



**HAL**  
open science

## L'orlistat dosé à 60 mg, ALLI®, premier médicament en vente libre pour traiter le surpoids et l'obésité

Amélie Castel

### ► To cite this version:

Amélie Castel. L'orlistat dosé à 60 mg, ALLI®, premier médicament en vente libre pour traiter le surpoids et l'obésité. Sciences pharmaceutiques. 2012. dumas-00684875

**HAL Id: dumas-00684875**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00684875v1>**

Submitted on 3 Apr 2012

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**U.F.R. DE MEDECINE ET DE PHARMACIE  
DE ROUEN**

**ANNEE 2012**

**N°**

**THESE**

**PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DIPLOME D'ETAT DE**

**DOCTEUR**

**EN PHARMACIE**

**PAR**

**Amélie CASTEL**

**Née le 1<sup>er</sup> juillet 1988 à Evreux**

**L'orlistat dosé à 60 mg, ALLI® , premier  
médicament en vente libre pour traiter le  
surpoids et l'obésité**

**Présentée Et Soutenue Publiquement le 23 février 2012 à l'U.F.R. de Médecine et de  
Pharmacie de Rouen**

Président du jury :

Monsieur Jean COSTENTIN, Professeur de Pharmacologie

Membres du jury :

Madame Isabelle DUBUC, Maître de conférence en pharmacologie

Madame Valérie PETIPAS, Pharmacien

ANNEE UNIVERSITAIRE 2011 - 2012  
U.F.R. DE MEDECINE-PHARMACIE DE ROUEN

---

DOYEN : Professeur Pierre FREGER

ASSESEURS : Professeur Michel GUERBET  
Professeur Benoit VEBER  
Professeur Pascal JOLY  
Professeur Bernard PROUST

DOYENS HONORAIRES : Professeurs J. BORDE - Ph. LAURET - H. FIGUET - C. THUILLEZ

PROFESSEURS HONORAIRES : MM. M-P AUGUSTIN - J.ANDRIEU-GUITRANCOURT - M.BENOZIO - J.BORDE - Ph. BRASSEUR - R. COLIN - E. COMOY - J. DALION - DESHAYES - C. FESSARD - J.P. FILLASTRE - P.FRIGOT - J. GARNIER - J. HEMET - B. HILLEMAND - G. HUMBERT - J.M. JOUANY - R. LAUMONIER - Ph. LAURET - M. LE FUR - J.P. LEMERCIER - J.P. LEMOINE - Mle MAGARD - MM. B. MAITROT - M. MAISONNET - F. MATRAY - P.MITROFANOFF - Mme A. M. ORECCHIONI - P. PASQUIS - H.FIGUET - M.SAMSON - Mme SAMSON-DOLLFUS - J.C. SCHRUB - R.SOYER - B.TARDIF - TESTART - J.M. THOMINE - C. THUILLEZ - P.TRON - C.WINCKLER - L.M.WOLF

I - MEDECINE

**PROFESSEURS**

M. Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
M. Bruno BACHY	HCN	Chirurgie pédiatrique
M. Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. Jacques BENICHOU	HCN	Biostatistiques et informatique médicale
M. Eric BERCOFF	HB	Médecine interne (gériatrie)
M. Jean-Paul BESSOU	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise BEURET-BLANQUART	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
M. Guy BONMARCHAND	HCN	Réanimation médicale
M. Olivier BOYER	UFR	Immunologie
M. Jean-François CAILLARD	HCN	Médecine et santé au Travail
M. François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Philippe CHASSAGNE	HB	Médecine interne (Gériatrie)
M. Alain CRIBIER ( <i>Surnombre</i> )	HCN	Cardiologie
M. Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie

LISTENSEIMEDPHAR2011-2012

M. Pierre <b>CZERNICHOW</b>	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
M. Jean - Nicolas <b>DACHER</b>	HCN	Radiologie et Imagerie Médicale
M. Stéfan <b>DARMONI</b>	HCN	Informatique Médicale/Techniques de communication
M. Pierre <b>DECHELOTTE</b>	HCN	Nutrition
Mme Danièle <b>DEHESDIN</b>	HCN	Oto-Rhino-Laryngologie
M. Philippe <b>DENIS (Surnombre)</b>	HCN	Physiologie
M. Jean <b>DOUCET</b>	HB	Thérapeutique/Médecine – Interne - Gériatrie.
M. Bernard <b>DUBRAY</b>	CB	Radiothérapie
M. Philippe <b>DUCROTTE</b>	HCN	Hépatologie – Gastro - Entérologie
M. Frank <b>DUJARDIN</b>	HCN	Chirurgie Orthopédique - Traumatologique
M. Fabrice <b>DUPARC</b>	HCN	Anatomie - Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
M. Bertrand <b>DUREUIL</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mlle Hélène <b>ELTCHANINOFF</b>	HCN	Cardiologie
M. Thierry <b>FREBOURG</b>	UFR	Génétique
M. Pierre <b>FREGER</b>	HCN	Anatomie/Neurochirurgie
M. Jean François <b>GEHANNO</b>	HCN	Médecine et Santé au Travail
M. Emmanuel <b>GERARDIN</b>	HCN	Imagerie Médicale
Mme Priscille <b>GERARDIN</b>	HCN	Pédopsychiatrie
M. Michel <b>GODIN</b>	HB	Néphrologie
M. Philippe <b>GRISE</b>	HCN	Urologie
M. Didier <b>HANNEQUIN</b>	HCN	Neurologie
M. Fabrice <b>JARDIN</b>	CB	Hématologie
M. Luc-Marie <b>JOLY</b>	HCN	Médecine d'urgence
M. Pascal <b>JOLY</b>	HCN	Dermato - vénéréologie
M. Jean-Marc <b>KUHN</b>	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mme Annie <b>LAQUERRIERE</b>	HCN	Anatomie cytologie pathologiques
M. Vincent <b>LAUDENBACH</b>	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
M. Alain <b>LAVOINNE</b>	UFR	Biochimie et biologie moléculaire
M. Joël <b>LECHEVALLIER</b>	HCN	Chirurgie infantile
M. Hervé <b>LEFEBVRE</b>	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
M. Xavier <b>LE LOET</b>	HB	Rhumatologie
M. Eric <b>LEREBOURS</b>	HCN	Nutrition
Mlle Anne-Marie <b>LEROI</b>	HCN	Physiologie
M. Hervé <b>LEVESQUE</b>	HB	Médecine interne
Mme Agnès <b>LIARD-ZMUDA</b>	HCN	Chirurgie Infantile

M. Bertrand <b>MACE</b>	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. Eric <b>MALLET</b> ( <i>Surnombre</i> )	HCN	Pédiatrie
M. Christophe <b>MARGUET</b>	HCN	Pédiatrie
Mle Isabelle <b>MARIE</b>	HB	Médecine Interne
M. Jean-Paul <b>MARIE</b>	HCN	ORL
M. Loïc <b>MARPEAU</b>	HCN	Gynécologie - obstétrique
M. Stéphane <b>MARRET</b>	HCN	Pédiatrie
M. Pierre <b>MICHEL</b>	HCN	Hépto - Gastro - Entérologie
M. Francis <b>MICHOT</b>	HCN	Chirurgie digestive
M. Bruno <b>MIHOUT</b>	HCN	Neurologie
M. Pierre-Yves <b>MILLIEZ</b>	HCN	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
M. Jean-François <b>MUIR</b>	HB	Pneumologie
M. Marc <b>MURAINÉ</b>	HCN	Ophthalmologie
M. Philippe <b>MUSETTE</b>	HCN	Dermatologie - Vénérologie
M. Christophe <b>PEILLON</b>	HCN	Chirurgie générale
M. Jean-Marc <b>PERON</b>	HCN	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
M. Christian <b>PFISTER</b>	HCN	Urologie
M. Jean-Christophe <b>PLANTIER</b>	HCN	Bactériologie - Virologie
M. Didier <b>PLISSONNIER</b>	HCN	Chirurgie vasculaire
M. Bernard <b>PROUST</b>	HCN	Médecine légale
M. François <b>PROUST</b>	HCN	Neurochirurgie
Mme Nathalie <b>RIVES</b>	HCN	Biologie et méd. du dével. et de la reprod.
M. Jean-Christophe <b>RICHARD</b> ( <i>Mise en dispo</i> )	HCN	Réanimation Médicale, Médecine d'urgence
M. Horace <b>ROMAN</b>	HCN	Gynécologie Obstétrique
M. Jean-Christophe <b>SABOURIN</b>	HCN	Anatomie – Pathologie
M. Guillaume <b>SAVOYE</b>	HCN	Hépto - Gastro
M. Michel <b>SCOTTE</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne <b>TAMION</b>	HCN	Thérapeutique
Mle Florence <b>THIBAUT</b>	HCN	Psychiatrie d'adultes
M. Luc <b>THIBERVILLE</b>	HCN	Pneumologie
M. Christian <b>THUILLEZ</b>	HB	Pharmacologie
M. Hervé <b>TILLY</b>	CB	Hématologie et transfusion
M. François <b>TRON</b> ( <i>Surnombre</i> )	UFR	Immunologie
M. Jean-Jacques <b>TUECH</b>	HCN	Chirurgie digestive
M. Jean-Pierre <b>VANNIER</b>	HCN	Pédiatrie génétique

M. Benoît <b>VEBER</b>	HCN	Anesthésiologie Réanimation chirurgicale
M. Pierre <b>VERA</b>	C.B	Biophysique et traitement de l'image
M. Eric <b>VERSPYCK</b>	HCN	Gynécologie obstétrique
M. Olivier <b>VITTECOQ</b>	HB	Rhumatologie
M. Jacques <b>WEBER</b>	HCN	Physiologie

#### MAITRES DE CONFERENCES

Mme Noëlle <b>BARBIER-FREBOURG</b>	HCN	Bactériologie – Virologie
M. Jeremy <b>BELLIEN</b>	HCN	Pharmacologie
Mme Carole <b>BRASSE LAGNEL</b>	HCN	Biochimie
Mme Mireille <b>CASTANET</b>	HCN	Pédiatrie
M. Gérard <b>BUCHONNET</b>	HCN	Hématologie
Mme Nathalie <b>CHASTAN</b>	HCN	Physiologie
Mme Sophie <b>CLAEYSSENS</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
M. Moïse <b>COEFFIER</b>	HCN	Nutrition
M. Vincent <b>COMPERE</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
M. Manuel <b>ETIENNE</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Guillaume <b>GOURCEROL</b>	HCN	Physiologie
Mme Catherine <b>HAAS-HUBSCHER</b>	HCN	Anesthésie - Réanimation chirurgicale
M. Serge <b>JACQUOT</b>	UFR	Immunologie
M. Joël <b>LADNER</b>	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
M. Jean-Baptiste <b>LATOUCHE</b>	UFR	Biologie Cellulaire
Mme Lucie <b>MARECHAL-GUYANT</b>	HCN	Neurologie
M. Jean-François <b>MENARD</b>	HCN	Biophysique
Mme Muriel <b>QUILLARD</b>	HCN	Biochimie et Biologie moléculaire
M. Vincent <b>RICHARD</b>	UFR	Pharmacologie
M. Francis <b>ROUSSEL</b>	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
Mme Pascale <b>SAUGIER-VEBER</b>	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire <b>TOBENAS-DUJARDIN</b>	HCN	Anatomie
M. Eric <b>VERIN</b>	HCN	Physiologie

#### MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

M. Thierry <b>LEQUERRE</b>	HB	Rhumatologie
M. Fabien <b>DOGUET</b>	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire

**PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE**

Mme Dominique LANIEZ

UFR      Anglais

Mme Michèle GUIGOT

UFR      Sciences humaines - Techniques d'expression

## II - PHARMACIE

### PROFESSEURS

M. Thierry <b>BESSON</b>	Chimie Thérapeutique
M. Jean-Jacques <b>BONNET</b>	Pharmacologie
M. Roland <b>CAPRON</b> (PU-PH)	Biophysique
M. Jean <b>COSTENTIN</b> (PU-PH)	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
M. Loïc <b>FAVENNEC</b> (PU-PH)	Parasitologie
M. Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
M. Olivier <b>LAFONT</b>	Chimie organique
Mme Isabelle <b>LEROUX</b>	Physiologie
Mme Elisabeth <b>SEGUIN</b>	Pharmacognosie
M. Marc <b>VASSE</b> (PU-PH)	Hématologie
M Jean-Marie <b>VAUGEOIS</b> (Délégation CNRS)	Pharmacologie
M. Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### MAITRES DE CONFERENCES

Mlle Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique <b>BOUCHER</b>	Pharmacologie
M. Frédéric <b>BOUNOURE</b>	Pharmacie Galénique
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b>	Microbiologie
M. Abdeslam <b>CHAGRAOUI</b>	Physiologie
M. Jean <b>CHASTANG</b>	Biomathématiques
Mme Marie Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mlle Cécile <b>CORBIERE</b>	Biochimie
M. Eric <b>DITTMAR</b>	Biophysique
Mme Nathalie <b>DOURMAP</b>	Pharmacologie
Mlle Isabelle <b>DUBUC</b>	Pharmacologie
Mme Roseline <b>DUCLLOS</b>	Pharmacie Galénique
M. Abdelhakim <b>ELOMRI</b>	Pharmacognosie
M. François <b>ESTOUR</b>	Chimie Organique

M. Gilles <b>GARGALA</b> (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla <b>GHARBI</b>	Chimie analytique
Mle Marie-Laure <b>GROULT</b>	Botanique
M. Hervé <b>HUE</b>	Biophysique et Mathématiques
Mme Hong <b>LU</b>	Biologie
Mme Sabine <b>MENAGER</b>	Chimie organique
Mme Christelle <b>MONTEIL</b>	Toxicologie
M. Paul <b>MULDER</b>	Sciences du médicament
M. Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie Galénique
Mme Malika <b>SKIBA</b>	Pharmacie Galénique
Mme Christine <b>THARASSE</b>	Chimie thérapeutique
M. Rémi <b>VARIN</b> (MCU-PH)	Pharmacie Hospitalière
M. Frédéric <b>ZIEGLER</b>	Biochimie

#### **PROFESSEUR ASSOCIE**

M. Jean-Pierre <b>GOULLE</b>	Toxicologie
------------------------------	-------------

#### **MAITRE DE CONFERENCE ASSOCIE**

Mme Sandrine <b>PANCHOU</b>	Pharmacie Officinale
-----------------------------	----------------------

#### **PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE**

Mme Anne-Marie <b>ANZELLOTTI</b>	Anglais
----------------------------------	---------

#### **ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE**

M. Bérénice <b>COQUEREL</b>	Chimie Analytique
M. Johann <b>PELTIER</b>	Microbiologie

**CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE**

**HCN - Hôpital Charles Nicolle**

**CB - Centre HENRI BECQUEREL**

**CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation**

**HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME**

**CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray**

<b>III – MEDECINE GENERALE</b>
--------------------------------

**PROFESSEURS**

M. Jean-Loup <b>HERMIL</b>	UFR	Médecine générale
----------------------------	-----	-------------------

**PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS :**

M. Pierre <b>FAINSILBER</b>	UFR	Médecine générale
-----------------------------	-----	-------------------

M. Alain <b>MERCIER</b>	UFR	Médecine générale
-------------------------	-----	-------------------

M. Philippe <b>NGUYEN THANH</b>	UFR	Médecine générale
---------------------------------	-----	-------------------

**MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS :**

M Emmanuel <b>LEFEBVRE</b>	UFR	Médecine générale
----------------------------	-----	-------------------

Mme Elisabeth <b>MAUVIARD</b>	UFR	Médecine générale
-------------------------------	-----	-------------------

Mme Marie Thérèse <b>THUEUX</b>	UFR	Médecine générale
---------------------------------	-----	-------------------

<b>LISTE DES RESPONSABLES DE DISCIPLINE</b>
---

Melle Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et Minérale
M. Thierry <b>BESSON</b>	Chimie thérapeutique
M. Roland <b>CAPRON</b>	Biophysique
M Jean <b>CHASTANG</b>	Mathématiques
Mme Marie-Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation, Economie de la Santé
Mle Elisabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
M. Jean <b>COSTENTIN</b>	Pharmacodynamie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
M. Loïc <b>FAVENNEC</b>	Parasitologie
M. Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
M. Olivier <b>LAFONT</b>	Chimie organique
M. Jean-Louis <b>PONS</b>	Microbiologie
Mme Elisabeth <b>SEGUIN</b>	Pharmacognosie
M. Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie Galénique
M. Marc <b>VASSE</b>	Hématologie
M. Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

## **ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS**

### **MAITRES DE CONFERENCES**

M. Sahil **ADRIOUCH**

Biochimie et biologie moléculaire  
(Unité Inserm 905)

Mme Gaëlle **BOUGEARD-DENOYELLE**

Biochimie et biologie moléculaire  
(Unité Inserm 614)

M. Antoine **OUVRARD-PASCAUD**

Physiologie (Unité Inserm 644)

### **PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

M. Mario **TOSI**

Biochimie et biologie moléculaire  
(Unité Inserm 614)

M. Serguei **FETISSOV**

Physiologie (Groupe ADEN)

Mme Su **RUAN**

## REMERCIEMENTS

### ***Aux membres du jury***

Je remercie monsieur Jean COSTENTIN pour avoir accepté d'être le président de mon jury de thèse ainsi que pour sa compréhension et sa disponibilité. Merci d'avoir pris le temps de me guider, me conseiller et m'encourager pendant toutes mes recherches.

Je remercie madame Isabelle DUBUC d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse. Merci de m'avoir parfois renseignée et aidée en l'absence de monsieur Costentin. J'ai également pensé à vous pour juger ce travail étant donné que vous enseignez la pharmacovigilance et que cette discipline prend une place importante dans ce travail.

Je remercie madame Vaérie PETIPAS, Pharmacien à Rouen, pour tout ce que vous m'avez apporté pendant mon stage de sixième année. Vous connaissant comme une adepte de la pharmacologie j'ai tout de suite pensé à vous pour faire partie de ce jury et c'est pour moi un honneur que vous ayez accepté de juger mon travail.

### ***A toute l'équipe de la Pharmacie du Donjon***

Vous m'avez suivie tout au long de mes études et c'est parmi vous que j'ai vécu ma première expérience de jeune diplômée. Vous m'avez tout appris, et un grand merci plus particulièrement à Frédérique qui m'a fait beaucoup progresser.

### ***A toute l'équipe de la Pharmacie du Drugstore***

Vous m'avez accueillie pour mon stage de 6<sup>ème</sup> année. Avec vous j'ai acquis une expérience complémentaire de celle que j'avais déjà et vous vous êtes appliqués à me montrer tous les aspects de mon futur métier que l'on apprend pas forcément à la fac et je vous en remercie.

### ***A toute l'équipe de la Pharmacie Papillon***

Vous m'entourez actuellement pour mes débuts dans la vie active et m'avez soutenue pour finir ma thèse en me redonnant la motivation nécessaire.

### ***A ma famille et à mes amis***

A mes parents, merci pour votre soutien tout au long de ma scolarité. J'ai toujours été très touchée de voir la fierté dans vos yeux, vos larmes de joie lors de résultats d'examens. Je suis convaincue que des parents aussi présents font partie du secret d'une si belle réussite et je vous remercie d'être toujours là pour moi.

A mes sœurs. Elodie pour notre cohabitation rouennaise qui dure depuis plus de 3 ans. C'est tellement agréable de pouvoir raconter sa journée, ses joies, ses soucis ... Ca va faire bizarre quand ça va s'arrêter mais restant à priori dans la même ville il y aura certainement plein d'occasions de se voir... Florine, qu'est ce que tu as pu m'en faire baver avec ton caractère tu racontais encore il y a peu de temps comment tu avais réussi à me faire pleurer pour une histoire de télécommande ... On en rigole maintenant et depuis quelque temps les relations entre sœurs sont devenues vraiment très sympa. Pourquoi pas un appart toutes les trois dans six mois ...

A mes grand-mères que la maladie a trop vite emportées ...

A Papi Michel et Denise qui m'ont très gentiment accueillis pour manger tous les midis où j'ai travaillé à Conches ; l'occasion notamment de savourer la récolte du potager ...

A Papi Jean avec qui j'ai fait des châteaux de sable, des bonhommes de neige, des jeux de société etc ... et qui a toujours été disponible pour me conduire à l'école ou aux activités avant que j'ai le permis.

A Marie-Claire et Hervé qui sont sans doute à l'origine de cette vocation pour la pharmacie d'officine. C'est dans votre pharmacie à Orbec lors d'un stage de 3<sup>ème</sup> que tout a commencé ...

A Elizabeth, Mickaël, Alexis et Garance ma deuxième famille qui m'a accueillie pendant mes deux premières années d'étudiante. Je me suis vraiment sentie faire partie de la famille et depuis une belle complicité est née. Elizabeth, ma deuxième maman, je n'oublierais jamais le moment des résultats du concours où je voulais que tu sois la première au courant et où on s'est tombées dans les bras ...

A Océane, on se connaît depuis assez longtemps mais depuis quelque temps on était devenues inséparables. Toujours là l'une pour l'autre je sais qu'on peut tout se dire et qu'on se comprend. Que de bons moments passés ensemble : soirées mousse au Trianon, mots fléchés à Rouen sur mer, parties de danse sur playstation, shopping ... Te voilà partie à Nîmes pour devenir une brillante interne alors maintenant ce sont des heures au téléphone et des projets de petits week-end dans le sud !

A Laurène, ou plutôt « princesse Laurène », merci pour ta joie de vivre, ta simplicité, ta générosité ... Je te souhaite de vivre une expérience extraordinaire à La Réunion en espérant réussir à venir te voir. J'espère que ma soutenance de thèse sera aussi réussie que la tienne, tu as mis la barre très haute c'était génial !

A Mélanie S., « la comère », la plus grande fêtarde d'entre nous toujours prête à aller envahir le dancefloor. On a passé d'excellentes soirées ensemble. On a appris à se connaître au fil des années même si ça n'a pas été chose facile étant donné nos deux caractères assez réservés et j'espère qu'on ne perdra pas contact malgré ton départ à Tours.

A Mélanie D. ma meilleure amie depuis la 6<sup>ème</sup>. Même si on ne se voit pas très souvent l'amitié persiste parce qu'elle est plus forte que tout. Chaque fois qu'on se retrouve c'est toujours un immense plaisir, on pourrait discuter pendant des heures ...

A Etienne, Pierre, Gaby, Bob, Thibault, Bruno, Justine ... avec qui j'ai passé des moments exceptionnels tout au long de ces six années d'étude.

**Par délibération en date du 03 Mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.**

## TABLE DES MATIERES

<b>INTRODUCTION</b>	<b>19</b>
<b>I. LE SURPOIDS ET L'OBESITE, DES PROBLEMES DE SANTE PUBLIQUE MAJEURS A L'EVOLUTION PREOCCUPANTE</b>	<b>22</b>
<b>1. Définition et indicateurs</b>	<b>22</b>
a. Définition de l'obésité	22
b. L'indice de masse corporelle	23
c. Le tour de taille	24
<b>2. Les causes de l'obésité</b>	<b>25</b>
a. Intrinsèques	25
b. Extrinsèques	26
<b>3. Les conséquences de l'obésité</b>	<b>28</b>
a. Une menace pour la santé ...	28
b. ... et pour la société	29
<b>4. La prévalence du surpoids et de l'obésité</b>	<b>30</b>
a. A l'échelle mondiale	30
b. A l'échelle européenne	31
c. A l'échelle française	31
d. La France versus les USA ou « la référence en matière d'obésité »	36
<b>5. L'Etat, un acteur engagé</b>	<b>38</b>
a. Définition de son rôle dans le Code de la Santé Publique	38
b. Le Programme National Nutrition Santé	39
c. Le plan obésité 2010-2013	41
<b>II. ALLI OU L'ARRIVEE D'UNE NOUVELLE SPECIALITE DANS UN ARSENAL THERAPEUTIQUE OU L'HEURE EST PLUTOT AU RETRAIT DE MEDICAMENTS</b>	<b>44</b>
<b>1. Les règles hygiéno-diététiques : le traitement de 1<sup>ère</sup> intention</b>	<b>44</b>
a. L'alimentation	44
b. L'activité physique	50

<b>2. Deux grandes cibles thérapeutiques pour lutter contre le surpoids et l'obésité : la régulation de l'appétit et la digestion des lipides</b>	<b>51</b>
a. L'hypothalamus, siège de la régulation de l'appétit	51
b. Physiologie de la digestion des lipides	54
<b>3. Les traitements soumis à prescription médicale</b>	<b>57</b>
a. Action centrale	57
b. Action périphérique : l'orlistat 120mg (XENICAL®)	61
<b>4. Les traitements non soumis à prescription médicale : l'orlistat 60mg (ALLI®)</b>	<b>61</b>
a. Structure chimique	61
b. Mécanisme d'action [13]	62
c. Indication, posologie et mode d'administration [13]	62
d. Effets indésirables [13]	63
e. Interactions [13]	65
f. Contre-indications [13]	68
<b>5. La chirurgie bariatrique</b>	<b>68</b>
a. Les techniques restrictives	68
b. Les techniques restrictives et « malabsorptives »	70

### **III. UN MEDICAMENT DELIVRE SANS ORDONNANCE COMPORTE DES RISQUES DE DERIVES DONT LA PREVENTION EST DU RESSORT DU PHARMACIEN D'OFFICINE**

<b>1. Une efficacité et une sécurité d'emploi à prouver avant la mise sur le marché</b>	<b>73</b>
a. Etude d'efficacité thérapeutique réalisée dans le cadre de l'obtention de l'AMM	73
b. ALLI versus XENICAL	75
c. Enquête d'utilisation avant la mise sur le marché	80
<b>2. Suivi après commercialisation</b>	<b>83</b>
a. Le plan de gestion des risques	83
b. Une pharmacovigilance renforcée	85
c. Les modifications apportées au RCP	88
d. Succès auprès des patients ?	89
<b>3. La mise sur le marché d'ALLI confère un rôle particulier au pharmacien d'officine</b>	<b>90</b>
a. Un garant d'une utilisation conforme à l'AMM	90
b. ALLI : un moyen pour le pharmacien d'officine de commencer à exercer ses nouvelles missions d'éducation thérapeutique	93

<b>4. Les autres produits conseils dont dispose le pharmacien pour lutter contre le surpoids et l'obésité : les compléments alimentaires</b>	<b>96</b>
a. Législation	96
b. Les « coupe-faim » pour diminuer l'appétit	97
c. Les « brûle-graisses » pour augmenter les dépenses caloriques au repos	98
d. Les substances de lest qui provoquent une sensation de satiété	102
e. Les substances bloquant la résorption des graisses ingérées	107
f. Les substances empêchant de stocker les graisses	109
g. Les substances entraînant une lipolyse	109
h. Les plantes drainantes	111
i. En résumé	112
<b>CONCLUSION</b>	<b>115</b>
<b>ANNEXES</b>	<b>117</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b>	<b>130</b>



## Introduction

L'obésité est une affection dont la fréquence s'accroît dans tous les pays. Ce problème de santé publique, connu depuis longtemps des Américains, s'est transformé en véritable épidémie. Il est devenu un enjeu de santé pour toutes les sociétés, qu'elles soient riches ou pauvres.

L'obésité est une maladie aux causes multiples qui nécessite donc que les réponses apportées soient pluridisciplinaires : physiologiques, chirurgicales, éducatives, psychologiques et sociales.

Il faut lutter contre les conséquences néfastes de cet excès de poids non seulement sur la santé (maladies cardiovasculaires, diabète, affections articulaires ...) mais aussi sur la vie quotidienne des personnes qui en souffrent. En effet dans une société qui voue un véritable culte à la minceur, les personnes obèses sont perçues comme des « monstres dévorants » sans limites et sans volonté. Culpabilisées, marginalisées, elles sont souvent victimes d'une véritable discrimination fermant les portes de l'emploi ou menaçant l'équilibre d'un couple. Ces personnes obèses se trouvent ainsi vouées à l'échec et à l'exclusion sociale et/ou familiale qui renforcent à leur tour leur maladie et perturbent leur équilibre psychologique.

Les solutions existent mais il est difficile de les mettre en œuvre dans une société tournée vers l'image et le plaisir. En effet la perte de poids est l'obsession du siècle surtout pour la population féminine mais il faudrait presque que cela ne demande aucun effort. La société poursuit donc une éternelle quête d'un produit « miracle ».

Des multitudes de régimes font la une des magazines mais peuvent être dangereux pour la santé s'ils sont trop stricts. Ils sont testés par la population mais rarement poursuivis car trop contraignants. Les compléments alimentaires pour perdre du poids sont également très nombreux mais sont-ils vraiment efficaces et sans danger ?

En parallèle, les médicaments soumis à prescription médicale qui ont été utilisés dans cette indication se sont révélés efficaces mais pas dénués d'effets indésirables ce qui les a fait retirer du marché les uns après les autres assortis de quelques affaires et/ou scandales. L'orlistat est actuellement la seule molécule sur le marché avec une dose qui n'est délivrée que sur ordonnance, le XENICAL®, et une forme demi-dosée, en vente libre, ALLI®.

ALLI® est un médicament en vente libre, qui ne peut cependant pas être utilisé sans discernement. Un risque de mésusage serait par exemple de vouloir l'utiliser pour perdre quelques kilos avant l'été. Dans ce contexte le pharmacien dispensateur se voit attribuer un rôle privilégié.

La première partie de ce document portera sur la définition du surpoids et de l'obésité, leurs causes et leurs conséquences. Sera fait également un point sur la prévalence sans cesse croissante de ce problème de santé publique ainsi que sur l'engagement de l'Etat français dans la lutte contre ce phénomène.

La deuxième partie détaillera l'arsenal thérapeutique au service d'une perte de poids avec comme étape incontournable les règles hygiéno-diététiques. Seront aussi exposés les différents médicaments commercialisés puis retirés pour cause d'effets latéraux sauf l'orlistat qui sera de ce fait davantage développé. Les méthodes chirurgicales seront également abordées.

Enfin nous nous intéresserons au profil de sécurité d'emploi d'ALLI®, aux différents dispositifs mis en place pour lutter contre son mésusage. Le rôle du pharmacien d'officine avec ses nouvelles missions d'éducation thérapeutique sera évoqué, ainsi qu'une analyse de l'efficacité et de l'innocuité des autres produits qu'il peut conseiller dans cette indication : les compléments alimentaires.



# I. Le surpoids et l'obésité, des problèmes de santé publique majeurs à l'évolution préoccupante

## 1. Définition et indicateurs

### a. Définition de l'obésité

L'obésité se définit selon l'OMS comme une accumulation anormale ou excessive de graisse corporelle qui peut nuire à la santé [1]. Cette organisation l'a reconnue comme une maladie en 1997.

On distingue deux grands types d'obésité :

- L'obésité androïde où la distribution des graisses est principalement abdominale c'est-à-dire que l'on a une importante accumulation de graisses péri-viscérales sous la paroi musculaire abdominale. Elle est plutôt rencontrée chez l'homme, c'est ce qu'on appelle une morphologie en forme de « pomme ».
- L'obésité gynoïde où l'excès de graisse se situe principalement au niveau des cuisses. Elle est plutôt rencontrée chez la femme, c'est ce qu'on appelle une morphologie en forme de « poire » .

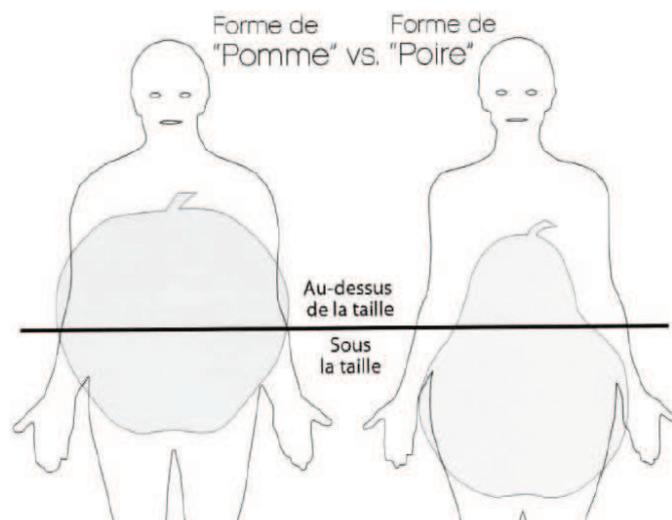


Schéma représentant les deux types d'obésité [2]

## b. L'indice de masse corporelle

Une mesure simple pour définir l'obésité est l'Indice de masse corporelle (IMC). Sa formule est la suivante :

$$IMC = \frac{\text{masse en kg}}{(\text{taille en } m)^2}$$

Le résultat obtenu est en  $\text{kg}/\text{m}^2$  mais la plupart du temps on ne mentionne pas l'unité de l'IMC.

Il présente l'avantage d'être bien corrélé au risque de mortalité et morbidité et d'être représentatif de la masse grasse totale du corps.

Outre son utilisation facile (une toise et une balance sont suffisantes), l'IMC est la mesure la plus pertinente du surpoids et de l'obésité au niveau de la population car elle s'applique aux deux sexes et à toutes les tranches d'âge adulte.

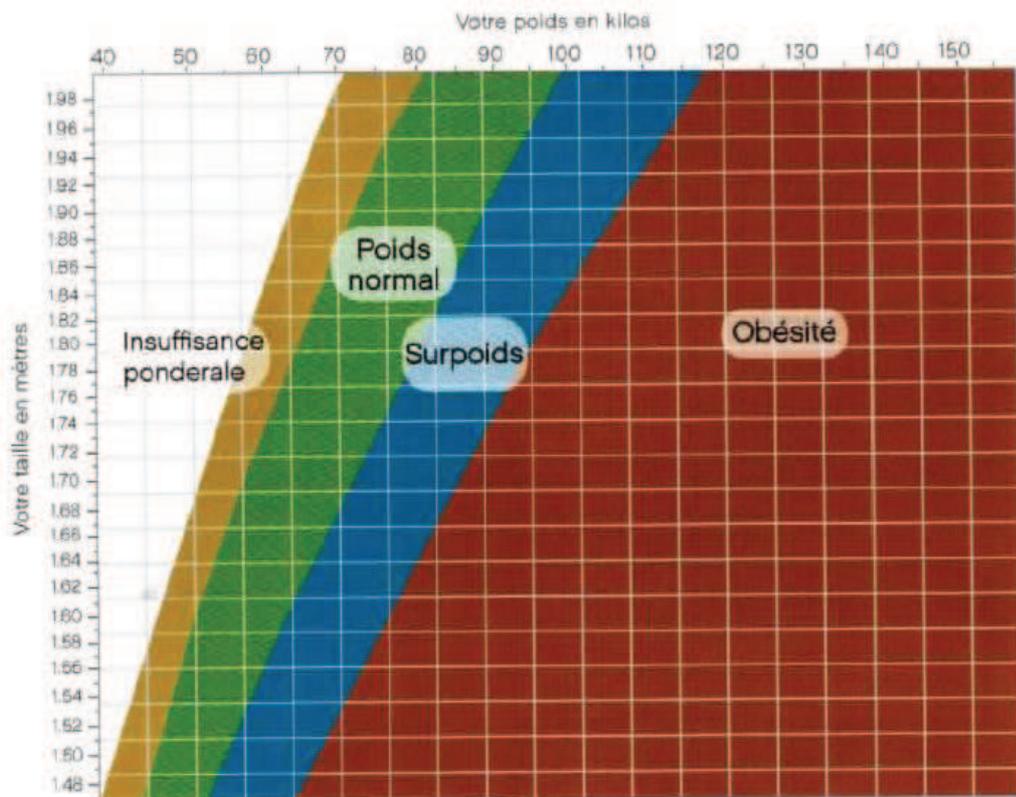


Table utilisée pour une détermination rapide de l'IMC [3]

Voici comment on classe les individus en fonction de leur IMC :

<b>Maigreur</b>	< 18,5
<b>Normal</b>	18,5 - 24,9
<b>Surpoids</b>	25,0 - 29,9
<b>Obésité modérée</b>	30,0 - 34,9
<b>Obésité sévère</b>	35,0 - 39,9
<b>Obésité massive</b>	$\geq$ 40,0

Cependant cette mesure comporte quelques limites. En effet, pour un même IMC, la composition corporelle peut être très différente d'un individu à l'autre en fonction, en particulier, de la musculature et du sexe. Il n'est pas applicable, par exemple, aux femmes enceintes et allaitantes, aux athlètes et aux personnes très musclées . Par ailleurs, au cours du vieillissement, le ratio masse grasse sur masse maigre augmente, même si l'IMC se maintient. L'IMC ne tient pas compte non plus des caractéristiques ethniques.

### *c. Le tour de taille*

On sait que c'est l'obésité androïde qui est préférentiellement responsable de la prédisposition des sujets aux maladies cardiovasculaires par rapport à l'obésité gynoïde. Cependant cette donnée relative à la localisation de la masse grasse ne peut être obtenue avec l'IMC c'est pourquoi on utilise souvent en complément de l'IMC la mesure du tour de taille qui évalue la quantité de graisse abdominale et le risque de développer d'autres pathologies qui lui est corrélé. Il correspond au plus petit périmètre abdominal entre les dernières côtes et l'ombilic.

	Tour de taille hommes	Tour de taille femmes
Risque faible	< 94 cm	< 80 cm
Risque élevé	94-102 cm	80-88 cm
Risque très élevé	> 102 cm	> 88 cm

## 2. Les causes de l'obésité

De manière schématisée, l'obésité provient d'un déséquilibre énergétique dans lequel les entrées énergétiques sont supérieures aux sorties, conduisant ainsi à une accumulation de graisses dans l'organisme. Ce n'est cependant pas, aussi simple car l'obésité se révèle en fait multifactorielle et tous les mécanismes ne sont pas encore bien élucidés. Il n'est pas dans l'objectif de cette thèse de détailler les causes de l'obésité mais voici un aperçu du type de facteurs mis en cause.

### a. *Intrinsèques*

#### Déterminants génétiques

Certaines mutations de gènes peuvent conduire à une hyperphagie sévère et une déficience de perception de la sensation de satiété

#### Déterminants biologiques

L'homéostasie énergétique est réalisée par des systèmes de régulation très fins de la prise alimentaire qui permettent un équilibre entre apports énergétiques, dépenses et maintien du poids corporel autour d'une constante. La dérégulation d'un des composants de ce système peut entraîner une hyperphagie ou un déficit métabolique. Les dépenses énergétiques comprennent le métabolisme de base et l'activité physique qui représente la variable modulable.

### Déterminants précoces

Un retard de croissance intra-utérin ainsi qu'une croissance staturo-pondérale rapide pendant les premiers mois de la vie pourraient être des facteurs de risque de développement ultérieur d'une obésité.

### Facteurs psychologiques

Ils modifient notre façon de manger. En effet la nourriture est bien connue comme exerçant un effet de type antidépresseur.

### Comportements individuels

Parmi les comportements prédisposant à l'obésité citons : la sédentarité, le temps passé devant un écran, la consommation de boissons sucrées, le grignotage, les troubles du comportement alimentaire, la réduction du temps de sommeil ... Ils sont le résultat : de contraintes temporelles ou financières ; de notre éducation ; de notre culture. Ils sont influencés par des facteurs psychoaffectifs, l'entourage et la société dans laquelle nous vivons.

### Le stress

Une sécrétion chroniquement augmentée de cortisol favoriserait l'accumulation de graisse au niveau viscéral.

## *b. Extrinsèques*

### Déterminants socioculturels

Il est dans notre culture française d'avoir 3 repas par jour, parfois un goûter à 16h (pour les enfants). Ceci varie selon les pays, tout comme les horaires de repas. Il y a de plus des différences de régime alimentaire selon les classes sociales (influencées par le revenu)

### Déterminants économiques

L'obésité est 2 fois plus répandue dans les catégories socioprofessionnelles les moins favorisées. La nourriture représente chez ces personnes le poste budgétaire le plus important (50%). Ces contraintes de budget orientent les choix

alimentaires vers une alimentation de faible densité nutritionnelle, c'est-à-dire contenant une faible quantité de micronutriments protecteurs ; et de forte densité énergétique.

### Déterminants liés au type de société dans laquelle nous vivons

On signale une importante incitation à la consommation par la publicité, par l'augmentation de la taille des portions et par un accès à la nourriture qui paraît illimité, la nourriture étant omniprésente.

On note également des évolutions nutritionnelles telles qu'une augmentation de la part des graisses et aliments à haut index glycémique face à une diminution de la part de fibres. La composition des graisses en acide-gras a également évolué en laissant une large place aux acide-gras oméga 6. Il y a de plus une explosion des produits à forte densité énergétique, une augmentation de la consommation de fructose et un développement très important des produits transformés (« prêts à l'emploi ») ce qui nous fait rompre avec l'autonomie des choix alimentaires.

La dernière caractéristique notable est l'impact de la sédentarisation que ce soit dans notre activité professionnelle, nos loisirs ou notre vie quotidienne et qui résulte entre autre de l'impact du développement technologique.

### Les médicaments

Une prise de poids fait partie des effets adresses des contraceptifs oestroprogestatifs, des traitements hormonaux substitutifs, des neuroleptiques, des antidépresseurs (surtout ancienne génération : tricycliques), des corticoïdes, de certains antiépileptiques et antalgiques, certains protocoles de chimiothérapie et hormonothérapie utilisés dans le cancer du sein ...

### Les polluants et perturbateurs endocriniens

L'Homme y est exposé à travers son environnement immédiat et son alimentation. Ces substances seraient responsables d'une dérégulation des signalisations hormonales impliquées dans l'adipogénèse, le métabolisme des lipides ou encore la balance énergétique ; ce qui contribuerait au développement de l'obésité.

Voici l'exemple de quelques molécules suspectes : organotines, bisphénol A, phtalates, certains composés bromés et perfluorés ...

### 3. Les conséquences de l'obésité

#### *a. Une menace pour la santé ...*

Selon l'OMS l'obésité est considérée aujourd'hui comme « un contributeur majeur au poids global des maladies » [4]. Bien que souvent réduite à son aspect esthétique par l'opinion publique, l'obésité est cependant une maladie grave de par les comorbidités qui lui sont associées.

L'excès de poids augmente le risque de développer les pathologies suivantes :

- Arthrose des articulations porteuses (dernières vertèbres, hanches, genoux, pieds)
- Hypertension artérielle
- Hypercholestérolémie
- Diabète de type 2 par résistance à l'insuline
- Coronaropathie
- Accident cardiovasculaire ischémique
- Certains cancers (sein, colon, prostate, endomètre, rein, vésicule biliaire)
- Insuffisance veineuse responsable de jambes lourdes, varices, ulcères à cause d'une mauvaise qualité des tissus et d'un manque d'activité physique
- Apnée du sommeil

On peut noter également des conséquences psychologiques et sociales chez ces individus. En effet on peut voir se développer une dépression, des complexes, un rejet de son corps et de sa personne, un manque de confiance en soi ... Tout ceci est amplifié par la discrimination et la mise à l'écart de la société que subissent les obèses car dans un monde où la différence est pointée du doigt, ils ne sont pas épargnés. Ils ont également plus de mal à combler leur vie amoureuse car selon une étude présentée à la Conférence internationale sur l'obésité d'Amsterdam en 2009, « les hommes obèses à 18 ans ont quasiment 50% de chances en moins d'être mariés à l'âge de 30 ou 40ans » [5].

On observe donc une altération de la qualité de vie et une augmentation du risque de mort prématurée déjà évoquée par Hippocrate qui disait que « les personnes qui ont naturellement beaucoup d'embonpoint sont plus exposées à une mort subite que les personnes maigres » [6].

Quelques chiffres situent l'importance de ce problème sanitaire : le surpoids et l'obésité représentent le cinquième facteur de risque de décès au niveau mondial ; 2,8 millions d'adultes en meurent chaque année. Cette pathologie évitable représente 44% de la charge du diabète, 23% de celle des cardiopathies ischémiques, et 7 à 41% de celle de certains cancers. Ceci représente donc plus de décès que ceux dus à l'insuffisance pondérale [7].

### *b. ... et pour la société*

Selon un rapport de la députée Valérie Boyer d'octobre 2008 [8], le coût annuel , en France, de la prise en charge de l'obésité par l'assurance maladie est de 4 milliards d'euros et de 10 milliards d'euros si on y ajoute le surpoids ce qui représente respectivement un peu plus de 3% et près de 7% de l'Objectif National de Dépense de l'Assurance Maladie (ONDAM) pour 2008.

Elle montre également une corrélation entre l'augmentation de la prévalence de l'obésité et celle du nombre de personnes bénéficiant d'un régime Affection de Longue Durée (ALD) sachant que ce régime représente 60% des dépenses de l'Assurance Maladie. Il faut également tenir compte du coût des infrastructures spécialisées qui ont dû être aménagées et qui ont été financées majoritairement par l'Etat.

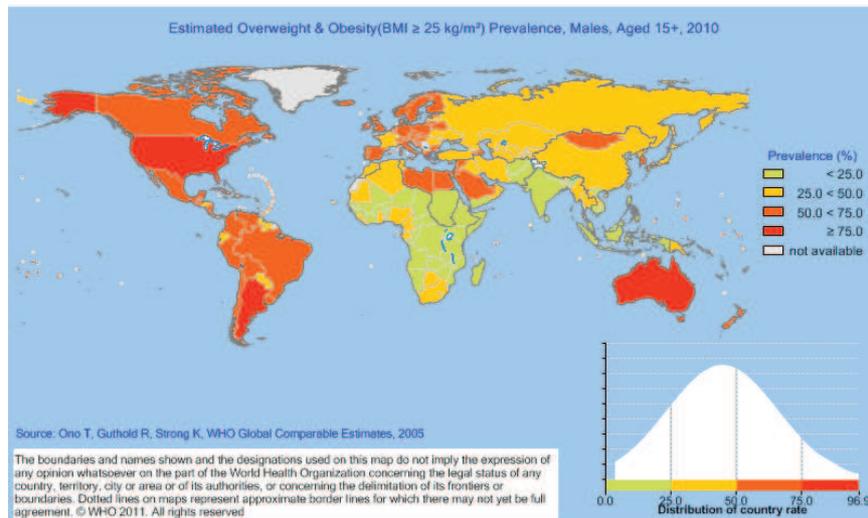
Tout ceci représente les coûts directs de l'obésité mais il y a aussi les coûts indirects résultant par exemple de la plus faible productivité au travail. En effet selon un rapport de l'Organisation internationale du travail, « les études ont montré que le risque d'absentéisme est deux fois plus élevé chez les travailleurs obèses que chez les travailleurs sains » [9].

## 4. La prévalence du surpoids et de l'obésité

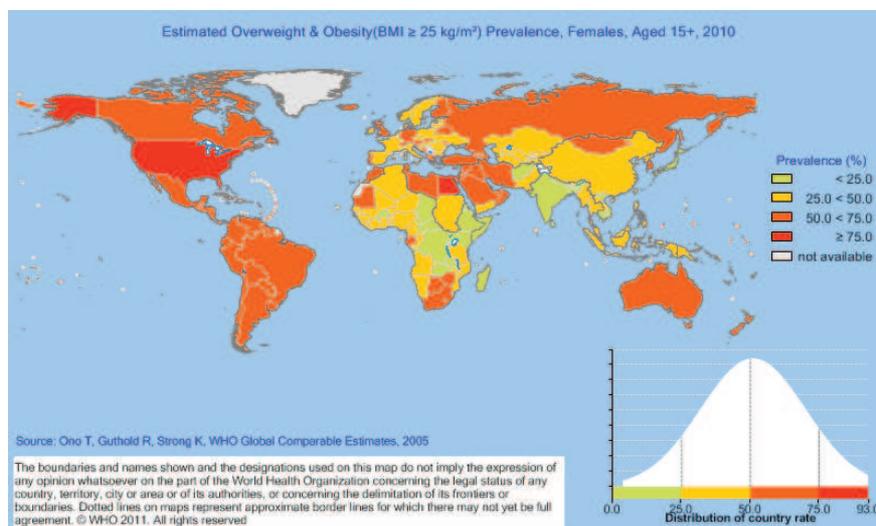
### a. A l'échelle mondiale

D'après des estimations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) qui datent de 2005, il y aurait 1,6 milliards d'adultes ( $\geq 15$  ans) qui seraient en surpoids, 400 millions d'obèses et 20 millions d'enfants de moins de 5 ans en surpoids. Les prévisions pour 2015 laissent présager 2,3 milliards d'adultes en surpoids et 700 millions obèses [10].

Les cartes ci-dessous indiquent la répartition mondiale des individus en surpoids et obèses, respectivement chez les hommes et chez les femmes, établie à partir des dernières données disponibles pour chaque pays [11].



### Répartition mondiale des hommes de 15 ans et plus en surpoids (IMC > 25)



### Répartition mondiale des femmes de 15 ans et plus en surpoids (IMC > 25)

### *b. A l'échelle européenne*

L'IASO (International Association for the Study of Obesity) a publié en juillet 2008 un rapport sur la prévalence du surpoids et de l'obésité dans l'Europe des 27, en tenant compte des dernières données disponibles pour chaque pays [12]. On estime qu'il y a 35,9% d'adultes en surpoids et 17,2% qui sont obèses. Ce problème de santé publique touche donc plus de 53% de la population européenne.

Pour ce qui concerne le surpoids les hommes sont plus touchés que les femmes avec respectivement plus de 82 millions contre 61 millions. Cette tendance s'inverse pour l'obésité puisqu'elle touche 37 millions de femmes contre seulement 31 millions d'hommes. Au total, en Europe, plus de 113 millions d'hommes et plus de 98 millions de femmes sont concernés par ce problème.

Les classes d'âge les plus touchées diffèrent en fonction du sexe. En effet chez les femmes ce sont plutôt les 45-59 ans ainsi que les 70-79 ans alors que chez les hommes ce sont plutôt les 30-59 ans.

### *c. A l'échelle française*

En 2009 a été réalisée la 5<sup>ème</sup> édition de l'enquête ObEpi qui est une enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité [13]. Elle est réalisée par le laboratoire Roche tous les 3 ans depuis 1997. Des données anthropométriques sont collectées sur un échantillon de foyers représentatifs de la population française.

#### Les objectifs sont les suivants :

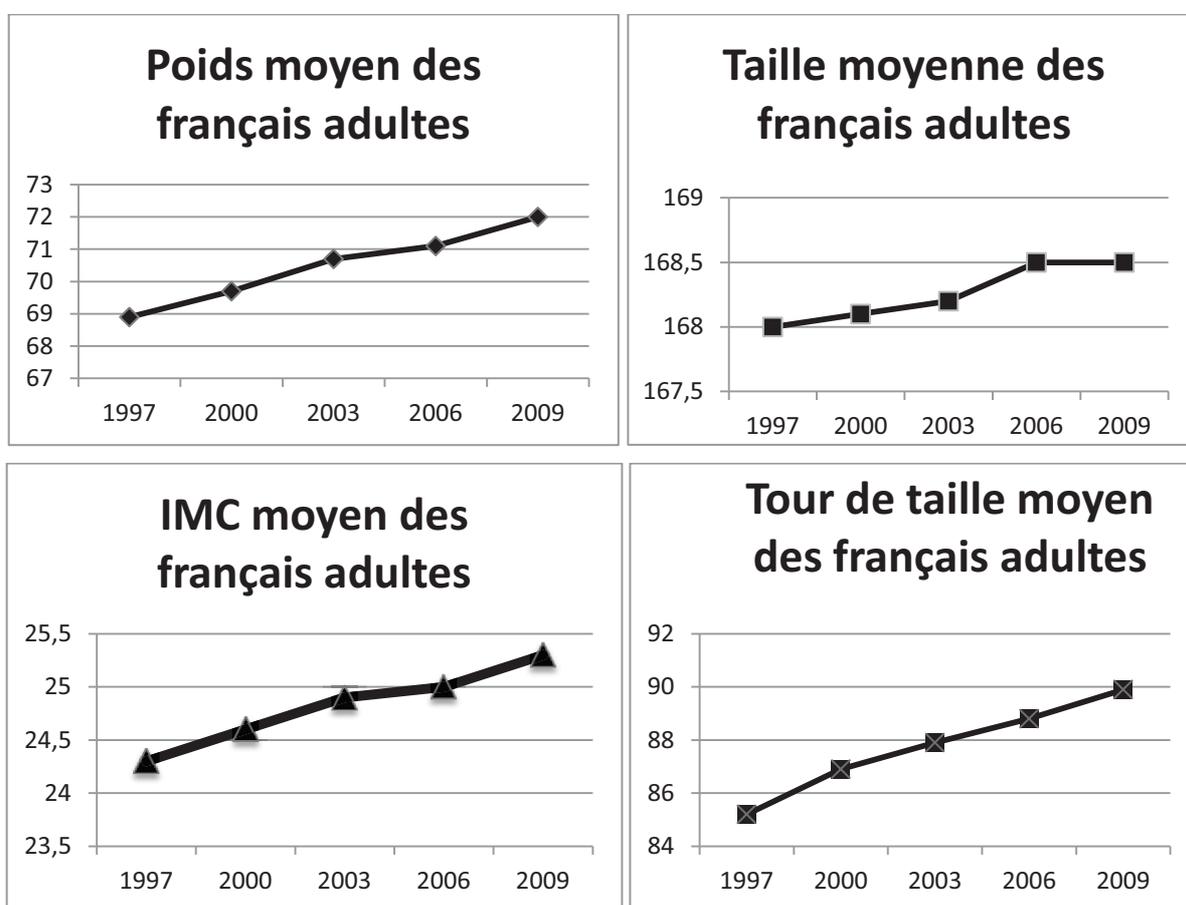
- Evaluer la prévalence du surpoids et de l'obésité chez les adultes français de 18 ans et plus en 2009
- Estimer l'évolution de cette prévalence depuis 1997
- Evaluer la prévalence des facteurs de risque cardiovasculaires et métaboliques associés, en fonction de l'IMC, et leur évolution depuis 12 ans
- Evaluer la situation spécifique des personnes âgées de plus de 65 ans en termes de prévalence de l'obésité et des facteurs de risque

- Sensibiliser les pouvoirs publics et les cliniciens à ce problème majeur de santé publique

Cette enquête s'est déroulée du 29 janvier 2009 au 12 mars 2009 et a répertorié 25286 participants de plus de 18 ans dont 47,8% de femmes et 52,2% d'hommes.

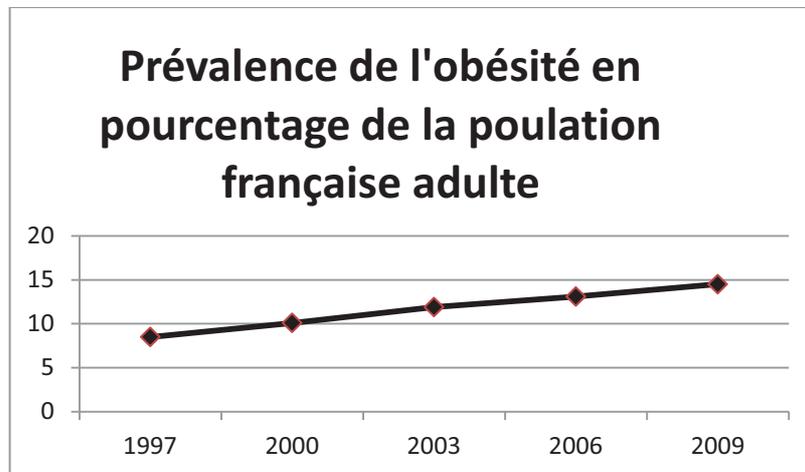
Les résultats sont les suivants :

Evolution sur 12 ans des paramètres anthropométriques suivants : poids, taille, IMC et tour de taille :



En 2009, 31,9% des français adultes sont en surpoids et 14,5% sont obèses.

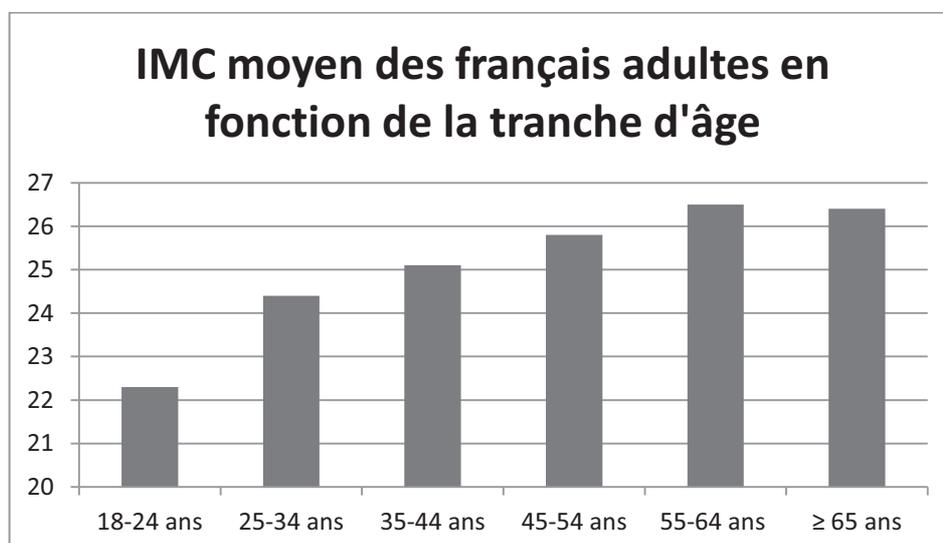
L'évolution de la prévalence de l'obésité depuis 1997 est représentée par le graphique suivant :



Ceci équivaut à une augmentation moyenne de 5,9% par an de cette prévalence depuis 12 ans.

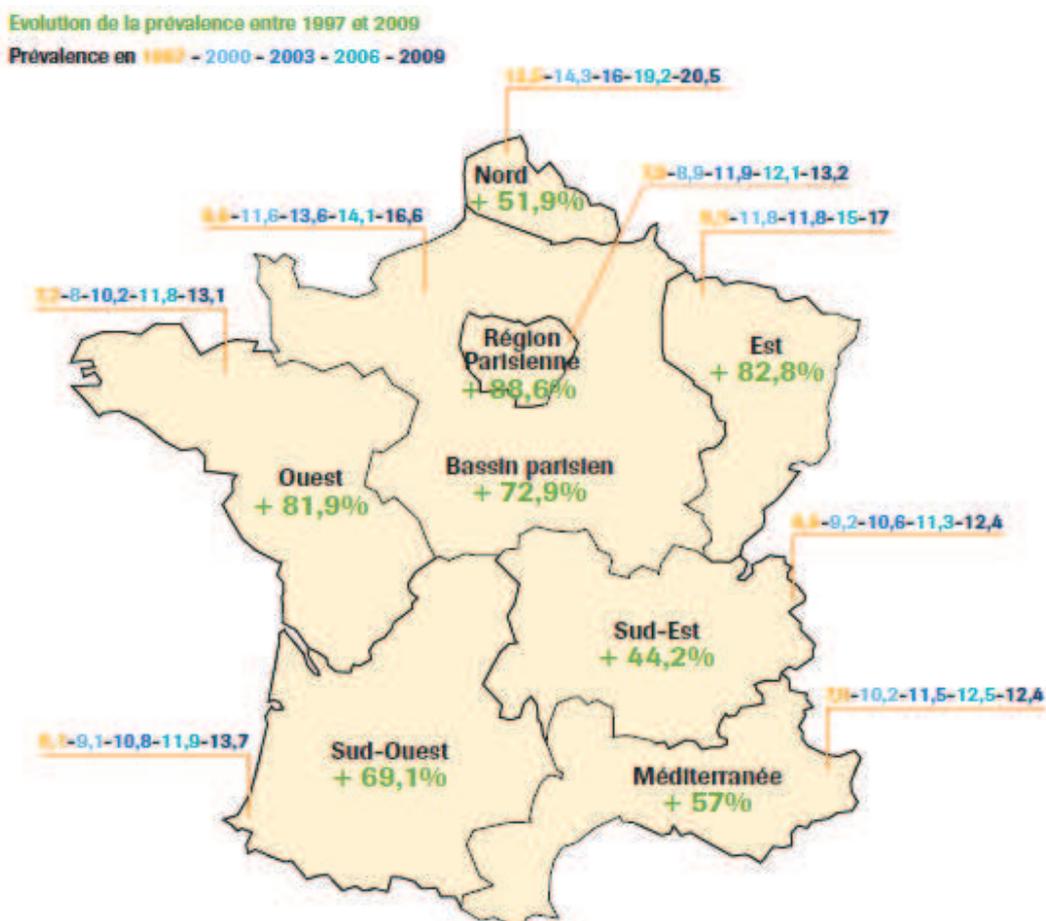
L'augmentation affecte majoritairement la tranche d'âge des 25-34 ans. En ce qui concerne le sexe ratio il est le même qu'au niveau européen c'est-à-dire que les hommes sont plus touchés par le surpoids (38,5% contre 26% de femmes) alors que les femmes sont davantage touchées par l'obésité (15,1% contre 13,9% d'hommes).

L'IMC moyen augmente avec l'âge dans la population adulte française comme le montre l'histogramme ci-dessous.



La prévalence de l'obésité augmente dans toutes les catégories socioprofessionnelles mais à des vitesses inégales. Elle reste inversement proportionnelle au niveau d'instruction et aux revenus du foyer. De même elle augmente dans toutes les agglomérations de toutes tailles en restant inversement proportionnelle à la taille de celles-ci.

Il existe des disparités au niveau des régions françaises. Voici une carte représentant la prévalence de l'obésité suivant les groupes de régions et son évolution sur 12 ans.



La région la plus touchée est le Nord-Pas-de-Calais suivie par l'Alsace, la Picardie, le Centre, la Lorraine, la Champagne-Ardenne, et la Basse Normandie alors que les régions les moins touchées sont les régions Provence-Alpes-Côte-D'azur, Rhône-Alpes, et Bretagne.

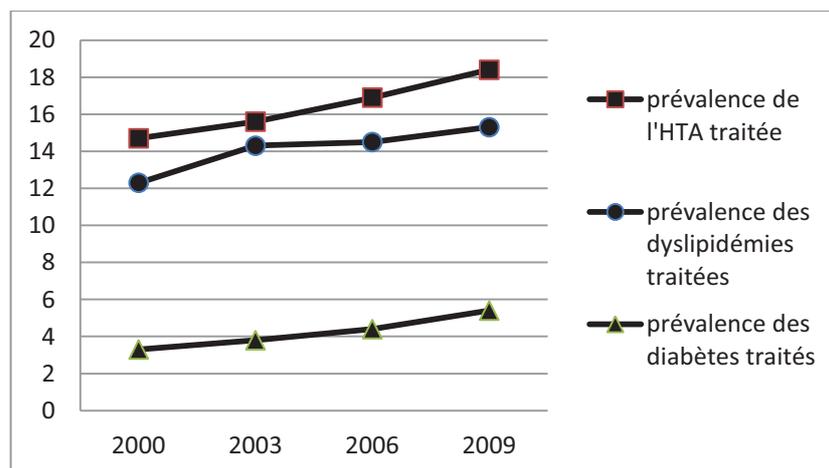
## Facteurs de risque cardiovasculaires et métaboliques associés

La prévalence de l'hypertension artérielle (HTA) traitée est de 18,4% en 2009. Le surpoids multiplie par 2,5 le risque de développer une hypertension artérielle et l'obésité multiplie par 4 ce risque. Le sexe n'a pas d'influence dans cette prévalence.

En 2009, 15,3% de la population adulte française est traitée pour une dyslipidémie. Cette prévalence est 2 voire 3 fois plus élevée respectivement si on présente un surpoids ou une obésité par rapport à une personne sans surpoids. Les hommes sont plus concernés par ce facteur de risque que les femmes.

Le diabète de type 2 est un autre facteur de risque associé à une surcharge pondérale. En 2009, 5,4% de la population adulte française est traitée pour celui-ci (régime seul compris) dont 0,6% pour un diabète de type 1 et 4,8% pour un diabète de type 2. On observe également une prédominance masculine parmi ces patients traités.

L'évolution de la prévalence de ces 3 facteurs de risque depuis 2000 est représentée sur le graphique suivant :



La prévalence de l'association de traitements pour 3 facteurs de risque cardiovasculaires est 5 fois plus élevée en cas de surpoids et 12 fois plus élevée en cas d'obésité.

En ce qui concerne le nombre de fumeurs, la baisse observée depuis 2000 se ralentit puisque on en dénombre en 2009 pratiquement autant qu'en 2006.

Tout ceci démontre la pertinence des préoccupations de santé publique et médico-économiques de l'OMS.

### Les sujets âgés de 65 ans et plus : une population à risque ?

Comme déjà vu auparavant l'IMC moyen est plus élevé dans cette classe d'âge, il est de 26,4. En effet le poids moyen est le même que pour l'ensemble de la population mais la taille moyenne est inférieure.

La proportion de personnes obèses y est plus importante puisqu'elle est de 17,9% (contre 14,5% de moyenne pour l'ensemble de la population adulte). Il n'y a pas de différence notable entre les sexes.

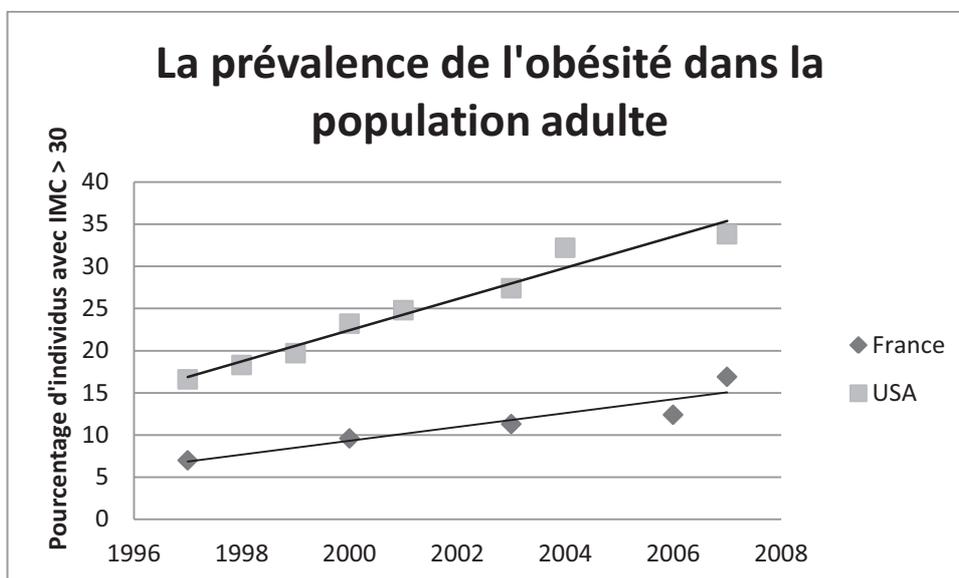
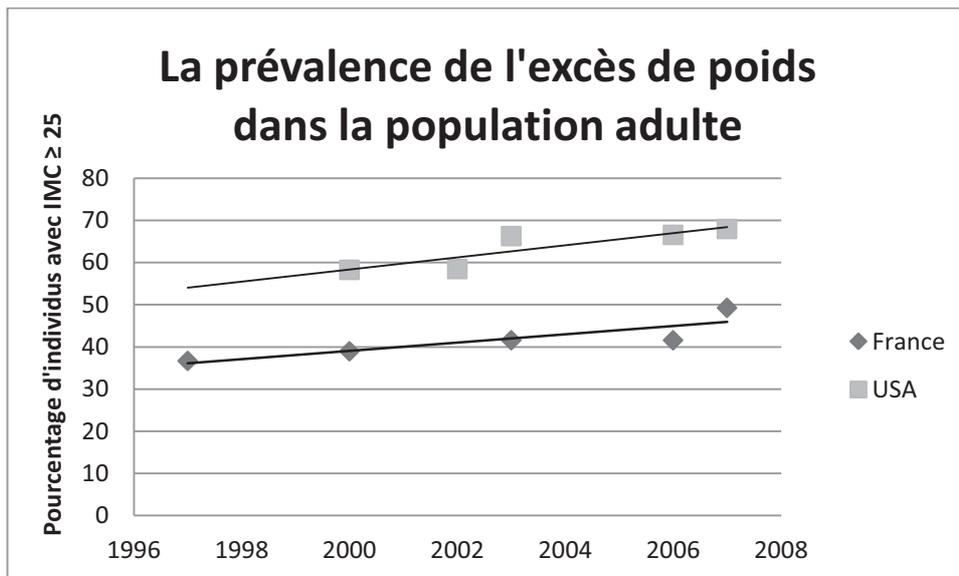
En ce qui concerne les facteurs de risques associés, leur prévalence est beaucoup plus élevée chez ces sujets puisque 46,5% sont traités pour une HTA et 36,6% sont traités pour une dyslipidémie.

### Conclusion

En documentant ces tendances évolutives, les enquêtes ObEpi successives sont une incitation forte à une politique de prévention du surpoids et de l'obésité. Celle-ci solliciterait non seulement l'individu mais plus globalement la société tant il est vrai que l'obésité est largement dépendante des évolutions des modes de vie et de consommation.

#### *d. La France versus les USA ou « la référence en matière d'obésité »*

Voici deux graphiques permettant de situer la France par rapport aux Etats-Unis en ce qui concerne la prévalence de l'excès de poids (IMC  $\geq$  25) et de l'obésité [14].



On observe donc une évolution comparable de l'obésité déclarée mais beaucoup plus précoce aux Etats-Unis par rapport à la France puisque la prévalence française de 2003 est la même que la prévalence américaine de 1991 [15]. La France a donc plus de 10 ans de décalage sur les Etats-Unis.

Aux USA, la prise de conscience du problème posé par l'obésité a débuté suite à la publication du pamphlet « Fast Food Nation » en 1999 par Eric Schlossberg qui donnait de l'Amérique l'image d'une nation devenue obèse et qui accusait l'industrie agroalimentaire de prendre délibérément les enfants pour cible de leur campagne publicitaire [16]. En décembre 2001, le ministre de la santé américain publie un appel à l'action en mettant en avant le nombre de décès et les coûts

engendrés par l'obésité [17]. Depuis, l'obésité est officiellement reconnue comme un problème de santé publique majeure dans ce pays.

Les Etats-Unis sont donc le point de départ de cette épidémie d'obésité qui n'a cessé de prendre de l'ampleur, dépassant les frontières ... Le qualificatif d'épidémie est apparu suite à un rapport de l'OMS et de la FAO (Food and Agriculture Organization of the United Nations) d'avril 2003 [18].

En 2000, l'obésité est la deuxième cause de décès évitable aux USA derrière le tabac avec 16,6% des décès soit 400000 personnes contre 18,1% soit 435000 pour le tabac [19].

Les coûts induits sont proportionnels à l'ampleur du phénomène avec 78,5 milliards de dollars dépensés en 1998 et pas moins de 147 milliards de dollars en 2008 [20]. Selon une étude de 2007 du Congressional Budget Office le surcoût des dépenses de santé pour les personnes obèses s'élève à 38%.

## **5. L'Etat, un acteur engagé**

### *a. Définition de son rôle dans le Code de la Santé Publique*

Dans la lutte contre le surpoids et l'obésité, l'Etat se présente dorénavant comme un acteur primordial comme on peut le voir à travers les articles suivants du Code de la Santé Publique (CSP) créés par la loi n°2010-874 du 27 juillet 2010, article 1 (V) :

« La prévention de l'obésité et du surpoids est une priorité de la politique de santé publique. » (article L 3232-1)

« L'Etat organise et coordonne la prévention, le traitement et la lutte contre l'obésité et le surpoids. » (article L 3232-2)

« Les campagnes d'information menées dans le cadre de la prévention de l'obésité et du surpoids sont validées par l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé. » (article L 3232-3)

« Ces campagnes doivent également porter sur l'acceptation des personnes obèses ou en surpoids et la lutte contre les discriminations qui leur sont faites. » (article L 3232-4) [21]

### *b. Le Programme National Nutrition Santé*

Les précédents articles viennent compléter une démarche déjà existante et décrite par l'article L3231-1 du CSP également modifié par la loi du 27 juillet 2010 [21] :

« Un programme national relatif à la nutrition et à la santé est élaboré tous les cinq ans par le Gouvernement.

Ce programme définit les objectifs de la politique nutritionnelle du Gouvernement et prévoit les actions à mettre en œuvre afin de favoriser :

- l'éducation, l'information et l'orientation de la population, notamment par le biais de recommandations en matière nutritionnelle, y compris portant sur l'activité physique
  - la création d'un environnement favorable au respect des recommandations nutritionnelles
  - la prévention, le dépistage et la prise en charge des troubles nutritionnels dans le système de santé
  - la mise en place d'un système de surveillance de l'état nutritionnel de la population et de ses déterminants
  - le développement de la formation et de la recherche en nutrition humaine.
- [...] »

Le Programme National Nutrition Santé (PNNS) est coordonné par le ministère de la Santé en lien avec les autres ministères concernés. La France est un des premiers pays à s'être dotée d'un tel programme dès 2001. Son objectif principal est d'améliorer l'état de santé en agissant sur la nutrition.

Un premier PNNS a été établi pour la période 2001-2005 [22]. Il a eu pour but d'apporter les repères nutritionnels en promulguant les mesures suivantes :

- Augmentation de la consommation de fruits et légumes
- Augmentation de la consommation de calcium
- Diminution des apports lipidiques totaux
- Augmentation de la consommation de glucides surtout sous forme de fibres
- Diminution de l'apport d'alcool
- Diminution de 5% de la cholestérolémie moyenne de l'adulte
- Diminution de 100 mm de Hg de la pression systolique chez l'adulte
- Diminution de 20% de la prévalence du surpoids et de l'obésité chez l'adulte et interruption de l'augmentation alarmante de l'obésité chez l'enfant
- Augmentation de l'activité physique

Ce premier PNNS plus que voué à la prise en charge de l'obésité l'était plutôt à celle des carences en fer et en vitamines et de la dénutrition ...

Un deuxième PNNS a été établi pour la période 2006-2010 avec comme nouvel axe majeur un plan d'action pour la prise en charge de l'obésité qui est devenue un enjeu de société, souvent responsable d'exclusion et de discrimination. En effet cette pathologie prend de l'ampleur depuis les années 1990 avec plus de 10 ans de décalage sur les Etats-Unis mais surtout elle affecte de plus en plus les enfants. De plus les pathologies associées à une mauvaise nutrition comme les maladies cardiovasculaires ou le diabète de type 2, auxquelles le surpoids prédispose, pèsent très lourd dans les dépenses de l'Assurance Maladie.

L'obésité étant multifactorielle, sa prise en charge doit être multidisciplinaire, associant les professionnels de santé et des acteurs non médicaux comme ceux travaillant dans les écoles, les collectivités ... Ceci passe, par exemple, par l'intégration dans la formation initiale des professionnels de santé (dont les pharmaciens) de notions pratiques de dépistage et de prise en charge de l'obésité. De même la lutte contre l'obésité devient un des sujets prioritaires de la formation médicale continue.

Un des buts est de renforcer le repérage précoce en organisant un dépistage systématique lors des visites médicales scolaires à l'aide des courbes poids/taille [23].

Pour la période 2011-2015 un troisième PNNS a été mis en place mais aussi deux autres plans nationaux plus spécifiques : le plan obésité pour 2010-2013 et le programme national pour l'alimentation instauré en septembre 2010. Ce nouveau PNNS a pour but de poursuivre les actions déjà mises en place, mais il met surtout l'accent sur les inégalités sociales de santé qui se sont creusées dans le domaine de la nutrition. Les causes de ces inégalités sont multiples : revenus, situation familiale, situation d'emploi, niveau d'éducation, origine culturelle, isolement des personnes âgées ... La base des actions proposées est donc de permettre l'accessibilité, la promotion et la facilitation du choix des aliments favorables pour la santé ainsi que l'information sur les aliments dont la consommation est à limiter dans un objectif de santé [24].

### *c. Le plan obésité 2010-2013*

Cette nouveauté témoigne d'un engagement national pour faire face à l'augmentation de la prévalence du surpoids et de l'obésité (comme on l'a vu précédemment), aux inégalités sociales de santé qu'elle engendre et à ses conséquences sur la santé et la qualité de vie.

Il se décompose en quatre axes principaux [25].

- Améliorer l'offre de soins et promouvoir le dépistage chez l'enfant et l'adulte

Cela confère un rôle primordial aux médecins généralistes et aux pédiatres, car ils représentent le premier recours. On évoque également le développement de l'éducation thérapeutique, notion prônée par la loi HPST, dans le champ du surpoids et de l'obésité, ce qui permet d'intégrer les dimensions psychologiques, diététiques et d'activité physique. Pour finir on envisage d'assurer le transport sanitaire des patients obèses dans de meilleures conditions, et d'améliorer l'accès aux SSR (Soins de Suite et de Réadaptation) par l'acquisition de structures adéquates.

- Mobiliser les partenaires de la prévention, agir sur l'environnement et promouvoir l'activité physique

Ce volet est très étroitement lié à d'autres plans nationaux.

En effet, en lien avec le Programme National pour l'Alimentation (PNA), il veut faciliter l'accès de tous à une alimentation de qualité, améliorer l'offre alimentaire et la connaissance ainsi que l'information sur l'alimentation.

Il s'agit d'autre part, comme évoqué dans le PNNS, de développer l'activité physique et sportive, de limiter la sédentarité, de diminuer les inégalités sociales de santé en matière de nutrition par des actions de prévention et d'organiser le dépistage et la prise en charge des patients. Le PNNS se pose donc comme une référence pour les actions en nutrition.

Un dernier lien est fait avec le Programme d'Education Santé (PES) pour évoquer l'accompagnement des enfants dans les écoles.

Quelques projets, sans rapport avec les précédents plans nationaux, viennent s'ajouter dans ce volet du plan obésité. On évoque notamment le renforcement de l'information sur la notion de sédentarité avec la mise en avant du temps passé devant un écran. De plus, il est prévu de faire un bilan sur le développement de la charte visant à promouvoir une alimentation et une activité physique favorables à la santé dans les programmes et les publicités diffusées à la télévision. Un dernier point mentionne une sensibilisation à la relation entre le sommeil et la prise de poids, ainsi qu'une évaluation du sommeil et de l'état respiratoire chez les sujets obèses.

- Prendre en compte la situation de vulnérabilité, lutter contre les discriminations et la stigmatisation des obèses dans la société, protéger le consommateur vis-à-vis d'une communication trompeuse.
- Investir dans la recherche

Il s'agit par exemple de définir les études épidémiologiques à poursuivre ou à promouvoir, de favoriser les échanges internationaux en matière de politique de santé sur l'obésité ...



## **II. ALLI ou l'arrivée d'une nouvelle spécialité dans un arsenal thérapeutique où l'heure est plutôt au retrait de médicaments**

### **1. Les règles hygiéno-diététiques : le traitement de 1<sup>ère</sup> intention**

#### *a. L'alimentation*

L'obésité se définissant simplement comme un déséquilibre entre les apports et les dépenses énergétiques, la première mesure à mettre en œuvre pour le réduire sera de limiter les apports trop importants, surtout ceux provenant des aliments gras et sucrés, et d'augmenter les dépenses.

Ces mesures diététiques constituent le traitement de première intention du surpoids ; elles devront nécessairement accompagner les traitements médicamenteux puisque sans changement des habitudes alimentaires et du niveau d'activité physique la perte de poids ne peut pas être durable. En effet il n'existe pas de traitement miracle où il suffirait d'avaler quelques gélules pour perdre du poids et surtout ne pas en reprendre à l'arrêt ...

Le principe est d'instaurer au long cours une alimentation réduite en calories afin que l'organisme soit amené à puiser dans ses réserves pour ses dépenses énergétiques, un régime pauvre en graisses saturées et insaturées. Il faut cependant faire attention à ne pas tomber dans une situation extrême puisque le nombre de calories par jour ne doit pas descendre en dessous de 1200 kcal et les lipides ne doivent pas être complètement supprimés car ils sont nécessaires à l'organisme pour assurer la résorption des vitamines liposolubles (A, D, E, K).

Le nombre de calories ingérées par jour est déterminé en fonction du sexe, du poids et du niveau d'activité physique. L'objectif concernant la quantité de lipides par repas et par collation est corrélé au nombre de calories par jour préalablement déterminé.

Objectif du nombre de calories par jour

Activité de faible intensité	< 68,1 kg	1200 kcal
	De 68,1 kg à 74,7 kg	1400 kcal
	De 74,8 kg à 83,9 kg	1600 kcal
	≥ 84 kg	1800 kcal
Activité à intensité modérée	< 61,2 kg	1400 kcal
	De 61,3 kg à 65,7 kg	1600 kcal
	≥ 65,8 kg	1800 kcal

Tableau indiquant l'objectif de calories par jour pour les femmes en fonction de leur activité physique [1]

Activité de faible intensité	< 65,7 kg	1400 kcal
	De 65,8 kg à 70,2 kg	1600 kcal
	≥ 70,3 kg	1800 kcal
Activité à intensité modérée	≥ 59 kg	1800 kcal

Tableau représentant l'objectif de calories par jour pour les hommes en fonction de leur activité physique [1]

*Activité de faible intensité : le patient pratique peu voire aucune des activités suivantes de façon quotidienne : marche, montée d'escaliers, jardinage ou autre activité physique*

*Activité à intensité modérée : le patient pratique une activité physique quotidienne telle qu'une marche de 3km, 30 à 45 minutes de jardinage ou un jogging de 2 kilomètres pendant 15 minutes. Dans ce cas il brûle environ 150 calories par jour en pratiquant une activité physique.*

## Objectif de lipides [2]

Objectif de calories par jour	Objectif de lipides maximal par repas	Objectif de lipides maximal par collation (une par jour)
1200 kcal	12g	3g
1400 kcal	15g	3g
1600 kcal	17g	3g
1800 kcal	19g	3g

Pour arriver à respecter son objectif de calories par jour le patient va devoir comptabiliser les calories contenues dans tout ce qu'il mange et pour cela apprendre à décrypter les étiquettes des produits alimentaires. Il existe deux grands types d'étiquettes :

- Les étiquettes simplifiées

Sur ces étiquettes les informations relatives à la composition nutritionnelle sont données pour un poids donné c'est-à-dire par exemple pour 100g. La difficulté vient du fait qu'il faut arriver à estimer la masse en grammes de la portion qu'on va manger pour pouvoir comptabiliser ses calories à l'aide d'une règle de proportionnalité. Voici un exemple pour une barre de céréales aux abricots et aux raisins [3]

Informations nutritionnelles	Pour 100g
Valeur énergétique (kcal/kJ)	375 kcal / 1584 kJ
Protéines (g)	4,7g
Glucides (g)	71,1g
Lipides (g)	8g

- Les étiquettes détaillées

Celles-ci font état, en plus des données pour 100g par exemple, des mêmes informations concernant une portion moyenne ce qui simplifie la tâche du patient. En

effet il n'a plus besoin d'estimer le poids de sa portion et de recalculer ses calories elles peuvent directement être lues sur l'étiquette. Reprenons la même barre de céréales avec une étiquette détaillée [4]

Informations nutritionnelles	Pour 100g	Pour 1 portion (1 barre)
Valeur énergétique (kcal)	375 kcal	131 kcal
Valeur énergétique (kJ)	1584 kJ	554 kJ
Protéines (g)	4,7g	1,7g
Glucides (g)	71,1g	24,9g
Dont sucres (g)	40g	14g
Lipides (g)	8g	2,8g
Dont acide gras saturés (g)	5,5g	1,9g
Fibres alimentaires	3,3g	1,2g
Sodium (g)	0,07g	0,02g

Pour aider le patient, il existe également des tableaux indiquant pour les denrées les plus courantes le nombre de calories pour 100g et par portion (cf Annexe 1).

La valeur énergétique d'un aliment est la quantité d'énergie pouvant en être retirée via la digestion. Elle s'exprime traditionnellement en kilocalories ou en kilojoules. Il faut cependant faire attention avec le terme de kilocalories qui parfois est remplacé par « calories » par abus de langage alors qu'on a normalement la relation suivante : 1 kcal = 1000 calories = 1 Cal (« Grande calorie »)

#### Ce qu'il faut éviter ... :

De façon générale il convient d'éviter les produits riches en graisses ou en sucre tels que :

- Fromages à pâte dure (comté, parmesan ...) ou crémeux (st félicien ...)
- Saucisses, salami et autres viandes industrielles
- Aliments frits (poissons panés, cordons bleus, nuggets, beignets, frites)

- Huile, beurre, crème
- Mayonnaise, sauces pour salades, sauces à base de crème
- Crèmes glacées et desserts à base de crème
- Chocolat, gâteaux, pâtisseries
- Biscuits salés
- Noisettes, pop corn, noix
- Plats préparés salés (sauf si allégés en matière grasse)
- Sodas, jus de fruits avec sures ajoutés
- En-cas, plats à emporter (teneur invérifiable)

#### Quelques astuces de cuisine :

- Préférer la cuisson au four ou au grill plutôt que la friture
- Cuire les légumes à l'eau ou à la vapeur
- Enlever le gras de la viande et la peau des volailles avant cuisson
- Cuisiner avec moins de matières grasses et préférer les huiles végétales (tournesol, olive) au beurre et à la margarine
- Utiliser des herbes fraîches ou séchées pour relever les plats plutôt que du sel, et du jus de citron pour les poissons et volailles

#### Les féculents (pain, pommes de terre, céréales, légumes secs ...)

Ils doivent être la source de calories la plus importante c'est pourquoi il en faut au minimum une portion par repas. Les céréales complètes ainsi que les légumes secs apportent des fibres en plus ce qui leur confère un pouvoir rassasiant. Certains ont un indice glycémique bas ce qui fait qu'on se sent rassasié plus longtemps et qu'on a également une régulation de la glycémie.

#### Les fruits et légumes

Il faut en consommer au moins cinq par jour en faisant attention de ne pas y intégrer les pommes de terre qui sont des féculents. Ils contiennent des fibres, des vitamines et des minéraux ; ils ont l'avantage sous un grand volume d'apporter peu de calories, ce qui diminue la sensation de faim et de restriction due au régime.

## Les produits laitiers

Il est conseillé d'en consommer trois par jour, en privilégiant ceux qui sont allégés en matière grasses (lait demi-écrémé, yaourts et fromages allégés ...). La consommation de produits dépourvus de matière grasse n'est cependant pas recommandée puisque dans la matière grasse des produits laitiers il y a des lipides qui entrent dans la composition des membranes cellulaires et d'autres qui interviennent dans de nombreux processus physiologiques.

## Les protéines (viande, poissons, œufs)

Ils sont à consommer une à deux fois par jour tout en sachant qu'une portion correspond à 2 œufs ou 100g de viande ou 150g de poisson. L'apport ne doit pas être totalement supprimé car il faut préserver les muscles. On se doit de consommer du poisson au moins 2 fois par semaine, avec un poisson gras au moins une fois sur deux, riche en vitamine D et en oméga 3.

## Les matières grasses ajoutées

Les graisses végétales (huile d'olive, de colza) sont à privilégier par rapport aux graisses animales (beurre, crème ...)

## Le sel

Il faut en limiter la consommation en évitant de resaler les plats, en réduisant la quantité de sel dans l'eau de cuisson et en limitant les produits très salés (charcuterie, biscuits apéritifs ...)

## La boisson

L'eau se consomme à volonté, avec un minimum d'un verre à chaque repas, un entre les repas et un au coucher. Entrent en ligne de compte les thés, infusions, cafés. Il faut penser à intégrer dans ses objectifs quotidiens l'éventuel ajout de sucre ou de lait dans ces boissons et faire attention au nombre de calories qu'elles peuvent

contenir. Pour les boissons alcoolisées il convient de ne pas dépasser deux verres de vin par jour pour les femmes et trois pour les hommes.

### *b. L'activité physique*

Il est conseillé de faire trente minutes d'activité modérée par jour comme par exemple de la marche rapide pour que l'organisme puisse brûler ses réserves de graisse. Par exemple, un adulte de 60kg pratiquant une activité physique régulière d'intensité modérée dépense environ 100 calories supplémentaires par jour. Voici quelques exemples du nombre de calories brûlées par un individu de 69kg pratiquant différentes activités [6] :

- 155 calories pour 30 minutes de marche
- 230 calories pour 30 minutes de natation
- 355 calories pour 60 minutes de jardinage
- 480 calories pour 30 minutes de jogging

La pratique d'une activité physique a non seulement un effet bénéfique sur la perte de poids mais aussi sur le bien être psychologique et émotionnel de la personne. De plus, elle apporte un effet bénéfique sur la santé, diminuant le risque de développer certaines pathologies. Toutes ces raisons en font un élément incontournable dans le traitement du surpoids et de l'obésité.

Le problème est que dans l'esprit de la majorité de la population faire du sport coûte cher (salles de sport) et prend trop de temps. Il y a pourtant beaucoup de petites astuces pour « bouger plus » gratuitement et sans y consacrer tout son temps libre comme par exemple :

- Prendre les escaliers au lieu de l'ascenseur
- Marcher dans les escalators
- Se garer loin des magasins
- Descendre du bus un ou deux arrêts plus tôt et finir à pied
- Promener son chien en marchant d'un bon pas
- Jardiner
- ...

Il est cependant bénéfique de pratiquer au moins une activité sportive par semaine, en veillant à en choisir une qui procure du plaisir sinon elle risque d'être vite abandonnée. Il faut de même essayer de varier les activités.

## **2. Deux grandes cibles thérapeutiques pour lutter contre le surpoids et l'obésité : la régulation de l'appétit et la digestion des lipides**

### *a. L'hypothalamus, siège de la régulation de l'appétit*

Signalons dans un premier temps que l'hypothalamus ne se trouve pas totalement protégé par la barrière hémato-encéphalique et qu'ainsi certaines régions sont accessibles à certaines hormones.

#### L'hypothalamus se compose de différentes parties :

Le noyau arqué où on trouve des neurones sensibles au neuropeptide Y et à l'AGRP (Agouti related protein) impliqués dans les voies orexigènes ainsi que d'autres sensibles au POMC (Pro-opiomélanocortine) et au CART (Cocaine and amphetamine related peptides) impliqués dans les voies anorexigènes. Il possède également des structures capables d'intégrer des messages hormonaux véhiculés par la leptine, la ghréline et l'insuline ainsi qu'une sensibilité à des métabolites intermédiaires des acides-gras.

L'hypothalamus latéral encore appelé « centre de la faim » comporte notamment des récepteurs du neuropeptide Y et des neurones sensibles aux variations de la glycémie.

Le noyau ventro-médian encore appelé « centre de la satiété » comporte des récepteurs de la leptine.

Le noyau dorso-médian avec ses récepteurs pour deux hormones : la leptine et l'insuline.

Le noyau paraventriculaire qui joue le rôle d'un intégrateur des données provenant des neurones sensibles au NPY, à l'AGRP et au POMC.

### Régulation à court terme

Les facteurs qui font naître la sensation de faim sont, entre autres, une glycémie trop basse et une sécrétion de ghréline en relation avec la distension gastrique. Ensuite l'impression de satiété se manifeste grâce à la combinaison de plusieurs types de signaux :

- Signaux sensoriels tels l'aspect du repas, sa saveur, son odeur, sa texture ...
- Signaux digestifs : la distension gastrique suscite un signal véhiculé par le nerf vague ; à noter la sécrétion d'hormones et de peptides entériques (insuline, cholécystokinine, amyline, entérostatine, glucagon like peptide 1 ou GLP1) et la présence de certains nutriments dans l'intestin grêle, via la mise en jeu de chémorécepteurs.
- Signaux métaboliques : production d'ATP par oxydation des substrats au niveau hépatique et cérébral.

### Régulation à long terme

Elle est indispensable pour garder un poids stable malgré de fortes variations de prise alimentaire. Elle s'opère en fonction des stocks lipidiques via la leptine, la ghréline et l'insuline.

La leptine est synthétisée par les adipocytes donc son taux circulant augmente quand les réserves adipeuses augmentent. Elle stimule la voie anorexigène de la POMC qui est transformée, au sein du noyau arqué, en  $\alpha$  MSH (Alpha Melanocyte Stimulating Hormone) se fixant aux récepteurs MC4R de l'aire hypothalamique latérale. De plus, elle inhibe les voies orexigènes du neuropeptide Y et de l'AGRP. La leptine possède par ailleurs une action sur le noyau paraventriculaire dont la résultante est une stimulation de la sécrétion de TSH dans l'antéhypophyse, d'ACTH, et du système sympathique en général pour une intensification du métabolisme cellulaire.

La ghréline est sécrétée par les cellules gastriques et duodénales. Elle stimule la prise alimentaire en activant la voie du neuropeptide Y et en diminuant l'action

anorexigène de la leptine (par inhibition de la voie impliquant l' $\alpha$  MSH). Sa sécrétion diminue en cas d'obésité.

L'insuline est un signal promouvant la diminution de la prise alimentaire à long terme car ses taux circulants sont proportionnels à la masse de tissu graisseux. Elle est sécrétée en réponse à une hyperglycémie, par la vue ou la saveur sucrée des aliments et agit au niveau des noyaux arqué et ventro-médian.

#### Action des monoamines endogènes [7]

La noradrénaline stimule l'appétit par stimulation de récepteurs  $\alpha_2$  au niveau du noyau paraventriculaire, selon un mécanisme impliquant probablement le neuropeptide Y. Cependant elle inhibe également la prise alimentaire par stimulation de récepteurs  $\beta$ . La conjonction de ces deux effets contradictoires a pour résultante un effet anorexigène.

La dopamine agit au niveau de l'hypothalamus médian en stimulant majoritairement des récepteurs de type D1 ainsi que des récepteurs D2 pour stimuler la voie du CART dans le noyau arqué. Il en résulte donc une action anorexigène. Cependant, cette monoamine a aussi pour effet de stimuler l'appétit par une action, non pas au niveau de l'hypothalamus, mais plutôt au niveau du noyau accumbens ; mettant en jeu le sentiment de plaisir que procure la prise alimentaire.

La sérotonine agit par le biais de récepteurs 5HT1 et 5HT2. La stimulation des récepteurs 5HT2C a pour résultante une diminution de la prise alimentaire. A l'inverse, les agonistes des autorécepteurs 5HT1A, diminuant la libération de sérotonine, ont une action orexigène.

#### Les autres facteurs modulant l'appétit [8]

- Existence d'un rapport avec le régime de la maman pendant la grossesse
- L'âge : plus il est avancé plus on observe une perte d'appétit liée à une baisse des signaux orexigènes
- Certaines maladies par la libération de cytokines agissant sur le Système Nerveux Central

- Les goûts qui comportent des éléments innés pour les uns et acquis pour les autres
- L'humeur
- Les conditions socio-culturelles et familiales
- Le fait que la prise alimentaire est un comportement volontaire sur lequel l'individu peut exercer un contrôle cognitif (ex : restriction pour perte de poids)
- Le contenu alimentaire : plus la taille des portions augmente plus la prise alimentaire et l'apport énergétique augmentent ; densité énergétique et pouvoir satiétogènes des aliments variables (ex : fibres et protéines sont fortement satiétogènes)
- La façon de manger : manger lentement favorise satiété car il faut au moins 20 minutes après le début du repas pour que les signaux de la satiété commencent à être intégrés par l'hypothalamus.

### *b. Physiologie de la digestion des lipides*

L'alimentation usuelle apporte en moyenne 80g de lipides par jour (sous forme d'huile, de beurre, de margarine ou de graisse animale). Ces lipides sont constitués à 95% de triglycérides avec des acides gras de plus de 12 carbones et à 5% de lipides divers (phospholipides, cholestérol estérifié, triglycérides et acides gras de moins de 12 carbones).

L'organisme peut synthétiser des lipides mais certains, qui sont dits « essentiels », doivent être apportés par l'alimentation :

- Acide linoléique : acide gras oméga 6 insaturé utile au développement du cerveau
- Acide linolénique : acide gras oméga 3 bénéfique pour le système cardiovasculaire

Les triglycérides à chaîne courte (inférieure à 12 carbones) sont hydrophiles et donc directement résorbables.

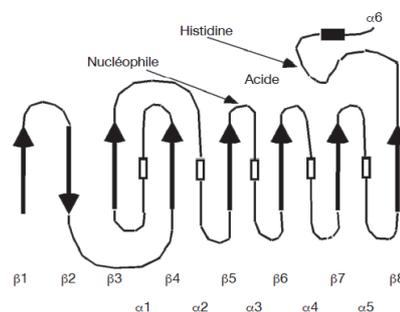
Par contre ceux à longue chaîne sont hydrophobes ; ils ne sont donc pas directement résorbables par l'intestin. Ils doivent être hydrolysés en acides gras

libres, monoglycérides, cholestérol ou lysophospholipides. Ces produits de dégradation des lipides sont obtenus après hydrolyse opérée par des lipases : la phospholipase A2 et la cholestérol estérase.

La phospholipase A2 est présente dans le suc pancréatique. Elle est sécrétée sous forme inactive et activée dans la lumière intestinale par la trypsine. Elle hydrolyse les phospholipides alimentaires en acides gras insaturés et lysophospholipides.

La cholestérol estérase est également une enzyme du suc pancréatique qui hydrolyse les esters de cholestérol alimentaires en cholestérol et acides gras libres.

Les lipases proviennent également du suc pancréatique. Ce sont des enzymes hydrosolubles capables d'hydrolyser les triglycérides en glycérol et acides gras c'est-à-dire de réaliser la lipolyse. Elles forment une sous-classe des estérases. Ce sont des glycoprotéines avec un domaine structural central typique formé par 8 brins  $\beta$  connectés par 6 hélices  $\alpha$  formant un repliement dit  $\alpha/\beta$ .



Structure des lipases, les flèches représentent les feuilletts  $\beta$  et les rectangles les hélices  $\alpha$  [9]

Autour de cette structure viennent se greffer différentes structures peptidiques responsables des propriétés catalytiques de l'enzyme et de sa spécificité de substrat :

- La Sérine, qui s'insère dans le coude nucléophile, à l'extrémité carboxy-terminale du cinquième brin  $\beta$ , est immédiatement suivie par une hélice  $\alpha$ .
- L'Histidine qui s'insère à l'extrémité carboxy-terminale du dernier brin du feuillet constituant le repliement  $\alpha/\beta$ .

- L'acide carboxylique (acide aspartique ou glutamique) qui s'insère à l'extrémité du sixième brin.

L'ensemble de ces trois éléments forme le site catalytique. Lorsque l'enzyme est inactive, ce site est recouvert par une hélice  $\alpha$  amphiphile dont le déplacement est nécessaire à l'activation de l'enzyme.

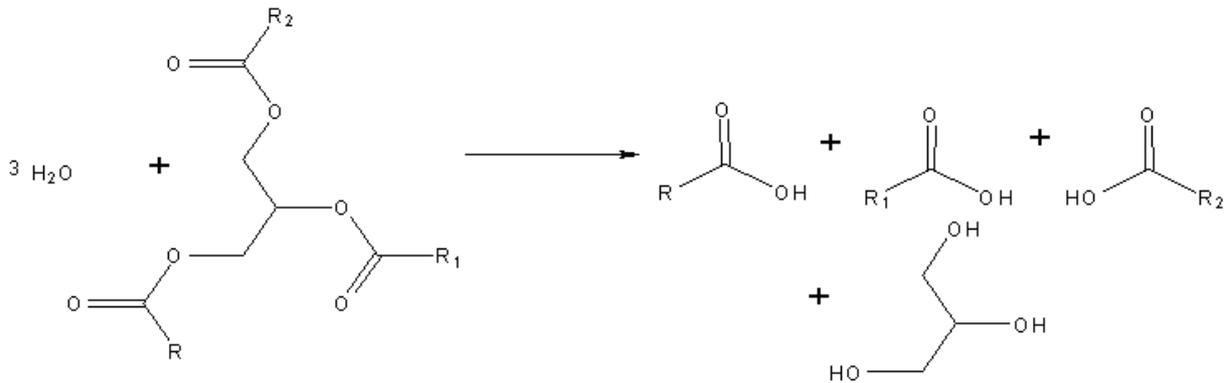
Il existe plusieurs lipases intervenant dans la digestion des lipides.

Tout d'abord la lipase linguale, sécrétée par les glandes d'Ebner à la face dorsale de la langue, hydrolyse partiellement un très faible pourcentage des triglycérides à chaîne courte au niveau de la cavité buccale.

Ensuite la lipase gastrique, sécrétée par la muqueuse gastrique, peut réaliser l'hydrolyse de près de 30% des triglycérides alimentaires, libérant majoritairement des diglycérides. Elle agit à un pH très acide (entre 2 et 6) ; elle ne nécessite pas la présence de sels biliaires (tout comme la lipase linguale) et elle n'est pas dégradée par la pepsine.

Finalement, la plus importante, la lipase pancréatique ou triacylglycérolacylhydrolase est sécrétée par le pancréas exocrine et déversée dans le duodénum. Elle agit à pH 8. Les lipides alimentaires ont été brassés dans l'estomac ; ils en sortent donc émulsionnés. Dans le duodénum, les sels biliaires, avec leurs propriétés tensio-actives, vont former une interface à la périphérie des gouttelettes de graisse. Ceci diminue la tension superficielle à l'interface et rend les gouttelettes plus petites c'est-à-dire l'émulsion plus fine. A l'interface eau/huile se fixe la colipase qui est sécrétée en proenzyme inactive dans le suc pancréatique et activée par la trypsine dans la lumière intestinale. La lipase pancréatique va venir s'ancrer à la colipase par son domaine carboxy-terminal et son site catalytique va ainsi pouvoir pénétrer dans la gouttelette lipidique pour réaliser l'hydrolyse des triglycérides.

La réaction est la suivante [10]:



(R est une chaîne alkyle saturée ou non)

Dans 50% des cas l'hydrolyse s'arrête au stade 2-monoglycérides car l'hydrolyse des acides gras en positions 1 et 3 du glycérol est beaucoup plus rapide.

Les acides gras produits sont captés par la colipase et maintenus dans les particules. On obtient ainsi des micelles mixtes avec les différents produits d'hydrolyse à savoir des acides gras, des monoglycérides, des lysophospholipides et du cholestérol, le tout entouré de sels biliaires. Ces micelles traversent passivement la bordure en brosse des entérocytes pour être résorbés alors que les sels biliaires restent dans la lumière intestinale et seront majoritairement réabsorbés par transport actif dans l'iléon.

### 3. Les traitements soumis à prescription médicale

#### a. Action centrale

En général ces traitements sont destinés aux personnes obèses ou en surpoids avec des facteurs de risque mais ils ne dispensent bien évidemment pas ni des mesures diététiques ni de l'activité physique.

## Les anorexigènes amphétaminiques

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

Tableau sur les anorexigènes amphétaminiques [11]

Par leur analogie structurale avec l'amphétamine ils ont pour propriété d'augmenter les quantités intra-synaptiques de dopamine et de noradrénaline. Ils possèdent de plus des effets complexes sur les métabolismes glucidique et lipidique. Leur effet anorexique résulte de leur effet central sur la libération de dopamine alors que leur effet sur la noradrénaline est responsable d'effets sympathomimétiques indirects périphériques et donc générateur d'effets indésirables.

Le rapport bénéfice/risques a finalement été considéré comme défavorable en raison d'un bénéfice thérapeutique insuffisant dans le traitement de l'obésité et d'un ensemble de risques importants tels qu'une hypertension artérielle pulmonaire primitive (HTAPP), des effets secondaires cardiovasculaires graves et un risque de dépendance. Ce risque de dépendance vient du fait que l'amphétamine, par son mode d'action, est un stimulant central qui peut donc être détourné à des fins de toxicomanie. On observe de plus une tolérance c'est-à-dire une diminution de l'effet pharmacologique en cas d'administrations répétées ce qui peut conduire notamment à un usage abusif. C'est pour toutes ces raisons que ces dérivés ont vu leur AMM suspendue en 1997 puis abrogée le 3 février 2006.

## Les anorexigènes sérotoninergiques

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

Tableau sur les anorexigènes sérotoninergiques [11]

Ils ont été développés dans le but d'avoir une meilleure sélectivité sur l'effet anorexigène par rapport aux amphétaminiques c'est-à-dire de le dissocier des effets stimulants du système nerveux central.

Ils exercent un effet central de réduction de l'appétit qui passe par une augmentation des quantités intra-synaptiques de sérotonine et des effets périphériques comme une augmentation de la captation du glucose par le muscle strié en présence d'insuline, ce qui favorise l'utilisation des substrats énergétiques. L'effet anorexigène obtenu est cependant trois à cinq fois moins important que celui résultant de la prise de dérivés amphétaminiques.

Le rapport bénéfice/risques a finalement été considéré comme défavorable en raison d'un risque d'HTAPP dont les premiers symptômes peuvent encore survenir plus de 5 ans après la dernière prise, et d'un risque d'atteinte des valves cardiaques. Ces deux effets adverses principaux résultent respectivement d'une stimulation des récepteurs à la sérotonine 5HT1B et 5HT2B. C'est pourquoi ces deux molécules ont vu leur AMM suspendue en 1997 et abrogée le 4 juin 2004. Cependant elles ne présentaient pas le risque de dépendance des anorexigènes amphétaminiques puisqu'elles n'avaient aucune action sur la dopamine ni sur la noradrénaline.

### Le benfluorex (MEDIATOR®)

Il appartient à cette même famille des dérivés sérotoninergiques par sa parenté structurale et du fait qu'il partage le même métabolite actif que les fenfluraminiques à savoir la nor-fenfluramine. Le benfluorex n'a cependant pas été présenté comme un anorexigène puisque sa classe ATC le plaçait dans les « autres médicaments du diabète » contrairement à l'ISOMERIDE® et au PONDERAL® classés comme « anorexigènes ».

En effet de par son AMM il était présenté comme un adjuvant au traitement des hypertriglycémies et un adjuvant au régime chez le sujet diabétique en surcharge pondérale. Ses indications découlent de ses effets périphériques sur le métabolisme lipidique et glucidique à savoir une diminution de la production hépatique de glucose et une amélioration de la sensibilité à l'insuline. Cependant il partage aussi l'action centrale anorexigène de type sérotoninergique des fenfluraminiques. Cette molécule a obtenu l'AMM en France en 1974 et y a été commercialisée de 1976 à 2009.

### Le rimonabant (ACOMPLIA®)

Cette molécule bloque les récepteurs aux cannabinoïdes CB1 au niveau du cerveau, du foie et du tissu adipeux ce qui engendre une régulation de la prise alimentaire et du stockage des graisses. Elle s'est vue attribuer une AMM en juin 2006 qui fut suspendue un peu plus de 2 ans plus tard, à savoir le 24 octobre 2008 puis abrogée en janvier 2009 à cause d'un rapport bénéfice/risque jugé défavorable.

En effet l'efficacité observée se révélait être inférieure à celle attendue au niveau de la perte de poids et de l'amélioration des paramètres glucidiques et lipidiques. De plus on note un risque avéré de troubles dépressifs (dépressions parfois sévères, tentatives de suicide, décès par suicide) sous rimonabant ainsi que de l'anxiété et de l'agressivité.

### La sibutramine (SIBUTRAL®)

Elle est inhibitrice de la recapture de noradrénaline, de sérotonine et de dopamine. C'est donc par un effet central qu'elle favorise la sensation de satiété et diminue ainsi la prise alimentaire. Elle a été mise sur le marché en juin 2001 pour voir son AMM suspendue le 21 janvier 2010 à cause d'un rapport bénéfice/risque jugé défavorable. En effet on note une augmentation du risque de complications

cardiovasculaires (Accident Vasculaire Cérébral, crise cardiaque ...) surtout chez les patients présentant des facteurs de risque traités depuis au moins 5 ans par ce médicament. De plus son efficacité comme médicament de l'obésité est jugée modeste.

*b. Action périphérique : l'orlistat 120mg (XENICAL®)*

Cette molécule limite la résorption des graisses alimentaires par l'intestin. Les graisses sont donc ainsi éliminées dans les selles. Elle est commercialisée depuis septembre 1998, sur prescription médicale, pour le traitement de l'obésité et du surpoids avec facteur de risque de l'adulte. Cette molécule sera développée à travers la spécialité ALLI présentée dans le paragraphe suivant.

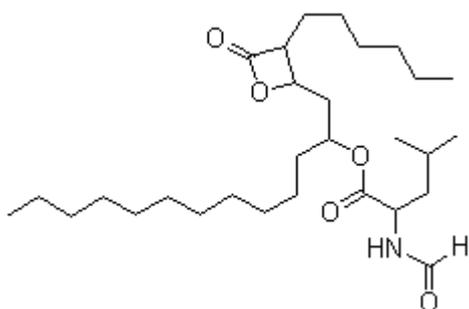
**4. Les traitements non soumis à prescription médicale :  
l'orlistat 60mg (ALLI®)**

L'orlistat 60mg (ALLI®) est commercialisé depuis mai 2009 pour le traitement du surpoids de l'adulte.

L'orlistat sous ces deux noms de spécialité est la seule molécule de l'arsenal thérapeutique contre l'obésité qui soit encore commercialisée.

*a. Structure chimique*

Cette molécule a pour formule chimique  $C_{29}H_{53}NO_5$  et sa structure chimique est la suivante [12]:



On peut également la trouver sous la dénomination de tétrahydrolipstatine. C'est un dérivé hydrogéné plus stable de la lipstatine qui est une substance naturelle produite par *Streptomyces toxytricini*.

### *b. Mécanisme d'action [13]*

L'orlistat est un inhibiteur puissant, réversible, spécifique et d'action prolongée des lipases gastro-intestinales. Il exerce son activité thérapeutique dans la lumière de l'estomac et de l'intestin grêle en formant une liaison covalente de type ester 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. Les triglycérides, ne pouvant donc pas être résorbés, sont excrétés dans les feces.

### *c. Indication, posologie et mode d'administration [13]*

Alli est indiqué en association à un régime modérément hypocalorique et pauvre en graisses, dans le traitement du surpoids (Indice de Masse Corporelle [IMC]  $\geq 28 \text{ kg/m}^2$ ) chez l'adulte.

La posologie recommandée pour Alli est de 1 gélule à 60 mg à prendre 3 fois par jour. La gélule doit être prise avec de l'eau immédiatement avant, pendant ou jusqu'à une heure après chacun des principaux repas. Si un repas est sauté ou ne contient pas de graisses, la prise d'orlistat est inutile. Ne pas prendre plus de 3 gélules à 60 mg par 24 heures.

Le traitement ne doit pas dépasser 6 mois.

Les patients n'ayant pas perdu de poids au bout de 12 semaines d'un traitement par Alli doivent consulter leur médecin ou leur pharmacien qui pourra juger de l'arrêt du traitement.

Le régime alimentaire et l'exercice physique sont des parties importantes d'un programme de perte de poids. Il est recommandé d'instaurer un régime alimentaire

et un programme d'exercices physiques avant le début du traitement par Alli et de les poursuivre après l'arrêt.

Dans le cas exceptionnel d'un repas trop riche en graisses, la prise d'Alli est déconseillée compte tenu du risque accru d'effet indésirable.

Alli ne doit pas être utilisé chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans compte tenu de l'insuffisance de données concernant son efficacité et sa tolérance.

Les données sur l'utilisation de l'orlistat chez des personnes âgées sont limitées. L'effet de l'orlistat n'a pas été étudié chez des insuffisants hépatiques et/ou rénaux. Toutefois, comme l'absorption de l'orlistat est minime, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez le sujet âgé ou chez l'insuffisant hépatique et/ou rénal.

#### *d. Effets indésirables [13]*

Les effets indésirables de l'orlistat sont essentiellement d'ordre gastro-intestinal et liés à l'effet pharmacologique du médicament, qui s'oppose à la résorption des graisses ingérées.

Les événements indésirables sont classés ci-dessous par classe de système d'organe et par fréquence. Les fréquences sont définies de la manière suivante :

- Très fréquent : fréquence  $\geq 1/10$
- Fréquent :  $1/100 \leq$  fréquence  $< 1/10$
- Peu fréquent :  $1/1000 \leq$  fréquence  $< 1/100$
- Rare :  $1/10\ 000 \leq$  fréquence  $< 1/1000$
- Très rare : fréquence  $< 1/10\ 000$
- Fréquence inconnue : ne peut être estimée sur la base des données disponibles

Les fréquences des effets indésirables enregistrés après commercialisation de l'orlistat sont inconnues, car ces effets ont été rapportés de manière spontanée sans connaissance de la taille de la population traitée.

Au sein de chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

### Affections hématologiques et du système lymphatique

*Fréquence inconnue :*

Diminution du taux de prothrombine et augmentation de l'INR

### Affections du système immunitaire

*Fréquence inconnue :*

Réactions d'hypersensibilité, y compris réaction anaphylactique, bronchospasme, angio-œdème, prurit, rash, urticaire

### Affections psychiatriques

*Fréquent :*

Anxiété (par anticipation des réactions indésirables digestives ou à la suite de celles-ci)

### Affections gastro-intestinales

*Très fréquent :*

Taches huileuses (vêtements), flatulences avec suintement, selles impérieuses, selles grasses et huileuses, émission huileuse, flatulences, selles molles

La possibilité de voir apparaître des troubles gastro-intestinaux peut augmenter si l'orlistat est pris avec un repas riche en graisses ou si le régime alimentaire du patient est hyperlipidique.

*Fréquent :*

Douleurs abdominales, incontinence fécale, selles liquides, selles fréquentes

*Fréquence inconnue :*

Diverticulite, hémorragie rectale modérée (consulter un médecin dans ce cas)

Les effets indésirables gastro-intestinaux identifiés lors d'essais cliniques d'une durée de 18 mois à 2 ans avec l'orlistat 60 mg ont été généralement modérés

et transitoires. Ils sont généralement survenus au début du traitement (au cours des trois premiers mois) et la majorité des patients n'en a présenté qu'un seul épisode. Le suivi d'un régime alimentaire pauvre en graisses diminue la probabilité de survenue des effets indésirables gastro-intestinaux

#### Affections du rein et des voies urinaires

*Fréquence inconnue :*

Néphropathie à l'oxalate, hyperoxalurie.

En cas de maladie rénale, le patient doit consulter son médecin avant de débiter un traitement par Alli.

#### Affections hépatobiliaires

*Fréquence inconnue :*

Hépatite, cholélithiase, augmentation des transaminases et des phosphatases alcalines

#### Affections de la peau et du tissu sous cutané

*Fréquence inconnue :*

Éruption bulleuse

### *e. Interactions [13]*

#### Avec la ciclosporine

Une diminution des taux plasmatiques de ciclosporine a été observée dans une étude d'interaction médicamenteuse et également rapportée dans plusieurs cas lorsque l'orlistat est administré en association à la ciclosporine. Cela pourrait conduire à une diminution de l'efficacité immunosuppressive.

#### Avec les anticoagulants oraux

Lorsque la warfarine ou d'autres anticoagulants oraux sont associés à l'orlistat, la valeur de l'INR (international normalised ratio) pourrait être affectée. En effet la

vitamine K est liposoluble donc sa résorption se trouve diminuée en cas de prise concomitante d'orlistat et l'INR d'un patient sous anticoagulant oral s'en trouve augmenté.

#### Avec les contraceptifs oraux

Une étude spécifique d'interaction médicamenteuse a démontré l'absence d'interaction entre les contraceptifs oraux et l'orlistat. L'orlistat peut toutefois réduire indirectement la biodisponibilité d'un contraceptif oral, ce qui pourrait aboutir à des grossesses non désirées dans certains cas. Une méthode de contraception complémentaire est recommandée en cas de diarrhée sévère.

#### Avec la lévothyroxine

Des hypothyroïdies et/ou de mauvais contrôles d'une hypothyroïdie peuvent survenir en cas de co-administration de l'orlistat et de la lévothyroxine. Ceci pourrait être lié à une diminution de la résorption des sels iodés et/ou de la lévothyroxine. Les patients prenant de la lévothyroxine doivent consulter leur médecin avant le début du traitement par Alli. Il pourrait être nécessaire de prendre l'orlistat et la lévothyroxine à des moments différents de la journée et, si nécessaire, d'adapter la dose de lévothyroxine.

#### Avec les médicaments anti-épileptiques

Des convulsions ont été rapportées chez des patients traités à la fois par l'orlistat et des médicaments antiépileptiques (ex : valproate, lamotrigine), pour lesquelles un lien de causalité avec une possible interaction médicamenteuse ne peut être exclu. L'orlistat peut diminuer la résorption des médicaments antiépileptiques, entraînant la survenue de convulsions.

Les patients prenant un médicament antiépileptique doivent consulter leur médecin avant le début du traitement par alli, car ils doivent être surveillés quant à une possible modification de la fréquence et de la sévérité des convulsions. Si de telles modifications sont observées, l'administration de l'orlistat et des médicaments antiépileptiques à des moments différents de la journée pourra être envisagée.

### Avec les vitamines liposolubles

Le traitement par l'orlistat peut potentiellement diminuer la résorption des vitamines liposolubles (A, D, E et K). Au cours des essais cliniques, chez la plupart des sujets traités par l'orlistat pendant une durée allant jusqu'à 4 ans, les concentrations plasmatiques des vitamines A, D, E et K et du bêta-carotène sont restées dans les limites de la normale. Il faut toutefois conseiller aux patients de prendre un supplément multivitaminique au coucher afin d'assurer des apports vitaminiques adéquats.

### Avec l'acarbose

En l'absence d'études d'interactions pharmacocinétiques, l'administration simultanée d'Alli et d'acarbose n'est pas recommandée.

### Avec l'amiodarone

Une diminution de la concentration plasmatique d'amiodarone a été observée chez un nombre limité de volontaires sains après l'administration d'une dose unique d'amiodarone en association avec l'orlistat. La conséquence clinique de cet effet n'est pas connue chez les patients traités par l'amiodarone. Les patients traités par l'amiodarone doivent consulter un médecin ou un pharmacien avant de débuter un traitement par Alli. Il pourrait être nécessaire d'adapter la dose d'amiodarone pendant le traitement avec Alli.

### Mises en garde liées à l'amélioration de certains paramètres biologiques avec Alli

Une perte de poids peut s'accompagner d'une amélioration du contrôle métabolique chez les diabétiques, de la tension artérielle et de la cholestérolémie. Les patients sous traitement antidiabétique, anti-hypertenseur ou hypocholestérolémiant doivent donc consulter un médecin avant de débuter un traitement par Alli, car il pourrait être nécessaire d'adapter, à la baisse, la dose de leur traitement.

### *f. Contre-indications [13]*

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients
- Traitement concomitant par la ciclosporine
- Traitement concomitant par la warfarine ou un autre anticoagulant oral
- Syndrome de malabsorption chronique et cholestase

Dans ces deux pathologies on observe déjà une malabsorption des lipides qui se traduit par une stéatorrhée et une carence en vitamines liposolubles. Les patients ont d'ailleurs plutôt une tendance à l'amaigrissement qu'à l'obésité.

- Grossesse, allaitement

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de l'orlistat chez la femme enceinte. Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryonnaire ou foetal, la mise bas ou le développement post-natal. Le passage dans le lait maternel n'est pas connu. C'est donc par mesure de précaution que l'on contre-indique Alli chez la femme enceinte et allaitante.

## **5. La chirurgie bariatrique**

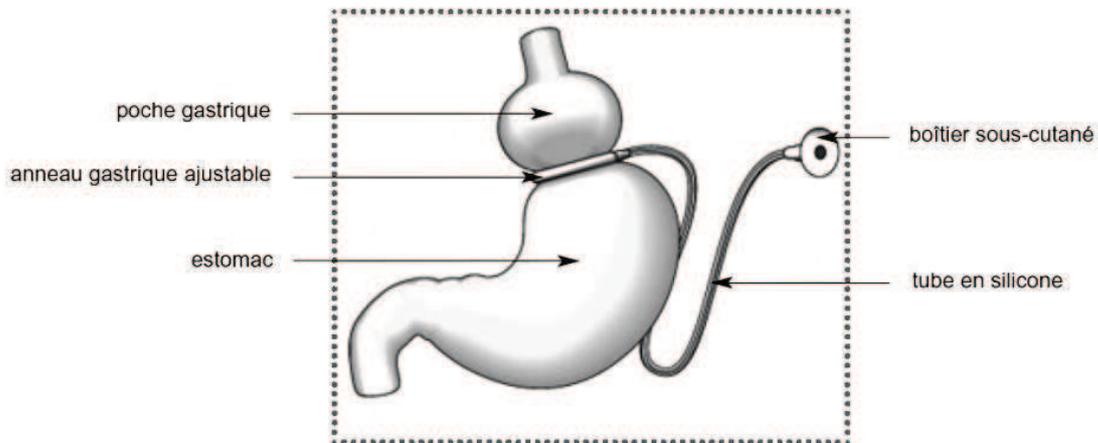
Ce type de traitement est réservé aux patients présentant une obésité massive (IMC  $\geq 40$ ) ou sévère (IMC  $\geq 35$ ) avec des complications. Ce traitement ne dispense bien évidemment pas les patients des mesures de changement des habitudes alimentaires et d'augmentation de l'activité sportive.

Il existe de façon générale deux types de techniques.

### *a. Les techniques restrictives*

Elles aboutissent à une réduction de la taille de l'estomac ce qui entraîne une sensation de satiété plus précoce. Elles ne perturbent pas la digestion des aliments.

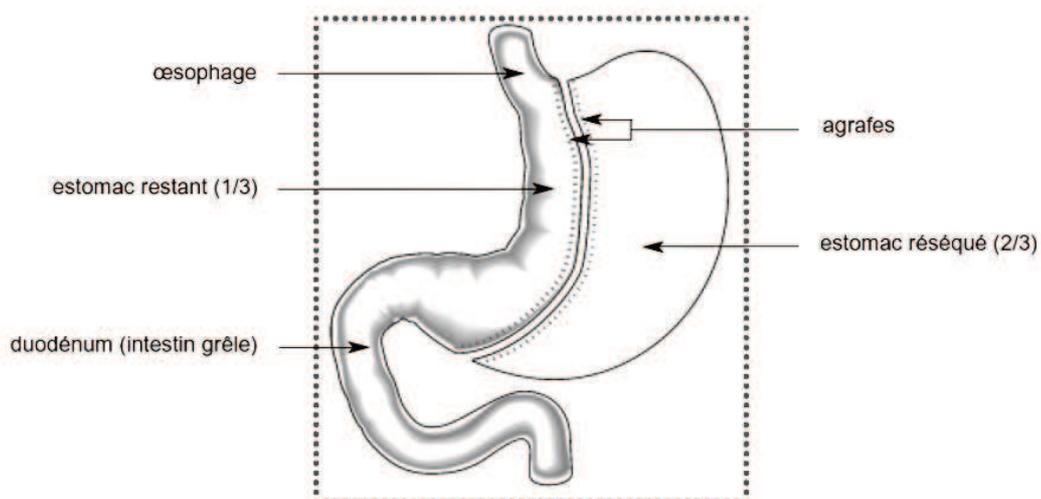
## L'anneau gastrique ajustable



Schématisation de l'anneau gastrique ajustable[14]

Un anneau de diamètre modulable va venir enserrer la partie haute de l'estomac, délimitant une petite cavité. La satiété est un phénomène qui se déclenche quand l'estomac est plein c'est donc plus rapidement qu'elle apparaîtra suite à cette intervention puisque peu d'aliments sont nécessaires pour remplir la poche gastrique. Les aliments vont ensuite s'écouler très lentement selon le principe du sablier. L'anneau est relié par un tube en silicone à un boîtier de contrôle placé sous la peau. Cet anneau peut être serré ou desserré en injectant un liquide dans le boîtier, à travers la peau.

## La gastrectomie longitudinale



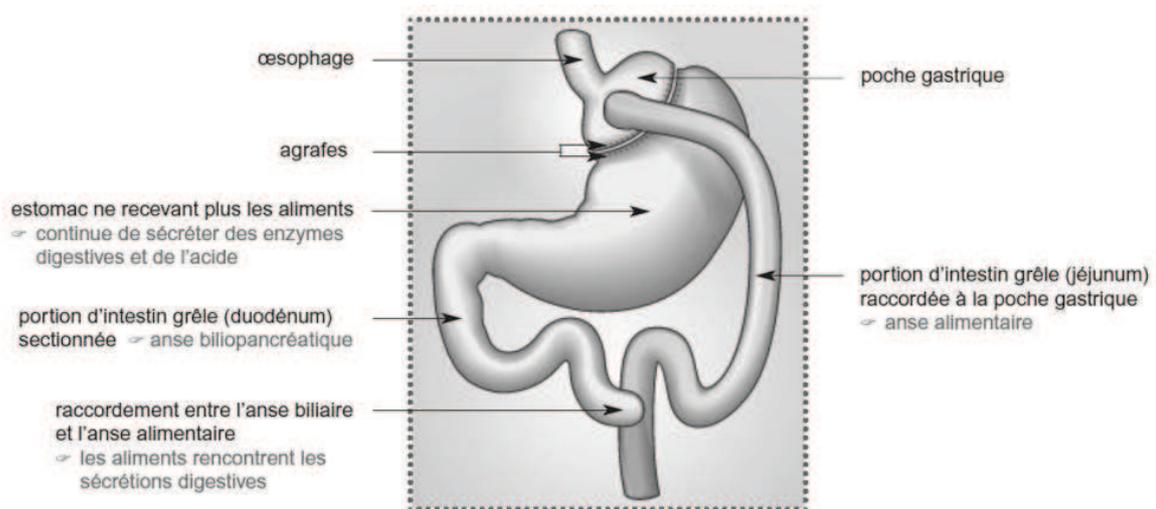
Schématisation de la gastrectomie longitudinale[14]

Cette technique consiste à retirer environ les 2/3 de l'estomac et, notamment le fundus contenant les cellules qui sécrètent l'hormone stimulant l'appétit (ghréline). L'estomac est réduit à un tube vertical et les aliments passent rapidement dans l'intestin. L'appétit est également diminué.

### *b. Les techniques restrictives et « malabsorptives »*

Elles réduisent la taille de l'estomac et diminuent l'assimilation des aliments par l'organisme.

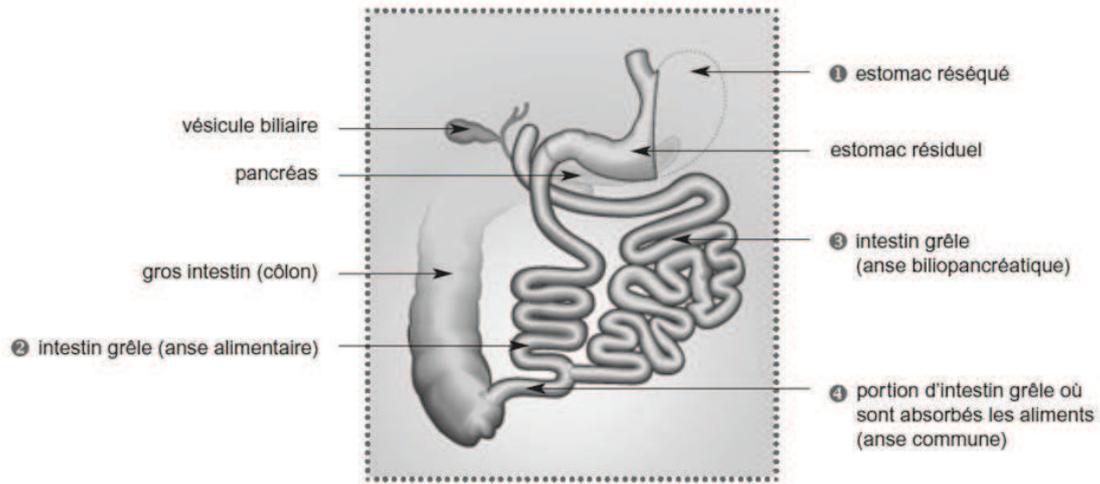
#### Le bypass gastrique



Schématisme du bypass gastrique[14]

C'est un court-circuit d'une partie de l'estomac et de l'intestin grêle (aucun organe n'est enlevé). L'estomac est réduit pour obtenir une poche gastrique que l'on raccorde directement au jéjunum. La portion d'estomac suivie du duodénum est raccorder à la fin du jéjunum pour déverser les sécrétions digestives produites. Les aliments n'étant assimilables qu'après transformation par les différentes enzymes de ces sécrétions, leur assimilation s'en trouve réduite puisque le contact est tardif.

## La dérivation bilio-pancréatique



Schématisme de la dérivation bilio-pancréatique[14]

La taille de l'estomac est réduite par la technique de gastrectomie déjà évoquée et l'intestin grêle est divisé en deux parties : l'anse alimentaire et l'anse biliopancréatique. L'estomac est raccordé à l'anse alimentaire qui correspond à l'iléon. Les aliments sont donc ainsi amenés directement au colon. L'anse biliopancréatique qui se compose du duodénum, relié aux voies biliaires et pancréatiques, et du jéjunum est raccordé à la fin de l'iléon juste avant qu'il ne débouche dans le colon. Les sécrétions digestives sont ainsi déversées et les aliments peuvent être digérés en vue d'être absorbés. Comme il ne reste qu'une faible portion de l'iléon disponible pour leur absorption, l'essentiel des aliments passent dans le colon sans être absorbés.

Cette technique est réservée aux patients avec un IMC supérieur ou égal à 50 et/ou après échec d'une autre technique.



### **III. Un médicament délivré sans ordonnance comporte des risques de dérives dont la prévention est du ressort du pharmacien d'officine**

#### **1. Une efficacité et une sécurité d'emploi à prouver avant la mise sur le marché**

##### *a. Etude d'efficacité thérapeutique réalisée dans le cadre de l'obtention de l'AMM*

Deux études randomisées, contrôlées en double aveugle contre placebo, chez des adultes présentant un IMC  $\geq 28$  kg/m<sup>2</sup>, sont en faveur de l'efficacité de l'orlistat 60 mg à raison de trois prises par jour en association à un régime hypocalorique pauvre en graisses [1].

Le principal paramètre d'évaluation, la modification du poids corporel par rapport à sa valeur initiale (au moment de la randomisation), a été évalué en termes de modification du poids corporel au cours du temps (tableau 1), et par le pourcentage des sujets ayant perdu  $\geq 5$  % ou  $\geq 10$  % de leur poids corporel initial (tableau 2).

Bien qu'elle ait été évaluée pendant 12 mois de traitement dans les deux études, la perte de poids a majoritairement été observée au cours des six premiers mois.

Tableau 1 : Effet de 6 mois de traitement sur le poids corporel initial

	Groupe de traitement	N	Modification relative moyenne (%)	Modification moyenne (kg)
Étude 1	Placebo	204	- 3,24	- 3,11
	Orlistat 60 mg	216	- 5,55	- 5,20*
Étude 2	Placebo	183	- 1,17	- 1,05
	Orlistat 60 mg	191	- 3,66	- 3,59*
Données regroupées	Placebo	387	- 2,20	- 2,09
	Orlistat 60 mg	407	- 4,60	- 4,40*

\* p < 0,001 par rapport au placebo

Tableau 2 : Analyse des répondeurs à 6 mois

	Perte de >= 5 % du poids corporel initial (%)		Perte de >= 10 % du poids corporel initial (%)	
	Placebo	Orlistat 60 mg	Placebo	Orlistat 60 mg
Étude 1	30,9	54,6 <sup>(a)</sup>	10,3	21,3 <sup>(b)</sup>
Étude 2	21,3	37,7 <sup>(a)</sup>	2,2	10,5 <sup>(b)</sup>
Données regroupées	26,4	46,7 <sup>(a)</sup>	6,5	16,2 <sup>(a)</sup>

<sup>(a)</sup> p < 0,001 par rapport au placebo

<sup>(b)</sup> p < 0,01 par rapport au placebo

La perte de poids induite par l'orlistat 60 mg a conféré d'autres bénéfices importants pour la santé en plus de la perte de poids. Le changement relatif moyen pour le cholestérol total était de - 2,4 % pour l'orlistat 60 mg (valeur initiale 5,20 mmol/l) et de + 2,8 % pour le placebo (valeur initiale 5,26 mmol/l). Le changement relatif moyen pour le cholestérol LDL était de - 3,5 % pour l'orlistat 60 mg (valeur initiale 3,30 mmol/l) et de + 3,8 % pour le placebo (valeur initiale

3,41 mmol/l). Pour le tour de taille, le changement moyen était de - 4,5 cm pour l'orlistat 60 mg (valeur initiale 103,7 cm) et de - 3,6 cm pour le placebo (valeur initiale 103,5 cm). Toutes les comparaisons ont été statistiquement significatives par rapport au placebo.

### *b. ALLI versus XENICAL*

Le Xenical est de l'orlistat dosé à 120mg alors qu'il n'est que de 60mg dans Alli. Il est commercialisé par les laboratoires ROCHE depuis 1998 et n'est délivré que sur ordonnance aux patients ayant un IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, ou  $\geq 28$  kg/m<sup>2</sup> et présentant des facteurs de risque associés.

Une étude en double aveugle a été réalisée pour comparer Alli et Xenical versus placebo à la dose de 3 comprimés par jour [2].

Le déroulement de l'étude a été le suivant :

Des patients adultes (> 18ans) obèses (IMC compris entre 30 et 44) ont été recrutés. Ils ont été soumis à 4 semaines de placebo associé à un régime hypocalorique puis ont été répartis en 3 groupes :

- un groupe « placebo » qui a reçu pendant 2 ans un comprimé placebo 3 fois/jour.
- un groupe « Alli » qui a reçu pendant 2 ans un comprimé d'orlistat 60mg 3 fois/jour.
- un groupe « Xenical » qui a reçu pendant 2 ans un comprimé d'orlistat 120mg 3 fois/jour.

Au cours de ces 2 ans de traitement ont été également prises des mesures diététiques, à savoir la poursuite du régime hypocalorique, instauré les 4 premières semaines, pendant un an et le passage à un régime de maintien du poids la 2<sup>ème</sup> année pour éviter la reprise de poids plutôt que pour induire une perte supplémentaire de poids.

Tout au long de l'étude les patients ont également été encouragés à accroître leur activité physique en pratiquant par exemple de la marche rapide (à plus de 6 km/h) à raison de 20 à 30 min 3 à 5 fois par semaine.

Perte de poids des patients au cours de l'étude :

	Placebo		Orlistat 60mg 3fois/jour		Orlistat 120mg 3fois/jour	
	a	b	a	b	a	b
<b>S52</b>						
Perte de poids > 5% du poids initial	30.7% Perte moyenne de 9.5 ± 0.51 kg		48.8 %		50.5 % Perte moyenne de 11.9 ± 0.65 kg	
Perte de poids > 10% du poids initial	11.3 %		24.4 %		28.6 %	
% moyen de perte de poids	4.2 ± 0.6 % Perte moyenne de 4.14 ± 0.56 kg		Perte moyenne de 7.08 ± 0.54 kg		7.9 ± 0.79 % Perte moyenne de 7.94 ± 0.57 kg	
<b>S104</b>						
Maintien d'une perte de poids > 5% du poids initial	24.1 % Perte moyenne de 8.7 ± 0.54 kg		33.8 %		34.3 % Perte moyenne de 11.7 ± 0.56 kg	
Maintien d'une perte de poids > 10% du poids initial	6.6 %	8.8 %	14.6 %	16.5 %	18.6 %	22.8 %
% moyen de perte de poids		1.70 ± 0.62 % Perte moyenne de 1.65 ± 0.62 kg		4.44 ± 0.61 % Perte moyenne de 4.46 ± 0.61 kg		5.01 ± 0.79 % Perte moyenne de 5.02 ± 0.73 kg
% de poids repris par rapport à celui perdu la 1 <sup>ère</sup> année		60 %		37 %		38 %

a : ensemble des patients du groupe, qu'ils aient été au bout de l'étude ou non

b : seulement les patients qui ont été au bout des 2ans d'étude

S52 : perte de poids moyenne des patients au bout d'1an de traitement après répartition en 3 groupes

S104 : perte de poids moyenne des patients au bout de 2ans de traitement après répartition en 3 groupes

■  $P = 0.001$  versus placebo (signifie que le hasard aurait eu moins d'une chance sur 1000 de produire une telle différence entre les 2 groupes)

■  $P = 0.02$  versus placebo

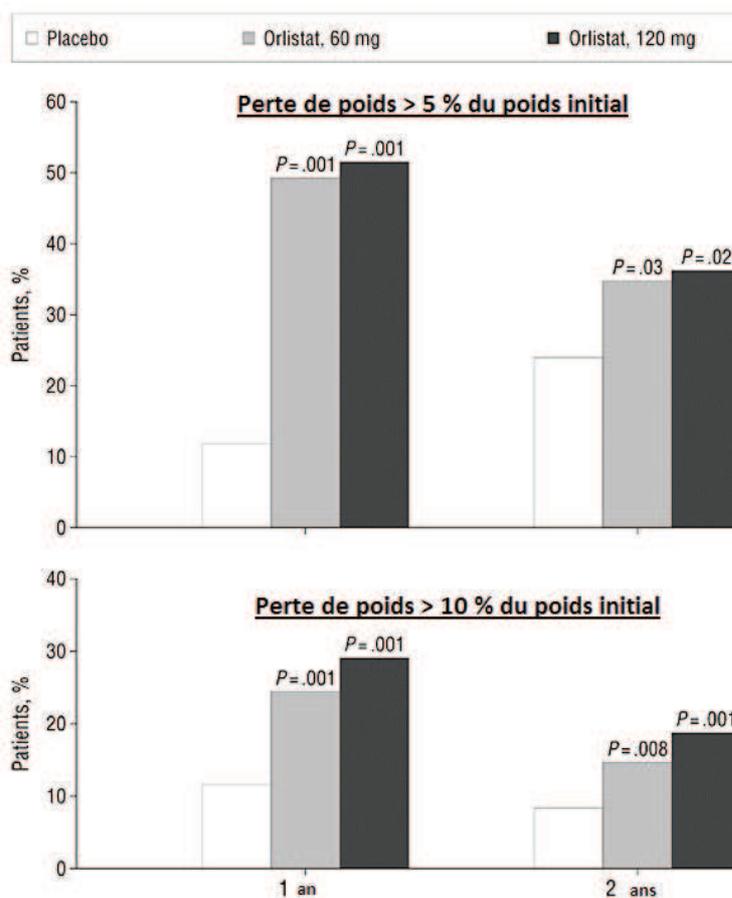
■  $P = 0.002$  versus placebo

■  $P = 0.03$  versus placebo

■  $P = 0.008$  versus placebo

■  $P = 0.1$  versus placebo

■  $P = 0.007$  versus placebo



Au terme des quatre premières semaines, la perte de poids est comparable dans les 3 groupes mais ensuite la perte et la stabilisation de poids est nettement supérieure chez les patients traités par orlistat.

Autres effets bénéfiques de l'orlistat sur les paramètres biologiques :

On peut noter que dès la fin de la 1<sup>ère</sup> phase de l'étude de 4 semaines d'un régime hypocalorique on observe une amélioration des paramètres lipidiques d'où l'importance des mesures diététiques associées à la prise d'orlistat. Après 1an de traitement le cholestérol total et le LDL cholestérol sont nettement plus diminués chez les patients prenant de l'orlistat et cette baisse tend à se maintenir durant la 2<sup>ème</sup> année. Les pressions diastolique, systolique ainsi que l'insulinémie sont légèrement plus basses chez les patients sous orlistat par rapport à ceux sous placebo. Pour ce qui concerne les triglycérides et le glucose il n'y a pas de différence notable entre les 3 groupes.

Effets indésirables :

Evénement	Patients du groupe placebo	Patients du groupe ALLI	Patients du groupe XENICAL
Selles impérieuses	6.6 %	22.5 %	25.2 %
Tâches huileuses	1.4 %	20.2 %	24.3 %
Selles grasses et huileuses	3.3 %	22.5 %	23.8 %
Flatulences avec suintement anal	2.4 %	25.4 %	18.1 %
Emission huileuse	0 %	12.2 %	11.0 %
Selles plus fréquentes	1.9 %	9.9 %	11.0 %
Incontinence fécale	0.9 %	6.1 %	6.7 %

Les effets indésirables gastro-intestinaux rapportés sont plus fréquents chez les patients traités par orlistat mais ceci était attendu étant donné le mécanisme

d'action de cette molécule. Cependant dans la majorité des cas ils ont été limités à un ou deux épisodes par patient et sont survenus plutôt en début de traitement. On peut donc considérer que cette molécule est bien tolérée.

Les carences vitaminiques induites :

	Placebo	ALLI	XENICAL
Vitamine A	0.5 %	1 %	1.5 %
Vitamine E	0 %	4.6 %	4.6 %
Vitamine D	8 %	10.5 %	12.1 %
B carotène	1.9 %	5.3 %	7.4 %

Pourcentage des patients avec un taux trop bas en vitamine au moins 2 fois de suite durant les 2 ans de traitement.

Les carences vitaminiques induites par l'orlistat sont surtout remarquables pour la vitamine E et le  $\beta$  carotène.

Certains patients ont reçu une supplémentation vitaminique :

- En  $\beta$  carotène pour 2.4 % des patients du groupe placebo, 4.3 % et 6.3 % respectivement des groupes ALLI et XENICAL
- En vitamine A et E pour moins de 1.9 % de la totalité des patients

Mais dans tous les cas à la fin de l'étude les niveaux vitaminiques étaient revenus à la normale.

En conclusion il n'y a donc pas de différence significative entre ALLI et XENICAL bien que la dose soit deux fois moins importante dans ALLI. En effet l'efficacité sur la perte de poids est comparable ainsi que sur les facteurs de risque associés au surpoids. Les effets secondaires sont aussi importants pour les deux spécialités.

### *c. Enquête d'utilisation avant la mise sur le marché*

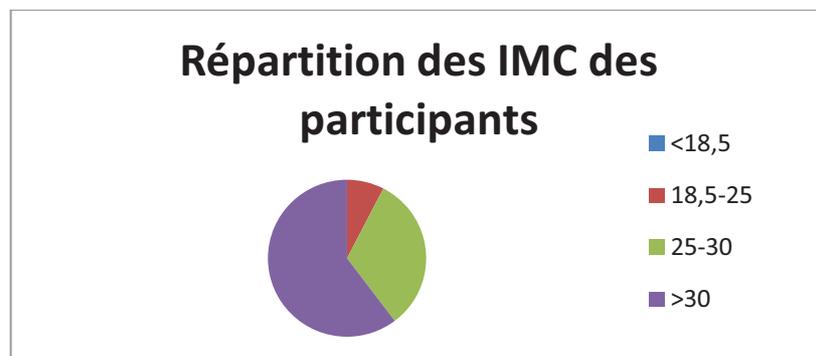
ALLI a été mis sur le marché aux Etats-Unis en février 2007. Pour qu'il soit approuvé comme un médicament en vente libre il a fallu notamment réaliser une enquête avant sa commercialisation pour voir comment il serait utilisé sans le contrôle d'un médecin.

Une étude de 3 mois a donc été réalisée dans 18 pharmacies américaines [3]. Les critères d'exclusion étaient seulement un âge inférieur à 18 ans, des patients concernés par les contre-indications d'ALLI et ceux ayant déjà participé à une étude sur ce médicament. ALLI n'avait pas encore été mis sur le marché donc était encore inconnu du grand public et c'est par des affiches et des articles dans les journaux locaux que le laboratoire a informé de son étude. Les patients étaient libres d'aller acheter ce médicament, dans les pharmacies participant à l'étude, au prix prévu pour sa commercialisation, et sans que le personnel de la pharmacie ne donne d'indication, les patients ayant pour toute source d'information les inscriptions sur l'emballage. Les données ont été recueillies lors des passages à la pharmacie et par des interviews téléphoniques.

#### Les caractéristiques des patients qui ont participé volontairement à l'étude :

C'est un public essentiellement féminin qui a participé à cette étude avec 85,2% de femmes, avec une moyenne d'âge de 44,9 ans et un poids moyen de départ de 88,6 kg pour les deux sexes confondus.

Les IMC de ces patients se répartissent de la façon suivante sachant que la notice indiquait pour un surpoids léger à modéré :



On peut remarquer que les personnes avec un IMC<18,5 n'ont pas été attirées par ce produit ce qui paraît rassurant à cause de la suspicion de mésusage par les anorexiques par exemple. La notice d'ALLI a été modifiée à la suite de l'étude pour cibler seulement les personnes en réel surpoids c'est-à-dire avec un IMC  $\geq$  28.

Concernant leur objectif de perte de poids 80% voulaient perdre plus de 9kg et 40% plus de 13,6kg. Ces personnes n'en sont pour la plupart pas à leur premier traitement de leur surpoids ou obésité puisque 75,4% d'entre-elles prennent des compléments alimentaires pour cette indication au moment de l'étude, 24,6% prennent des médicaments et 27% ont pris des compléments alimentaires ou des médicaments dans l'année précédent l'étude.

#### L'utilisation d'ALLI par ces expérimentateurs :

La notice recommandait de prendre un à deux comprimés par repas. Au bout de 14 jours d'utilisation 70% des patients prennent un comprimé par repas alors que les 30% restant en prennent deux. Au bout de 90 jours ceux qui prennent un seul comprimé ne sont plus que 60% contre 40% qui en prennent deux. Ceux qui prennent deux comprimés disent majoritairement le faire puisqu'ils prennent un repas très gras alors que seulement 2% le font pour perdre plus de poids. Le nombre de comprimé par jour était de deux ou trois et quand ils en ont pris moins que la dose recommandée c'est parce qu'ils sautaient un repas ou avaient un repas pauvre en graisses et non pas pour diminuer les effets secondaires. A la suite de l'étude la notice a été modifiée pour préconiser un seul comprimé par repas.

En ce qui concerne les mesures d'accompagnement au début de l'étude seulement 26% suivaient un régime, que ce soit personnel ou suivi médicalement, et on atteint 80% au bout de 14 jours d'utilisation. De plus, la très grande majorité (>90%) disent arriver à maintenir leur régime. L'activité physique était plus présente que le régime alimentaire dans le quotidien des patients au début de l'étude puisque 75% d'entre eux suivaient un programme d'exercice physique, que ce soit personnel ou supervisé. Cependant 51% disent que pendant l'étude ils ont pratiqué une activité physique plus longtemps ou plus fréquemment qu'au début de l'étude.

Il est conseillé de prendre un supplément multi vitaminique en même temps qu'ALLI à cause des carences qu'il pourrait occasionner ; c'est ce qu'ont fait 74% des patients. Par contre sa prise préconisée à 2h d'intervalle avec l'orlistat n'a pas été respectée en raison de l'inconfort digestif ressenti si la prise de ce supplément multi vitaminique ne s'effectue pas pendant un repas. Une bonne moitié (55%) des patients en utilisait déjà avant l'étude et 50% de ceux qui n'en prenaient pas au début l'ont débuté dans la première quinzaine de traitement.

Des supports éducatifs sont contenus dans la boîte d'ALLI pour aider les patients au quotidien. Au bout de 90 jours d'étude, 79% des patients ont utilisé au moins un des supports. Notons que c'est le compteur de calories et de graisses pour les aliments courants qui a été le plus consulté (64% des patients).

#### Efficacité, satisfaction et effets indésirables :

Une perte de poids de plus de 5% du poids initial a été atteinte par la moitié du groupe au bout des trois mois d'étude. Une grande satisfaction des participants ressort de cette étude puisque 80% se disent satisfaits ou très satisfaits en invoquant pour raisons :

- La perte de poids (63% d'entre eux)
- L'efficacité de l'orlistat (55% d'entre eux)
- L'aide que ça leur a fourni pour maintenir leur régime et la sensibilisation qu'ils ont eu à la teneur en matières grasses des aliments (30% d'entre eux)
- L'absence d'effets secondaires (34% d'entre eux)

Les effets indésirables ont été majoritairement digestifs (59,2%) mais n'ont causé l'abandon du traitement que chez 8,5% des patients.

La conclusion de cette étude est que l'orlistat à 60mg, en tant que médicament en vente libre, peut être efficace et qu'il suscite une grande satisfaction des consommateurs.

Une étude comportementale a également été réalisée aux Etats-Unis pour comparer les achats alimentaires des ménages ayant acheté au moins une fois l'orlistat 60mg sur une période de 6 mois dans l'année précédent l'achat par rapport

aux 6 mois suivant l'achat. Il en ressort que ceux qui ont acheté ALLI plus d'une fois ont fait le choix d'une alimentation plus saine [4].

Son AMM en tant que médicament en vente libre, sans ordonnance, a donc pu lui être délivré.

## **2. Suivi après commercialisation**

### *a. Le plan de gestion des risques*

ALLI est commercialisé depuis février 2007 aux Etats-Unis et depuis le 6 mai 2009 en France par GlaxoSmithKline Santé Grand Public. Il a bénéficié d'une autorisation de mise sur le marché européenne, sous certaines conditions, dont notamment la mise en place d'un plan de gestion des risques (PGR).

Ce dispositif coordonné par l'AFSSAPS permet de mieux caractériser et quantifier les risques d'un médicament, de compléter les données disponibles au moment de la mise sur le marché et de surveiller le bon usage dans des conditions réelles d'utilisation. Il implique donc des investigations complémentaires telles qu'un suivi renforcé de pharmacovigilance, des études de sécurité d'emploi, des mesures de minimisation du risque (documents d'information pour les professionnels de santé ou les patients) ...

Dans les cas d'ALLI, il a été imposé au niveau européen que la notice et l'étiquetage soient spécialement adaptés à l'usage par le patient c'est-à-dire comprenant les mentions d'âge, de précautions d'emploi, de durée du traitement et de posologies claires et accessibles. Une enquête de surveillance a également été demandée dans six pays européens, dont la France, pour collecter des informations sur le profil clinique et démographique des utilisateurs d'ALLI. Ceci est réalisé par l'inclusion d'un questionnaire dans plus de 24000 boîtes du médicament avec pour objectif d'en recueillir 1200 en Europe. Dans un deuxième temps il est prévu d'envoyer 50000 questionnaires pour en recueillir 2500 [5].

Les résultats des études d'utilisation au niveau européen sont les suivants [6]:

- Une première étude a été conduite entre avril 2009 et février 2010 dans sept pays européens dont la France. Elle a inclus 3643 patients dont 1269 français. Le taux de mésusage observé s'élève à 46% et il est mis en évidence que 39,6% des utilisateurs ont un IMC inférieur à 28.
- Une deuxième étude couvrant la période d'avril 2010 à septembre 2010 a été réalisée plutôt pour évaluer le profil des « ré-acheteurs » d'ALLI douze mois après sa commercialisation. Elle a inclus 1328 sujets dans huit pays européens dont 215 en France. Les résultats sont similaires puisque le taux de mésusage est de 45% avec 37,8% des utilisateurs présentant un IMC inférieur à 28.

Au niveau national il a été demandé la réalisation d'une étude auprès d'un certain nombre de pharmacies pour évaluer les caractéristiques des patients puis une autre réalisant un suivi des patients sur 6 mois pour préciser les conditions réelles d'utilisation.

La première étude a été conduite auprès de 348 officines de ville sur une période de 7 jours après la commercialisation. Il est apparu que les utilisateurs sont essentiellement des femmes (81%), d'un âge moyen de 43,7 ans. Un taux de mésusage de 17% a été mis en évidence, lié au non respect de l'indication (IMC < 28) ou à l'existence de contre indications [7].

La deuxième étude, d'avril 2010 à juillet 2010, a inclus 377 consommateurs dans 67 officines françaises. Là encore il a été observé une majorité d'utilisatrices (80%), dont l'âge moyen était de 43 ans. Par contre le taux de mésusage était environ du double, il s'élevait à 32%, avec majoritairement des critères d'IMC non respectés, mais aussi un usage malgré des contre indications dans 4% des cas [8].

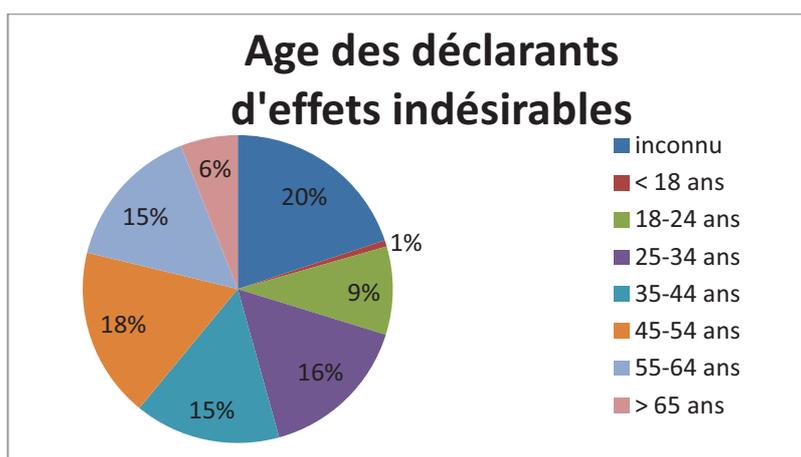
Une fiche d'aide à la dispensation, destinée aux pharmaciens d'officine, a été réalisée afin de leur rappeler les questions qu'il convient de poser aux patients et les informations nécessaires pour améliorer la sécurité de délivrance du produit (cf annexe 2). Une lettre d'information a également été envoyée aux médecins généralistes pour les informer des données de sécurité (cf annexe 3).

## *b. Une pharmacovigilance renforcée*

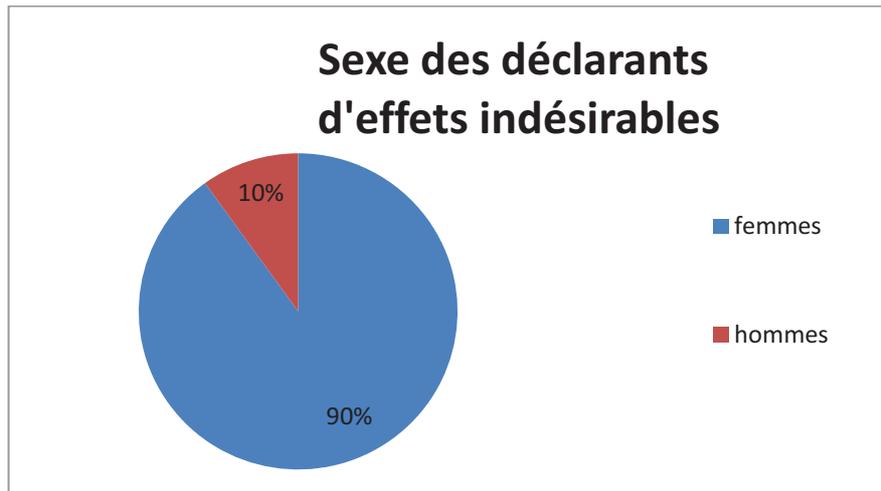
Tout ceci s'accompagne bien sûr d'une pharmacovigilance renforcée. Un bilan a été effectué au 30 septembre 2009 recensant 146 effets indésirables concernant 112 patients ; 63% d'entre eux étaient rapportés par les patients eux-mêmes. La majorité des effets étaient sans gravité, quant aux quelques cas plus sévères, ils ont tous connu une évolution favorable. Il ressort de ce bilan que les effets adresses sont essentiellement d'ordre digestif (40% des cas) comme le prévoit l'AMM. Il est noté également une absence d'efficacité dans 14,5% des cas et un usage inapproprié (hors AMM ou avec l'existence d'une contre indication) dans 20% des cas [9].

La notification des effets indésirables comporte beaucoup d'informations comme : l'âge, le sexe et l'IMC des utilisateurs ainsi que bien sûr le type d'effet adverse. Les données issues de l'analyse de la Banque Nationale de Pharmacovigilance, sur la période allant de mai 2009 à février 2010 correspondant aux dix premiers mois de commercialisation d'ALLI en France, sont présentées ci-après. Sur cette période 151 effets indésirables ont été déclarés.

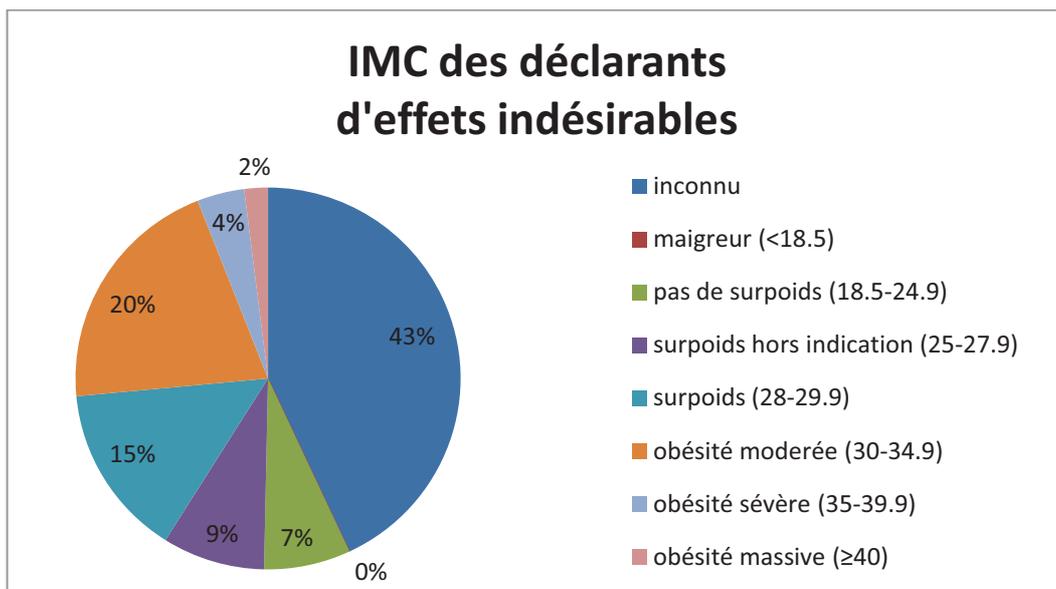
Voici quelques graphiques de synthèse :



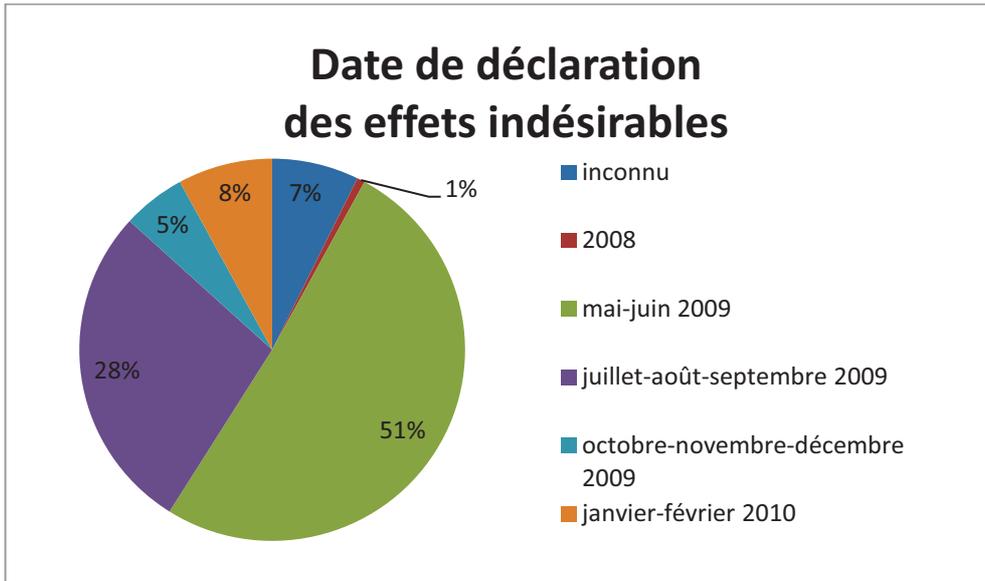
On peut donc voir qu'il y a très peu de mésusage chez les personnes de moins de 18 ans et que cette spécialité est utilisée de façon quasi homogène par les différentes tranches d'âge exceptée chez les personnes de 65 ans et plus pour lesquelles l'utilisation est moindre.



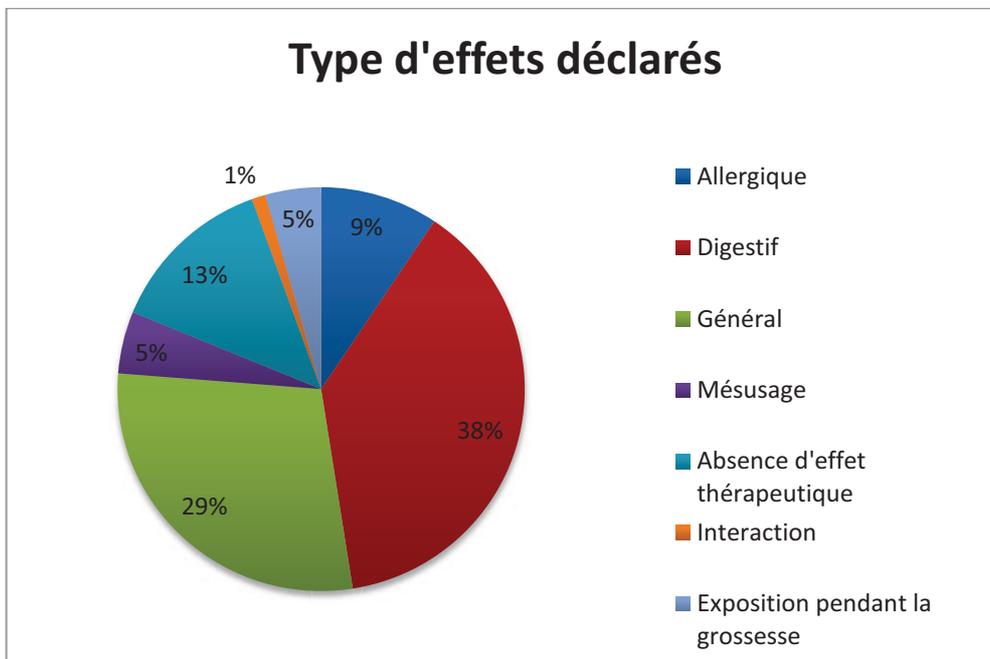
Comme on pouvait s'y attendre ce sont majoritairement les femmes qui utilisent ALLI. En effet les régimes et la perte de poids sont bien connus pour être une obsession typiquement féminine.



Ce graphique permet de mettre en évidence que 16% des utilisateurs qui déclarent des effets indésirables, ont utilisé ALLI hors AMM puisqu'ils ne présentaient pas de surpoids ou seulement un surpoids modéré avec un IMC inférieur à 28. Ensuite on constate que ce sont majoritairement des personnes en surpoids ou ayant une obésité modérée qui l'ont utilisé.



La date de déclaration des effets indésirables permet d'avoir un reflet des ventes d'ALLI. En effet plus le volume des ventes augmente plus la probabilité d'avoir une déclaration d'effet indésirable augmente. Il en ressort une utilisation majoritairement dès sa mise sur le marché certainement favorisée par la publicité qui l'a accompagnée ainsi que l'envie de maigrir pour l'arrivée de l'été.



Les effets indésirables déclarés par les patients sont majoritairement d'ordre digestif comme le prévoit l'AMM avec des diarrhées, constipation, douleurs abdominales, rectorragies ...

Par ordre décroissant de fréquence viennent ensuite les effets de type général avec majoritairement des céphalées, une asthénie, des vertiges et des nausées ainsi qu'une anxiété mentionnée dans le RCP d'ALLI, comme étant due à l'anticipation des effets adverses de type digestifs ou faisant suite à leur apparition. On trouve également dans cette classe d'effets dits généraux des dysfonctionnements au niveau génito-urinaires avec des troubles de la miction, des métrorragies et des aménorrhées ; des douleurs musculaires ; des tachycardies ; des épistaxis ; un cas de pancréatite ; et un cas de cytolyse hépatique.

La dernière classe d'effets recensés correspond aux réactions allergiques qui représentent 9% des déclarations et qui vont de la simple éruption cutanée avec prurit au bronchospasme avec choc anaphylactique.

L'absence de réponse thérapeutique c'est-à-dire l'absence de perte de poids représente 13% des notifications.

Certaines femmes ont pris ALLI pendant leur grossesse sans le savoir, car elles étaient en tout début de grossesse. Dans tous les cas le médicament a été arrêté à la découverte de la grossesse et l'évolution, quand elle est connue, a été favorable.

Deux cas d'interactions médicamenteuses ont été mis en évidence : la réapparition de crises épileptiques chez un patient sous lamotrigine, qui correspond à une interaction décrite au RCP ; et une aggravation d'une dépression chez un patient sous lithium et valproate de sodium.

Il est à noter que pour tous ces effets la responsabilité d'ALLI n'est pas certaine puisque la plupart du temps les patients prenaient aussi d'autres traitements.

### *c. Les modifications apportées au RCP*

L'analyse des données internationales de pharmacovigilance a permis à l'EMA de rajouter des mises en garde dans le Résumé des Caractéristiques Produit (RCP) de ALLI. En effet, en raison d'un risque d'atteinte rénale, il convient que le patient atteint d'une maladie rénale consulte son médecin avant de débiter un

traitement par ALLI. De même une consultation médicale s'impose en cas de traitement concomitant par la lévothyroxine ou des antiépileptiques. Au chapitre des effets indésirables a été rajouté un risque de survenue de pancréatite. Ces données ne figuraient pas initialement sur le RCP et la notice.

Récemment (septembre 2011), l'AFSSAPS a émis une alerte car plusieurs cas graves d'atteintes hépatiques auraient été rapportés chez des patients traités par orlistat et certaines de ces atteintes ont conduit à une transplantation hépatique voire au décès du patient. Le lien de causalité avec l'orlistat restant difficile à établir mais ne pouvant être exclu, l'EMA a décidé de réévaluer la balance bénéfice-risque du XENICAL et de ALLI. De ce fait l'AFSSAPS recommande aux médecins qui prescrivent XENICAL et aux pharmaciens qui dispensent ALLI et XENICAL de prévenir les patients de cette possible atteinte hépatique. De plus les patients traités par orlistat sont incités à signaler immédiatement à leur médecin tout symptôme d'atteinte hépatique (fatigue, jaunissement de la peau et des yeux, sensibilité du foie) ainsi qu'à arrêter le traitement en attendant la réalisation d'un bilan hépatique.

#### *d. Succès auprès des patients ?*

Du lancement le 6 mai 2009 au 31 décembre 2009, 543000 boîtes ont été vendues dans les pharmacies françaises avec un pic à 60000-70000 boîtes par semaine au moment du lancement puis un déclin et une stabilisation des ventes à partir du mois d'août 2009. Sur la même période ce sont près de 3 millions de boîtes qui ont été vendues en Europe, ce qui représente un chiffre d'affaires de 27,2 millions d'euros. ALLI a ainsi pris la 6<sup>ème</sup> place de l'automédication en France et en Europe. Aux USA où ALLI est commercialisé depuis février 2007, 1,7 millions de boîtes ont été vendues en 2009 et cette spécialité occupe la septième place dans le top 20 des marques de l'automédication [10].

Au niveau mondial cela représente donc plus de 10 millions de personnes qui ont utilisé ALLI depuis 2007 et plus de 40 millions de personnes qui ont été traitées par l'orlistat en général (XENICAL et ALLI) depuis 1998 [11].

Un an après sa création en 2009, le site alliprogramme.fr avait déjà compté près de 357000 visiteurs. L'orlistat est le médicament pour la perte de poids le plus étudié dans le monde puisqu'il a fait l'objet de plus de 100 études cliniques incluant 30000 patients [11].

### **3. La mise sur le marché d'ALLI confère un rôle particulier au pharmacien d'officine**

#### *a. Un garant d'une utilisation conforme à l'AMM*

Qui n'a pas un jour songé à perdre quelques kilos ? L'imposition des modèles de beauté et de minceur est croissante. L'impact de l'image suscite l'idée d'une perfection corporelle à atteindre. La beauté, qui passe par la minceur, est devenue le signe de l'accomplissement personnel. L'influence des images transmises par les magazines, la publicité, le cinéma et la télévision rendent la pression sociale plus importante. De ce fait, la perte de poids est un sujet omniprésent au 21<sup>ème</sup> siècle surtout au sein de la population féminine. En effet quel magazine féminin n'aborde pas un régime quelconque soi-disant miracle ?

L'innovation est constante dans ce domaine puisque c'est un marché très lucratif : nouveaux régimes, nouvelles pilules contre les kilos en trop, nouvelles crèmes amincissantes ... Ce sont également des sujets à polémiques puisque certains régimes trop draconiens peuvent mettre en danger la santé de ceux qui les pratiquent.

En résumé c'est une thématique omniprésente et paradoxalement la prévalence du surpoids et de l'obésité ne cesse d'augmenter ... Rien d'étonnant à cela puisque faire un régime quelconque trouvé dans un magazine, s'appliquer une crème, enfiler un caleçon minceur ou encore avaler des comprimés ne peut être au mieux qu'une aide à la perte de poids mais n'est pas suffisant.

C'est par un changement du mode de vie que l'on obtient une perte de poids durable ce qui demande donc quelques efforts et une grosse remise en question. La recherche du produit « miracle » qui va effacer les quelques kilos en trop sans effort ne permettra pas d'obtenir le résultat escompté et conduira sans aucun doute à une

part de mésusage des produits disponibles sur le marché avec un risque de nuisance pour la santé.

Notons que généralement les adeptes des techniques pour perdre du poids véhiculées par les médias ne sont pas en réel surpoids et peuvent même parfois être des anorexiques. Pour ces personnes il s'agit donc seulement d'un problème esthétique voire psychologique pour l'anorexie. Elles ne sont en aucun cas la cible du médicament ALLI mais présentent en général un fort engouement pour la nouveauté à force d'échecs répétés et risquent donc de vouloir l'utiliser.

De plus le fait que ALLI soit sorti au mois de mai incite légèrement au mésusage. En effet au printemps les régimes font la une des magazines, la perte de poids devient une obsession avant l'enfilage du maillot de bain qui ne permet aucun camouflage des éventuelles rondeurs.

Le rôle du pharmacien est de refuser la vente d'ALLI à ces personnes en leur expliquant que ce médicament n'est pas fait pour elles et que la solution à leur problème réside dans un changement de leurs habitudes alimentaires et sportives dans l'optique d'une légère perte de poids durable. Face à une personne anorexique là c'est une prise en charge psychologique qui s'impose.

Pour ceux qui sont potentiellement concernés par la prise d'ALLI il ne s'agit plus d'un problème esthétique mais d'un réel problème de santé. Leurs motivations se doivent donc plutôt d'être une amélioration de leur qualité de vie et la diminution du risque de développer des pathologies associées voire de mourir prématurément.

Malheureusement au vu des enquêtes réalisées après commercialisation le mésusage est important alors même s'il était prévisible comment l'expliquer et y remédier ? Deux cas de figures peuvent se présenter au pharmacien d'officine :

Une personne se présente au comptoir et fait part de son souhait d'acheter ALLI. Dans ce cas il y a six questions préliminaires à poser qui doivent toutes obtenir une réponse positive pour que la vente soit possible [12]:

- Avez-vous plus de 18 ans et un indice de masse corporelle supérieur ou égal à 28 ?

- Avez-vous effectué récemment un bilan de santé auprès de votre médecin ?  
Avez-vous évoqué avec lui les risques de problèmes de santé graves liés à votre surpoids, comme le diabète et les maladies cardiovasculaires ?
- Etes-vous prêt à adopter un régime pauvre en graisses et réduit en calories, et à augmenter votre activité physique ?
- Seriez-vous prêt à manger des portions réduites ?
- Seriez-vous satisfait de perdre progressivement du poids, à raison de 0,5kg par semaine, dans le cadre d'une perte moyenne de 4,4kg après 6 mois de traitement ?
- Lirez-vous la notice fournie dans la boîte avant de commencer ALLI ?

Il convient ensuite de faire le point sur d'éventuelles contre-indications ou précautions d'emploi et de présenter le médicament plus en détail : mode d'action, conseils d'utilisation, effets indésirables ...

Deuxième cas de figure, la personne souhaite s'entretenir avec le pharmacien de son problème de surpoids. Il est donc plus facile là pour le pharmacien de mettre l'accent sur le changement de mode de vie et de proposer éventuellement ALLI ou un complément alimentaire selon la situation.

Toutefois le pharmacien ne peut jamais être sûr que c'est la personne à qui il vient de vendre la boîte qui va avaler les gélules. En effet certaines personnes, conscientes du mésusage qu'elles réalisent, pourraient envoyer quelqu'un leur acheter la boîte, quelqu'un qui correspondrait plus aux critères d'IMC. La publicité sur ALLI joue donc un rôle prépondérant car c'est le moyen de le faire connaître du grand public y compris des personnes auxquelles il n'est pas destiné. On sait que la population est très réceptive aux messages véhiculés par la publicité c'est pourquoi l'AFSSAPS a souhaité encadrer celle pour ALLI. En effet les supports audiovisuels ont été exclus et la communication sur internet a été limitée.

De plus, les autres publicités doivent nécessairement être centrées sur les éléments suivants [13]:

- La cible concernée en termes de surpoids, notamment par la mention du poids et de la taille correspondant au surpoids mis en illustration
- La durée maximale d'utilisation de 6 mois

- La nécessité de recourir à une consultation médicale afin d'assurer une prise en charge globale et adaptée du surpoids et dans tous les cas en l'absence de perte de poids au bout de 12 semaines.
- La nécessité d'associer une autre méthode contraceptive à la pilule en cas de diarrhée sévère

Quelques exemples de publicités retrouvées dans les magazines ou au niveau des arrêts de bus en ville sont présentés dans l'annexe 4.

De plus, le pharmacien d'officine ne peut exercer aucun contrôle si ALLI est acheté sur internet. Il suffit de taper « ALLI » sur n'importe quel moteur de recherche pour que des multitudes de sites apparaissent pouvant vous vendre ces gélules d'orlistat à des prix toujours plus attractifs. C'est donc là la porte ouverte à tous les abus.

La vente de médicaments sur internet est un problème majeur aujourd'hui puisqu'elle n'est pas encadrée par une législation et expose donc au risque de contrefaçon. Il y a cependant eu l'arrêt « Doc Morris » de la Cour de Justice des Communautés Européennes du 11 décembre 2003 qui a dit qu'un Etat membre ne peut interdire la vente par correspondance, via un site internet d'une pharmacie d'officine, de médicaments légalement autorisés et ne nécessitant pas une prescription médicale obligatoire [14]. ALLI rentre donc dans cette catégorie, le problème étant que les sites qui le proposent à la vente sont loin d'être tous reliés à une pharmacie d'officine et qu'un tel produit nécessite un conseil pharmaceutique avisé.

*b. ALLI : un moyen pour le pharmacien d'officine de commencer à exercer ses nouvelles missions d'éducation thérapeutique*

Les pharmaciens d'officine sont les professionnels de santé les plus accessibles notamment par leur proximité. De plus les clients leur accordent pour la plupart une grande confiance. Les médecins ne sont donc pas forcément les premiers interlocuteurs en matière de gestion du poids. Ceci laisse donc un rôle prépondérant au pharmacien qu'il doit jouer en liaison avec le médecin traitant.

L'éducation pour la santé est une obligation déontologique pour le pharmacien. L'article R. 4235-2 du Code de la santé publique précise en effet que le pharmacien "doit contribuer à l'information et à l'éducation du public en matière sanitaire et sociale" [15].

L'article L. 5125-1-1 A du Code de la santé publique définit les missions des pharmaciens d'officine. Il mentionne notamment que les pharmaciens officinaux "contribuent aux soins de premier recours" (parmi lesquels l'éducation pour la santé, la prévention et le dépistage) et "peuvent participer à l'éducation thérapeutique et aux actions d'accompagnement de patients" [15].

Selon la définition de l'OMS de 1998, l'éducation thérapeutique du patient est un processus continu, intégré dans les soins et centré sur le patient. Elle comprend des activités organisées de sensibilisation, d'information, d'apprentissage et d'accompagnement psychosocial concernant la maladie, le traitement prescrit, les soins, l'hospitalisation et les autres institutions de soins concernées, et les comportements de santé et de maladies du patient. Elle vise à aider le patient et ses proches à comprendre la maladie et le traitement, coopérer avec les soignants, vivre le plus sainement possible et maintenir ou améliorer la qualité de vie. L'éducation devrait rendre le patient capable d'acquérir et de maintenir les ressources nécessaires pour gérer de façon optimale sa vie avec la maladie.

Selon la HAS (2007), l'éducation thérapeutique du patient (ETP) concerne l'ensemble des professionnels de santé, dont les pharmaciens, impliqués dans la prise en charge des patients ayant une maladie chronique. Pour être efficace, l'ETP doit être réalisée par une équipe multiprofessionnelle et interdisciplinaire, intégrant un travail en réseau.

Plus récemment, l'article 38 de la loi HPST qui définit les missions des pharmaciens d'officine indique notamment (alinéa 5) qu'ils « peuvent participer à l'éducation thérapeutique et aux actions d'accompagnement de patients définies aux articles L. 1161-1 à L. 1161-5 » du Code de la santé publique [15].

Les pharmaciens disposent de nombreux atouts pour intervenir dans l'éducation pour la santé et l'éducation thérapeutique du patient :

- Leur répartition géographique (23000 pharmacies sur l'ensemble du territoire)
- Leur accessibilité et leur disponibilité sur de longues plages horaires
- Leurs contacts fréquents avec le public : 4 millions de personnes franchissent chaque jour les portes des officines
- Leur connaissance globale du patient (contexte familial et socioprofessionnel, contact avec l'entourage, historique médicamenteux, ...)
- Une relation de confiance instaurée avec le patient
- Leur crédibilité auprès du public en tant que professionnel de santé : 92% des personnes sont sensibles au fait que le pharmacien leur donne des conseils lors de la délivrance ; 95% voient l'officine comme une garantie contre les contrefaçons ; seulement 37% sont favorables au libre accès ... [16]
- Leur formation à la fois scientifique et professionnelle

L'éducation thérapeutique fait donc partie de l'avenir de la pharmacie d'officine dans l'optique où il vaut mieux « prévenir que guérir ». Elle a déjà commencé à se développer notamment sur les thèmes du diabète, de l'asthme ... Le surpoids et l'obésité étant donné leur prévalence et leurs conséquences sur la santé sont des sujets de choix pour le développement d'action d'éducation thérapeutique. Les produits comme ALLI qui ont prouvé leur efficacité et que le pharmacien peut conseiller sans prescription médicale sont donc un atout pour ces nouvelles missions. Malheureusement le développement de l'éducation thérapeutique au sein de l'officine reste pour l'instant limité car cela nécessite d'y consacrer beaucoup de temps et que les décrets concernant la rémunération des pharmaciens y contribuant ne sont pas encore parus ...

#### **4. Les autres produits conseils dont dispose le pharmacien pour lutter contre le surpoids et l'obésité : les compléments alimentaires**

Plusieurs substances, le plus souvent d'origine naturelle, sont présentées par les laboratoires qui les utilisent dans leurs formules comme une aide à la perte de poids chez les personnes en surpoids ou obèses. Cependant leur efficacité a-t-elle été prouvée ? En effet, dans le domaine de la perte de poids où la compliance aux traitements quels qu'ils soient est très faible on attend du produit utilisé qu'il soit efficace et qu'il bénéficie d'une sécurité d'emploi. Voici les principales substances employées regroupées par mécanisme d'action après un bref rappel de la législation concernant ces produits.

##### *a. Législation*

Les compléments alimentaires commercialisés en France obéissent à une directive européenne établie le 10 juin 2002 (directive 2002/46) transposée en droit français par un décret du 25 mars 2006. Elle définit les compléments alimentaires comme « *des denrées alimentaires dont le but est de compléter le régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments, ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique, seuls ou combinés et commercialisés sous forme de doses* ».

Cette directive donne aussi un cadre à l'étiquetage et à la publicité puisque on ne peut attribuer à ces produits « *des propriétés de prévention, de traitement ou de guérison d'une maladie humaine* », ni même évoquer « *ces propriétés* ». Il ne s'agit en aucun cas de médicaments.

Pour les vitamines et les sels minéraux qui les composent, la législation européenne dresse une liste limitée de ceux qui sont autorisés, avec pour chacun les apports journaliers recommandés. Un arrêté interministériel fixera désormais les vitamines et minéraux qui y sont autorisés, selon quels critères et leurs dosages maximaux, voire minimaux.

En revanche, pour les autres composants (acides aminés, acides gras essentiels, fibres, plantes et extraits végétaux, produits d'origine animale...), l'Europe

tarde à statuer. Pour l'instant, chaque Etat est donc libre de décider du bien-fondé de tel ou tel constituant. D'où un risque évident de dérive. En France, seules sont autorisées les substances qui le sont également en alimentation humaine pour leur effet nutritionnel ou physiologique [17].

### *b. Les « coupe-faim » pour diminuer l'appétit*

#### - Ephédrine

C'est une substance extraite d'un arbuste (*Ephedra sinica* - ma-huang) utilisée en médecine traditionnelle chinoise. Elle a été très peu étudiée seule mais semble être plus efficace que le placebo. C'est un alcaloïde de structure proche de l'amphétamine, qui a comme cette dernière une action sympathomimétique. Son effet adjuvant dans la perte de poids est dû à ses effets thermogéniques c'est-à-dire à sa capacité d'augmenter l'activité métabolique et donc de brûler plus de calories.

Les effets secondaires rencontrés avec cette substance sont d'ordre cardiovasculaires, psychiatriques, gastro-intestinaux ... Suite à beaucoup d'accidents, notamment lors de son association avec la caféine, l'importation, la prescription et la commercialisation de produits contenant de l'ephedra est interdite en France depuis 2003.

#### - Synéphrine

C'est une substance contenue dans le zeste d'orange amère, fruit du bigaradier. Elle a des effets proches de ceux de l'éphédrine et de la caféine. Elle a été développée après l'interdiction de l'éphédrine, pour la remplacer dans ses associations avec la caféine. On lui attribuait, au même titre que l'éphédrine, des propriétés thermogéniques. Le zeste d'orange amère n'a cependant pas fait l'objet de beaucoup d'études et dans la plupart d'entre elles, il était associé à d'autres substances. De ce fait son efficacité comme adjuvant à la perte de poids est incertaine [18].

De plus, cette substance partage aussi les effets adrénérgiques rencontrés avec l'éphédrine et peut être responsable d'effets indésirables cardiovasculaires, à type

d'évanouissement, de tachycardie, de fibrillation cardiaque, de collapsus transitoire, d'arrêt cardiaque. Elle est contre-indiquée chez les personnes souffrant de troubles cardiovasculaires, d'hypertension artérielle, de glaucome à angle fermé, de diabète, d'adénome prostatique ...

Il faut également faire preuve de prudence en ce qui concerne les interactions médicamenteuses puisqu'au même titre que le jus de pamplemousse, la synéphrine est inhibitrice du cytochrome P450 3A4 [19]. La synéphrine avait été développée afin d'apporter une spécificité contrairement à l'éphédrine, et de ne pas stimuler les récepteurs adrénergiques cardiaques mais ceci n'a jamais été vraiment démontré. Une association dans une même spécialité avec la caféine est fortement contre indiquée puisque les effets néfastes se trouvent ainsi potentialisés.

Exemple de produit à base de synéphrine commercialisé en pharmacie :



Citrus aurantium ARKOGELULES (laboratoires Arkopharma)

### *c. Les « brûle-graisses » pour augmenter les dépenses caloriques au repos*

- Acide linoléique conjugué (CLA)

C'est un dérivé de l'acide linoléique qui est un acide gras essentiel de la famille des oméga 6, que l'on retrouve essentiellement dans la viande et le lait des

ruminants (bœuf, mouton ...). Ces espèces hébergent dans leur rumen des bactéries capables d'effectuer cette conversion. Les suppléments en CLA sont apparus vers la fin des années 1990 pour un usage d'abord vétérinaire afin d'augmenter le rapport masse musculaire sur masse adipeuse des animaux d'élevage. Chez l'être humain, malgré des résultats contradictoires, il semble que le CLA ait un effet faible, mais significatif [20].

Cependant il ressort des études une grande différence entre les effets du CLA sur les animaux et sur les humains [21]. Son action passe par l'intermédiaire d'une diminution de l'activité de la lipoprotéine lipase, responsable du stockage des graisses dans les adipocytes, ce qui réduit la lipogénèse et la captation des acides gras par les adipocytes ; ainsi que par une augmentation de l'activité de la carnitine-palmitoyl-transférase qui est une enzyme du muscle responsable du transport des acides gras dans les mitochondries donc les réserves graisseuses sont davantage sollicitées et la masse musculaire se trouve préservée. Il est important de noter qu'avec le CLA on n'obtient pas une réelle perte de poids mais une modification de la composition corporelle puisque la masse adipeuse diminue au profit d'une augmentation de la masse musculaire. Cette augmentation de la masse musculaire pourrait se révéler intéressante chez la personne âgée souffrant souvent de dénutrition protéique. Une précaution est cependant à prendre chez les sujets obèses diabétiques puisque le CLA augmenterait la glycémie et diminuerait la sensibilité à l'insuline ; il faut donc surveiller la glycémie [22].

Exemple de produit à base de CLA commercialisé en pharmacie :



CLA des laboratoires SOLGAR

- Picolinate de chrome

Le chrome est un oligoélément cofacteur de l'insuline qui agit sur la normalisation et la stabilisation de la glycémie. Sous forme picolinate il est mieux absorbé par l'organisme par rapport au chrome alimentaire. Les vertus qu'on lui confère sont d'augmenter la masse maigre, de diminuer le pourcentage de graisse corporelle et d'augmenter le métabolisme de base, tout ceci dans un objectif de perte de poids. Son efficacité est cependant peu significative versus placebo puisqu'on peut arriver aux mêmes résultats avec un léger régime hypocalorique. Certains cas d'effets indésirables graves tels qu'une rhabdomyolyse aigüe, une insuffisance rénale sévère et un exanthème pustuleux généralisé viennent remettre en cause la sécurité d'emploi du chrome bien que son imputabilité ne soit pas explicitée [23]. Il convient également de surveiller la glycémie s'il s'agit d'un patient diabétique.

Exemple de produit à base de picolinate de chrome commercialisé en pharmacie :



Picolinate de chrome des laboratoires SOLGAR

- Pyruvate

C'est un produit de la glycolyse supposé favoriser l'utilisation des graisses accumulées dans le tissu adipeux. Il ne présente pas a priori d'effets secondaires majeurs mais son efficacité n'a pas non plus été réellement démontrée [23].

## - Caféine

C'est un alcaloïde qu'on retrouve dans le café, le thé, le guarana, le maté, la noix de kola, le thé vert ... Elle allonge le temps de vidange gastrique, augmente le métabolisme de base et active la lipolyse. Son action passe par le blocage des récepteurs A1 et A2a de l'adénosine ce qui génère une libération de noradrénaline permettant une libération du contenu adipocytaire.

Si elle est consommée en excès on voit se développer des effets tels que nervosité, agitation, anxiété, insomnie, irritation de l'estomac ... Elle est donc déconseillée chez les personnes souffrant de maladies cardiaques, d'anxiété, d'ulcère gastrique ou d'hypertension artérielle. Ses effets sont limités dans le temps et disparaissent chez ceux qui en consomment régulièrement.

Ce sont donc ses effets psychostimulants qui prédominent et son utilisation en tant que coupe-faim résulte essentiellement de son emploi en association avec l'éphédrine. Ce type d'association n'est cependant pas recommandée puisque l'éphédrine a des effets stimulants potentiellement dangereux qui se trouvent exacerbés en présence de caféine.

En mai 2006, Santé Canada a émis une mise en garde contre la consommation de produits amaigrissants contenant de la caféine et de l'éphédrine [24]. À noter que la vente de produits contenant à la fois un stimulant comme de la caféine (guarana, thé vert, yerba maté, noix de kola) et de l'éphédra ou de l'éphédrine est interdite au Canada.

Il faut savoir que des produits associant la caféine à des extraits d'orange amère (la plante qui a remplacé l'éphédra dans les cocktails amaigrissants) sont maintenant commercialisés, mais peuvent avoir les mêmes effets indésirables.

Exemple de produit à base de caféine commercialisé en pharmacie :



Maté ARKOGELULES (laboratoires Arkopharma)

*d. Les substances de lest qui provoquent une sensation de satiété*

Elles sont utilisées chez les personnes qui ont du mal à résister à la prise compulsive de nourriture entre les repas, que ce soit pour lutter contre le stress, oublier la fatigue, par gourmandise ; ainsi que pour les gros appétits. Ils ne sont cependant pas faits pour sauter un repas.

- Glucomananne

C'est un polysaccharide de glucose et de mannose, extrait de la racine de konjac dont la structure est proche du galactomananne de la gomme guar. Il peut absorber 100 fois son volume en eau et forme ainsi dans l'estomac un gel non assimilable qui induit une satiété de façon mécanique. Il a de plus un faible indice calorique et glycémique. Sa viscosité permet aussi de diminuer la résorption des glucides et des lipides au niveau intestinal car les enzymes digestives voient leur capacité à transformer les aliments en nutriments diminuée. On lui prête les propriétés suivantes :

- Diminution du taux de cholestérol et de triglycérides sanguins [25]
- Diminution de la glycémie [26] (une surveillance régulière de la glycémie sera de mise chez le diabétique)

- Lutte contre la constipation, par augmentation du volume du bol alimentaire et de sa teneur en eau
- Effet modeste sur la perte de poids [25] qui pourrait procéder d'une diminution du taux de ghréline (une hormone ayant un rôle dans la régulation de l'appétit [27])

Il ne faut pas oublier de dire à un patient prenant du glucomannane de boire beaucoup pour éviter une obstruction intestinale. La résorption d'autres médicaments pris de façon concomitante peut se trouver ralentie mais la quantité totale résorbée ne s'en trouve pas modifiée.

Exemples de produits à base de glucomannanes commercialisés en pharmacie :



Konjac ARKOGELULES (laboratoire Arkopharma)



XLS MEDICAL Réducteur d'appétit (laboratoire Omega Pharma) dont l'actif est le Redusure obtenu à base de konjac.

- Gomme guar

Elle se compose de galactomannane qui est un polysaccharide de galactose et de mannose. Ses effets sont strictement identiques à ceux du glucomannane. Cependant au vu des études effectuées on ne peut pas conclure de son efficacité sur la perte de poids [28] .

Les effets indésirables rencontrés sont de type gastro-intestinaux. De plus, on suspecte des interactions médicamenteuses telles qu'une augmentation des effets de l'insuline et une baisse de la résorption des contraceptifs oraux.

Exemple de produit à base de gomme guar commercialisé en pharmacie :



Milical modérateur d'appétit (laboratoire Milical) à base de gomme guar et de vitamines

- Plantago psyllium

C'est une fibre hydrosoluble au même titre que le konjac et la gomme guar qui partage donc les mêmes propriétés. Elle présente une excellente tolérance mais son efficacité n'a pas été démontrée [28] .

Exemple de produit à base de plantago psyllium commercialisé en pharmacie :



SOLGAR Psyllium aux fibres de cosse de psyllium

- Caroubier

Il exerce son action grâce à des polysaccharides du manose

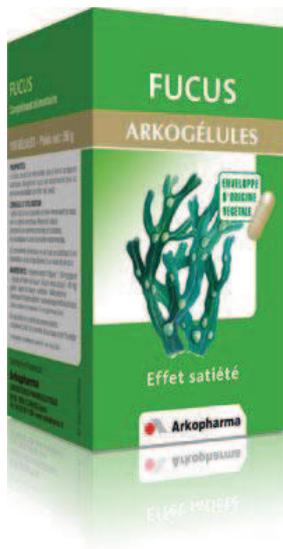
- Citron et pomme

Grâce à leurs pectines qui ont un pouvoir gélifiant et absorbant

- Fucus

On ingère des thalles déshydratés qui dans l'estomac gonflent. Il se compose également de fibres naturelles ayant une action bénéfique sur le transit et d'iode qui stimule la thyroïde pour obtenir un meilleur métabolisme des graisses. On ne peut l'utiliser en cas d'allergie à l'iode ou de problèmes thyroïdiens.

Exemple de produit à base de fucus commercialisé en pharmacie :

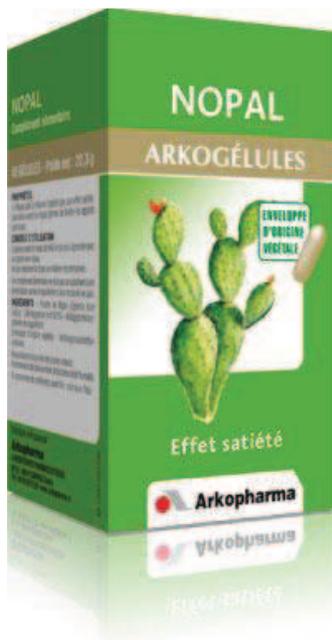


Fucus ARKOGELULES (laboratoires Arkopharma)

- Nopal

Son mécanisme d'action s'explique par sa composition qui combine pectines, mucilages, et gommés.

Exemple de produit à base de nopal commercialisé en pharmacie :



Nopal ARKOGELULES (laboratoires Arkopharma)

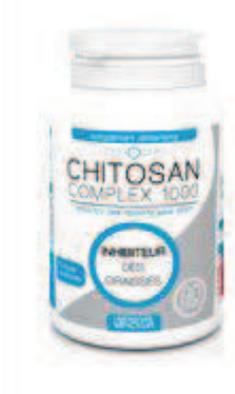
### *e. Les substances bloquant la résorption des graisses ingérées*

#### - Chitosan

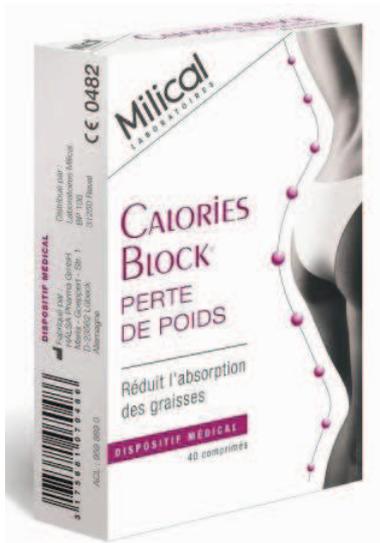
C'est un polysaccharide cationique dérivé de la chitine qui est un constituant de l'exosquelette des crustacés. Il a la capacité d'interagir avec les graisses du système digestif et donc limiter leur absorption. Le chitosan peut ainsi "fixer" environ 15 fois son propre poids de lipides. Cette liaison ne pouvant être métabolisée, les graisses ne seraient donc pas résorbées par l'organisme et se retrouveraient éliminées dans les selles. Sous une forme thérapeutique, le chitosan devrait, pour ces raisons, être pris avant les repas. On a donc une action qui se situe au même niveau que l'orlistat. Des effets adverses peuvent survenir tels qu'une constipation (c'est pourquoi il est souvent associé avec des fibres dans les spécialités) ou des flatulences ... Cette molécule doit être évitée en cas d'allergie aux fruits de mer.

Lors d'une utilisation quotidienne à long terme on peut également voir apparaître une carence en vitamines liposolubles (A,D,E,K). Les études faites sur cette substance montrent à priori une efficacité versus placebo mais elles sont pour la plupart de faible qualité méthodologique [29] De plus elle apparaît plus efficace si elle s'accompagne d'une modification du mode de vie (alimentation, exercice physique) [30] La balance bénéfice/risque est donc pour l'instant en défaveur de l'utilisation de cette molécule dans un but de perte de poids [31].

Exemples de produits à base de chitosan commercialisés en pharmacie :



Chitosan Complex 1000 des laboratoires Oligocaps qui associe du chitosan et des fructooligosaccharides qui sont des fibres favorisant le transit



Milical Calories Block des laboratoires Milical seulement à base de chitosan et considéré comme un dispositif médical

- Les fèves de cacao

Fruits du cacaoyer, elles contiennent notamment des polyphénols qui diminuent l'action des enzymes digestives bloquant ainsi l'assimilation des lipides par l'intestin. Ils augmentent également la thermogénèse et donc la combustion des graisses.

Exemple de produit à base de fèves de cacao commercialisé en pharmacie :



Fèves de cacao ARKOGELULES (laboratoires Arkopharma)

## f. Les substances empêchant de stocker les graisses

### - Acide hydroxycitrique

C'est un acide de fruit extrait d'un arbuste asiatique *Garcinia cambogia* qui agit en inhibant les enzymes de clivage des citrates (citrates lyase ATP) qui sont essentielles à la synthèse des acides gras à partir des sucres de l'alimentation. Il en résulte une diminution de la prise de poids surtout quand on suit un régime riche en glucides. Les effets secondaires rencontrés sont des maux de tête, des troubles digestifs ... Son efficacité reste controversée à l'heure actuelle [31]. Il convient d'être prudent en cas de traitement concomitant par des statines à cause d'un risque potentiel de rhabdomyolyse observé avec le garcinia, mais en association avec la caféine.

Exemple de produit à base d'acide hydroxycitrique commercialisé en pharmacie :



Garcinia ARKOGELULES (laboratoires Arkopharma)

## g. Les substances entraînant une lipolyse

### - Yohimbine

C'est un antagoniste des récepteurs  $\alpha_2$  extrait du Yohimbe qui faciliterait la destruction des graisses en augmentant l'afflux sanguin vers le tissu adipeux. Il

persiste un doute sur son efficacité pour la perte de poids [31] . Les effets indésirables rencontrés sont une nervosité, des maux de tête, des arthralgies ...

- L'ananas

La tige d'ananas contient de la bromélaïne qui est une enzyme protéolytique. Le fractionnement des protéines entraîne la désinfiltration, la mobilisation et l'élimination des amas graisseux. Elle bloque aussi la montée d'insuline dans le sang lors de l'absorption de sucres rapides et évite leur stockage sous forme de graisses.

Exemple de produit à base d'ananas commercialisé en pharmacie :



Ananas ARKOGELULES (laboratoires Arkopharma)

- Les baies d'aubépine

Elles intensifient la lipolyse entraînant une réduction de la taille des molécules de graisses stockées pour une meilleure élimination de celles-ci.

Exemple de produit à base de baies d'aubépine commercialisé en pharmacie :



Shan Zha ARKOGELULES (laboratoires Arkopharma)

#### *h. Les plantes drainantes*

Elles sont utilisées pour des tendances à la rétention d'eau (jambes gonflées) et pour désinfiltrer les tissus (cellulite et capitons). Il est important de les associer à une bonne hydratation c'est pourquoi les produits se présentent souvent sous forme liquide à diluer dans une bouteille d'eau et à boire dans la journée. On retrouve, utilisées dans cette indication, les plantes suivantes : thé vert, queue de cerise, bouleau, frêne, marc de raisin, ortosiphon, piloselle, reine des prés ...

Attention cependant aux diurétiques utilisés hors AMM pour cette indication car les patients s'exposent à un risque d'hypovolémie par déshydratation et à une hypokaliémie générant des troubles cardiaques ou une hyperkaliémie provoquant une insuffisance rénale, selon le type de diurétique. Ces plantes sont déconseillées en cas d'hypertension artérielle ou d'insuffisance cardiaque en raison de la fuite de minéraux qui accompagne celle de l'eau.

Exemple de produit à base de plantes drainantes commercialisé en pharmacie :



Mincigrap ARKOGELULES à base de marc de raisin (laboratoires Arkopharma)



Orthosiphon ARKOGELULES (laboratoires Arkopharma)

### *i. En résumé*

Les compléments alimentaires pour la perte de poids ont une efficacité pour la plupart qui reste controversée. Tout comme au sein des médicaments, quelques affaires ont fait grand bruit à cause notamment de l'éphédrine, dont la commercialisation est depuis interdite, et de la synéphrine de par sa parenté avec

cette dernière. Il ne faut pas oublier que les compléments alimentaires n'ont pas le statut de médicament mais ce n'est pas pour autant qu'ils ne présentent aucun effet adverse ni aucune contre-indication. Le pharmacien d'officine se doit d'être vigilant au moment de la vente de ces produits en interrogeant sur les traitements concomittants pris par le patient. Il se doit, de plus, de mentionner les règles hygiéno-diététiques pour la perte de poids qui comme déjà vu précédemment sont un élément incontournable.

Pour conseiller le meilleur complément alimentaire, le pharmacien doit identifier le problème à l'origine du surpoids. S'agit-il plutôt de rétention d'eau, d'une alimentation trop riche en lipides, d'une envie irrépressible de manger ... ? Il conviendra ensuite de choisir le produit le plus adapté et ayant démontré une efficacité versus placebo.



## Conclusion

La prévalence du surpoids et de l'obésité prend une ampleur qui devient alarmante. En effet, cette épidémie a de multiples conséquences néfastes sur la santé, et son poids financier est considérable. La difficulté de sa prise en charge réside principalement dans le fait qu'elle a de multiples origines.

L'arsenal thérapeutique pour la prise en charge de ce problème de santé publique est à l'heure actuelle très limité. En effet, il ne subsiste que l'orlistat sous ses deux dosages, XENICAL et ALLI, ainsi que la chirurgie bariatrique limitée à la prise en charge d'une obésité sévère ou massive.

Dans tous les cas, des règles hygiénodététiques se doivent d'être mises en œuvre. De la personne ne présentant pas de réel surpoids, mais voulant perdre quelques kilos, à celle présentant une obésité massive ; elles s'adressent à tout le monde et font partie du secret d'une perte de poids durable à condition qu'elles soient poursuivies.

Cette incitation à adopter une hygiène de vie plus saine s'inscrit dans une démarche d'éducation thérapeutique. C'est une pratique qui tend à se développer, surtout depuis la parution de la loi Hôpital Patient Santé Territoire en juillet 2009. Le pharmacien, comme tout professionnel de santé, est donc incité à y participer.

Dans le domaine de la perte de poids, le pharmacien peut conseiller soit ALLI, qui a le statut de médicament en vente libre, soit un complément alimentaire. Le risque de mésusage, soit par des patients ne respectant pas les critères de l'indication soit en présence de contre-indication médicamenteuse, est très important ; le pharmacien doit y porter une attention particulière lors de la vente.

L'orlistat est actuellement soumis à une réévaluation de sa balance bénéfique/risque par l'EMA (Agence Européenne du Médicament) à cause d'un risque de toxicité hépatique. Celle-ci pourra conduire à un retrait, à une suspension, ou encore à une modification de l'AMM des médicaments contenant de l'orlistat.

La prescription d'orlistat, seul médicament utilisé dans le traitement du surpoids et de l'obésité, n'est cependant plus recommandé par la HAS (Haute Autorité de Santé) depuis octobre 2011, au regard de son efficacité modeste, des effets indésirables, notamment digestifs, et des interactions médicamenteuses (entre autre avec les anticoagulants et les contraceptifs oraux).

Il faut donc trouver de nouvelles cibles thérapeutiques pour développer de nouveaux médicaments et tenter de freiner cette épidémie mondiale. Plusieurs hypothèses sont à l'étude faisant intervenir par exemple l'OB-RGRP, un régulateur négatif du récepteur de la leptine chez la souris [1], ou encore des antagonistes du récepteur R1 à la MCH (Melanin-Concentrating Hormone) [2] etc ...

## Annexes

### Annexe 1 (tiré du support éducatif alli : le goût du succès)

			Pour 100 g	Par portion		
Pains, apéritifs, gâteaux, biscuits et autres aliments du petit déjeuner						
Aliment	Quantité	Portion poids en g	cal	lipides en g	cal	lipides en g
pain complet	1 tranche	15	240	1,9	36	0,3
pain de campagne	1 tranche	30	262	0,9	79	0,3
pain (ficelle)	1 morceau	30	271	1	81	0,3
pain de mie	1 tranche	15	270	4	41	0,6
biscotte complète	2	20	373	5,7	74	1,2
pain suédois	1	15	401	8,2	60	1,2
biscuit pour apéritif sans fromage	1	2	469	19,6	9	0,4
cacahuètes	1 portion	35	597	50,5	209	18
chips	1 portion	45	520	36	234	16,2
pain au chocolat (boulangerie)	1	70	401	20,7	281	14,5
éclair au chocolat (boulangerie)	1	80	240	9,1	192	7,3

			Pour 100 g	Par portion		
Pains, apéritifs, gâteaux, biscuits et autres aliments du petit déjeuner						
Aliment	Quantité	Portion poids en g	cal	lipides en g	cal	lipides en g
croissant (boulangerie)	1	50	410	17,2	205	8,6
pain au lait (boulangerie)	1	55	366	14,8	201	8,1
brioche	1 tranche	40	411	23,3	164	9,3
biscuit sec	1	10	429	12	43	1,2
tartelette aux fruits	1	100	302	15,2	302	16,2
tuile au citron allégée	1 tuile	4,25	415	9	18	0,4
céréales au chocolat	1 portion	40	393	2,7	157	1,1
cornflakes	1 portion	40	370	0,8	148	0,3
muesli	1 portion	40	409	12	164	5
confiture	1 portion	25	264	0	66	0
chocolat noir 70 %	2 carrés	10	510	30	51	3

			Pour 100 g		Par portion	
Volailles, viandes et charcuteries						
Aliment	Quantité	Portion poids en g	cal	lipides en g	cal	lipides en g
gigot d'agneau	1 tranche	120	226	14	271	16,8
magret de canard	1 magret	350	200	10	700	35
porc, côtelette grillée	1 portion	100	250	15,3	250	15,3
porc, filet mignon	1 portion	150	98	6,3	147	9,4
poulet, cuisse rôtie	1 cuisse	100	220	12,8	220	12,8
poulet, escalope	1 portion	200	125	4	250	8
dinde, escalope	1 portion	200	105	1,3	210	2,6
bœuf, entrecôte grillée	1 portion	140	203	11,8	284	16,5
steak haché 5 % MG	1 portion	100	129	5,2	129	5,2
steak haché 15 % MG	1 portion	100	251	18	251	18
veau, filet rôti	1 portion	140	180	5,2	224	7,3

			Pour 100 g		Par portion	
Volailles, viandes et charcuteries						
Aliment	Quantité	Portion poids en g	cal	lipides en g	cal	lipides en g
jambon blanc	1 tranche	50	62	2	31	1
jambon cru	1 tranche	50	228	15	114	7,5
salami	1 tranche	20	459	42	92	8,4
saucisse de Toulouse	1 portion	130	347	32	451	41,6
saucisson sec	2 tranches	20	424	34,7	85	6,9
pâté de campagne	1 tranche	50	328	29	164	14,5
pâté en croûte	1 tranche	50	315	25	158	12,5

			Pour 100 g		Par portion	
Poissons et autres produits de la mer						
Aliment	Quantité	Portion poids en g	cal	lipides en g	cal	lipides en g
poisson pané	2 morceaux	100	230	12,2	230	12,2
cabillaud	1 morceau	150	80	0,9	120	1,4
lotte	1 morceau	150	78	0,7	117	1,1
sardine, sauce tomate, en conserve	1 unité	20	175	11,8	35	2,4
saumon frais	1 morceau	100	170	10,1	170	10,1
saumon fumé	1 tranche	40	184	11	74	4,4
coquilles Saint-Jacques	1 portion	180	77	0,5	139	0,9
thon frais	1 portion	200	149	6,2	298	12,4
thon au naturel égoutté	1 boîte	150	117	1,6	176	2,4

			Pour 100 g		Par portion	
Poissons et autres produits de la mer						
Aliment	Quantité	Portion poids en g	cal	lipides en g	cal	lipides en g
thon, à l'huile, en conserve, égoutté	1 boîte	100	221	12,3	221	12,3
surimi	1 portion	150	93	8	140	12
merlan cuit à la vapeur	1 portion	200	92	0,9	184	1,8
sole	1 portion	150	117	3	176	4,5
crevettes roses	1 poignée	100	103	1,8	103	1,8
moules cuites à l'eau décoquillées	1 portion	200	121	3,1	242	6,2
calamars (non frits)	1 portion	150	83	1,1	125	1,7
huîtres	12	150	70	1,7	105	2,5

			Pour 100 g		Par portion	
Produits laitiers, fromages, œufs et matières grasses						
Aliment	Quantité	Portion poids en g	cal	lipides en g	cal	lipides en g
camembert 40 % MG	1 portion	40	266	19,1	106	7,6
emmental	1 portion	40	376	28,8	151	11,5
fromage de chèvre demi sec	1 portion	40	327	28,2	131	11,3
roquefort	1 portion	40	370	32,8	148	13,1
brie	1 portion	40	330	27,5	132	11
mozzarella	1 portion	125	332	26	415	32,5
feita	1 portion	100	266	21,9	266	21,9
yaourt 0 %, nature	1 pot	125	37	0	46,2	0
yaourt 0 %, aux fruits	1 pot	125	80	0,6	100	0,6
yaourt au lait entier, nature	1 pot	125	71	3,7	88,7	4,6
yaourt au lait demi-écrémé, nature	1 pot	125	49	1	61,2	1,2

			Pour 100 g		Par portion	
Produits laitiers, fromages, œufs et matières grasses						
Aliment	Quantité	Portion poids en g	cal	lipides en g	cal	lipides en g
yaourt au lait entier, aux fruits	1 pot	125	104	3	130	3,7
fromage blanc 0 %	1 pot	125	57	0,3	71	0,4
petits suisses 30 %	2 unités	60	138	9,5	83	5,7
crème fraîche entière	1 cuillerée à soupe	10	295	30,5	30	3,1
huile (d'olive, de noix, colza, tournesol...)	1 cuillerée à soupe	15	899	99,9	135	15
beurre demi sel	1 noisette	8	725	82	58	6,6
beurre	1 noisette	8	752	83	60	6,6
margarine, allégée	1 noisette	5	507	55,8	25	2,8

			Pour 100 g		Par portion	
<b>Produits laitiers, fromages, œufs et matières grasses</b>						
Aliment	Quantité	Portion poids en g	cal	lipides en g	cal	lipides en g
lait demi-écrémé pasteurisé	1 verre	154	45	1,6	69	2,5
lait entier, stérilisé UHT	1 verre	154	63	3,5	97	5,4
lait entier	1 verre	154	34	0,2	52	0,3
œuf	1 œuf	60	160	12,15	96	7,3
<b>Fruits et légumes</b>						
Aliment	Quantité	Portion poids en g	cal	lipides en g	cal	lipides en g
carotte crue	1 portion	200	31	0,3	62	0,6
carotte cuite	1 portion	200	26	0,3	52	0,6
brocoli, cuit	1 portion	200	36	0,4	72	0,8

			Pour 100 g		Par portion	
<b>Fruits et légumes</b>						
Aliment	Quantité	Portion poids en g	cal	lipides en g	cal	lipides en g
tomate	1 portion	200	19	0,3	38	0,6
chou fleur	1 portion	200	21	0,3	42	0,6
oignon	1 oignon	80	34	0,2	27	0,2
poivron rouge	1 portion	100	28	0,3	28	0,3
poivron vert	1 portion	100	16	0,2	16	0,2
potiron	1 portion	200	30	0,3	60	0,6
aubergine	1 portion	250	29	0,2	73	0,5
courgette	1 portion	200	13	0,1	26	0,2
haricots verts cuits	1 portion	200	25	0,2	50	0,4
épinards cuits	1 assiette	100	16,9	0,3	16,9	0,3

			Pour 100 g		Par portion	
<b>Fruits et légumes</b>						
Aliment	Quantité	Portion poids en g	cal	lipides en g	cal	lipides en g
épinards crus	1 assiette	100	17,4	0,3	17,4	0,3
radis	1 portion	150	15	0	23	0
avocat	1 avocat	140	139	14,2	195	19,9
fraise	1 portion	200	34	0	68	0
banane	1 banane	150	134	0,5	201	0,8
kiwi	1 kiwi	70	33	0,4	23	0,3
orange	1 orange	150	42	0,2	63	0,3
mandarine	1 mandarine	80	48	0	38	0
salade de fruits (sans abricot ni banane)	1 portion	125	49	0,3	61	0,4
poire	1 poire	180	50	0,3	90	0,5
poire au sirop, conservée	1 poire	140	59	0,1	83	0,1

			Pour 100 g		Par portion	
Fruits et légumes						
Aliment	Quantité	Portion poids en g	cal	lipides en g	cal	lipides en g
pomme	1 pomme	150	49	0,3	74	0,5
pêche	1 pêche	100	41	0,1	41	0,1
raisin blanc, frais	1 petite grappe	100	73	0,7	73	0,7
raisin sec	1 portion	20	278	0,5	56	0,1
melon	1 tranche	150	34	0,1	51	0,2
cerise (avec noyau)	1 poignée	80	69	0,6	55	0,5
Féculeux						
Aliment	Quantité	Portion poids en g	cal	lipides en g	cal	lipides en g
pomme de terre, frite	1 portion	200	281	15	562	30
pomme de terre, purée	1 portion	200	85	3	170	6,0
pomme de terre, cuite à l'eau	1 pomme de terre	100	79	0,1	79	0,1

			Pour 100 g		Par portion	
Féculeux						
Aliment	Quantité	Portion poids en g	cal	lipides en g	cal	lipides en g
riz blanc cru	1 portion	40	365	2,3	146	0,9
riz blanc cuit	1 portion	120	116	0,2	139	0,2
pâtes cuites	1 portion	250	118	1,2	295	3
pâtes crues	1 portion	125	332	2,3	415	2,9
semoule de couscous	1 portion	200	112	0,4	225	0,8
blé concassé (pilpil, boughour, quinoa)	1 portion	200	105	1,9	210	3,8
lentilles cuites	1 portion	175	89	0,8	155	0,7
lentilles crues	1 portion	100	314	1,4	314	1,4

			Pour 100 g		Par portion	
Plats préparés						
Aliment	Quantité	Portion poids en g	cal	lipides en g	cal	lipides en g
pizza tomate et fromage	1 pizza	350	215	10,4	753	36,4
potage mouliné de légumes variés	1 assiette	250	28	0,4	65	1
potage velouté de légumes	1 assiette	250	35	1,4	88	3,5
croque-monsieur	1 unité	146	291	16,2	425	23,7
hachis Parmentier	1 portion	150	140	7,8	210	11,7
poisson à la bordelaise	1 portion	220	181	11	398	24,2
choucroute (conservé)	1 portion	300	134	11,5	402	34,5
cassoulet (conservé)	1 boîte	400	155	8,2	620	32,8
taboulé (semoule)	1 portion	150	195	8,2	293	12,3
céleri rémoulade	1 portion	150	277	29,4	416	44,1
macédoine de légumes	1 portion	200	45	0,3	90	0,6
salade piémontaise	1 plat	300	150	10,4	450	31,2
quiche lorraine	1 portion	200	358	26,2	716	52,4

			Pour 100 g		Par portion	
Plats préparés						
Aliment	Quantité	Portion poids en g	cal	lipides en g	cal	lipides en g
raviolis à la viande, sauce tomate	1 portion	200	97	3,2	194	6,4
sauce béarnaise	1 cuillerée à soupe	20	621	67	124	13,4
sauce béchamel	1 cuillerée à soupe	15	113	6,7	17	1
sauce hollandaise	1 cuillerée à soupe	20	308	31,2	62	6,2
soupe à l'oignon	1 assiette	250	38	2,3	95	5,8
soupe de poisson, en conserve	1 assiette	250	59	3,2	148	8
glace cornet	1 cornet	120	177	8,2	212	9,8
sorbet	1 boule	60	136	0,9	82	0,5
macédoine de fruits au sirop, conserve	1 portion	140	59	0,1	83	0,1

			Pour 100 ml		Par portion	
Boissons						
Aliment	Quantité	Portion poids en ml	cal	lipides en g	cal	lipides en g
thé	1 tasse	80	0	0	0	0
café	1 tasse	80	1,9	0,2	1,6	0,2
chocolat en poudre	1 portion (2 cuillerées à soupe)	30 g	380	3,5	114	1
chocolat chaud	1 tasse	80	60	2,1	48	1,7
soda	1 grand verre	250	40	0	100	0
soda light	1 grand verre	250	2	0	5	0
jus de tomate	1 verre	150	20,7	0,3	31	0,4
jus de pomme	1 verre	150	45	0	67	0
jus d'orange 100 % pur jus	1 verre	150	49,5	0	74	0

			Pour 100 g		Par portion	
Boissons						
Aliment	Quantité	Portion poids en g	cal	lipides en g	cal	lipides en g
champagne	1 coupe	120	70	0	84	0
pastis	1 dose	40	271	0	108	0
bière	1 demi	250	38	0	95	0
vermouth	1 verre	70	111	0	78	0
vin rouge 11°	1 verre	120	65	0	78	0
vin blanc 11°	1 verre	120	71	0	85	0



Fiche d'aide à la dispensation d'alli® 60 mg gélules (orlistat)

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 :

<ul style="list-style-type: none"> <li>➔ par la zalcitabine</li> <li>➔ par un antidiabétique oral</li> <li>➔ par l'acétaminofène</li> <li>➔ par l'indolméthacrine</li> <li>➔ avec tout médicament antipyrétique</li> <li>➔ avec tout médicament contre le diabète</li> </ul> <p>(interactions graves : administration simultanée des médicaments)</p>	<p>➔ ne délivrez pas alli® : contre-indication</p> <p>➔ ne délivrez pas alli® : avis médical nécessaire AVANT de prescrire alli®</p>
---	--

➔ traitement anti-hypertenseur ou hypocholestérolémiant :

➔ Invoquez 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 ?

<ul style="list-style-type: none"><li>• syndrome de malabsorption chronique</li><li>• pathologie digestive ayant entraîné une malabsorption</li></ul>	➔ ne prenez pas alli <sup>®</sup> : contre-indication
➔ diabète sucré	➔ ne prenez pas alli <sup>®</sup> : avis médical nécessaire (11441) de prendre ali

## ➡ Pour les femmes :

### Rapport 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> :

#### Expliquez la posologie :

- « Prenez une gélule d'alli<sup>®</sup> 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<sup>®</sup>.

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<sup>®</sup> : renvoyez vers le médecin qui prendra la décision de poursuivre ou non le traitement.
  - ➔ après 6 mois de traitement : arrêt d'alli<sup>®</sup> et poursuite des règles hygiéno-diététiques.

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

Pour toute information complémentaire, consultez le RCP d'alli<sup>®</sup>

GlaxoSmithKline

Marty le roi, le 25 novembre 2009

GlaxoSmithKline Santé Grand Public

100, route de versailles

B.P 23

78154 Marty-le-Roi Cedex

Tel : 01 39 17 80 00

Fax : 01 39 17 17 58

[www.gsk.fr](http://www.gsk.fr)

INFORMATIONS IMPORTANTES DE PHARMACOVIGILANCE

**ALLI® (orlistat 80mg, gélules) – Nouvelles mises en garde concernant la néphropathie à l'oxalate et les interactions avec la levothyroxine et les antiepileptiques. Ajout des effets indésirables pancréatite et néphropathie à l'oxalate.**

Cher confrère,

En accord avec l'Agence Européenne du Médicament (EMA) et l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps), GlaxoSmithKline Consumer Healthcare (GSKCH) souhaite vous informer de nouvelles informations de pharmacovigilance relatives à sa spécialité alli (orlistat 80mg gélules).

alli est indiqué en association avec un régime modérément hypocalorique et pauvre en graisses dans le traitement du surpoids (indice de masse corporelle, IMC > 28 kg/m<sup>2</sup>) chez l'adulte.

Les informations ci-dessous ont été ajoutées au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), la notice a été révisée en conséquence ainsi que l'étiquetage quand cela était nécessaire. Nous vous demandons de prendre connaissance de ces nouvelles informations importantes, afin de pouvoir conseiller de manière appropriée les patients qui souhaitent acheter alli ou parler de son utilisation avec vous.

**Néphropathie à l'oxalate**

- Les patients présentant une maladie rénale doivent consulter leur médecin avant de commencer le traitement, car l'utilisation de l'orlistat peut, dans de rares cas, être associée à une hyperoxalurie et à une néphropathie à l'oxalate.

**Interaction avec la levothyroxine**

- Les patients prenant de la levothyroxine doivent consulter leur médecin avant le début du traitement par alli. Des hypothyroïdies et/ou des diminutions du contrôle d'une hypothyroïdie peuvent survenir en cas de co-administration de l'orlistat et de la levothyroxine. Ceci pourrait être lié à une diminution de l'absorption des sels iodés et/ou de la levothyroxine. Il pourrait être nécessaire de prendre l'orlistat et la levothyroxine à des moments différents de la journée et, si nécessaire, d'adapter la dose de levothyroxine.

#### Interaction avec les antiépileptiques

- Les patients prenant un médicament antiépileptique doivent consulter leur médecin avant le début du traitement par allil. En effet, des convulsions ont été rapportées chez des patients traités à la fois par l'orlistat et des médicaments antiépileptiques, tels que le valproate et la lamotrigine. Un lien de causalité avec une possible interaction médicamenteuse ne peut être exclu. L'orlistat peut diminuer l'absorption des médicaments antiépileptiques, entraînant la survenue de convulsions. Les patients doivent donc être surveillés quant à une possible modification de la fréquence et de la sévérité des convulsions. Si de telles modifications sont observées, l'administration de l'orlistat et des médicaments antiépileptiques à des moments différents de la journée pourra être envisagée.

#### Pancréatite

- La pancréatite a été ajoutée à la liste des effets indésirables puisqu'elle a été rapportée chez un certain nombre de patients.

Depuis la première commercialisation de l'orlistat il y a plus de 10 ans, on estime que plus de 40 millions de traitements par l'orlistat (sur prescription et sans prescription) ont été délivrés. Les déclarations d'effets indésirables doivent tenir compte du nombre de patients exposés au traitement.

Dans l'ensemble, le rapport bénéfice/risque d'allil dans l'indication approuvée de l'AMM, reste favorable.

#### Déclaration d'effets indésirables concernant allil

Nous vous rappelons que tout effet indésirable grave ou inattendu doit être déclaré au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez (coordonnées disponibles sur le site Internet de l'Assaps [www.assaps.sante.fr](http://www.assaps.sante.fr) ou dans le dictionnaire Vidal).

Pour toute information complémentaire sur allil nous vous invitons à contacter le Département d'Information et d'Accueil Médical (DIAM) au : 01.39.17.84.44

Nous vous prions d'agréer, Cher Collègue, l'expression de notre considération distinguée.

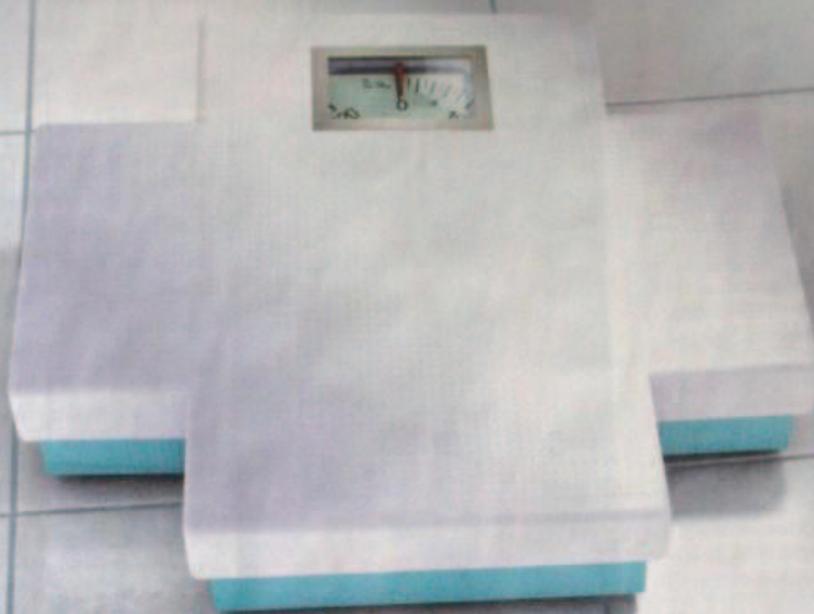


Dr Howard Marsh  
Directeur médical  
GlaxoSmithKline Consumer Healthcare

Pièce jointe : fiche d'aide à la dispensation intégrant les nouvelles informations.



Perte de poids chez les personnes en surpoids dont l'indice de masse corporelle est supérieur ou égal à 28, en association avec un régime.



# alli

une solution pour  
perdre du poids  
en complément  
d'un régime

Parlez-en  
à votre  
pharmacien

Médicament, pas avant 18 ans. alli est indiqué dans la perte de poids en association avec un régime réduit en calories et pauvre en graisses chez les personnes en surpoids dont l'IMC est  $\geq 28$ . Perte de poids moyenne de 4,4 kg après 6 mois de traitement (durée maximale d'utilisation). **Demandez conseil à votre pharmacien, il vous dira si vous êtes en surpoids ou obèse et si alli vous convient. Ne tardez pas à consulter votre médecin pour bénéficier si nécessaire d'une prise en charge globale et adaptée.** Si vous n'avez pas perdu du poids après avoir pris alli pendant 12 semaines, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien. Il pourra être nécessaire d'arrêter de prendre alli. Ne pas utiliser chez la femme enceinte. Contient de l'orlistat. Lire attentivement la notice. Visa GP n°0285G09W111

 GlaxoSmithKline  
GlaxoSmithKline Santé Grand Public

  
Votre pharmacien,  
votre premier conseil.



## Références bibliographiques

### Première partie

[1] [www.who.int/dietphysicalactivity/childhood\\_what/fr/index.html](http://www.who.int/dietphysicalactivity/childhood_what/fr/index.html), page consultée le 25/01/2011

[2] Formation force de vente alli® phase 2 par GSK Santé Grand Public p 4

[3] Formation force de vente alli® phase 2 par GSK Santé Grand Public p 6

[4] Obésité, Bilan et évaluation des programmes de prévention et de prise en charge, ISBN 2-85598-852-7, © Les éditions Inserm, 2006

[5] Étude menée auprès de plus de 500.000 Suédois né entre 1951 et 1961, citée par Le Monde, 14 mai 2009, page 2.

[6] L'esprit des médecines anciennes par Suzanne Jacques-Marin aux éditions cheminements page 46 consulté sur Google books le 22/09/2011

[7] [www.who.int](http://www.who.int) Obésité et surpoids, aide mémoire n° 311, mars 2011

[8] Rapport d'information n°1131 : Faire de la lutte contre l'épidémie d'obésité et de surpoids une grande cause nationale. Par la députée Valérie Boyer. Octobre 2008

[9] Alimentation décente au travail : gains de productivité et amélioration du bien-être des travailleurs, Rapport de l'OIT, 28 juillet 2005

[10] Obésité et surpoids sur [www.who.int](http://www.who.int), OMS. Mis en ligne en septembre 2006, page consultée le 25 octobre 2010

[11] cartes réalisées avec WHO Global Infobase : <https://apps.who.int/infobase> , page consultée le 1<sup>er</sup> octobre 2011

[12] Overweight & Obesity in the EU27, rapport de l'IASO (International Association for the Study of Obesity) juillet 2008

[13] ObEpi 2009, 2006 et 2003 consultées à partir du site [www.roche.fr](http://www.roche.fr), page consultée le 25 janvier 2011

[14] Graphiques réalisés à partir de données collectées sur le site [www.who.fr](http://www.who.fr), <https://apps.who.int/infobase>, page consultée le 25 octobre 2010

[15] Obésité, Bilan et évaluation des programmes de prévention et de prise en charge, ISBN 2-85598-852-7, © Les éditions Inserm, 2006

[16] <http://pmb.santepdc.org> L'obésité aux Etats Unis. Enjeux économiques et défis politiques. Anne Sophie Cérisola et Jacques Mistral. Mars 2004

[17] <http://www.surgeongeneral.gov> U.S. Department of Health and Human Services, "The surgeon General's Call to Action to Prevent and Decrease Overweight and Obesity" décembre 2001

[18] <http://www.fao.org>, page consultée le 1er octobre 2011

[19] Etude réalisée par Ali Mokdad et collègues des Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, mars 2004, Journal of the American Medical Association 291, p1238-1245

[20] Annual medical spending attributable to obesity : Payer-and service-specific estimates, Finkelstein et al, 2009, Health Affairs, 28 (5), w808-w817

[21] [www.legifrance.gouv.fr](http://www.legifrance.gouv.fr), articles du CSP, partie législative

3<sup>ème</sup> partie : Lutte contre les maladies et dépendances

Livre II bis : Lutte contre les troubles du comportement alimentaire

Titre unique : Nutrition et santé

Chapitre I : article L 3231-1

Chapitre II : articles L 3232-1 à L3232-4

[22] PNNS 2001-2005 consulté à partir de [www.sante.gouv.fr](http://www.sante.gouv.fr)

[23] PNNS 2006-2010 consulté à partir de [www.mangerbouger.fr](http://www.mangerbouger.fr)

[24] PNNS 2011-2015 consulté à partir de [www.sante.gouv.fr](http://www.sante.gouv.fr)

[25] Plan obésité 2010-2013 consulté à partir de [www.sante.gouv.fr](http://www.sante.gouv.fr)

## **Deuxième partie**

[1] Guide d'introduction au programme alli distribué par GSK Santé Grand Public  
p 34

[2] Guide d'introduction au programme alli distribué par GSK Santé Grand Public  
p 35

[3] Guide d'introduction au programme alli distribué par GSK Santé Grand Public  
p 59

[4] Guide d'introduction au programme alli distribué par GSK Santé Grand Public  
p 60

[5] Alli : le goût du succès distribué par GSK Santé Grand Public p5 à p21

[6] Guide d'introduction au programme alli distribué par GSK Santé Grand Public  
p 53

[7] Elements de physiologie et de neurobiology de la prise alimentaire, J. Costentin,  
Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine, 2003, 187 n°7 1367-1377 séance  
28/10/2003

[8] American Journal of Clinical Nutrition vol 91 p748-756

[9] Schematic representation of the  $\alpha/\beta$  structure, Eglof et al, 1995

[10] Schéma tiré de l'article sur les lipases de Wikipédia

[11] <http://www.afssaps.fr>, Les anorexigènes 10 avril 2009

[12]<http://www.chemblink.com/products/96829-58-2.htm>, page consultée le 15  
octobre 2010

[13] RCP Alli

[14] Images tirées du site [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr) consulté le 25 janvier 2011

### Troisième partie

[1] RCP ALLI

[2] Orlistat in the long-term treatment of obesity in primary care settings, Arch fam med vol 9 feb 2000 p160-167, Jonathan Hauptman et al

[3] Compliance, Behavior Change, and Weight Loss With Orlistat in an Over-the-Counter Setting, Obesity 2008 16 3 623-629, Susan M. Schwartz et al

[4] Kocur R et al, Improved patterns of food purchases among households that purchased over-the-counter 60mg orlistat, Obesity 2008 ; 16 ;S1 : Poster 447-p page S176

[5] Plan de gestion des risques de la spécialité pharmaceutique Alli 60mg par l'AFSSAPS mai 2009 mis à jour en décembre 2009

[6] <http://www.afssaps.fr> , fiche sur ALLI mise à jour le 30 septembre 2011

[7] <http://www.afssaps.fr>, ALLI bilan après sept mois de commercialisation 17/12/09

[8] <http://www.afssaps.fr> , fiche sur ALLI mise à jour le 30 septembre 2011

[9] <http://www.afssaps.fr>, ALLI bilan après sept mois de commercialisation 17/12/09

[10] my pharma editions du 8 mai 2010 : automédication : 543000 boîtes d'Alli vendues en 2009

[11] [myalli.com](http://myalli.com)

[12] ALLI aidez vos patients à perdre 1kg de plus lorsqu'ils perdent 2kg avec un régime seul. Cahier formation réalisé par GSK p21

[13] <http://www.afssaps.fr>, ALLI bilan après sept mois de commercialisation 17/12/09

[14] <http://www.senat.fr>

[15] <http://www.legifrance.gouv.fr>

[16] Etude Ipsos Santé "Les français et leur pharmacien", janvier 2008

- [17] Le Moniteur des Pharmacies, cahier II du n°2626 du 29 avril 2006 p3, archives sur site [www.wk-pharma.fr](http://www.wk-pharma.fr)
- [18] Haaz S, Fontaine KR, et al. Citrus aurantium and synephrine alkaloids in the treatment of overweight and obesity: an update. *Obes Rev.* 2006 Feb;7(1):79-88
- [19] Fugh-Bergman A, Myers A. Citrus aurantium, an Ingredient of Dietary Supplements Marketed for Weight Loss : Current Status of Clinical and Basic Research, *Experimental Biology and Medicine. Exp Biol Med (Maywood).* 2004 Sep;229(8):698-704. Texte intégral : [www.ebmonline.org](http://www.ebmonline.org)
- [20] A meta-analysis of the effects of conjugated linoleic acid on fat-free mass in humans. Schoeller DA, Watras AC, Whigham LD. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2009 Oct; 34(5):975-8
- [21] Conjugated linoleic acids: why the discrepancy between animal and human studies? Plourde M, Jew S, et al. *Nutr Rev.* 2008 Jul; 66(7):415-21. Review
- [22] Moloney F, Yeow TP, et al. Conjugated linoleic acid supplementation, insulin sensitivity, and lipoprotein metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr.* 2004 Oct; 80(4):887-95
- [23] Max H. Pittler et Adzard Ernst, Dietary supplements for body-weight reduction : a systematic review. *Am J Clin Nutr* 2004; 79 : 529-536
- [24] Santé Canada. Avis et mises en garde. Santé Canada avise le consommateur de ne pas utiliser les produits d'amaigrissement contenant de l'éphédrine et de la caféine, consulté le 07 octobre 2010, [www.hc-sc.gc.ca](http://www.hc-sc.gc.ca)
- [25] Effect of glucomannan on plasma lipid and glucose concentrations, body weight, and blood pressure: systematic review and meta-analysis. Sood N, Baker WL, Coleman CI. *Am J Clin Nutr.* 2008 Oct;88(4):1167-75. Review. Texte intégral : [www.ajcn.org](http://www.ajcn.org)
- [26] Huang CY, Zhang MY, et al. Effect of Konjac food on blood glucose level in patients with diabetes. *Biomed Environ Sci.* 1990 Jun;3(2):123-31

[27] Immediate and long-term effects of glucomannan on total ghrelin and leptin in type 2 diabetes mellitus. Chearskul S, Kriengsinyos W, et al. Diabetes Res Clin Pract. 2009 Feb;83(2):e40-2

[28] Max H. Pittler et Adzard Ernst, Dietary supplements for body-weight reduction : a systematic review. Am J Clin Nutr 2004; 79 : 529-536

[29] Chitosan for overweight or obesity. Jull AB, Ni Mhurchu C, et al. Cochrane Database Syst Rev. 2008 Jul 16;(3):CD003892. Review

[30] In the absence of dietary surveillance, chitosan does not reduce plasma lipids or obesity in hypercholesterolaemic obese Asian subjects. Ho SC, Tai ES, et al. Singapore Med J. 2001; 42:6-10

[31] Max H. Pittler et Adzard Ernst, Dietary supplements for body-weight reduction : a systematic review. Am J Clin Nutr 2004; 79 : 529-536

## **Conclusion**

[1] Silencing of OB-RGRP in mouse hypothalamic arcuate nucleus increases leptin receptor signaling and prevents diet-induced obesity. Couturier et al, Proc Natl Acad Sci USA 2007 Dec 4;104(49):19476-81

[2] Antiobesity Effects of Melanin-Concentrating Hormone Receptor 1 Antagonists. Cheon HG, Handb Exp Pharmacol, 2012, 209:383-403

# **L'orlistat dosé à 60 mg, ALLI®, premier médicament en vente libre pour traiter le surpoids et l'obésité**

Thèse présentée pour l'obtention du titre de Docteur en pharmacie  
Soutenue à la faculté de Pharmacie de Rouen le 23 février 2012

## **RESUME**

Le surpoids et l'obésité sont des problèmes de santé publique, connus depuis longtemps des Américains, qui se sont, depuis peu, transformés en véritable épidémie mondiale. Les causes invoquées sont le plus souvent multiples, ce qui rend difficile la prise en charge ; mais celle-ci reste indispensable pour faire face aux conséquences néfastes sur la santé et la vie quotidienne des patients.

La perte de poids peut être considérée comme l'une des « obsessions du siècle ». La population poursuit une éternelle quête du produit « miracle ». L'enjeu majeur est donc de réussir à faire évoluer les modes de vie pour adopter une alimentation plus saine et une activité physique suffisante ; garants d'une perte de poids durable.

Une prévalence qui ne cesse d'augmenter, une demande croissante de la part des patients et paradoxalement l'arsenal thérapeutique se trouve aujourd'hui restreint à l'orlistat et à la chirurgie.

En mai 2009, l'orlistat dosé à 60mg devient accessible en vente libre dans les officines françaises. Faut-il y voir un atout pour le conseil du pharmacien d'officine ? Ne risque-t-on pas de voir ainsi augmenter le taux de mésusage de cette molécule ? Il y a donc un rôle particulier à jouer pour le pharmacien dispensateur qui vient s'inscrire dans ses nouvelles missions d'éducation thérapeutique.

## **MOTS CLES**

ALLI – orlistat – surpoids – obésité – règles hygiénodiététiques – éducation thérapeutique – compléments alimentaires

Nom – Prénom de l'étudiant : .....

Nom du Président de Jury : .....

Date de soutenance de la thèse : .....

Mention : .....

VU, le Président de Jury,

VU, le Directeur de la Section Pharmacie  
de l'U.F.R. Médecine-Pharmacie de ROUEN,