glycogène sont très faibles de l'ordre de quelques centaines ou milliers de kilocalories aux niveaux hépatique et musculaire.

L'excès de glucides entraînera donc une augmentation de l'oxydation glucidique et simultanément, une augmentation du stockage des lipides.

Ainsi, si les dépenses énergétiques sont faibles et que les apports énergétiques sont importants du fait de l'ingestion de grande quantité de glucides, la balance énergétique sera positive.

La répétition de ce phénomène dans le temps aura des conséquences néfastes pour l'organisme. D'une part, le stockage de lipides ingérés sous forme de triglycérides puis d'autre part, à long terme, une prise de poids irrémédiable.

Une surconsommation d'aliments gras et sucrés entraînera donc un surcroît d'apport énergétique et un stockage massif de lipides. L'alimentation riche en aliments gras et sucrés est donc à éviter étant donné ces effets délétères pour la santé notamment chez les patients en surpoids ou obèse.

Les protéines, quant à elles, n'ont pas de finalité énergétique sauf en cas de déficit en glucides. Dans ce cas, le foie fabriquera du glucose à partir des acides aminés du muscle. Le bilan protidique est toujours strictement équilibré, le déséquilibre étant pathologique ou pathogène.

1.3.2.2.3 Calcul des apports énergétiques (14,16)

Les apports énergétiques sont calculés à partir des dépenses énergétiques vues précédemment, auxquelles s'ajoutent les dépenses énergétiques liées à des situations physiologiques particulières (croissance, grossesse, allaitement).

Chez l'adulte âgé de 20 à 40 ans et dans le cadre des activités habituelles, pour la majorité de la population, les apports journaliers conseillés sont de 2200 kcal pour les femmes et de 2700 kcal pour les hommes.

Macronutriments valeur énergétique

	(kcal/g)	(kJ/g)
Graisses	9	37
Alcool	7	29
Protéines	4	17
Glucides	4	16

Figure 10: Teneur énergétique des macronutriments.

Sexe	Age (ans)	Poids (kg)	ANC en énergie (kcal)
Garçons	2	12,2	1100
	3	14,6	1200
	4	16,9	1300
	5	19	1400
	6	21	1700
	7	24	1900
	8	27	2000
	9	30	2100
Filles	2	11,8	1000
	3	14,2	1100
	4	16,5	1200
	5	18,5	1400
	6	21,2	1600
	7	24	1700
	8	27	1800
	9	30	2000
Garçons	10-18	30	2200
		40	2500
		50	2800
		60	3100
		70	3400
		80	3700
Filles	10-18	30	2100
		40	2400
		50	2600
		60	2700
		70	2900
Hommes	20-40	70	2700
Femmes	20-40	60	2200
Hommes	41-60	70	2500
Femmes	41-60	60	2000
Hommes ou Femmes	61-75*		36 par kg de poids corporel

* pour les personnes de plus de 80 ans, il n'existe pas de données permettant de faire des recommandations.

Figure 11: Apports énergétiques conseillés pour la population française. Estimation en fonction du niveau moyen d'activité usuelle.

1.3.3 La prise de poids (13)

Le processus de prise de poids passe par trois phases distinctes :

- la phase pré-obèse statique : le sujet présente depuis longtemps un bilan énergétique et un poids constants.
- La phase dynamique : le sujet prend du poids à la suite d'un apport énergétique supérieur à la dépense pendant une période prolongée.
- La phase obèse statique : le bilan énergétique est établi mais pour un poids supérieur à celui de la phase pré-obèse statique.

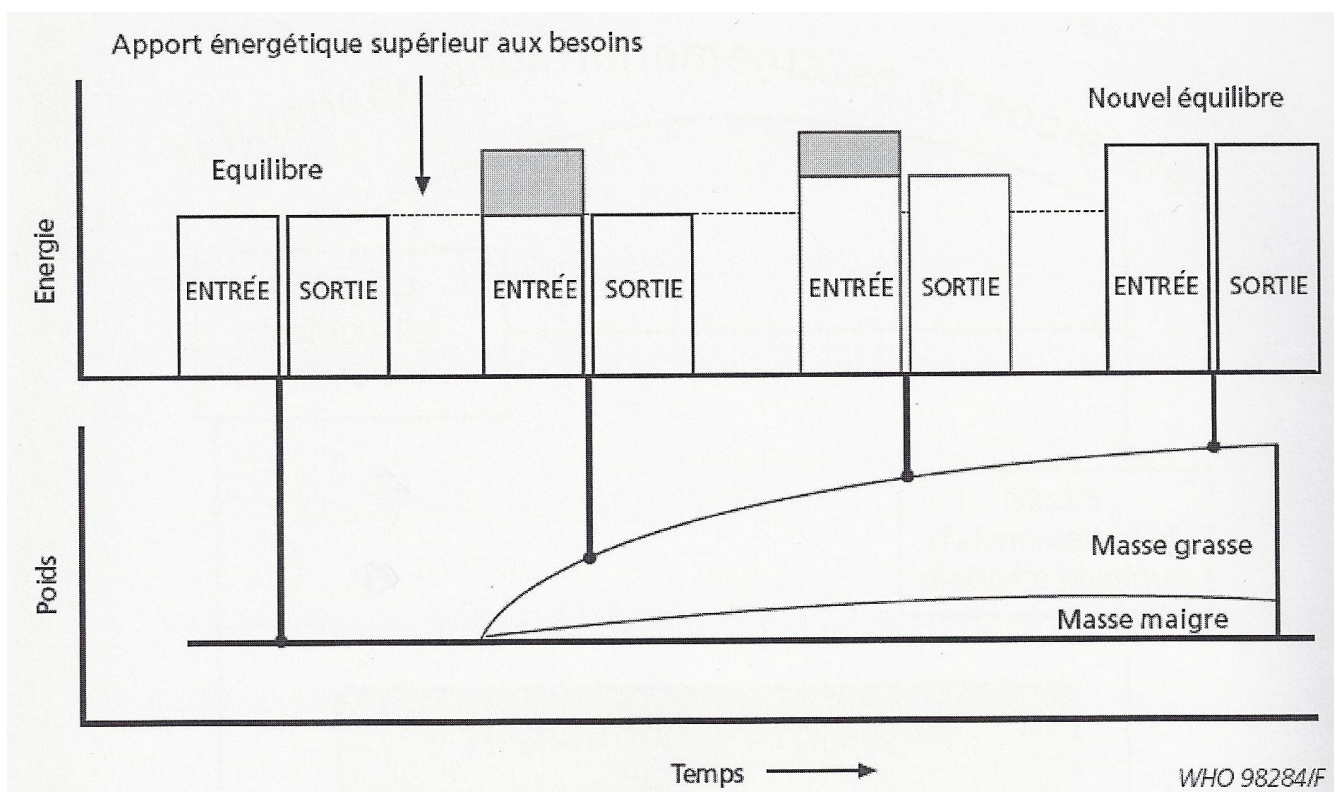


Figure 12: Effet d'un apport énergétique supérieur aux besoins sur la dépense énergétique, le bilan énergétique et le poids corporel.

D'après Schutz Y. Macronutrients and energy balance in obesity. Metabolism, 1995, 4(9 Suppl.3):7–11, avec l'aimable autorisation de l'auteur (4).

1.4 Principales étiologies (4,5,13,17,18,19)

Les causes de l'obésité sont multiples.

En effet, la prise de poids est liée à des facteurs comportementaux et environnementaux, dont l'impact dépend des facteurs de prédisposition biologiques (génétiques).

1.4.1 Facteurs environnementaux et comportementaux

1.4.1.1 Excès d'apports énergétiques

Un excès d'apport énergétique n'a pas besoin d'être massif pour entraîner un bilan énergétique très faiblement positif. De telle sorte que cet excès, cumulé sur des années, peut avoir pour conséquence un gain de masse grasse de plusieurs kilogrammes.

L'augmentation des apports alimentaires a plusieurs origines :

- L'excès dû à l'augmentation des prises alimentaires au moment du repas : hyperphagie prandiale due aux habitudes familiales ou culturelles, convivialité, contexte professionnel.
- Les prises alimentaires extra prandiales : grignotages, compulsions alimentaires, boulimie, prises alimentaires nocturne, stress
Ces différents comportements peuvent résulter de troubles de l'humeur, de prises médicamenteuses, de variations hormonales, de lésions organiques de l'hypothalamus ou de mutations génétiques.
- Les facteurs « externes » tels que l'augmentation de la taille des portions, de la densité calorique de l'alimentation et des boissons, la diminution de la consommation de glucides complexes, la disponibilité alimentaire ainsi que l'influence croissante des stimuli sensoriels alimentaires.

Ces facteurs seront donc capables d'entraîner des modifications dans les mécanismes de régulation du bilan énergétique.

1.4.1.2 Insuffisances des dépenses énergétiques

Le comportement sédentaire est responsable d'une diminution des dépenses énergétiques. Il représente une activité physique faible ou nulle mais aussi différents comportements où la position assise ou couchée est privilégiée avec une dépense énergétique faible voire nulle (regarder la télévision, travailler sur ordinateur, lire, conduire).

Le comportement sédentaire joue un rôle central dans le déséquilibre du bilan énergétique.

Il existe un lien entre le développement de l'obésité et la diminution de l'activité physique.

En effet, l'activité physique a une importance capitale dans la régulation physiologique du poids. Elle agit à la fois sur la dépense énergétique totale, sur le bilan lipidique ainsi que sur les apports alimentaires.

Le muscle est le tissu qui possède la plus grande capacité d'oxydation des lipides. L'activité physique permet d'accroître les dépenses énergétiques, pouvant ainsi induire une balance énergétique négative tant par le coût de l'activité physique en elle-même mais aussi par augmentation du métabolisme basal. En revanche, elle a peu d'effets sur la thermogenèse. Après un exercice physique, le quotient respiratoire diminue, ce qui favorise l'oxydation lipidique et contribue à diminuer le stockage des lipides.

Les contraintes physiques retrouvées chez les patients obèses (limitation locomotrice, fatigue à l'effort, réduction des capacités respiratoires) sont un frein à l'établissement d'une activité physique régulière.

Il est à noter que certains individus développent une obésité sans manger plus que la moyenne. La capacité d'augmenter la dépense énergétique en réponse à l'entraînement est en partie déterminée par des facteurs génétiques.

D'où l'importance d'étudier ces facteurs génétiques.

1.4.2 Facteurs génétiques

Il existe plusieurs formes d'obésité dont les conséquences sur la santé sont très différentes les unes des autres. Des études ayant été réalisées sur le sujet ont démontré que 30 à 80% de la variation du poids serait déterminée par des facteurs génétiques.

Actuellement, on décrit trois types d'obésité :

➤ Les obésités monogéniques.

Ce sont des situations rares d'obésité où le gène en cause a une influence majeure sur la régulation du poids par exemple (voie de la leptine). Ces obésités génétiques sont caractérisées par la présence d'anomalies endocriniennes associées. Le diagnostic de ce type d'obésité doit être posé devant une obésité sévère avec hyperphagie et évolution rapide du poids dès les premiers mois de vie.

Un traitement spécifique existe pour certaines de ces obésités. Pour la mutation du gène de la leptine, un traitement par la leptine recombinante peut être débuté.

Par contre, il n'existe pas de traitement spécifique pour les autres mutations.

➤ Les obésités oligogéniques.

Ce sont des formes plus fréquentes d'obésité où des mutations sur un gène ont un effet important mais dont l'expression dépend fortement des facteurs environnementaux. On peut citer les mutations du récepteur de type 4 aux mélanocortines. C'est un récepteur qui joue un rôle fondamental dans le contrôle de l'homéostasie pondérale. Les sujets porteurs de ces mutations ne sont pas toujours obèses. De plus, pour les sujets atteints, la gravité de la maladie est variable. Ce qui souligne le rôle non négligeable de l'environnement sur ces pathologies.

La recherche se poursuit à la découverte d'autres mutations pouvant être responsables de ces types d'obésité (exemple: mutations dans le gène POMP).

Il n'existe pas encore de traitements spécifiques pour ces obésités.

➤ Les obésités à hérédité polygénique.

Ce sont les formes communes d'obésité. Elles sont résultantes de nombreuses interactions de gènes entre eux, associées à des facteurs environnementaux de prédisposition (suralimentation, sédentarité, stress).

Chaque gène pris individuellement aura un faible effet sur le poids corporel. Par contre, les interactions avec d'autres gènes ainsi qu'avec les gènes environnementaux de prédisposition favoriseront l'expression des gènes de prédisposition à l'obésité.

Les changements de mode vie, la diminution d'activité physique associée à une alimentation trop riche conduit inévitablement à des perturbations de l'expression phénotypique de certains de nos gènes. L'obésité en est une des résultante.

1.4.3 Facteurs socio-économiques

L'obésité est la pathologie où la progression durant ces dernières années a été fulgurante. La part génétique a donc une moindre responsabilité sur ce problème.

La mondialisation, l'abondance alimentaire sont autant de critères qui ont permis une forte recrudescence de l'obésité.

1.5 Conséquences de l'obésité (4,20)

L'obésité est une pathologie complexe qui associe excès de masse grasse ainsi qu'un état inflammatoire chronique dû à cet excès de tissu adipeux surtout au niveau abdominal, ceci favorisant la survenue de nombreuses autres pathologies.

Les complications les plus fréquentes sont les maladies respiratoires, cardiovasculaires, le diabète de type 2 et l'arthrose.

1.5.1 Complications respiratoires

Chez les patients obèses, on retrouve différentes atteintes respiratoires telles que le syndrome d'apnées-hypopnées du sommeil (SAHOS), le syndrome obésité-hypoventilation (SOH), le syndrome restrictif, l'effet de shunt ainsi que l'hypoventilation alvéolaire.

Au niveau physiologique, l'accumulation de graisse sur la cage thoracique, la plèvre et la diaphragme entraîne une importante surcharge mécanique, imposant aux sujets obèses une ventilation à petits volumes et à haute fréquence respiratoire.

La conséquence de cette altération de la mécanique respiratoire se manifeste principalement par une dyspnée proportionnelle à l'IMC.

De plus, on observe des anomalies des voies aériennes supérieures avec rétrécissement pharyngé entraînant des apnées obstructives pendant le sommeil.

L'apnée du sommeil (SAHOS) est l'une des atteintes respiratoires la plus connue. Elle correspond à un arrêt du flux aérien pendant au moins 10 secondes plus de 5 fois par heure de sommeil. Ce syndrome est responsable d'une hypopnée nocturne, d'une accentuation de l'hypoventilation alvéolaire et favorise l'installation d'une hypertension artérielle, de troubles du rythme et surtout d'une hypertension artérielle pulmonaire.

Les atteintes respiratoires chez les sujets obèses peuvent être sévères et fatales pour leurs vies. C'est pourquoi, il est important d'envisager un suivi systématique de la fonction respiratoire chez ces patients.

1.5.2 Hypertension artérielle

L'hypertension artérielle est une complication présente chez près de 40% des sujets obèses. Certaines substances agissant sur les mécanismes de régulation de la pression artérielle seraient libérées par le tissu adipeux de la graisse viscérale. D'où l'explication d'une relation entre l'obésité et l'hypertension artérielle.

1.5.3 Insulino-résistance et diabète

Il est fréquent d'observer des complications comme l'insulino-résistance et le diabète chez les patients obèses. En effet, 75% des patients diabétiques de type 2 sont obèses et l'obésité multiple le risque de diabète d'un facteur 10 chez l'homme et d'un facteur 8 chez la femme.

L'obésité et le diabète de type 2 sont deux pathologies ayant en commun la susceptibilité génétique, l'excès d'apport énergétique, la sédentarité, l'insulino-résistance et l'inflammation.

Le diabète survient chez les patients qui présentent un dysfonctionnement des cellules β , l'insulinosécrétion devient alors insuffisante pour maintenir la normoglycémie face à la résistance des tissus cibles.

1.5.4 Complications cardio-vasculaires

Les complications cardio-vasculaires de l'obésité sont nombreuses et fréquentes. On peut citer : l'hypertrophie ventriculaire gauche (HVG), l'insuffisance cardiaque, la coronaropathie, les troubles du rythme.

Les facteurs déterminants de ces pathologies sont multiples : répartition du tissu adipeux, inactivité physique, gain de poids au cours de la vie.

L'obésité est associée à des altérations structurelles et fonctionnelles du cœur chez l'homme.

Le gain de poids corporel est nécessairement lié à une augmentation de la charge du travail cardiaque, une augmentation du volume sanguin total, du débit cardiaque et de la fréquence cardiaque.

L'obésité est un facteur de risque de mort subite.

1.5.5 Dyslipidémies

Les dyslipidémies associées au surpoids sont caractérisées par des diminutions du HDL-cholestérol et par une augmentation des triglycérides. Le cholestérol LDL est souvent normal ou modérément augmenté mais constitué de lipoparticules petites et denses particulièrement athérogènes et oxydables.

1.5.6 Stéatohépatite métabolique

La stéatohépatite métabolique se définit par une accumulation de triglycérides dans les hépatocytes. C'est une des complications les moins connues de l'obésité. Son évolution peut être très grave passant d'une simple infiltration inflammatoire à une fibrose puis cirrhose (ceci indépendamment de la consommation d'alcool).

L'insulinorésistance associée à l'obésité viscérale joue un rôle important dans la mobilisation, la synthèse, la dégradation des acides gras libres et leur accumulation dans les hépatocytes.

1.5.7 Pathologies digestives

L'obésité est à l'origine de modifications du fonctionnement du tube digestif. La prévalence des symptômes digestifs comme les douleurs abdominales, les vomissements, les diarrhées ainsi que les reflux gastro-œsophagiens est nettement augmentée chez les patients obèses.

Le reflux gastro-œsophagien est deux fois plus fréquent au cours de l'obésité, ce qui explique le sur-risque d'adénocarcinome œsophagien chez ces patients.

1.5.8 Complications ostéo-articulaires

Près de 60% des patients obèses présentent des douleurs musculosquelettiques.

L'obésité est fréquemment associée à des complications ostéo-articulaires. Le poids de ces patients impose des contraintes mécaniques s'exerçant principalement sur les cartilages des articulations porteuses telles que les genoux, les hanches et la colonne lombaire.

Il en résulte des conséquences néfastes sur la qualité de vie de ces patients, sachant qu'il est parfois nécessaire d'avoir recours à la chirurgie pour remplacer les articulations atteintes.

Une relation significative a été démontrée entre l'obésité et la gonarthrose. La gonarthrose est présente chez 50% des femmes présentant une obésité massive.

1.5.9 Complications veineuses et lymphatiques

L'obésité agit sur le retour veineux de façon mécanique, favorisant la stase veineuse et une altération capillaire qui se traduit par des troubles de la circulation de retour.

De plus, l'obésité interagit avec le système lymphatique, ce qui explique la survenue de lipœdèmes et lymphœdèmes pouvant se compliquer d'un érysipèle.

De part l'augmentation de volume du tissu adipeux des membres inférieurs et la mauvaise qualité de la pompe musculaire du mollet (moteur de la physiologie du retour veineux), le retour veineux est altéré.

La sensation de jambes lourdes est la manifestation la plus souvent ressentie chez ces patients.

On retrouve fréquemment des œdèmes liés à l'insuffisance veineuse.

D'autres symptômes peuvent être présents : impatiences, crampes, paresthésies, prurit, fatigabilité à l'effort.

Chez ces patients, tous transports, aliments, chirurgies, exposent à un risque de thrombose veineuse. D'où l'utilisation préalable d'une thromboprophylaxie.

1.5.10 Complications rénales

Certaines complications rénales peuvent aussi être associées à l'obésité.

Le patient obèse présente une augmentation du débit de filtration glomérulaire, évoluant vers des lésions rénales qu'on appelle : gloméruloscléroses segmentaires et focales ou de glomérulomégalie isolée.

L'obésité est aussi un facteur aggravant d'autres types de néphropathies comme la néphropathie à l'IgA (maladie de Berger).

S'ajoute à ces complications, le risque de lithiase urinaire chez les patients obèses.

1.5.11 Obésité et cancer

Les données disponibles sur le sujet décrivent une relation linéaire entre l'augmentation de l'adiposité et la survenue de certains cancers comme l'adénocarcinome de l'œsophage et l'estomac, le cancer du pancréas, le cancer du côlon, le cancer du rein, le cancer du sein, le cancer de l'endomètre...(liste non exhaustive).

L'obésité majore non seulement le risque de cancer mais aussi le risque de récurrence et la mortalité.

2 Médicaments utilisés pour traiter l'obésité et leurs dangers

2.1 Premiers traitements utilisés (4,5,61)

2.1.1 Les diurétiques

Les diurétiques vont favoriser la perte en eau, mais n'auront aucune action sur la masse grasse. Ils peuvent induire des effets secondaires importants : hypokaliémie, hypomagnésémie. Les diurétiques sont donc contre-indiqués dans le traitement de l'obésité.

2.1.2 Les extraits thyroïdiens

Les extraits thyroïdiens ont été utilisés dès 1880. Ils provoquent une hyperthyroïdie et ainsi une perte de masse maigre. Ils ont de nombreux effets secondaires sur le plan cardio-vasculaire, neuromusculaires, osseux...

2.1.3 Le dinitrophénol

Le dinitrophénol a été synthétisé dans les années 1930 aux Etats-Unis mais il était responsable de nombreux effets indésirables tels que de fortes fièvres et sudations ainsi que des nausées, vomissements, diarrhées. Des décès ont été constatés après utilisation de ce composé, il a donc été abandonné.

2.2 Suspendus

2.2.1 Avec AMM dans le traitement de l'obésité

2.2.1.1 Les anorexigènes (25,26,27,28,29)

Il existe deux familles d'anorexigènes :

- Les dérivés amphétaminiques.
- Les dérivés fenfluraminiques.

Ces médicaments réduisaient l'appétit soit en retardant la sensation de faim, soit en accélérant la satiété.

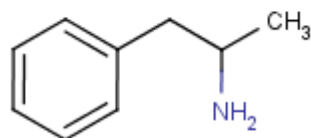
Ainsi, ils ont été utilisés pour traiter l'obésité puis détournés pour lutter contre les kilos jugés superflus.

2.2.1.1.1 Les dérivés amphétaminiques

Structure et molécules utilisées

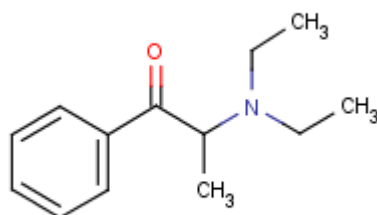
Ils dérivent de l'amphétamine qui possède des propriétés sympathomimétiques α et β .

- Amphétamine



Exemples de médicaments utilisés :

- Amfépramone : Anorex®



- Clobenzorex : Dinintel®
- Fenproporex : Deglaude®
- Méfénorex : Incital®

Mécanisme d'action

Ces molécules exercent leur activité directement sur les neurones utilisant la noradrénaline et la dopamine comme neuromédiateurs. Les amphétamines agissent sur la libération de ces neuromédiateurs au niveau cérébral, en les déplaçant de leurs sites de stockage et en augmentant massivement leur libération dans la synapse.

De plus, elles peuvent agir de façon indirecte sur les catécholamines cérébrales. Il en résulte une augmentation du taux de catécholamines dans la fente synaptique.

Propriétés

Elles ont donc des propriétés psychostimulantes et anorexigènes.

Indications

Adjuvant des régimes restrictifs au cours des traitements de l'excès pondéral de l'adulte et de l'adolescent (Anorex®).

Adjuvant des régimes restrictifs au cours des traitements des surcharges pondérales (Prefamone chronules®, Tenuate dospan®, Moderatan® ; Dinintel® ; Deglaude® ; Incital®).

A.M.M / Législation

Une première suspension a été décidée en 1997.

Puis en 1999, la commercialisation des anorexigènes amphétaminiques a été interdite en France. L'abrogation des AMM a été définitive le 3 février 2006.

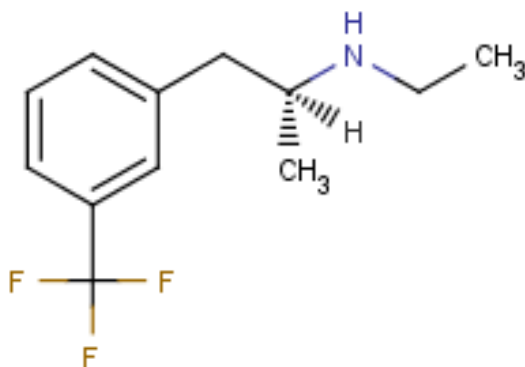
En effet, leur rapport bénéfice/risque a été considéré défavorable en raison d'un bénéfice thérapeutique insuffisant dans le traitement de l'obésité, et compte tenu d'un ensemble de risques importants notamment, l'hypertension artérielle pulmonaire primitive, les effets indésirables cardiovasculaires graves, la dépendance ainsi que le risque d'usage abusif.

2.2.1.1.2 Les dérivés fenfluraminiques

Structure et molécules utilisées

Les dérivés fenfluraminiques possèdent des structures similaires aux amphétamines.

- Fenfluramine : Pondéral®
- Dexfenfluramine : Isoméride®



Mécanisme d'action

Ils stimulent le système sérotoninergique, ce qui aboutit à une augmentation du taux intrasynaptique de sérotonine.

Par ailleurs, ces molécules possèdent d'autres actions en périphérie, renforçant ainsi leur efficacité sur le métabolisme. Ils peuvent augmenter la captation du glucose par le muscle strié en présence d'insuline et utiliser des substrats énergétiques en périphérie.

Propriétés

Tout comme les dérivés amphétaminiques, ils ont des propriétés anorexigènes. Par contre, ils exercent moins d'effets stimulants sur le système nerveux central.

Indications

Adjuvant des régimes restrictifs au cours des traitements des surcharges pondérales (Pondéral®).

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 (Isoméride®).

A.M.M / Législation

Les anorexigènes fenfluraminiques n'ont plus été commercialisés dès 1997. L'abrogation des AMM a été effective le 4 juin 2004.

Leur rapport bénéfice/risque a été considéré défavorable en raison du risque d'hypertension artérielle pulmonaire primitive, pathologie grave voire mortelle dont les premiers symptômes peuvent encore survenir plus de 5 ans après la dernière prise d'anorexigènes, et d'atteinte des valves cardiaques.

2.2.1.1.3 Effets indésirables des anorexigènes (25)

Hypertension artérielle pulmonaire

D'après l'étude IPPHS (International Primary Pulmonary Hypertension Study), le risque de développer une hypertension artérielle pulmonaire est 10 à 20 fois plus élevé chez les patients ayant reçu des anorexigènes que dans la population générale, en particulier pour la fenfluramine et la dexfenfluramine et pour des durées d'utilisation supérieure à 3 mois.

Effet sur le système nerveux central

L'utilisation prolongée des anorexigènes induit un risque de tolérance pharmacologique, de pharmacodépendance et de syndrome de sevrage avec décompensation dépressive à l'arrêt, déficit intellectuel et affectif à long terme.

Les effets indésirables les plus fréquents sont : les réactions psychotiques ou psychose, l'anxiété, la dépression, la nervosité, l'insomnie, les céphalées, les vertiges.

Des convulsions peuvent apparaître.

Effets cardiovasculaires

Les effets indésirables les plus fréquents sont : la tachycardie, les palpitations, l'hypertension artérielle et les douleurs précordiales.

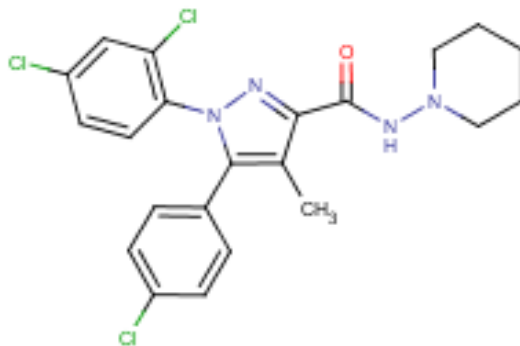
Plus rarement, des accidents cardio-vasculaires et vasculaires cérébraux ont été décrits après la prise de ces médicaments.

Effets digestifs

Troubles digestifs, sécheresse buccale, constipation, nausées, diarrhées.

2.2.1.2 Rimonabant : Acomplia® (29,30,31,32)

Structure



Mécanisme d'action

Le rimonabant agit en bloquant des récepteurs spécifiques appelés récepteurs cannabinoïdes CB1, présents dans le cerveau, les tissus adipeux et le foie.

En bloquant ces récepteurs, le rimonabant régule la prise alimentaire et le stockage des lipides.

Propriétés

Premier antagoniste sélectif des récepteurs cannabinoïdes de type 1 (CBI) centraux et périphériques.

Indications

Traitement des patients obèses ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$), ou en surpoids ($\text{IMC} > 27 \text{ kg/m}^2$) avec facteurs de risque associés, tels qu'un diabète de type 2 ou une dyslipidémie, en association au régime et à l'activité physique.

Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment retrouvés étaient : nausées, troubles de l'humeur (dépression), anxiété et sensations vertigineuses.

D'autres effets délétères ont été constatés : irritabilité, insomnie, stress, nervosité chez plus de 1% des patients, attaques de panique, agitation, cauchemars.

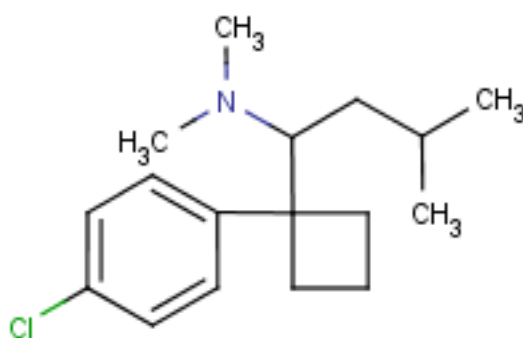
A.M.M / Législation

L'autorisation de mise sur le marché est abrogée depuis le 16 janvier 2009.

Elle était suspendue depuis le 13 novembre 2008 en raison d'un rapport bénéfice/risque jugé défavorable par l'ensemble des états membres européens.

2.2.1.3 Sibutramine : Sibutral® (29,33)

Structure



Mécanisme d'action

La sibutramine agit au niveau du système nerveux central essentiellement par inhibition de la recapture de la noradrénaline, de la sérotonine et à moindre degré de la dopamine par ses métabolites (produits de dégradation de la sibutramine dans l'organisme).

Au niveau pharmacologique, la sibutramine favorise la sensation d'être rassasiée et aurait une influence sur la production de chaleur par l'organisme (thermogenèse).

Propriétés

De part son action sur les monoamines cérébrales, cette molécule possède des propriétés anorexigènes.

Indications

Traitement d'appoint dans le cadre d'un programme de contrôle pondéral chez les patients présentant une obésité nutritionnelle et un IMC supérieur ou égal à 30 kg/m² mais aussi chez les patients présentant un excès pondéral nutritionnel, un IMC supérieur ou égal à 27 kg/m² et en présence d'autres facteurs de risque liés à l'obésité tels qu'un diabète de type 2 ou une dyslipidémie.

Effets indésirables

La sibutramine était associée à un risque d'effets indésirables cardiovasculaires important (élévation de la pression sanguine, augmentation de la fréquence cardiaque).

D'autres effets indésirables ont été retrouvés : insomnie, constipation, sécheresse buccale, sudations, céphalées, tachycardie, palpitations, hypertension artérielle.

A.M.M / Législation

Après avoir pris connaissance des résultats d'une étude à long terme démontrant une augmentation du risque cardiovasculaires et une efficacité modeste, l'agence européenne du médicament (EMA) a recommandé la suspension de l'AMM du Sibutral® début 2010.

En attendant une décision de la Commission européenne, l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afsapps) a recommandé aux prescripteurs de ne plus instaurer ou renouveler de traitements par sibutramine. Les patients sous traitement ont été invités à consulter leur médecin.

Le retrait définitif a été demandé par l'Afsapps en février 2010.

2.2.2 Sans AMM dans le traitement de l'obésité

2.2.2.1 L'affaire Médiator® (29,34,35,36)

Le Médiator® (Laboratoires Servier) a été commercialisé en France de 1976 à 2009 après avoir obtenu son AMM en France en 1974.

Indications

Au départ, le Médiator® (benfluorex) était prescrit comme adjuvant au traitement des hypertriglycéridémies et comme adjuvant au régime chez les diabétiques en surcharge pondérale.

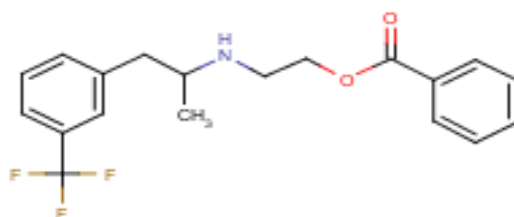
En aucun cas, il n'avait été présenté comme un anorexigène alors même qu' il appartient à la famille des fenfluramines (molécules anorexigènes).

Il a aussi été utilisé, hors du cadre de son Autorisation de Mise sur le Marché, dans l'aide à la perte de poids, chez des personnes non diabétiques ou ne présentant pas d'anomalie du taux de triglycérides.

Ce médicament dont les risques étaient connus depuis un moment, a été prescrit à énormément de patients. Environ 5 millions de patients ont été traités par Médiator®, avec une durée moyenne de prise d'environ 18 mois ; 2,9 millions d'entre eux ont consommé du benfluorex pendant une durée de 3 mois ou plus.

Suite à ce traitement, 500 à 2000 personnes seraient décédées selon la Cnamts (Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés).

Structure



Mécanisme d'action

Tout comme la fenfluramine, le benfluorex agit sur le système sérotoninergique et a également une action périphérique sur le métabolisme lipidique et glucidique. Il diminue la production hépatique de glucose et agit sur la néoglucogénèse, améliorant la sensibilité à l'insuline et l'insulino-résistance musculaire.

Propriétés

Le benfluorex a une action anorexigène. Mais ce n'est pas pour cette propriété qu'il a été développé.

Ce sont ces propriétés métaboliques périphériques qui lui ont permis de décrocher l'AMM chez des diabétiques avec surcharge pondérale ».

Effets indésirables

Les complications les plus graves observées après la prise du Médiator® sont cardiovasculaires.

Deux types de complications distinctes peuvent apparaître :

- Des valvulopathies : mauvais fonctionnement des valves cardiaques qui se manifeste par une fuite (ou insuffisance) valvulaire.
- Une hypertension artérielle pulmonaire : augmentation de la pression mesurée dans les artères pulmonaires, ce qui va perturber la circulation du sang à l'intérieur des poumons.

L'importance de ces complications varie d'un individu à l'autre et en fonction de la durée du traitement.

A.M.M / Législation

Médiator® et ses génériques ont été retirés du marché le 30 novembre 2009.

Avant son retrait définitif (au bout de 33 ans de commercialisation), le Médiator® a eu un parcours émaillé d'alertes.

Dès 1977-1978, la Belgique refuse la commercialisation du Médiator®.

En 1982, le benfluorex est inscrit sur la liste des principes actifs anorexigènes à ne pas mélanger avec un diurétique, un psychotrope ou un dérivé thyroïdien dans les préparations magistrales (loi Talon). Puis il sera interdit dans les préparations magistrales (1995).

En 1997, les AMM des anorexigènes sérotoninergiques sont suspendus. Le laboratoire Servier est contraint d'arrêter leur commercialisation.

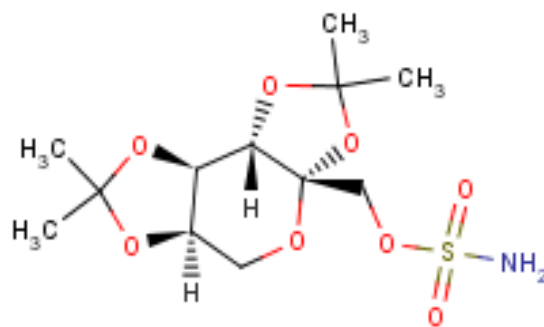
En 1998, la sécurité du Médiator® est remise en question par les autorités sanitaires Suisses. Le laboratoire Servier décide de le retirer du marché helvétique pour des raisons commerciales uniquement.

Le Médiator® est retiré du marché en Espagne puis en Italie en 2003-2004.

Ce n'est qu'en 2007 qu'une restriction d'AMM est appliquée au Médiator® suivie d'une suspension en novembre 2009 en raison des risques de valvulopathies. Médiator® et ses deux génériques sont enfin retirés du marché.

2.2.2.2 Topiramate (29,37)

Structure



Mécanisme d'action

Le topiramate est un antiépileptique.

Il est capable de diminuer la fréquence à laquelle les potentiels d'action sont générés.

Il augmente la fréquence d'activation des récepteurs GABA-A par l'acide gamma-amino-butérique (GABA) ainsi que la capacité du GABA à induire l'influx des ions chlore dans les neurones.

De plus, il antagonise l'activité excitatrice du glutamate au niveau des récepteurs de type kaïnate/AMP.

Il est inhibiteur faible de l'anhydrase carbonique.

Propriétés

Le topiramate possède des propriétés antiépileptiques, anticonvulsivantes et antimigraineuses.

Indications

Chez l'adulte et l'enfant à partir de 2 ans, il est indiqué dans le traitement des épilepsies généralisées (crises cloniques, toniques, tonico-cloniques) et des épilepsies partielles (crises partielles avec ou sans généralisation).

Il peut être utilisé en monothérapie, après échec d'un traitement antérieur, ou en association aux autres traitements antiépileptiques quand ceux-ci sont insuffisamment efficaces.

Chez l'adulte, il a pour autre indication, le traitement prophylactique de la crise migraineuse.

L'afssaps a été informé d'une utilisation détournée du topiramate pour ces propriétés amaigrissantes.

Effets indésirables

Le topiramate est responsable d'effets indésirables nombreux et fréquents.

On peut citer les risques au niveau rénal, oculaire et/ou métabolique.

De plus, il diminuerait l'efficacité de la contraception oestro-progestative chez la femme. Lors d'une grossesse, il exposerait le fœtus à des malformations.

Législation et autorisation de mise sur le marché en France

Le 25 Août 2011, l'afssaps émet une alerte concernant l'utilisation détournée de l'Epitomax® (topiramate) en dehors des indications autorisées.

Elle recommande aux prescripteurs de respecter strictement les indications prévues dans le cadre de l'AMM pour ce médicament.

Les pharmaciens, quant à eux, doivent s'assurer qu'ils délivrent bien ce traitement aux patients appropriés (épileptiques ou migraineux).

OBEFIX® (62)

Le médicament Obéfrix est une association à dose fixe de topiramate et d'olanzapine.

Il est indiqué dans le maintien du poids idéal après traitement amaigrissant chez les adultes et les adolescents à partir de 12 ans et demi.

Après un régime amaigrissant, le maintien du poids est un objectif majeur parfois très difficile à réaliser. Le but de cette association est de neutraliser par feed back le circuit hippocampo-hypothalamo-mésolimbique en occupant la moitié des récepteurs EATS par un agoniste (olanzapine) et l'autre moitié par un antagoniste (topiramate), de sorte que les diverses cytokines endogènes ne puissent plus s'y fixer.

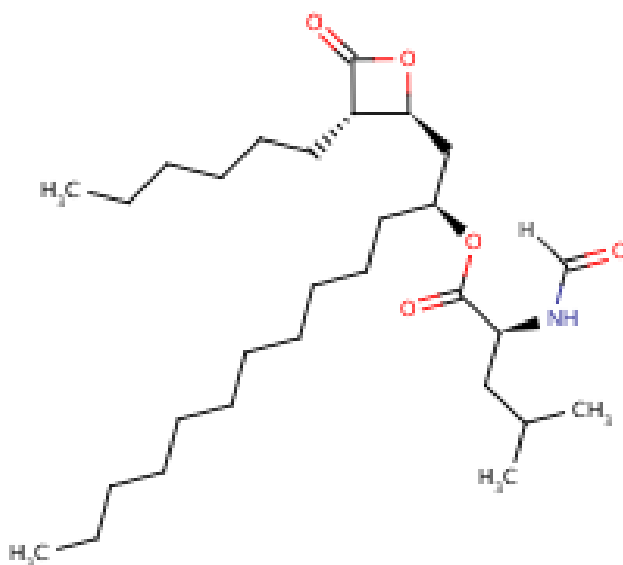
Un essai randomisé a été réalisé et démontre l'efficacité de cette association versus placebo. De plus, les effets indésirables ont été peu nombreux, avec notamment une quasi-absence de troubles digestifs. Néanmoins, les risques d'excitations paradoxale et de jeu pathologique sont présents et nécessite une réévaluation après commercialisation.

Cette association en France n'a pas encore d'avis de la Haute Autorité de Santé.

2.3 Efficaces (29,38,39)

2.3.1 Orlistat : Xénical 120mg® / Alli 60mg®

Structure



Mécanisme d'action

L'Orlistat est un inhibiteur puissant, spécifique et d'action prolongé des lipases gastro-intestinales. Il agit dans la lumière de l'estomac et l'intestin grêle en formant une liaison covalente avec le site sérine actif des lipases gastriques et pancréatiques. L'enzyme inactivée ne peut donc plus hydrolyser les triglycérides d'origine alimentaire en acides gras libres et monoglycérides absorbables.

L'Orlistat va alors limiter l'absorption des triglycérides alimentaires. Les graisses vont ensuite être éliminées par voie fécale. Il n'y a pas d'action systémique de la molécule.

Propriété

L'Orlistat est un agent anti-obésité d'action périphérique.

Indications

Xénical® 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 ($IMC \geq 28 \text{ kg/m}^2$) associé à des facteurs de risques.

Cette spécialité est soumise à prescription médicale.

Alli® 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.

Ce médicament n'est pas soumis à prescription médicale. Il peut donc être délivré sans ordonnance en pharmacie.

Effets indésirables

Les effets indésirables du traitement par l'orlistat sont le plus souvent digestifs (selles liquides, fréquentes, douleurs abdominales). Mais il existe aussi des effets indésirables hépatiques, rares mais très graves.

En septembre 2011, l'afssaps émet une alerte concernant le risque d'hépatotoxicité de l'orlistat.

En effet, plusieurs cas graves d'atteintes hépatiques ont été rapportés chez les patients traités par orlistat (Xénical® ou Alli®) ayant conduit dans certains cas à une transplantation hépatique voire au décès des patients.

De ce fait, l'Agence Européenne du Médicament (EMA) a déclenché une réévaluation du rapport bénéfice/risque de l'orlistat.

A.M.M / Législation

Etant donné les effets indésirables et les risques de mésusages, les médicaments Xénical® et Alli® sont désormais sous surveillance renforcée par l'Afssaps.

Le médicament Alli® est disponible sans prescription médicale, il fait donc l'objet d'un suivi national de pharmacovigilance depuis sa commercialisation.

L'Orlistat est ainsi le seul médicament pouvant être utilisé dans le traitement de l'obésité en France.

Il n'est pas remboursé par l'assurance maladie.

D'ailleurs, au regard de son efficacité modeste, des effets indésirables et des interactions médicamenteuses, la prescription d'orlistat n'est pas recommandée par la Haute Autorité de Santé (H.A.S.).

2.4 A l'étude

2.4.1 Perspectives à moyen terme

2.4.1.1 Cetilistat (4,40)

Le cetilistat est un nouvel inhibiteur de la lipase pancréatique. Il a été testé chez les rats et a démontré son efficacité sur la perte de poids ainsi que l'amélioration du profil lipidique. Tout comme l'orlistat, il est responsable d'effets indésirables digestifs avec une intensité moindre que pour l'orlistat.

2.4.1.2 Peptides (4,29)

2.4.1.2.1 Analogues injectables du GLP-1

Les analogues du GLP-1 sont représentés par deux molécules : l'exénatide (Byetta®) et le liraglutide (Victoza®).

Le GLP-1 ou glucagon-like peptide-1 est une hormone naturelle produite au niveau intestinal. Elle joue un rôle essentiel dans la régulation du taux de sucre dans le sang en agissant sur le pancréas et le foie.

Les analogues du GLP-1 vont alors reproduire les effets du GLP-1 naturel permettant ainsi une réduction de la glycémie, ceci uniquement quand le taux est trop élevé. Ils vont également ralentir la vidange gastrique et donc l'absorption des nutriments et des sucres rapides.

Il a été démontré pour ces deux molécules, des effets bénéfiques sur le poids (perte de poids d'une dizaine de kilogrammes pour certains patients). Ceci étant, ces médicaments n'ont pas actuellement d'AMM pour le traitement de l'obésité.

Un plan de gestion des risques européen a été mis en place, dans le but de surveiller les effets indésirables de ces molécules (risques de pancréatites aiguës).

2.4.1.2.2 Analogues de l'amyline

L'amyline est un peptide co-sécrété avec l'insuline par les cellules β du pancréas. De part son action au niveau du système nerveux central, ce peptide agirait sur le comportement alimentaire et addictif.

Un analogue de l'amyline actif par voie sous-cutané a été découvert : le pramlintide. Il favorise la perte de poids (jusqu'à 8kg en un an).

2.4.1.3 Action via les monoamines ou leurs récepteurs

La Lorcaserine (agoniste des récepteurs 5HT_{2C}) a fait l'objet d'une étude récente afin d'établir son éventuelle efficacité chez les patients obèses en association à des conseils hygiénodietétiques.

La Tésosfensine (inhibiteur de recapture de sérotonine, dopamine et noradrénaline) a également été évaluée chez une cohorte de patients obèses.

Toutes ces molécules ont démontré une grande efficacité dans la perte de poids. A l'avenir, elles feront sans doute partie des traitements anti-obésité.

2.4.2 Perspectives à long terme (4,41,42,43,44,45)

2.4.2.1 Cholécystokinine

La cholécystokinine (CCK) est un peptide retrouvé au niveau du système nerveux central et en périphérie dans le tube digestif. Il agit sur la satiété via les récepteurs A. Des études sur animaux ont été menées, démontrant son effet anorexigène.

D'où l'idée de développer des agonistes de ce peptide.

Divers agonistes ont été étudiés chez l'homme, mais les résultats ne sont pas satisfaisants.

2.4.2.2 Oxyntomoduline

L'oxyntomoduline est un peptide produit par les cellules intestinales qui réduit la motilité intestinale et la sécrétion gastrique acide.

Il semble que la molécule limite la prise alimentaire et augmente la dépense énergétique.

Ces différentes actions lui nécessiteront sans doute des études supplémentaires.

2.4.2.3 Neuropeptide Y et peptide tyrosine tyrosine

Le neuropeptide Y est une molécule orexigène active sur les récepteurs Y1 et Y5 centraux. Un inhibiteur sélectif des récepteurs Y5 a démontré une perte de poids de 3%. Il pourrait donc être développé à l'avenir.

Le peptide tyrosine tyrosine et le polypeptide pancréatique agissent comme hormones de la satiété sur les récepteurs Y2 et Y4. Des agonistes de ces molécules sont en cours d'évaluation.

2.4.2.4 Le gène GRP120 et l'obésité

De nombreuses études ont établies les effets bénéfiques des oméga-3 pour la santé, notamment pour le système cardiovasculaire.

D'après des travaux récents (CNRS/Université Lille 2/Institut Pasteur de Lille, Fédération de recherche EGID et Imperial College London), ces acides gras insaturés joueraient aussi un rôle clé dans la régulation du poids et du métabolisme.

En effet, la mutation du gène GRP120 produisant le récepteur cellulaire des acides gras insaturés, augmente de 60% le risque d'obésité chez l'homme. Chez les patients porteurs de cette mutation (R270H), les acides gras insaturés ne déclenchent pas le signal qui active les voies métaboliques permettant la production d'hormones de la satiété. On trouve pour exemple le GLP1, hormone utilisée dans le traitement du diabète.

Les chercheurs ont créé une lignée de souris chez qui ce gène a été muté et qui possédaient donc un récepteur non fonctionnel. Ces souris, après avoir été soumises

à un régime riche en graisses, ont développé rapidement une obésité associée à un diabète ainsi que d'autres anomalies métaboliques.

Ces travaux ont démontré que le GPR120 pourrait devenir une cible pour de futurs traitements contre l'obésité et les maladies hépatiques liées au surpoids.

3 Rôle du Pharmacien

Une nutrition satisfaisante est un facteur protecteur de la santé.

Les pathologies liées à la nutrition sont très nombreuses (obésité, diabète, hypertension artérielle).

La recherche a démontré les relations existant entre les apports alimentaires inadaptés, l'inactivité physique et les maladies cardio-vasculaires ainsi que certains cancers.

Les professionnels de santé ont donc un rôle déterminant dans le développement d'actions d'information et d'éducation nutritionnelle.

3.1 Conseils nutritionnels pour la santé (46,47,48,50)

Le fait de manger équilibré permettrait d'obtenir une diminution de la prévalence de l'obésité.

Voici donc quelques conseils visant à promouvoir la bonne santé.

3.1.1 Augmenter la consommation de fruits et légumes

Les fruits et légumes sont riches en vitamines et minéraux.
Ils renferment des fibres indispensables au bon fonctionnement du transit intestinal.
Ces fibres vont également agir sur la satiété de façon rapide et durable.

Les fruits et légumes sont composés essentiellement d'eau. Ils sont donc, pour la plupart, très peu caloriques et représentent des aliments de choix pour la prévention de l'obésité et du diabète.

Il est conseillé de consommer tout au long de la journée au moins 5 fruits et légumes pouvant être crus, cuits, naturels, préparés, frais, surgelés ou en conserve.

3.1.2 Augmenter les apports en calcium

Le calcium est un oligo-élément indispensable au système osseux.

Il intervient dans divers mécanismes physiologiques, où il occupe une place essentielle (contraction musculaire, coagulation sanguine).

Il est donc important pour la santé de consommer des aliments riches en calcium sous toutes ses formes : produits laitiers (lait, yaourts, fromages), eaux minérales riches en calcium.

Il est recommandé de consommer 3 produits laitiers par jour afin d'atteindre les apports conseillés.

(annexe2)

3.1.3 Limiter la consommation de lipides totaux

Ce sont les graisses dites « saturées » qu'on retrouve dans les aliments à forte palatabilité (viennoiseries, pâtisseries, charcuteries, beurre, sauces, certains fromages).

Il est conseillé de les consommer avec modération.

3.1.4 Augmenter la consommation des féculents

La famille des féculents regroupe les aliments céréaliers (riz, blé, pâtes, farines et pain), les légumes secs et légumineuses (lentilles, pois chiches, haricots blancs, fèves) ainsi que les pommes de terre, le manioc, le tapioca.

Les féculents sont sources de protéines végétales et de glucides complexes (carburants indispensables au cerveau et aux muscles).

Il est conseillé de les consommer à chaque repas.

Il est à noter que la consommation d'aliments céréaliers complets est plus intéressante au niveau nutritionnel puisqu'elle apporte en plus de fibres alimentaires.

3.1.5 Consommer viandes, poissons, œufs

Ces aliments sont riches en protéines, vitamines et minéraux (fer).

Ils sont à consommer 1 à 2 fois par jour en alternance.

Le choix se portera préférentiellement sur les viandes les plus maigres.

Remarque : Il ne faut pas oublier les œufs qui peuvent être consommés plusieurs fois par semaine à la place de la viande.

3.1.6 Limiter la consommation de sucre et d'aliments riches en sucre

Ce sont les sodas, confiserie, chocolat, pâtisseries, desserts sucrés.

Ces aliments et boissons sucrés peuvent majorer le risque de déséquilibre alimentaire et donc, a fortiori, majorer l'obésité.

C'est pourquoi, il est préconisé de les consommer avec modération.

3.1.7 Limiter la consommation de boissons alcoolisées

Cette consommation doit se limiter à 2 verres de vin de 10 cl pour les femmes et 3 pour les hommes.

3.1.8 Limiter la consommation de sel

Il en est consommé environ 8 à 9 grammes par jour alors que 5 à 6 grammes sont suffisants.

Fruits et légumes		au moins 5 par jour	- à chaque repas et en cas de petits creux - crus, cuits, nature ou préparés - frais, surgelés ou en conserve
Pains, céréales, pommes de terre et légumes secs		à chaque repas et selon l'appétit	- favoriser les aliments céréaliers complets ou le pain bio - privilégier la variété
Lait et produits laitiers (yaourts, fromages)		3 par jour	- privilégier la variété - privilégier les fromages les plus riches en calcium, les moins gras et les moins salés
Vandres et volailles, produits de la pêche et œufs		1 à 2 fois par jour	- en quantité inférieure à celle de l'accompagnement - vandres : privilégier la variété des espèces et les morceaux les moins gras - poisson : au moins 2 fois par semaine
Matières grasses ajoutées		limiter la consommation	- privilégier les matières grasses végétales (huiles d'olive, de colza...), - favoriser la variété - limiter les graisses d'origine animale (beurre, crème...)
Produits sucrés		limiter la consommation	- attention aux boissons sucrées - attention aux aliments gras et sucrés à la fois (pâtisseries, crèmes dessert, chocolat, glaces...)
Boissons		de l'eau à volonté	- au cours et en dehors des repas - limiter les boissons sucrées (privilégier les boissons light) - boissons alcoolisées : ne pas dépasser, par jour, 2 verres de vin (de 10 cl) pour les femmes et 3 pour les hommes. 2 verres de vin sont équivalents à 2 demis de bière ou 8 cl d'alcool fort
Sel		limiter la consommation	- préférer le sel iodé - ne pas resaler avant de goûter - réduire l'ajout de sel dans les eaux de cuisson - limiter les fromages et les charcuteries les plus salés et les produits apéritifs salés
Activité physique		Au moins l'équivalent d'une demi-heure de marche rapide par jour	à intégrer dans la vie quotidienne (marcher, monter les escaliers, faire du vélo...)

Figure 13: Les repères de consommations correspondant aux objectifs du PNNS.

3.2 Activité physique (46,49,51)

Pour être en forme, il est nécessaire d'augmenter l'activité physique quotidienne de façon à atteindre au moins l'équivalent d'une demi-heure de marche rapide par jour.

La réduction de la sédentarité surtout chez l'enfant est très importante (temps passé devant la télévision, les jeux vidéo).

D'après les recommandations de la HAS, il faut encourager les patients à effectuer au moins 150 minutes (2h30) d'activité physique d'intensité modérée par semaine(annexe).

Elle peut être fractionnée en sessions d'au moins 10 minutes.

(annexe3)

3.3 Homéopathie / Phytothérapie (55,56,59)

Bien qu'il n'y ait pas d'effets démontrés de l'homéopathie, de la phytothérapie dans le traitement de l'excès de poids, les patients peuvent avoir recours à ces thérapeutiques complémentaires.

3.3.1 L'homéopathie

L'homéopathie est une médecine douce, non toxique, qui étudie l'individu dans sa globalité dans le but de proposer des thérapeutiques adaptées à chacun.

Les principes actifs utilisés sont issus de substances végétales, chimiques ou organiques ayant été broyées, réduites en poudre, plongées dans un mélange alcool-eau puis diluées plusieurs fois. Ces substances ne sont donc présentes qu'à doses infinitésimales dans les granules ou globules.

Ainsi, l'homéopathie est une thérapeutique dénuée de toutes toxicités pouvant être utilisée en complément chez les patients désirant perdre du poids.

3.3.2 La phytothérapie

L'utilisation de compléments à base de plantes peut être une aide supplémentaire dans une démarche visant à contrôler le poids.

3.3.2.1 Plante à caféine

Les plantes à caféine sont représentées par le maté, le théier, le guarana ainsi que le kolatier.

Par voie orale, la caféine a, certes, une action lipolytique mais très modeste en comparaison à l'action stimulante qu'elle engendre sur le système nerveux central.

Les plantes à caféine peuvent être conseillées en application locale pour leur action amincissante démontrée.

Médicaments	Nature, forme et dose de drogue végétale/unité de prise	Autres motifs d'origine végétale
Arkogélules maté®	220 mg de poudre de feuille maté (environ 4 mg de caféine/gélule)	
Arkogélules camiline®	390 g de poudre de feuille de thé vert (environ 15 mg de caféine /gélule)	
Arkogélules cupaline®	445 mg de poudre de guarana (environ 18 mg de caféine /gélule)	
Élusanes Starphyt®	150 mg/gélule d' extrait de kola (environ 20 mg de caféine/gélule)	10 mg/gélule d'extrait sec de ginseng (>1.2 mg de ginsénosides/gélule)
Tonactil®	300 mg de poudre de kola (5 mg de caféine/gélule)	150 mg de poudre de ginseng (15 mg de ginsénosides/capsule)
Liste non exhaustive		

Figure 14: Médicaments à base de plantes à caféine.

3.3.2.2 Plante à fibres alimentaires

Les plantes contenant des fibres alimentaires peuvent être employées comme «coupe faim » dans le cadre de régimes amincissants.

Ces fibres vont avoir leur action principale au niveau digestif où la présence d'eau provoquera leurs gonflements. Il en résulte une diminution de la sensation de faim et des interférences sur le métabolisme des glucides et lipides.

Différentes plantes riches en fibres sont commercialisées dans des compléments alimentaires pour leurs propriétés amincissantes.

On retrouve : la gomme guar, le konjac, le nopal, les pectines de fruits ainsi que le fucus.

Compléments alimentaires	Nature, forme et dose de drogue végétale/	Autres actifs d'origine végétale
Arkogélules konjac®	Glucomannanes (500 mg/gélule)	
Q4321 minceur caloriatattack®	Glucomannanes de koniac (1.5g/sachet) Pectines (200mg/sachet) Inuline (200 mg/sachet)	
Arkogélules Nopal	Poudre de nopal (396mg/gélule)	
Ménophytéa ventre plat	Poudre de nopal (1050 mg/comprimé)	Extrait sec d'angélique Extrait sec de carvi Extrait sec d'igname Extrait sec de thé vert (150mg/comprimé)(a)
Q4321 minceur anti-yoyo comprimé nuit®	Poudre de cosse de haricot (60 mg/gélule) Poudre de nopal (55 mg/gélule) Poudre de racine de chicorée (20 mg/gélule)(b)	Extrait sec de mélisse Extrait sec de raisins
Elusanes Pectine de pomme®	Extrait de pomme (200 mg/gélule)	Extrait sec de guarana Extrait sec de maté (4 mg caféine/comprimé)
Affinex expert minceur Objectif modérer l'appétit	Poudre d'Ascophyllum nodosum (50 mg/capsule)(c)	
Appétilight	Pectirégul®(pectines de pomme+nopal) (105mg/comprimé) Gomme guar (70 mg/comprimé) Fructo-oligosaccharides (50 mg/comprimé) Poudre de Chondrus crispus (80 mg/comprimé) Poudre de kombu (laminaire) (40 mg/comprimé)	
médicaments		
Arkogélules Fucus®	Poudre de Fucus (130 mg/gélule)(d) Acide alginique	
Elusanes Fucus	Poudre de Fucus (400 mg/gélule)(e)	

Liste non exhaustive. a : dose de caféine équivalente à une tasse de thé vert selon le fabricant ; b : les cosse de haricots (*Phaseolus* sp.) et la racine de chicorée contiennent des fibres ; la dose totale de fibres végétales semble faible ; c : une capsule contient 27 µg d'iode ; d : une gélule contient entre 39 et 195 µg d'iode ; e : une gélule contient entre 120 et 600 µg d'iode

Figure 15: Compléments alimentaires et médicaments à base de fibres alimentaires d'origine végétale ou de plantes à fibres alimentaires.

3.4 Recommandations sur les régimes ⁽⁵²⁾

Les données scientifiques recueillies depuis les années 1990 sont unanimes à ce sujet et démontrent qu'en suivant un régime, même équilibré, seuls 5% des gens arrivent à perdre 5% de leur poids au-delà de 5 ans.

L'étude de l'ANSES a démontré que la pratique de régimes amaigrissants sans recommandation ni de suivi médical, présentait des risques pour la santé.

Plusieurs types de régimes amaigrissants ont été étudiés (régime du Dr Friker, régime de la Chrononutrition, régime du Dr Cohen, régime du Dr Dukan...).

Tous ont révélé qu'ils pouvaient induire des déséquilibres nutritionnels ainsi que des inadéquations d'apports (insuffisance et excès), notamment en vitamines et en minéraux.

La pratique de ces régimes peut également induire des perturbations physiologiques aux niveaux osseux et musculaire, des perturbations psychologiques amenant à des troubles du comportement alimentaire, ainsi que des modifications du métabolisme énergétique et de la régulation du comportement alimentaire.

Ceci étant à l'origine d'une reprise de poids parfois même plus sévère.

Le seul paramètre permettant la stabilisation du poids est l'activité physique qu'il faut absolument promouvoir, ceci à long terme.

Ce rapport indique donc clairement que la recherche de perte de poids par des mesures alimentaires ne peut être justifiée que pour des raisons de santé.

La démarche de perte de poids ne doit pas être entreprise seule, il faut être entouré de spécialistes (médecins nutritionnistes, diététiciens, psychologues) qui prendront en charge la personne dans toute sa globalité et complexité pour proposer un régime adapté.

3.5 Seul médicament conseil en vente libre : **ALLI**^(57,58)

Le médicament Alli® est commercialisé en France depuis le 6 mai 2009. Il est indiqué dans la prise en charge du surpoids ($IMC > 28 \text{ kg/m}^2$), en association à un régime. Il peut être délivré sans ordonnance en pharmacie.

Après quelques mois de commercialisation, le rapport bénéfice risque est toujours favorable à Alli®. Par contre, une utilisation inappropriée de ce médicament a été mise en évidence. C'est pourquoi, les Pharmaciens doivent être vigilants quant à la délivrance de ce médicament.

Le médicament Alli® fait l'objet d'un plan de gestion des risques européen. De plus, le laboratoire GlaxoSmithKline a conduit une étude d'utilisation en France et a mis en place un suivi national incluant notamment une surveillance renforcée des effets indésirables.

Il en résulte les données suivantes : les utilisateurs d'Alli® sont essentiellement des femmes (81%) et d'un âge moyen de 43,7 ans. Le taux de mésusage est de 17%, lié au non respect de l'indication ($IMC < 28 \text{ kg/m}^2$) ou à l'existence de contre indications.

Ainsi lors de la délivrance d'Alli®, il faut s'assurer :

de l'âge du patient : > 18 ans

de l'IMC du patient : ≥ 28

Si le patient est traité par lévothyroxine, des antiépileptiques ou qu'il présente une maladie rénale, il faut absolument qu'il consulte son médecin traitant avant de débuter un traitement par Alli®.

Il est à faire de même pour les patients sous antidiabétiques oraux ou sous amiodarone.

La prise d'anticoagulants ou de ciclosporine contre-indique formellement la prise d'Alli®.

Il peut être important de préciser que l'Orlistat peut réduire indirectement la biodisponibilité d'un contraceptif oral, ce qui pourrait aboutir à des grossesses inattendues dans certains cas.

Il est important de prendre son temps pour dispenser ce médicament afin de mieux connaître le patient ainsi que ses motivations. Une explication du mode d'action d'Alli® et des risques associés (effets indésirables digestifs) est indispensable à la délivrance.

L'utilisation de la fiche d'aide à la dispensation d'Alli® est fortement conseillée.

Avant toute délivrance de ce médicament il est impératif de s'entretenir avec votre patient :

- mettez vous dans des conditions préservant au maximum la confidentialité
- si le patient est connu, consultez son historique thérapeutique
- si vous lui délivrez et qu'il possède un dossier pharmaceutique, n'oubliez pas d'y inscrire alli®

alli® est indiqué en association à un régime modérément hypocalorique et pauvre en graisses, dans le traitement du surpoids (Indice de Masse Corporelle (IMC) ≥ 28 kg/m²) chez l'adulte.

Voici quelques questions à poser au patient et informations à lui donner avant de délivrer alli® :

➡ **Quel âge avez-vous ?** ➔ Si < 18 ans, ne délivrez pas alli®

➡ **Quel est votre poids ? Quelle est votre taille ?**

Calculez son IMC avec un disque ou avec la formule : poids (kg) / taille² (m)

IMC ≥ 28
Poursuivez l'entretien

IMC < 28
Expliquez qu'alli® n'est pas adapté et ne doit pas être délivré

➡ **Avez-vous discuté de votre surpoids avec votre médecin traitant ?**

Si ce n'est pas le cas, rappelez au patient que le surpoids augmente le risque de problèmes de santé graves, comme le diabète ou des maladies cardio-vasculaires. Orientez-le vers un médecin pour effectuer un bilan de santé et bénéficier si nécessaire d'une prise en charge globale. Soyez particulièrement vigilant en présence de facteurs de risque, dont IMC > 30, âge > 50 ans, tabagisme ou antécédents familiaux de maladies comme le diabète ou l'hypertension.

➡ **Avez-vous déjà utilisé des médicaments pour perdre du poids ? Si oui, le(s)quel(s) ?**

Rappelez au patient de ne jamais acheter de médicament sur Internet. Précisez que alli® a le même principe actif que xénical® : l'orlistat.

Si le patient signale une réaction allergique à l'orlistat ou à l'un de ses composants: ne délivrez pas alli®

➡ **Expliquez le mode d'action d'alli et les risques associés :**

« Il sera nécessaire de modifier vos habitudes alimentaires et de pratiquer une activité physique; alli® ne diminue pas votre appétit : il agit au niveau de votre intestin en empêchant l'absorption d'environ un quart des graisses contenues dans vos repas, qui seront éliminées dans les selles »

➔ Risque d'effets indésirables digestifs comme des flatulences avec ou sans taches huileuses, des envies soudaines ou plus fréquentes d'aller à la selle, des selles molles. Ces effets sont plus marqués en début de traitement et plus importants si l'alimentation est trop riche en graisse.

➔ Risque d'interaction avec certains médicaments.

➡ **Suivez-vous actuellement un autre traitement ?**

En cas de traitement concomitant :

▶ par la ciclosporine	➔ ne délivrez pas alli® : contre-indication
▶ par un anticoagulant oral	
▶ par amiodarone	➔ ne délivrez pas alli® : avis médical nécessaire AVANT de prendre alli
▶ par levothyroxine	
▶ avec tout médicament antiepileptique	
▶ avec tout médicament contre le diabète (notamment acarbose : administration simultanée non recommandée)	

■ traitement anti-hypertenseur ou hypocholestérolémiant :

➔ Incitez le patient à signaler à son médecin qu'il prend alli® : la perte de poids peut améliorer l'état de santé, nécessitant alors d'adapter le traitement

➡ **Souffrez-vous d'une des pathologies suivantes ?**

▶ syndrome de malabsorption chronique ▶ pathologie digestive appelée cholestase	➔ ne délivrez pas alli® : contre-indication
▶ maladie rénale	➔ ne délivrez pas alli® : avis médical nécessaire AVANT de prendre alli

➡ **Pour les femmes :**

Rappelez la contre-indication pendant la grossesse et l'allaitement

Vérifiez si la patiente est sous pilule contraceptive ➔ Informez qu'une diarrhée sévère peut entraîner une inefficacité transitoire par réduction de l'absorption d'hormones.

Vérifiez la conduite à tenir dans le RCP ou la notice qui peut être différente selon le type de pilule.

Incitez à consulter le médecin traitant ou le gynécologue en cas de doute.

Selon les cas, il faudra renouveler la prise de la pilule, voire, associer une autre méthode contraceptive (préservatifs, spermicides, etc.), notamment si ces épisodes se répètent sur plusieurs jours.

➡ **Sensibilisez à la nécessité de suivre un régime, donnez des conseils hygiéno-diététiques :**

- alli® n'est pas une « pilule miracle » mais une aide ponctuelle à la perte de poids, dont la durée de traitement ne doit pas dépasser 6 mois.
- Un résultat durable est conditionné à la modification des habitudes alimentaires et à la pratique d'une activité physique régulière et adaptée.
- Il faut se fixer un objectif personnel et réaliste, visant une perte de poids progressive (aux alentours de 500 g par semaine).
- Il est conseillé de débiter le régime avant de commencer le traitement
- Le régime doit être équilibré, il faut limiter l'apport calorique par jour et l'apport lipidique par repas, en fonction de son niveau d'activité physique.

Si le patient est prêt à débiter un traitement avec alli® :

Expliquez la posologie :

- « Prenez une gélule d'alli® au moment des repas. Cela signifie habituellement une gélule au petit déjeuner, une au déjeuner et une autre au dîner.
- Si votre repas ne contient pas de graisses, ne prenez pas la gélule.
- Ne prenez pas plus de 3 gélules par jour. »

Conseillez de prendre un supplément en vitamines A, D, E, K le soir au coucher, à distance de la prise d'alli®.

Remettez la documentation disponible et recommandez la lecture de la notice.

Lors des renouvellements, vérifiez :

- l'observance au traitement
- la survenue d'effets indésirables (à signaler le cas échéant au CRPV de rattachement géographique)
- la perte de poids en fonction de la durée du traitement :
 - ▶ **si pas de perte de poids après 12 semaines d'alli®** : renvoyez vers le médecin qui prendra la décision de poursuivre ou non le traitement.
 - ▶ **après 6 mois de traitement** : arrêt d'alli® et poursuite des règles hygiéno-diététiques.

A chaque délivrance, inscrivez alli® dans l'historique du patient ou son dossier pharmaceutique.

Pour toute information complémentaire, consultez le RCP d'alli®

conclusion

L'obésité est un problème majeur de santé publique.

La plupart des traitements médicamenteux ayant été testés pour traiter cette pathologie ont été retirés du marché tant leurs effets indésirables pouvaient être dangereux voire mortels.

La demande toujours croissante des patients désirant perdre du poids ainsi que le manque de thérapeutiques actuelles ont eu pour conséquence la prescription de médicaments n'ayant pas l'AMM dans le traitement de l'obésité.

L'affaire Médiator en est le plus mauvais souvenir.

Il est donc essentiel que les indications thérapeutiques soient strictement respectées. Ceci dans le but de protéger la santé de ces patients.

Il faut rappeler que le traitement du surpoids et de l'obésité s'inscrit dans une prise en charge médicale globale multidisciplinaire.

Une bonne hygiène de vie, une alimentation équilibrée ainsi qu'une activité physique régulière reste la clé pour lutter contre la prise de poids.

Le pharmacien est un professionnel de santé accessible pouvant conseiller, orienter et soutenir les patients souffrants de surpoids ou d'obésité en désir d'une prise en charge. Sa proximité avec le patient lui donne une place privilégiée dans le dépistage de l'obésité. Il pourra assurer un soutien psychologique du patient ainsi qu'un suivi au long cours de leur prise en charge.

Rein, tissu adipeux, adipocytes – quelles nouveautés ?

Productions du tissu adipeux (adipocytes et cellules de la fraction stroma-vasculaire). Rôles dans le contrôle des grandes fonctions.

Prise alimentaire et activation du système nerveux sympathique

– leptine

Métabolisme et homéostasie énergétique

– leptine

– adiponectine

– résistine

– interleukines-6, -8 et -10

– visfatine

– apeline

Métabolisme des lipides et des lipoprotéines

– lipoprotéine lipase

– protéine stimulant l'acylation (*acylation stimulating protein/ASP*)

– prostaglandine E2, prostacycline

– autotaxine (lysophospholipase D + phosphatidylcholine) □□acide lysophosphatidique

– protéine de liaison du rétinol-4 (RBP-4)

– protéine de transfert des esters de cholestérol (CETP)

Biologie des vaisseaux et régulations de l'angiogenèse

– facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (*vascular endothelial growth factor/VEGF*)

– monobutyrine

– leptine

– apeline

– protéine angiopoïétine-like-4/FIAF (*fasting-induced adipose factor*)/PGAR

(*peroxisome proliferator-activated receptor* □□/angiopoietin-related gene)

– angiopoïétine-2

– angiotensinogène/angiotensine-2

– adrénomédulline

Métabolisme et remodelage de la matrice extracellulaire

– collagène de type 6

– inhibiteur-1 de l'activateur du plasminogène (*plasminogen activator inhibitor-1/PAI-1*)

– métalloprotéases (gélatinases MMP-2 et MMP-9)

– inhibiteurs tissulaires des métalloprotéases (TIMP-1 à -3)

Système immunitaire et protéines de la phase aiguë

– facteur de nécrose des tumeurs-□□(*tumor necrosis factor-□/TNF-□*)

– interleukines 1□, -6, -8, -10

– antagoniste récepteur interleukine-1 (*interleukin-1 receptor antagonist/IL-1Ra*)

– adiposine, facteurs C3, B et D du système alterne du complément

– protéine de chemoattraction des monocytes (*monocyte chemotactic protein-1/MCP-1*)

– □1-glycoprotéine acide

– sérum amyloïde A 3 (SAA3)

– haptoglobine

– pentraxine-3

– lipocaline 24p3

– métallothionéine

– cathepsine S

Sensibilité à l'insuline du muscle squelettique, de l'hépatocyte et de l'adipocyte

– leptine

– adiponectine

– résistine

– visfatine

– apeline

– interleukine-6

– adiposine, ASP (3a-des-Arg)

Apports nutritionnels conseillés en calcium pour la population française

Tranche d'âge	Apports conseillés (mg/jour)
Enfant 1–3 ans	500
Enfant 4-9 ans	800
Adolescent 10-18 ans	1200
Adulte au delà de 18 ans	900
Femme au delà de 55 ans	1200
Homme au delà de 65 ans	1200
Femme enceinte (3 ^{ème} trimestre) ou allaitante ou après allaitement	1000

Sources alimentaires de calcium (Bases de données Ciqua)

Produits	mg de calcium
Produits laitiers	/ 100 g
fromages à pâte pressée cuite (emmental, comté, beaufort)	1000-1250
fromages à pâte pressée non cuite (tomme, cantal, pyrénéens)	550-1000
fromages à pâte persillée (bleu, roquefort)	500-700
fromages à pâte molle à croûte lavée (munster, reblochon) ou fleurie (camembert, brie)	200-700
fromages fondus	250-500
fromages de chèvre	75-200
fromages blancs, crème fraîche	75-100
yaourt	150
lait de vache	120
Autres aliments	/ 100 g
fruits secs (amandes, noisettes, figues), cresson	200
légumes secs (haricot, fève)	150
chocolat, moules, crevettes	100
légumes verts (chou, poireau, brocoli)	60
Boissons	/ L
eau minérale très dure (Contrex, Taliens)	430-600
eau minérale dure (Badoit, Perrier)	150
Eau d'Evian	75

Exemples d'activité physique en fonction de leur intensité

Tableau d'exemples d'activité physique (marche, vie quotidienne, loisirs, sports) en fonction de leur intensité d'après la Société française de nutrition, 2005		
Intensité	Exemples d'activités	Durée
Faible	Marche lente (4 km/h)	45 minutes
	Laver les vitres ou la voiture, faire la poussière, entretien mécanique	
	Pétanque, billard, bowling, Frisbee, voile, golf, volley-ball, tennis de table (en dehors de la compétition)	
Modérée	Marche rapide (6 km/h)	30 minutes
	Jardinage léger, ramassage de feuilles, port de charges de quelques kg	
	Danse de salon	
	Vélo ou natation « plaisir », aqua-gym, ski alpin	
Élevée	Marche en côte, randonnée en moyenne montagne	20 minutes
	Bêcher, déménager	
	Jogging (10 km/h), VTT, natation « rapide », saut à la corde, football, basket-ball, sports de combat, tennis (en simple), squash	

Les durées mentionnées de façon indicative sont celles correspondant à un volume d'activité physique équivalent à 30 minutes d'activité d'intensité modérée

BIBLIOGRAPHIE :

1. BASDEVANT A., GUY-GRAND B. «Médecine de l'obésité». Flammarion Médecine, 2004.
2. BASDEVANT A., Daniel RICQUIER D. et Collectif. «Pour une approche scientifique de l'obésité ». Elsevier, 2003.
3. BRUCKERT E. « L'obésité abdominale : une menace pour la santé ». *La Presse Médicale* 37, n^o. 10 (octobre 2008): 1407–1414.
4. BASDEVANT A. «Médecine et chirurgie de l'obésité». Médecine Sciences Publications, 2011.
5. LECERF J-M. «Poids et obésité». John Libbey Eurotext, 2001.
6. ORGIAZZI J. L'obésité. Hermann, 1996.
7. CLEMENT K., MILLO M-G. « Que devient le tissu adipeux dans l'obésité ? » *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, n^o. 0 (octobre 10, 2011). Disponible sur : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0007996011000915>, consulté le 10 novembre 2011.
8. FRICKER J., APFELDORFER G., CARDUNE M.-J. et KERMEL M. «Obésité». Editions Masson, 1997.
9. DUGAIL I., FERRE P. « Développement du tissu adipeux ». Disponible sur : <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/data/traites/gn/10-31201> (novembre 10, 2011).
10. DUGAIL I., FERRE P. « Métabolisme du tissu adipeux blanc ». Disponible sur : <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/data/traites/gn/10-29565/> (novembre 10, 2011).
<http://www.em-premium.com.doc-distant.univille2.fr/article/10606/resultatrecherche/7>, consulté le 10 novembre 2011.
11. FRANCHI J., PELLICIER F., ANDRE P., et SCHNEBERT S. « L'adipocyte dans une histoire d'amincissant ». *Pathologie Biologie* 51, n^o. 5 (juillet 2003): 244–247.
12. RICQUIER D. « Fundamental mechanisms of thermogenesis ». *Comptes Rendus Biologies* 329, n^o. 8 (2006): 578–586.
13. O.M.S. « Obésité : prévention et prise en charge de l'épidémie mondiale », 2003. Disponible sur : http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_894_fre.pdf .
14. ZERMATI J.P., APFELDORFER G. et WAYSFELD B. «Traiter l'obésité et le surpoids». Odile Jacob, 2010.

15. EMERY C., DINET J., LAFUMA A., SERMET C., « Cost of obesity in France ». *Presse Médicale* (Paris, France: 1983) 36, n°. 6 Pt 1 (juin 2007): 832–840.
16. ANSES. «ANC-ft-TableauxApportsE.pdf (Objet application/pdf) » s.d.
Disponible sur : <http://www.anses.fr/Documents/ANC-Ft-TableauxApportsE.pdf>,
consulté le 22 décembre 2011.
17. BERGOUIGNAN A., BLANC S., SIMON C. « Calories » et obésité : quantité ou qualité ? » *Cahiers de Nutrition et de Diététique* 45, n°. 4 (2010): 180–189.
18. BASDEVANT A. « L'obésité : origines et conséquences d'une épidémie ». *Comptes Rendus Biologies* 329, n°. 8 (2006): 562–569.
19. DUBERN B., CLEMENT K. « Les aspects génétiques de l'obésité ». *Médecine des Maladies Métaboliques* 1, n°. 2 (juin 2007): 22–27.
20. SCHLIENGER J. L. « Conséquences pathologiques de l'obésité ». *La Presse Médicale* 39, n°. 9 (2010): 913–920.
21. LECERF J-M. « Surpoids, obésités et prévention cardiovasculaire ». John Libbey Eurotext, 2004.
23. ESCHWEGE E., MARIE-ALINE C., BASDEVANT A., ... « OBEPI Roche 2009 : enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité. Disponible sur : http://www.roche.fr/fmfiles/re7199006/cms2_cahiers_obesite/AttachedFile_10160.pdf, consulté le 29 décembre 2011.
24. I.N.V.S. « Étude nationale nutrition santé ENNS, 2006 », décembre 2007.
Disponible sur : http://www.invs.sante.fr/publications/2007/nutrition_enns/RAPP_INST_ENNS_Web.pdf, consulté le 30 décembre 2011.
25. FRADET E., BUXERAUD J. « Les anorexigènes centraux : revue générale dans la prise en charge des obésités majeures » *Lyon pharmaceutique*, 1999 ;50,2.
Disponible sur : http://ispb.univ-lyon1.fr/liens/lyon-pharma/lyon2-99/lyon_pharmaceutique.html, consulté le 10 janvier 2012.
26. LAURE P., RICHARD D., SENON J-L. « Psychostimulants et amphétamines », s.d.
Disponible sur : http://www.cirddalsace.fr/docs/revue_toxibase/pdf/dossier_amphet.pdf, consulté le 15 janvier 2012.
27. A.F.S.S.A.P.S. « Les anorexigènes, Données techniques », 10 avril 2009.
Disponible sur : http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/d317117691ac2875183db62eb087.pdf, consulté le 15 janvier 2012.
28. A.F.S.S.A.P.S. « Lettres aux professionnels de santé: Prise en charge des patients ayant été traités par anorexigènes et présentant des symptômes pouvant évoquer une hypertension artérielle pulmonaire », 22 juin 2006. Disponible sur : <http://www.afssaps.fr/content/download/11736/141282/version/2/file/lp060602.pdf>, consulté le 20 janvier 2012.

29. VIDAL «Vidal 2011 : Le Dictionnaire». 87e éd. Vidal, 2011.
30. A.F.S.S.A.P.S. « Point d'informationsur la suspension de l'autorisation de mise sur le Marché d'Acomplia® (rimonabant) », 24 octobre 2008.
Disponible sur :
http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/47c814cf1ee65a14c5ac80f000647a.pdf,
consulté le 30 janvier 2012.
31. SCHEEN A.J., VAN GAAL L.F. « Le médicament du mois :Rimonabant(ACOMPLIA®) Premier antagoniste des récepteurs CB1 du système endocannabinoïde », Rev Med Liege 2008; 63: 1 : 50-55. Disponible sur :
http://www.rmlg.ulg.ac.be/aboel.php?num_id=1699&langue=FR, Consulté le 8 février 2012.
32. A.F.S.S.A.P.S. «Rimonabant (Acomplia®),Données techniques », 10 avril 2009.
Disponible sur :
http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/eb7260a7b86c8f3c5f1ccdbece52062.pdf, consulté le 8 février 2012.
33. A.F.S.S.A.P.S. « La sibutramine (Sibutral®), Données techniques»,10 avril 2009.
Disponible sur :
http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/d59862f6dd244e3bdc7b16bdf4ced36.pdf, consulté le 13 février 2012.
34. A.F.S.S.A.P.S. LECHAT P. « Propriétés Pharmacologiques du benfluorex ». 2010.
Disponible sur :
http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/71dc69eba0ebd20c234bb19fa4db471.pdf, consulté le 15 février 2012.
35. A.F.S.S.A.P.S. « Informations complémentaires sur les risques cardiovasculaires du Mediator®», Mars 2011. Disponible sur :
http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/ec6d6ddf52c2e01c6e29f7a8e964ee3.pdf, consulté le 15 février 2012.
36. FRIZOS-VIGAL F. « Médiator, face à la justice ». *Le Moniteur des pharmacies* n°.2892 (2011) : 26-31.
37. A.F.S.S.A.P.S. « Lettres aux professionnels de santé: Mise en garde de l'Afssaps sur le détournement de l'usage de l'Épitomax® (Topiramate) en dehors des indications autorisées pour perdre du poids»,25aout 2011.
Disponible sur:
<http://www.afssaps.fr/content/download/35394/461922/version/1/file/lp11826topiramate.pdf>, consulté le 20 février 2012.
38. A.F.S.S.A.P.S. « Orlistat (XENICAL 120 mg® , ALLI 60 mg®)Données techniques »,10 avril 2009. Disponible sur :
http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/3c5a77bf6a185d1d08ad1671efd01da.pdf, consulté le 21 février 2012.

- 39.A.F.S.S.A.P.S. « ALLI - AFSSAPS : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé », s. d.Disponible sur :
[http://www.afssaps.fr/Activites/Surveillance-desmedicaments/Medicaments_soussurveillance-renforcee2/Medicaments-sous-surveillance_renforcee/ALLI/\(language\)/freFR](http://www.afssaps.fr/Activites/Surveillance-desmedicaments/Medicaments_soussurveillance-renforcee2/Medicaments-sous-surveillance_renforcee/ALLI/(language)/freFR), consulté le 25 février 2012.
- 40.YAMADA Y., KATO T., OGINO H., « Cetilistat (ATL-962), a novel pancreatic lipa... [Horm Metab Res. 2008] - PubMed - NCBI »,2008. Disponible sur :
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18500680>, consulté le 28 février 2012.
41. FROGUEL P., ILOUS M. « La mutation du récepteur des acides gras oméga-3 favorise l'obésité ». Communiqué de presse national, CNRS (17 février 2012). Disponible sur :
http://www.pasteur-lille.fr/fr/accueil/fondation/compresse_obesite.pdf, consulté le 10 mars 2012.
- 42.OH D. Y., SASWATA T., EUN J.B., TAKESSHI I. « GPR120 is an omega-3 fatty acid receptor mediating potent anti-inflammatory and insulin-sensitizing effects ». *Cell* 142, n°. 5 (septembre 3, 2010): 687–698.
- 43.CHIESI M., HUPPERTZ C., HOFBAUER K. G. «Pharmacotherapy of obesity: targets and perspectives».TRENDS in Pharmacological Sciences Vol.22 No.5 May 2001:247-254. Disponible sur :
<http://www.molbio.gu.se/courses/drug/chiesi.pdf>, consulté le 28 février 2012.
- 44.KENNET G.A., CLIFTON P.G. « New approaches to the pharmacological treatment of obesity: can they break through the efficacy barrier? » *Pharmacol Biochem Behav.* 2010 - PubMed - NCBI », 2010 Nov;97(1):63-83. Disponible sur :
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20688100>.
- 45.WYNNE K., ADRIAN J., CAROLINE J.,... « Subcutaneous oxyntomodulin reduces body weight in overweight and obese subjects: a double-blind, randomized, controlled trial ». *Diabetes* 54, n°. 8 (août 2005): 2390–2395.
- 46.Ministère du Travail, de l'Emploi et de la Santé. « Programme National Nutrition Santé_2011-2015 », juillet 2011.
Disponible sur :http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/PNNS_2011-2015.pdf
- 47.A.F.S.S.A.P.S. ANCELLIN R., BAEELDE D., BARTHELEMY L. , ... « La santé vient en mangeant, le guide alimentaire pour tous », 2009. Disponible sur :
<http://www.inpes.sante.fr/CFESBases/catalogue/pdf/581.pdf>, consulté le 2 mars 2012.
- 48.A.N.S.E.S. « ANC-Ft-TableauCalcium.pdf (Objet application/pdf) », s. d.
Disponible sur :<http://www.anses.fr/Documents/ANC-Ft-TableauCalcium.pdf>, consulté le 2 mars 2012.

- 49.H.A.S. « annexe 4 exemples d'activités physiques.pdf (Objet application/pdf) », s. d . Disponible sur : http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/201110/annexe_4_exemples_activites_physiques.pdf, consulté le 5 mars 2012.
- 50.I. N.P.E.S. « Le sel :comment limiter sa consommation ». Disponible sur : <http://www.inpes.sante.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1181.pdf>, consulté le 5 mars 2012.
- 51.I.N.P.E.S. « La santé en mangeant et en bougeant, 2006 ». Disponible sur : <http://www.inpes.sante.fr/cfesbases/catalogue/pdf/932.pdf>, consulté le 6 mars 2012.
- 52.A.N.S.E.S. « avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation,de l'environnement et du travail relatif à la demande d'évaluation des risques liés aux pratiques alimentaires d'amaigrissement », 4 mai 2011. Disponible sur : <http://www.afssa.fr/Documents/NUT2009sa0099.pdf>, consulté le 7 mars 2012.
- 53.A.N.S.E.S. «Évaluation des risques liés aux pratiques alimentaires d'amaigrissement : Rapport d'expertise collective », Novembre 2010. Disponible sur : <http://www.anses.fr/Documents/NUT2009sa0099Ra.pdf>, consulté le 7 mars 2012.
- 54.A.F.S.S.A.P.S. « Le Médiateur®, informations pour les patients », février 2012. Disponible sur : <http://www.afssaps.fr/content/download/39181/513371/version/2/file/QR-Mediator4.pdf>, consulté le 10 mars 2012.
55. QUEMOUN, A-C. «Maigrir avec l'homéopathie». Leduc.S Editions, 2007.
56. CHEVALLIER L. «Vive les plantes : Se soigner au naturel». J'ai lu, 2007.
- 57.A.F.S.S.A.P.S. « Alli® (orlistat 60mg, gélules) : bilan après sept mois de Commercialisation Point d'information - AFSSAPS : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé », s. d. Disponible sur : <http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Points-d-information/Alli-R-orlistat-60mg-gelulesbilan-apres-sept-mois-de-commercialisation-Point-d-information>, consulté le 10 mars 2012.
- 58.A.F.S.S.A.P.S. « Fiche d'aide à la dispensation d'Alli® 60 mg gélules (orlistat) ».s.d. Disponible sur: http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/2f0e4fc2ec670d339b68f2a426589.pdf, consulté le 10 mars 2012.
59. DERBRE S. « Tour d'horizon des compléments alimentaires à base de plantes ». *Actualités Pharmaceutiques* 49, n°. 496 (mai 2010): 20–31.
60. H.A.S. « Surpoids et obésité de l'adulte : prise en charge médicale de premier recours»,Septembre 2011. Disponible sur : http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/201112/recommandation_obesite_adulte.pdf, consulté le 12 mars 2012.

61.COLMAN E « Dinitrophenol and obesity: an early twentieth-century regulatory dilemma ». *Regulatory Toxicology and Pharmacology: RTP* 48, n^o. 2 (juillet 2007): 115-117.

62.« olanzapine + topiramate (Obéfix®) », *Rev Prescrire* 2012; 32 (342) :248-251.



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille



Université Lille 2
Droit et Santé

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
☎ 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr/>

DECISION D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : ZANNELLI Friscilla

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 01 06 2012 à 17h30 Amphithéâtre ou salle : Pauling
jour mois année

Avis du conseiller de thèse:

Nom : BRUNET

Prénom : Claude

☒ favorable

☐ défavorable

Motif de l'avis défavorable :
.....
.....

Date :

Signature:

Avis du Président de Jury

Nom :

Prénom :

☐ favorable

☐ défavorable

Motif de l'avis défavorable :
.....
.....

Date :

Signature:

Décision de Monsieur le Doyen:

☒ favorable

☐ défavorable

Le Doyen

L. DUBREUIL

NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

Université de Lille 2
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2011/2012

Nom : ZANNELLI
Prénom : Priscilla

Titre de la thèse : Les médicaments utilisés pour traiter l'obésité et leurs dangers, rôle du pharmacien.

Mots-clés : obésité, physiopathologie, traitements de l'obésité, conseils hygiéno-diététiques.

Résumé :

L'obésité est une maladie chronique dont l'ampleur est telle qu'on la classe aujourd'hui comme épidémie mondiale. Malgré les avancées de la médecine pour comprendre cette pathologie et proposer une prise en charge adaptée, la prévalence de l'obésité ne cesse d'augmenter posant des problèmes majeurs de santé publique.

De nombreuses molécules avec ou sans AMM dans le traitement de l'obésité ont été utilisées. Mais le manque d'innocuité à long terme ainsi que les effets indésirables parfois mortels sont souvent la cause de leur retrait définitif. Une prise en charge médicale multidisciplinaire est nécessaire pour traiter cette pathologie. Le pharmacien a donc une place privilégiée pour accompagner, conseiller et soutenir ces patients.

Membres du jury :

Président : Brunet Claude, Professeur de Pharmacologie, Faculté de Pharmacie Université Lille 2

Assesseur(s) : Gressier Bernard, Professeur de Pharmacologie, Faculté de Pharmacie Lille 2

Membre(s) extérieur(s) : Semezak Alexandre, Docteur en Pharmacie, Leers

