



HAL
open science

Prise de poids iatrogène et gestion à l'officine

Pauline Bonhomme

► **To cite this version:**

Pauline Bonhomme. Prise de poids iatrogène et gestion à l'officine. Sciences pharmaceutiques. 2013. dumas-00808631

HAL Id: dumas-00808631

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00808631>

Submitted on 9 Apr 2013

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.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : thesebum@ujf-grenoble.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITÉ JOSEPH FOURIER
FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année 2013

N°

**PRISE DE POIDS IATROGÈNE
ET GESTION À L'OFFICINE**

THÈSE PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE
DOCTEUR EN PHARMACIE
DIPLOME D'ÉTAT

Pauline BONHOMME

née le 26 mars 1987 à Annecy (74)

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE GRENOBLE

Le vendredi 22 mars 2013

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Président du jury : **Mr. Christophe RIBUOT**, Professeur et Doyen de la faculté de pharmacie de Grenoble

Directeur de thèse : **Mme Isabelle HININGER-FAVIER**, Maître de conférences à l'UFR de Grenoble

Membres : **Mme Diane GODIN-RIBUOT**, Professeur à l'UFR de Grenoble
Mme Béatrice BELLET, Docteur en pharmacie, Grenoble

La faculté de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs

Doyen de la Faculté : **M. Christophe RIBUOT**
Vice-doyen et Directeur des Etudes : **Mme Delphine ALDEBERT**

Année 2012-2013
ENSEIGNANTS A L'UFR DE PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES (n=11)

| | | |
|---------------------|------------|--|
| BAKRI | Aziz | Pharmacie Galénique et Industrielle, Formulation et Procédés Pharmaceutiques (TIMC-IMAG) |
| BOUMENDJEL | Ahcène | Chimie Organique (D.P.M.) |
| BURMEISTER | Wim | Biophysique (U.V.H.C.I) |
| DECOUT | Jean-Luc | Chimie Inorganique (D.P.M.) |
| DROUET | Christian | Immunologie Médicale (TIMC-IMAG) |
| DROUET | Emmanuel | Microbiologie (U.V.H.C.I) |
| GODIN-RIBUOT | Diane | Physiologie-Pharmacologie (HP2) |
| LENORMAND | Jean Luc | Ingénierie Cellulaire, Biothérapies (THEREX, TIMC, IMAG) |
| PEYRIN | Eric | Chimie Analytique (D.P.M.) |
| RIBUOT | Christophe | Physiologie – Pharmacologie (HP2) |
| WOUESSIDJEWE | Denis | Pharmacotechnie (D.P.M.) |

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIEN HOSPITALIER (n=6)

| | | |
|---------------|----------|--|
| CALOP | Jean | Pharmacie Clinique (TIMC-IMAG, PU-PH) |
| CORNET | Murielle | Parasitologie – Mycologie Médicale (LAPM, PU-PH) |
| DANEL | Vincent | Toxicologie (SMUR SAMU / PU-PH) |
| FAURE | Patrice | Biochimie (HP2/PU-PH) |
| MOSSUZ | Pascal | Hématologie (PU-PH-THEREX-TIMC) |
| SEVE | Michel | Biochimie – Biotechnologie (IAB, PU-PH) |

PROFESSEUR EMERITE (n=1)

| | | |
|----------------|-------|--|
| GRILLOT | Renée | Parasitologie – Mycologie Médicale (L.A.P.M) |
|----------------|-------|--|

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (n=31)

| | | |
|---------------------------|----------|--|
| ALDEBERT | Delphine | Parasitologie-Mycologie (L.A.P.M) |
| BATANDIER | Cécile | Nutrition et Physiologie (L.B.F.A) |
| BELAIDI-CORSAT | Elise | Pharmacologie Physiologie –(HP2) |
| BOURGOIN | Sandrine | Biochimie – Biotechnologie (IAB) |
| BRETON | Jean | Biologie Moléculaire / Biochimie (L.C.I.B – LAN) |
| BRIANCON-MARJOLLET | Anne | Physiologie Pharmacologie (HP2) |
| BUDAYOVA SPANO | Monika | Biophysique (I.B.S) |
| CAVAILLES | Pierre | Biologie Cellulaire et génétique (L.A.P.M) |
| CHOISNARD | Luc | Pharmacotechnie (D.P.M) |
| DELETRAZ-DELPORTE | Martine | Droit Pharmaceutique (Equipe SIS « Santé, Individu, Société »-EAM 4128) |

| | | |
|------------------------|------------|---|
| DEMEILLIERS | Christine | Biochimie (L.B.F.A) |
| DURMORT-MEUNIER | Claire | Biotechnologies (I.B.S) |
| GEZE | Annabelle | Pharmacotechnie (D.P.M) |
| GILLY | Catherine | Chimie Thérapeutique (D.P.M) |
| GROSSET | Catherine | Chimie Analytique (D.P.M) |
| GUIEU | Valérie | Chimie Analytique (D.P.M) |
| HININGER-FAVIER | Isabelle | Biochimie (L.B.F.A) |
| JOYEUX-FAURE | Marie | Physiologie - Pharmacologie (HP2) |
| KHALEF | Nawel | Pharmacie Galénique (TIMC-IMAG) |
| KRIVOBOK | Serge | Biologie Végétale et Botanique (L.C.B.M) |
| MOUHAMADOU | Bello | Cryptogamie, Mycologie Générale (L.E.C.A) |
| MORAND | Jean-Marc | Chimie Thérapeutique (D.P.M) |
| MELO DE LIMA | Christelle | Biostatistiques (L.E.C.A) |
| NICOLLE | Edwige | Chimie Thérapeutique (D.P.M) |
| PERES | Basile | Pharmacognosie (D.P.M) |
| PEUCHMAUR | Marine | Chimie Organique (D.P.M.) |
| RACHIDI | Walid | Biochimie (L.C.I.B) |
| RAVEL | Anne | Chimie Analytique (D.P.M) |
| RAVELET | Corinne | Chimie Analytique (D.P.M) |
| SOUARD | Florence | Pharmacognosie (D.P.M) |
| TARBOURIECH | Nicolas | Biophysique (U.V.H.C.I.) |
| VANHAVERBEKE | Cécile | Chimie (D.P.M) |

MAITRE DE CONFERENCE DES UNIVERSITES-PRATICIEN HOSPITALIER (n=3)

| | | |
|----------------|-----------|--|
| ALLENET | Benoit | Pharmacie Clinique (THEMAS TIMC-IMAG/MCU-PH) |
| BUSSER | Benoit | Pharmacie (MCU-PH-IAB-INSERM) |
| GERMI | Raphaëlle | Microbiologie (U.V.H.C.I/MCU-PH) |

PROFESSEUR CERTIFIE (PRCE) (n=2)

| | | |
|----------------|----------|---------|
| FITE | Andrée | P.R.C.E |
| GOUBIER | Laurence | P.R.C.E |

PROFESSEURS ASSOCIES (PAST) (n=4)

| | | |
|------------------|----------|--|
| BELLET | Béatrice | Pharmacie Clinique |
| RIEU | Isabelle | Qualitologie (Praticien Attaché – CHU) |
| TROUILLER | Patrice | Santé Publique (Praticien Hospitalier – CHU) |
| DON | Martin | Laboratoire TIMC-IMAG |

PROFESSEUR AGREGE (PRAG) (n=1)

| | | |
|-----------------|---------------|---------|
| GAUCHARD | Pierre-Alexis | (D.P.M) |
|-----------------|---------------|---------|

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES (AHU) (n=2)

| | | |
|-------------------|-----------|--------------------------------------|
| SUEUR | Charlotte | Virologie (U.V.H.C.I) |
| VAN NOOLEN | Laetitia | Biochimie Toxicologie (HP2-DBTP-BGM) |

DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX – France
TEL : +33 (0)4 75 63 71 00
FAX : +33 (0)4 75 63 71 70

ATER (n= 6)

| | | | |
|------------------------|---------|------|--------------------------------------|
| DAYDE | David | ATER | Parasitologie Mycologie (J.R) |
| FAVIER | Mathieu | ATER | Pharmacologie - Laboratoire HP2 (JR) |
| HADDAD-AMAMOU | Anis | ATER | Laboratoire de Pharmacie Galénique |
| HENRI | Marion | ATER | Physiologie – Laboratoire HP2 (JR) |
| LEHMANN | Sylvia | ATER | Biochimie Biotechnologie (JR) |
| REGENT-KLOEKNER | Myriam | ATER | Biochimie (LECA-UJF) |

MONITEUR ET DOCTORANTS CONTRACTUELS (n=9)

| | | | |
|----------------------|-------------|----------------------------|-----------------------------------|
| CAVAREC | Fanny | (01-10-2011 au 30-09-2014) | Laboratoire HP2 (JR) |
| GRAS | Emmanuelle | (01-10-2010 au 30-09-2013) | Laboratoire HP2 (JR) |
| LESART | Anne-Cécile | (01-10-2009 au 30-09-2013) | Laboratoire (TIMC-IMAG) |
| MELAINE | Feriel | (01-10-2011 au 30-09-2014) | Laboratoire HP2(JR) |
| NASRALLAH | Chady | (01-10-2011 au 30-09-2014) | Laboratoire HP2(JR) |
| THOMAS | Amandine | (01-10-2011 au 30-09-2014) | Laboratoire HP2 (JR) |
| LECERF-SHMIDT | Florine | (01-10-2012 au 30-09-2015) | Pharmacochimie (DPM) |
| BERTHOIN | Lionel | (01-10-2012 au 30-09-2015) | Laboratoire (TIMC-IMAG THEREX) |
| MORAND | Jessica | (01-10-2012 au 30-09-2015) | Laboratoire HP2 (JR) |

CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIB : Centre d'Innovation en Biologie
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogenèse et Ontogenèse »
IBS : Institut de Biologie Structurale
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes
LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de Cognition
UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

REMERCIEMENTS ET DÉDICACES

La réalisation de cette thèse représente pour moi l'aboutissement de sept années d'études pharmaceutiques et l'entrée dans la vie professionnelle.

Je tiens donc à exprimer mes sentiments envers toutes les personnes qui m'ont encadrée, soutenue et aidée à la concrétisation de ce travail.

Je remercie tout d'abord M. Christophe RIBUOT d'avoir gentiment accepté de présider mon jury. Merci aussi pour l'enseignement que vous m'avez transmis au cours de mes études.

Je remercie chaleureusement Mme Isabelle HINIGER-FAVIER pour m'avoir guidée dans ce travail et pour son encadrement bienveillant.

Je remercie également Mme Diane RIBUOT pour son aide et son enseignement. Merci pour l'honneur que vous me faites de participer à ce jury.

Un grand merci à Mme Béatrice BELLET pour m'avoir relue et corrigée. Merci d'avoir accepté d'être membre de mon jury.

Je tiens à remercier aussi Mme Édith SCHIR pour son accueil au centre de pharmacovigilance de Grenoble.

Enfin je remercie Christelle et Aline pour les corrections qu'elles ont pu apporter à ce travail.

Je dédie cette thèse,

À mes parents, qui ont toujours été là pour moi et sans qui je n'y serais jamais arrivée. Je les remercie pour leur confiance, leurs encouragements, et tout l'amour qui m'a permis d'avancer et de parvenir jusqu'ici.

À mon copain, pour son soutien et sa patience tout au long de ce travail.

À ma famille.

Je remercie aussi mes amis pour leur présence au cours de mes études et pour tous les bons moments passés ensemble.

Merci aux parents de mon copain pour m'avoir offert l'hospitalité pendant la réalisation de ce travail.

Enfin merci aux équipes de la Pharmacie FOUQUET-BUTTIN, de la Pharmacie CARRAZ, de la Pharmacie WATTEL et de la Pharmacie DARONNAT pour m'avoir offert mes premières expériences professionnelles.

Avant-propos

L'excès pondéral est en constante augmentation dans les pays riches. L'obésité est même considérée comme une épidémie dans certains pays où son incidence double tous les dix ans. Elle a un impact délétère et expose l'individu au risque de complications graves.

Alors que de nombreux facteurs comportementaux, environnementaux et génétiques interviennent dans la régulation du statut pondéral, le but de cette thèse est de reconnaître et de s'attaquer à la problématique du gain de poids causé par les médicaments.

La consommation de certains médicaments, notamment dans le cadre de pathologies chroniques graves, peut en effet aboutir à une prise de poids parfois considérable.

Cette iatrogénie non négligeable doit être évaluée individuellement avant l'introduction d'un tel traitement afin d'éviter le risque d'inobservance.

Notre objectif est de répertorier les médicaments les plus susceptibles d'engendrer une prise de poids et d'identifier pour chaque traitement incriminé, les mécanismes physiopathologiques impliqués dans l'accroissement pondéral.

Sur des bases pharmacologiques, nous essayerons de proposer des alternatives thérapeutiques, à moindre risque en termes de prise de poids, qui pourraient être utilisées par le prescripteur lors du choix du traitement.

Toutefois, une des principales limites est de ne pouvoir mesurer le bénéfice de cette alternative sur la pathologie que seul le médecin peut évaluer.

Enfin, pour chaque mécanisme impliqué dans la prise de poids iatrogène, nous proposerons des conseils de prévention qui pourraient être donnés par le pharmacien lors de la délivrance du médicament en cause, ainsi que la conduite à tenir à l'officine face à une prise de poids avérée.

TABLE DES MATIÈRES

| | |
|---|-------|
| LISTE DES TABLEAUX | p. 13 |
| LISTE DES FIGURES | p. 14 |
| LISTE DES ABRÉVIATIONS | p. 15 |
| | |
| Partie 1 : DÉFINITIONS ET GÉNÉRALITÉS | p. 17 |
| 1. Prise de poids | p. 18 |
| 1.1. Poids idéal théorique, surpoids et obésité | p. 18 |
| 1.1.1. Eau | p. 20 |
| 1.1.2. Masse grasse | p. 21 |
| 1.1.3. Masse maigre | p. 22 |
| 1.1.4. Tour de taille ou périmètre abdominal | p. 23 |
| 1.1.5. Rapport tour de taille/tour de hanches | p. 23 |
| 1.1.6. Courbe de croissance | p. 23 |
| 1.2. Évaluation de l'état nutritionnel et du gain pondéral | p. 24 |
| 1.2.1. Mesures anthropométriques | p. 24 |
| 1.2.2. Fluctuations pondérales | p. 24 |
| 1.2.3. Historique du poids | p. 25 |
| 1.2.4. Impact des interventions thérapeutiques antérieures | p. 26 |
| 1.2.5. Enquête alimentaire | p. 26 |
| 1.2.6. Évaluation de la dépense énergétique et des besoins quotidiens | p. 27 |
| 1.3. Risques et complications liés à une prise de poids | p. 28 |
| 1.3.1. Complications somatiques relatives à l'obésité | p. 29 |
| 1.3.2. Complications psychologiques et sociales | p. 31 |
| 2. Homéostasie énergétique | p. 32 |
| 2.1. Balance énergétique | p. 32 |
| 2.2. Causes d'un déséquilibre énergétique menant à la prise de poids excessive | p. 33 |
| 2.3. Régulation de la prise alimentaire | p. 34 |
| 2.3.1. Récepteurs et neurotransmetteurs au niveau de l'hypothalamus | p. 35 |
| 2.3.2. Populations neuronales et neuropeptides | p. 37 |
| 2.3.3. Signaux de régulation périphériques | p. 39 |
| 2.3.3.1. Signaux de régulation à court terme | p. 40 |

| | |
|---|--------------|
| 2.3.3.2. Signaux de régulation à long terme | p. 41 |
| 2.3.4. Autres signaux | p. 42 |
| 2.3.5. Facteurs modulant le comportement alimentaire | p. 44 |
| 3. Iatrogénie médicamenteuse | p. 44 |
| 3.1. Définitions | p. 44 |
| 3.2. Classification des effets indésirables des médicaments | p. 45 |
| 3.2.1. Classification selon la fréquence | p. 46 |
| 3.2.2. Classification selon la nature | p. 46 |
| 3.2.3. Classification selon le mécanisme de survenue | p. 46 |
| 3.2.4. Classification selon la prévisibilité | p. 47 |
| 3.2.5. Classification selon la gravité | p. 47 |
| 3.3. La pharmacovigilance, système de contrôle de la iatrogénie médicamenteuse | p. 48 |
| 3.4. Imputabilité des effets indésirables | p. 50 |
| 3.4.1. Le jugement d'expert | p. 50 |
| 3.4.2. Les méthodes algorithmiques | p. 50 |
| 3.4.2.1. Critères chronologiques | p. 50 |
| 3.4.2.2. Critères sémiologiques | p. 51 |
| 3.4.3. Les méthodes probabilistes | p. 53 |
| 4. Implication des médicaments dans la prise de poids | p. 53 |
| 4.1. Classification des prises de poids iatrogènes médicamenteuses | p. 53 |
| 4.2. Risque d'inobservance thérapeutique | p. 54 |

Partie 2 : LES MÉDICAMENTS RESPONSABLES D'UNE PRISE DE

| | |
|--|--------------|
| POIDS | p. 55 |
| 1. Liste non exhaustive des médicaments qui engendrent une prise de poids ... | p. 56 |
| 2. Mécanismes des prises de poids liés à la prise de médicaments | p. 57 |
| 2.1. Prise de poids par modification des systèmes de régulation des prises alimentaires | p. 57 |
| 2.1.1. Interaction avec les systèmes aminergiques et les neuropeptides | p. 57 |
| 2.1.2. Altération des régulations hormonales | p. 59 |
| 2.1.3. Sécheresse buccale | p. 60 |
| 2.1.4. Hypoglycémies | p. 60 |

| | |
|---|-------|
| 2.2. Prise de poids par diminution de la dépense énergétique | p. 60 |
| 2.2.1. Diminution du métabolisme de base | p. 61 |
| 2.2.2. Amélioration glycémique | p. 61 |
| 2.2.3. Effet gabaergique | p. 61 |
| 2.2.4. Sédatation | p. 61 |
| 2.2.5. Fatigue et asthénie | p. 61 |
| 2.2.6. Modification des préférences alimentaires | p. 62 |
| 2.2.7. Modification de la thermorégulation | p. 62 |
| 2.3. Prise de poids par rétention hydrosodée | p. 62 |
| 2.3.1. Intervention sur le tonus et/ou la perméabilité capillaire | p. 63 |
| 2.3.2. Modification de la réabsorption rénale de sodium | p. 63 |
| 2.3.3. Apport direct de sodium | p. 64 |
| 2.3.5. Autres facteurs médicamenteux favorisant la rétention d'eau | p. 64 |
| 2.3.6. De la rétention hydrique à la cellulite | p. 65 |
| 2.4. Prise de poids par dysrégulations métaboliques | p. 66 |
| 2.4.1. Altération du métabolisme glucidique | p. 66 |
| 2.4.2. Altération du métabolisme lipidique | p. 66 |
| 2.5. Prise de poids due à d'autres mécanismes | p. 68 |
| 2.5.1. Phénomène de rattrapage pondéral | p. 68 |
| 2.5.2. Effet androgénique | p. 68 |
| 2.5.3. Catabolisme protéique | p. 68 |
| 2.5.4. Hypothyroïdie iatrogène | p. 68 |
| 3. Classification des médicaments qui font prendre du poids, par familles thérapeutiques et mécanismes impliqués | p. 69 |
| 3.1. Antipsychotiques | p. 69 |
| 3.2. Antidépresseurs | p. 70 |
| 3.3. Thymorégulateurs | p. 71 |
| 3.4. Antiépileptiques | p. 71 |
| 3.5. Insulines | p. 72 |
| 3.6. Antidiabétiques oraux | p. 73 |
| 3.7. Antihypertenseurs | p. 74 |
| 3.8. Antihistaminiques | p. 75 |
| 3.9. Antimigraineux | p. 75 |
| 3.10. Antalgiques | p. 75 |

| | |
|--|-------|
| 3.11. Antiviraux | p. 76 |
| 3.12. Anticancéreux | p. 76 |
| 3.13. Immunosuppresseurs | p. 76 |
| 3.14. Corticoïdes | p. 77 |
| 3.15. Autres | p. 77 |
| 4. Les œstrogostatifs : des médicaments « mal jugés » | p. 78 |

| | |
|--|-------|
| Partie 3 : PRISE EN CHARGE DE LA PRISE DE POIDS PHARMACO-INDUITE A L'OFFICINE | p. 80 |
| 1. Informer le patient | p. 81 |
| 2. Détecter et analyser une prise de poids à l'officine | p. 82 |
| 2.1. Analyse du patient | p. 82 |
| 2.2. Déterminer le ou les médicament(s) en cause | p. 84 |
| 2.3. Définir les objectifs et proposer des alternatives | p. 85 |
| 2.3.1. Antipsychotiques | p. 86 |
| 2.3.2. Antidépresseurs | p. 87 |
| 2.3.3. Antiépileptiques | p. 88 |
| 2.3.4. Insulines | p. 88 |
| 2.3.5. Antidiabétiques oraux | p. 89 |
| 2.3.6. Antihypertenseurs | p. 90 |
| 2.3.7. Antihistaminiques | p. 90 |
| 2.3.8. Antimigraineux | p. 91 |
| 2.3.9. Antalgiques | p. 91 |
| 2.3.10. Antiviraux | p. 91 |
| 2.3.11. Anticancéreux | p. 92 |
| 2.3.12. Immunosuppresseurs | p. 92 |
| 2.3.13. Corticoïdes | p. 92 |
| 2.3.14. Œstrogostatifs | p. 92 |
| 2.4. Stratégie thérapeutique | p. 92 |
| 3. Gérer une prise de poids d'origine médicamenteuse à l'officine | p. 93 |
| 3.1. Conseils hygiéno-diététiques de base | p. 94 |
| 3.1.1. Équilibre alimentaire | p. 94 |
| 3.1.2. Exercice physique | p. 96 |

| | |
|--|--------|
| 3.2. Régimes alimentaires spécifiques | p. 96 |
| 3.2.1. Régime hypocalorique | p. 96 |
| 3.2.2. Régime chez le patient diabétique | p. 97 |
| 3.2.3. Régime hyposodé | p. 97 |
| 3.3. Compléments alimentaires | p. 98 |
| 3.4. Prise en charge en fonction des mécanismes d'action de la prise de poids | p. 98 |
| 3.4.1. Prise en charge de l'augmentation de l'appétit | p. 98 |
| 3.4.2. Prise en charge de la diminution de la dépense énergétique | p. 101 |
| 3.4.3. Prise en charge de la rétention hydrosodée | p. 103 |
| 3.4.4. Prise en charge de la modification des dysrégulations métaboliques | p. 104 |
| 3.5. Autre « outils » pharmaceutique : l'orlistat | p. 105 |
| 3.6. Déclaration de l'effet indésirable à la pharmacovigilance | p. 106 |
| 4. Surveiller et suivre le patient | p. 107 |
| 4.1. Surveillance régulière du poids et de ses variations | p. 107 |
| 4.2. Surveillance de l'observance du patient | p. 108 |
| 4.3. Surveiller les conséquences de l'excès pondéral et traiter les co-morbidités | p. 108 |
| 4.4. Renforcer l'éducation | p. 109 |
| 5. Cas clinique à l'officine | p. 110 |
| | |
| CONCLUSION | p. 115 |
| BIBLIOGRAPHIE | p. 117 |
| ANNEXES | p. 124 |

LISTE DES TABLEAUX

| | |
|---|-------|
| Tableau I : Classification de l'état nutritionnel en fonction de l'IMC | p. 18 |
| Tableau II : Équations de densité corporelle en fonction de l'âge, du sexe et de la mesure des 4 plis cutanés | p. 21 |
| Tableau III : Pourcentages maximums de masse grasse pour être en bonne santé en fonction de l'âge et du sexe..... | p. 22 |
| Tableau IV : Dépense énergétique totale en fonction du sexe et du niveau d'activité physique..... | p. 27 |
| Tableau V : Effets des neuromédiateurs de premier ordre sur la prise alimentaire..... | p. 38 |
| Tableau VI : Les neuromédiateurs du contrôle de la prise alimentaire | p. 43 |
| Tableau VII : Critères chronologiques d'imputabilité intrinsèque | p. 51 |
| Tableau VIII : Critères sémiologiques d'imputabilité intrinsèque..... | p. 52 |
| Tableau IX : Imputabilités intrinsèques en fonction des critères chronologiques et sémiologiques | p. 52 |
| Tableau X : Augmentation du poids et de la circonférence abdominale en fonction du traitement d'insuline..... | p. 73 |
| Tableau XI : Protocole de management de l'insulinothérapie afin de minimiser la prise de poids | p. 89 |

LISTE DES FIGURES

| | |
|--|-------|
| Figure 1 : Modèles des compartiments corporels | p. 19 |
| Figure 2 : Relation entre indice de masse corporelle et mortalité | p. 28 |
| Figure 3 : Balance énergétique entre les apports et les dépenses | p. 32 |
| Figure 4 : Les signaux de régulation de la prise alimentaire et de la dépense énergétique | p. 35 |
| Figure 5 : Hypothèse psychopathologique du phénomène de « food craving »..... | p. 58 |
| Figure 6 : Effets pondéraux des différents traitements antidiabétiques. Mécanismes en cause suspectés | p. 74 |
| Figure 7 : La pyramide alimentaire | p. 94 |

LISTE DES ABRÉVIATIONS

- α -MSH : α -melanocyte stimulating hormone
- AAQTE : Association pour l'Assurance Qualité, Thérapeutique et Évaluation
- ADH : hormone antidiurétique
- ADO : antidiabétique oraux
- AE : antiépileptique
- AET : apports énergétiques totaux
- AgRP : agouti-related peptide
- AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien
- AMM : autorisation de mise sur le marché
- ANC : apports nutritionnels conseillés
- ANSES : Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
- ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament
- AP : antipsychotique
- CART : cocaine- and amphetamine-related transcript
- CB : circonférence brachiale
- CCK : cholécystokinine
- CIQUAL : centre d'information sur la qualité des aliments
- CLA : Acide linoléique conjugué
- CMB : circonférence musculaire brachiale
- CRH : corticotropin-releasing hormone
- CRPV : centre régional de pharmacovigilance
- DER : dépense énergétique de repos
- DET : dépense énergétique totale
- EIM : effet indésirable des médicaments
- FP : fluctuations pondérales
- GABA : gamma-aminobutyrique acid
- HAS : Haute Autorité de Santé
- HPST : hôpital patient santé territoire
- IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion
- IMC : indice de masse corporelle
- ISRS : inhibiteur sélectif de la recapture de sérotonine

MCH : melanin-concentrating hormone
NAP : niveau d'activité physique
NPY : neuropeptide Y
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
POMC : pro-opiomélanocortine
RCP : résumé des caractéristiques du produit
RTH : rapport tour de taille sur tour de hanches
SMB : surface musculaire brachiale
SNC : système nerveux central
TCA : antidépresseur tricyclique
TNF- α : tumor necrosis factor-alpha
TRH : thyrotropin-releasing hormone
TT : tour de taille
VIH : virus de l'immunodéficience humaine

Partie 1 : DÉFINITIONS ET GÉNÉRALITÉS

La première partie de cette thèse s'attache à définir les termes « prise de poids » et « iatrogène » afin de mieux comprendre l'enjeu qu'ils représentent pour le pharmacien.

1. Prise de poids

1.1. Poids idéal théorique, surpoids et obésité

La définition médicale du « poids idéal théorique » correspond au poids pour lequel les risques pour la santé de l'individu (hypertension, diabète, maladies cardiovasculaires, etc.) sont minimales. Il ne s'agit pas d'un poids exact mais plutôt d'une fourchette de poids, variable pour chaque individu, en fonction de sa taille, de son sexe, de son âge, de sa masse musculaire, de sa morphologie, de son origine ethnique.

De nombreuses formules mathématiques ont été mises au point pour tenter de déterminer le poids idéal théorique d'un individu en fonction de ces divers paramètres.

La formule de Lorentz est actuellement la plus utilisée [1] :

$$\text{Poids idéal masculin (kg)} = \text{Taille (cm)} - 100 - ((\text{Taille (cm)} - 150) / 4)$$

$$\text{Poids idéal féminin (kg)} = \text{Taille (cm)} - 100 - ((\text{Taille (cm)} - 150) / 2,5)$$

Elle introduit les variables liées à la taille et au sexe de l'individu mais ne tient compte ni de l'âge ni de la morphologie.

L'obésité est définie par un poids supérieur de 120 % au poids idéal théorique.

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), l'évaluation du poids idéal chez l'adulte se fait par le calcul de l'Indice de Masse Corporelle (IMC, ou Body Mass Index en anglais) qui correspond au rapport du poids de l'individu sur la taille au carré, selon la formule de Quételet : **IMC = Poids (kg) / Taille (m) ²**

Il est ensuite interprété par le tableau suivant :

| IMC | < 16.5 | 16.5-18.5 | 18.5-25 | 25-30 | 30-35 | 35-40 | >40 |
|--------------------------|-------------|-----------|---------|----------|---------|----------------|-----------------|
| État nutritionnel | Dénutrition | Maigreur | Normal | Surpoids | Obésité | Obésité sévère | Obésité morbide |

Tableau I : Classification de l'état nutritionnel en fonction de l'IMC (kg/m²)

Cependant, cet indice ne prend en compte ni la masse musculaire, ni la masse osseuse. Il n'est donc pas adapté chez les sportifs de haut niveau qui apparaissent en surpoids du fait de leur importante masse musculaire et il doit être relativisé chez la personne de plus de 65 ans présentant une perte osseuse.

L'obésité est définie par l'OMS comme « une accumulation anormale ou excessive de graisse corporelle qui présente un risque pour la santé ».

Elle se distingue du surpoids qui peut être le résultat de trois causes : une rétention hydrosodée, une augmentation de la masse musculaire ou un excès de masse grasse sans risque pour la santé.

La connaissance des compartiments corporels est indispensable à l'évaluation de l'état nutritionnel. On distingue principalement trois modèles de compartiments corporels selon le schéma suivant :

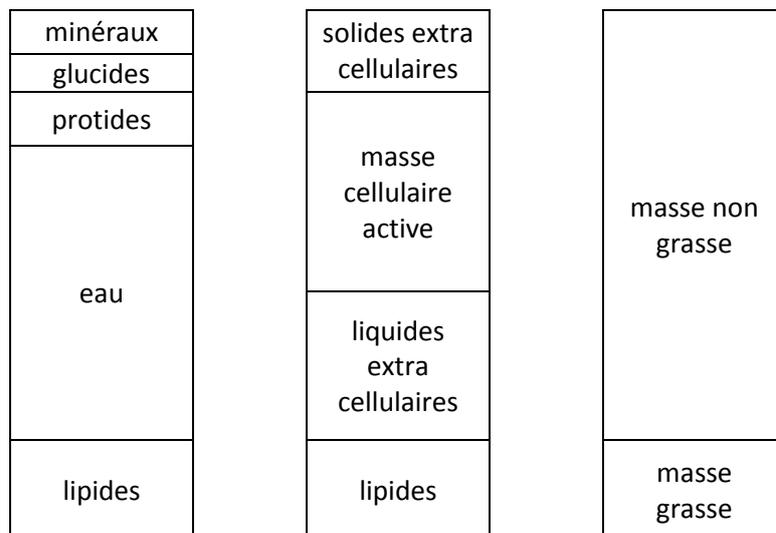


Figure 1: Modèles des compartiments corporels [2]

Le modèle à quatre compartiments est le modèle de référence en nutrition clinique. Les solides extracellulaires représentent la masse minérale osseuse ; la masse cellulaire active correspond aux cellules des organes et des muscles ; les liquides extracellulaires sont les liquides interstitiels et le plasma ; enfin les lipides illustrent les stocks de graisse des adipocytes.

Le modèle simplifié que nous retiendrons sépare la masse grasse (lipides) de la masse non grasse, regroupant les os, les organes, les muscles et les liquides.

Il est indispensable de déterminer la nature du gain pondéral qui peut apparaître sous forme d'eau, de graisse ou de muscle.

1.1.1. Eau [2]

L'eau donne plus de la moitié du poids au corps : elle représente de 43 à 59 % du poids corporel de la femme et entre 50 et 70 % du poids corporel de l'homme.

L'apport journalier en eau est d'environ 2,55 L et provient des eaux de boisson, des aliments et du métabolisme. La perte quotidienne en eau, de quantité équivalente à l'apport, se fait par les urines, les selles, la peau et les poumons.

Dans le corps, l'eau est répartie pour un tiers dans le compartiment extracellulaire (lymphe, salive, liquide cérébro-spinal, sécrétions gastro-intestinales et plasma), très riche en sodium et pour deux tiers dans le compartiment intracellulaire, riche en potassium, magnésium, protéines et phosphates organiques.

L'évaluation des quantités en eau des divers compartiments peut se faire par impédancemétrie bioélectrique, nécessitant le passage d'un courant électrique à travers l'organisme. La résistance des tissus contre ce courant dépend en effet de leur composition. Les liquides et les électrolytes sont très conducteurs et opposent une faible résistance alors que la peau, la graisse et les os exercent une résistance élevée.

La méthode consiste donc à appliquer un courant alternatif de faible intensité (800 μ Amp), et de fréquence moyenne (50 kHz), par le biais d'électrodes placées aux deux chevilles et aux deux poignets de l'individu. L'opération est indolore. L'impédance relevée correspond à l'opposition des tissus au passage du courant.

Ainsi, plus l'individu possède de la masse maigre (riche en eau), plus il conduit le courant et donc plus son impédance est basse.

À l'inverse, une grande proportion de masse grasse applique une forte résistance au courant. L'individu possède alors une impédance élevée.

Certains pèse-personnes vendus dans le commerce sont équipés de systèmes d'impédancemétrie constitués d'électrodes plantaires et capables, grâce à un logiciel, de calculer rapidement les quantités d'eau, de masse maigre et de masse grasse de l'individu. Cependant cette méthode de mesure n'est pas validée dans les cas extrêmes de dénutrition ($IMC < 15 \text{ kg/m}^2$) ou d'obésité ($IMC > 40 \text{ kg/m}^2$) [3] [4].

1.1.2. Masse grasse [2]

La mesure plus exacte de la masse grasse d'un individu peut être effectuée par diverses méthodes.

La méthode la plus simple est la mesure des plis cutanés, à l'aide d'une pince, en quatre endroits différents : pli brachial au niveau du triceps, pli brachial au niveau du biceps, pli sous-scapulaire et pli supra-iliaque.

La procédure précise consiste à saisir fermement le pli entre le pouce et l'index, 1 cm au-dessus du site à mesurer, en retirant le tissu musculaire sous-jacent. La lecture est faite au bout de 5 secondes de tension par la pince et doit être renouvelée trois fois à chaque endroit pour obtenir une épaisseur moyenne. L'expérience du professionnel de santé est déterminante dans la fiabilité de cette méthode.

Grâce à la somme des quatre plis cutanés mesurés, on obtient la densité corporelle D_c .

| Âge (années) | Homme | Femme |
|--------------|--|--|
| 17 - 19 | $D_c = 1.1620 - 0.0630 \times \log(\Sigma 4\text{plis})$ | $D_c = 1.1549 - 0.0678 \times \log(\Sigma 4\text{plis})$ |
| 20 - 29 | $D_c = 1.1631 - 0.0632 \times \log(\Sigma 4\text{plis})$ | $D_c = 1.1599 - 0.0717 \times \log(\Sigma 4\text{plis})$ |
| 30 - 39 | $D_c = 1.1422 - 0.0544 \times \log(\Sigma 4\text{plis})$ | $D_c = 1.1423 - 0.0632 \times \log(\Sigma 4\text{plis})$ |
| 40 - 49 | $D_c = 1.1620 - 0.0700 \times \log(\Sigma 4\text{plis})$ | $D_c = 1.1323 - 0.0612 \times \log(\Sigma 4\text{plis})$ |
| ≥ 50 | $D_c = 1.1715 - 0.0779 \times \log(\Sigma 4\text{plis})$ | $D_c = 1.1339 - 0.0645 \times \log(\Sigma 4\text{plis})$ |

Tableau II : Équations de densité corporelle en fonction de l'âge, du sexe et de la mesure des 4 plis cutanés

On détermine le pourcentage de masse grasse par l'équation de Siri suivante :

$$\text{Masse grasse (\%)} = 100 \times (4.95 / (D_c - 4.50))$$

$$\text{Masse grasse (kg)} = \text{Masse grasse (\%)} \times \text{Poids corporel (kg)}$$

Cependant la précision des résultats obtenus diminue lorsqu'on s'éloigne de la normalité, en cas de syndrome œdémateux ou d'obésité massive par exemple.

La masse grasse chez la femme doit représenter entre 25 à 30 % de son poids corporel et entre 15 à 20 % chez l'homme.

Des pourcentages de masse grasse pour être en bonne santé, en fonction du sexe et de l'âge, ont été définis par le centre de recherche sur l'obésité de New York [3] tels que :

| Âge | Pourcentage de masse grasse chez l'homme | Pourcentage de masse grasse chez la femme |
|----------------|--|---|
| de 20 à 39 ans | 20 % | 33 % |
| de 40 à 59 ans | 22 % | 34 % |
| de 60 à 79 ans | 25 % | 36 % |

Tableau III : Pourcentages maximums de masse grasse pour être en bonne santé en fonction de l'âge et du sexe

1.1.3. Masse maigre [2]

La masse maigre est composée de la masse protéique musculaire et viscérale, de la masse liquidienne et de la masse osseuse telle que :

$$\text{Masse maigre (kg)} = \text{Poids corporel (kg)} - \text{Masse grasse (kg)}$$

Une estimation de la masse musculaire totale peut être obtenue par anthropométrie.

On mesure d'abord la circonférence brachiale (CB), à mi-distance entre l'acromion et l'olécrâne du bras (extrémités de l'humérus), à l'aide d'un ruban métrique.

On calcule ensuite la circonférence musculaire brachiale (CMB) selon la formule suivante :

$$\text{CMB (cm)} = \text{CB (cm)} - (\pi \times \Sigma \text{Plis cutanés tricipital et bicipital (cm)}) \text{ avec } \pi = 3,14$$

Les valeurs théoriques normales sont de 20 à 23 cm chez la femme et de 25 à 27 cm chez l'homme.

La surface musculaire brachiale s'obtient ensuite par : $\text{SMB} = \text{CMB} / 4\pi$

La masse musculaire totale est donnée, en fonction du sexe, par les équations suivantes :

$$\text{Masse musculaire totale de l'homme (kg)} = \text{taille (cm)} \times (0.0264 + 0.0029 \times (\text{SMB} - 10))$$

$$\text{Masse musculaire totale de la femme (kg)} = \text{taille (cm)} \times (0.0264 + 0.0029 \times (\text{SMB} - 6.5))$$

Ces méthodes de calcul ainsi que d'autres non évoquées présentent le désavantage d'être trop complexes pour une utilisation à l'officine.

En revanche, d'autres indicateurs exploitables par le pharmacien vont permettre d'apprécier le « poids idéal ».

1.1.4. Tour de taille ou périmètre abdominal

La mesure du tour de taille (TT) est un très bon indicateur de la masse grasse globale d'un individu. Elle doit être effectuée sur un sujet debout, en fin d'expiration normale, à l'aide d'un ruban métrique.

L'obésité abdominale est atteinte lorsque le tour de taille est supérieur ou égal à 94 cm chez l'homme et supérieur ou égale à 80 cm chez la femme [5].

1.1.5. Rapport tour de taille / tour de hanches

La mesure de la circonférence de la taille est faite au niveau de l'ombilic. La mesure de la circonférence des hanches est faite au niveau fessier le plus large.

Le rapport du tour de taille sur le tour de hanches (RTH) permet de distinguer deux types d'obésité, selon la répartition régionale de l'excès graisseux : une obésité gynoïde, en forme de poire, commune chez les femmes, lorsque la graisse s'accumule au niveau des fesses et des cuisses, et une obésité androïde, en forme de pomme, plutôt observée chez les hommes, avec une accumulation des graisses au niveau de l'abdomen.

Un ratio supérieur à 0,8 chez les femmes et à 0,9 chez les hommes caractérise une répartition androïde.

1.1.6. Courbe de croissance

Chez l'enfant, un surpoids ou une obésité peuvent être diagnostiqués précocement grâce aux courbes de croissance de référence internationales (Cf. Annexe 1).

La masse grasse chez le nourrisson passe de 12 à 15 % à la naissance à 20 à 23 % vers 1 an. Puis elle décroît jusqu'à l'âge de 6 ans pour constituer la phase maigre. Enfin elle augmente progressivement pour atteindre 11 à 17 % chez le garçon et 20 à 23 % chez la fille en fin de croissance.

Ainsi une masse grasse qui se maintient au delà de l'âge de 1 an, une prolifération des cellules graisseuses jusqu'à l'âge de 12 ans, un rebond d'adiposité précoce (avant 5 ans) sont des signes d'alerte d'un risque de surcharge pondérale en fin de croissance [6].

Les mesures effectuées pour déterminer la composition corporelle sont souvent utilisées pour diagnostiquer un état de dénutrition ou une anorexie mais très peu pour caractériser une obésité. Alors que l'évaluation de la dénutrition est parfaitement définie dans les consensus de nutrition [7], aucune référence n'existe pour le statut de « surnutrition » et de gain pondéral à risque.

À partir des recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) [8] et afin de mettre en place un système de questionnaire simple à réaliser à l'officine, nous proposons un modèle d'évaluation de la prise pondérale chez l'adulte dont le but est de diagnostiquer précocement toute variation positive du poids.

1.2. Évaluation de l'état nutritionnel et du gain pondéral

1.2.1. Mesures anthropométriques

Les mesures anthropométriques suivantes, nécessaires à la caractérisation de la prise de poids, sont facilement réalisables à l'officine :

- ↳ Le poids actuel, en kilogrammes, mesuré à l'aide d'une balance calibrée, le matin, à jeun, avec le moins de vêtement possible.
- ↳ La taille, en centimètres, mesurée à l'aide d'une règle graduée.
- ↳ L'IMC, calculé par la formule de Quételet.
- ↳ Le tour de taille, en centimètres, mesuré par un ruban métrique, au niveau de l'ombilic.
- ↳ Le tour de hanches, en centimètres, mesuré par un ruban métrique au niveau fessier le plus large.
- ↳ L'impédancemétrie, mesurée grâce à un pèse-personne impédancemètre.

1.2.2. Fluctuations pondérales [9]

À l'heure actuelle, aucun consensus ne permet de définir la notion de fluctuation pondérale (FP) et aucune valeur seuil de prise de poids n'a été déterminée.

Il paraît cependant nécessaire de distinguer une prise de poids physiologique normale d'une prise de poids excessive anormale.

Pour cela, on calcule le pourcentage de prise de poids par rapport au poids habituel tel que : $\text{Gain pondéral (\%)} = (\text{poids actuel (kg)} - \text{poids habituel (kg)}) / \text{poids habituel (kg)}$

Des variations de poids, en fonction notamment de l'état d'hydratation et du contenu du bol alimentaire, peuvent être observées au cours de la journée. Elles peuvent atteindre jusqu'à 2 kg et ne sont pas considérées comme une réelle prise de poids.

De même, la femme subit fréquemment des fluctuations pondérales physiologiques durant son cycle menstruel, de l'ordre d'1 ou 2 kg.

Il est aussi admis qu'au cours des années, le poids de l'individu et la répartition des graisses se modifient. Ainsi, il est normal de constater une prise de poids d'environ 1 kg tous les dix ans, à partir de l'âge de 20 ans.

En revanche, une prise de poids de plusieurs kilogrammes en l'espace de quelques mois doit attirer l'attention du professionnel de santé.

Du fait de l'absence de consensus, nous décidons de fixer les valeurs seuil suivantes :

- une augmentation de 5 % du poids de base en deux mois, lorsque que le poids de base était normal, est considérée comme excessive.
- une augmentation de 10 % du poids de base en six mois est définie comme une prise de poids anormale.

Par exemple, pour un homme de 80 kg cela correspond à un gain de poids de 4 kg en deux mois et 8 kg au bout de six mois.

De même, pour une femme de 60 kg, cela correspond à une augmentation de la masse corporelle de 3 kg en deux mois et 6 kg après six mois de traitement.

1.2.3. Historique du poids

L'anamnèse pondérale du patient doit être reconstituée. Le poids lors de son mariage, lors de son service militaire, lors de ses grossesses ou encore lors de la dernière visite médicale sont des repères qui peuvent lui être demandés.

Il est nécessaire de définir :

- ↳ Le poids de forme ou poids habituel avant traitement
- ↳ Le poids actuel
- ↳ Le poids maximum atteint

Il faut déterminer la cinétique du gain pondéral pour en comprendre l'origine. Le patient doit être capable de définir :

- ↳ Le nombre de kilogrammes pris.
- ↳ L'intervalle de temps sur lequel la prise de poids s'est effectuée.
- ↳ Le début de prise de conscience de la prise de poids.

La prise de poids peut être qualifiée de récente, ancienne, progressive ou soudaine et le caractère statique ou dynamique du poids actuel peut être déterminé.

1.2.4. Impact des interventions thérapeutiques antérieures

Les antécédents thérapeutiques du patient doivent être connus. Les éventuels régimes suivis ou compléments alimentaires utilisés pour lutter contre la prise de poids doivent être détaillés. Il faut s'attacher à définir leur efficacité ou les raisons de leur échec.

1.2.5. Enquête alimentaire

L'enquête alimentaire a pour but de préciser la quantité et la qualité des rations alimentaires ainsi que leur répartition quotidienne, leur fréquence, leurs horaires et leurs conditions d'absorption.

Il convient d'effectuer un questionnaire le plus précis possible, en restant simple pour le patient, afin d'obtenir une consommation quotidienne moyenne.

Dans le cadre d'une première approche, l'interrogatoire alimentaire porte sur le rappel des dernières 24h. Un tableau peut aider à reconstituer les diverses prises alimentaires de la veille (Cf. Annexe 2).

Les données demandent à être complétées ensuite, par la tenue d'un carnet alimentaire, dans lequel le patient note la totalité des prises alimentaires, quantifiées (poids et volumes) sur une semaine. Cette méthode, plus contraignante, reste la plus précise pour évaluer l'apport calorique souvent sous-estimé par le patient.

L'exploitation des données exige que les aliments consommés soient convertis en nutriments. Pour cela, il est indispensable de recourir à une table de composition des aliments récente, dont les données précises sont régulièrement mises à jour. La table CIQUAL (Centre d'Information sur la Qualité des Aliments), publiée en 2012 par l'Agence

Nationale de Sécurité Sanitaire alimentation, environnement, travail (ANSES) [10] donne la composition nutritionnelle de plus de 1400 aliments consommés en France, en détaillant les teneurs en divers constituants (glucides, protéines, lipides, vitamines et minéraux) ainsi que les valeurs énergétiques pour 100 g de produit.

En pratique, il faut connaître la valeur calorique des aliments et plats les plus fréquemment consommés, afin de déterminer rapidement la ration calorique quotidienne lors de l'interrogatoire alimentaire (Cf. Annexe 3).

1.2.6. Évaluation de la dépense énergétique et des besoins quotidiens [11]

L'évaluation de la dépense énergétique totale (DET) est simple. Elle est estimée à partir de la dépense énergétique de repos (DER) et du niveau d'activité physique (NAP) selon la formule suivante : $DET = DER \times NAP$

On calcule d'abord la DER, grâce à l'équation de Harris et Benedict simplifiée [2] :

Pour une femme : $DER = (11 \times \text{poids}) + 1250$

Pour un homme : $DER = (13 \times \text{poids}) + 1350$

Le NAP doit être évalué en tenant compte du cadre professionnel, des loisirs, de la pratique sportive, des déplacements non motorisés et de l'activité domestique. On lui attribue des coefficients tels que :

- NAP faible (activité quotidienne de base) : 1,4
- NAP moyen (30 min d'activité physique modérée par jour) : 1,6
- NAP fort (au moins 60 min d'activité physique modérée par jour) : 1,8
- NAP intense (60 min d'activité physique modérée et 60 min d'activité physique intense ou 120 min d'activité physique modérée) : 1,9 chez la femme et 2,0 chez l'homme

On obtient alors les références à DET moyenne en kcal/j :

| NAP | Homme (70 kg) | Femme (60 kg) |
|---------|---------------|---------------|
| Faible | 2200 | 1800 |
| Moyen | 2500 | 2000 |
| Fort | 2800 | 2300 |
| Intense | 3200 | 2400 |

Tableau IV : Dépense énergétique totale en fonction du sexe et du niveau d'activité physique

Le niveau de sédentarité peut être estimé par le temps passé assis ou devant un écran.

La sédentarité tend à réduire la dépense énergétique et diminue la capacité de l'organisme à utiliser des substrats lipidiques vis-à-vis des glucides, conduisant à un stockage plus important des graisses.

La grille d'évaluation de l'état nutritionnel (Cf. Annexe 4), utilisable à l'officine, résume les différentes étapes qui nous permettent de caractériser le statut pondéral du patient.

L'altération de l'état nutritionnel augmente ainsi la morbidité et les risques en termes de santé.

1.3. Risques et complications liés à une prise de poids

Le risque de mortalité est directement corrélé à l'IMC selon la figure suivante :

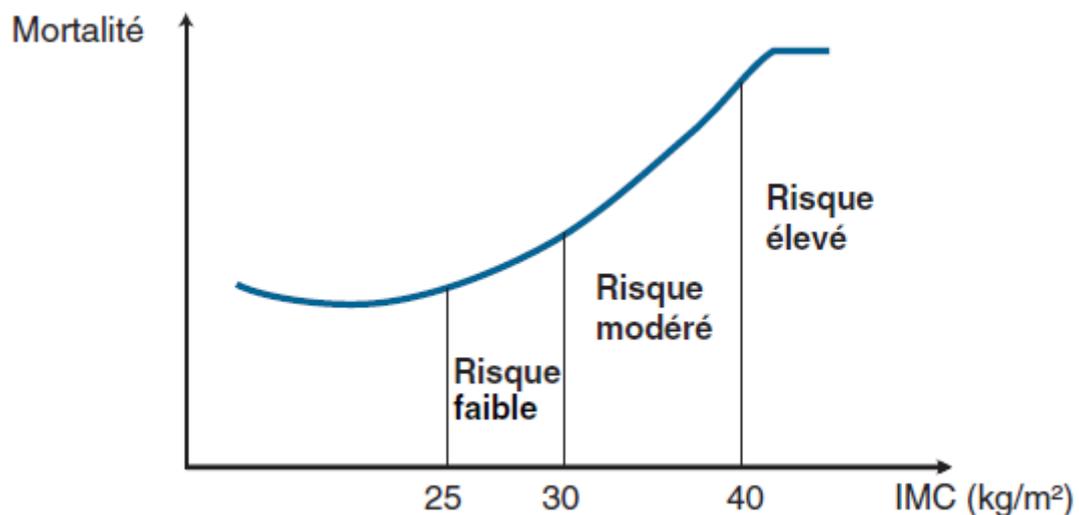


Figure 2: Relation entre indice de masse corporelle et mortalité [12]

La surcharge pondérale ou l'obésité, consécutives à une prise de poids, peuvent aussi être à l'origine de nombreuses complications :

1.3.1. Complications somatiques relatives à l'obésité [12]

↳ *Complications cardiovasculaires :*

L'obésité est un facteur d'insuffisance cardiaque, d'hypertension artérielle et d'insuffisance coronarienne.

L'hypertrophie ventriculaire gauche est l'anomalie cardiaque la plus fréquemment observée.

Les risques de mort par infarctus, accident thromboembolique ou accident cérébral sont augmentés chez les sujets obèses par rapport à la population normale.

Les troubles veineux engendrent des œdèmes des membres inférieurs et des dermites ocres pouvant aller jusqu'à l'ulcère.

↳ *Complications métaboliques :*

Le syndrome métabolique est l'une des complications majeures liées à l'obésité. Il est défini lorsque le patient présente au moins trois des cinq critères suivants [13] :

- tour de taille ≥ 94 cm chez l'homme et ≥ 80 cm chez la femme
- pression artérielle $\geq 130/85$ mmHg
- triglycémie ≥ 150 mg/dL
- HDL cholestérol < 40 mg/dL chez l'homme et < 50 mg/dL chez la femme
- glycémie à jeun $\geq 1,0$ g/L

Ce syndrome est associé à une insulino-résistance et à un risque élevé de développer un diabète de type II.

Les risques de syndrome des ovaires polykystiques chez la femme et d'hypogonadisme chez l'homme sont augmentés.

L'hyperuricémie est aussi souvent observée, provoquant des crises de goutte douloureuses.

↳ *Complications respiratoires :*

La compression du volume respiratoire diminue les capacités de ventilation entraînant une dyspnée voire un syndrome d'hypoventilation alvéolaire (hypercapnie et hypoxémie).

Un asthme préexistant peut apparaître ou être aggravé lors d'une telle obstruction.

Les patients obèses présentent souvent un syndrome d'apnées du sommeil qui peut avoir un retentissement sur la vie quotidienne (sommolence diurne, céphalées, troubles de la concentration) et sur l'organisme (majoration du risque cardiovasculaire et de diabète) [14].

☞ *Complications digestives :*

Les patients obèses peuvent être sujets à une hernie hiatale, responsable de reflux gastro-œsophagiens gênants.

L'engorgement du foie (stéatose hépatique) est fréquent et le risque de lithiase biliaire est augmenté.

☞ *Complications rénales :*

La capacité de filtration des reins peut être diminuée. Il est parfois possible d'observer une protéinurie.

☞ *Complications rhumatologiques :*

Chez les personnes obèses, on observe une usure précoce et plus rapide des cartilages des articulations, notamment de la hanche et du genou. Leur mobilité est alors réduite et limitée, créant un handicap fonctionnel et aggravant la prise de poids. Il peut parfois être nécessaire d'avoir recours à la chirurgie orthopédique afin d'effectuer un remplacement prothétique.

☞ *Complications cutanées :*

Les personnes obèses sont souvent victimes d'hypersudation. Les intertrigos sous-mammaire, inguinal et abdominal sont fréquents.

☞ *Cancers :*

Chez l'homme, l'obésité est associée à un risque accru de cancer de la prostate et de cancer du côlon. Chez la femme obèse, les cancers du sein, des ovaires, du col de l'utérus ou encore de l'endomètre sont plus fréquents.

☞ *Autres complications :*

Lors d'une prise de poids rapide chez la femme, il existe un risque rare d'hypertension intracrânienne pouvant conduire à des cas graves de cécité.

Les interventions chirurgicales sont beaucoup plus à risque anesthésique chez des patients obèses.

Enfin les risques liés à la grossesse (fausse-couche spontanée, diabète gestationnel, hypertension gravidique, césarienne, malformations fœtales, etc.) sont aussi augmentés chez les femmes obèses.

Une localisation abdominale de la surcharge adipeuse (répartition androïde) est un facteur de risque de mortalité cardiovasculaire ou de cancer.

Étant donnée la répartition des graisses en fonction du sexe, à IMC égaux, les risques en termes de santé sont plus élevés chez l'homme que chez la femme. Cependant, après la ménopause, la répartition des graisses change et se fait selon le modèle androïde. Le niveau de risque de mortalité cardiovasculaire de la femme rejoint alors celui de l'homme.

1.3.2. Complications psychologiques et sociales [12]

L'obésité et le surpoids sont très souvent associés à une diminution de la qualité de vie.

Ils peuvent être une source de handicaps pour effectuer des gestes simples et nécessaires à la vie quotidienne (faire sa toilette, s'habiller, prendre les transports en commun, monter des escaliers, etc.)

Ils tendent à exclure l'individu d'une vie sociale saine et heureuse. La personne en surpoids peut en effet se sentir rejetée et dévalorisée. Un retentissement sur la vie sexuelle peut apparaître chez des patients incapables d'accepter leur corps et de le montrer.

Une prise de poids, même minime, peut engendrer des troubles du comportement alimentaire (hyperphagie, boulimie), notamment chez des jeunes femmes, dont le contrôle du poids devient une obsession.

Une dépression secondaire peut évoluer, nécessitant alors une prise en charge psychologique et/ou thérapeutique.

Enfin, le corps peut être perçu comme une source de douleurs dont les paramètres doivent être évalués (intensité, fréquence). L'accessibilité à un traitement doit parfois être envisagée.

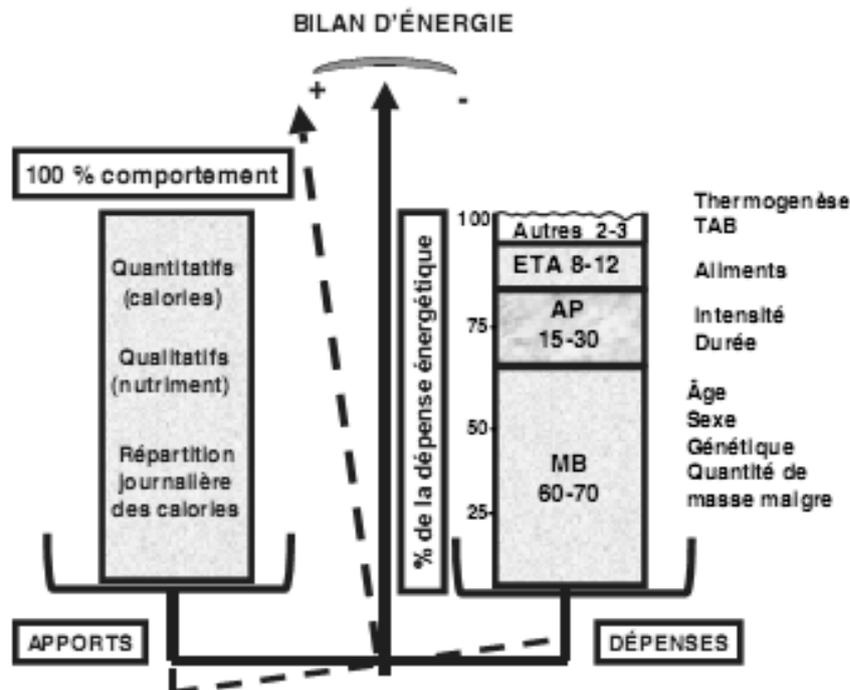
Alors qu'un faible pourcentage des obésités serait lié à un facteur médicamenteux, nous proposons dans le cadre de cette thèse de s'intéresser plutôt au surpoids et à la prise de poids indépendamment d'un poids élevé, pouvant être responsables de troubles psychologiques non négligeables.

Le poids corporel est un des facteurs assurant l'homéostasie c'est-à-dire le maintien de la vie. Son équilibre s'explique par de nombreux systèmes de régulation.

2. Homéostasie énergétique

2.1. Balance énergétique [2]

L'homéostasie énergétique, chez l'homme, est représentée par la balance énergétique qui s'équilibre entre les apports et les dépenses, selon le schéma suivant :



ETA : Effet Thermique des Aliments ; AP : Activité Physique ; MB : Métabolisme de Base

Figure 3 : Balance énergétique entre les apports et les dépenses [15]

Les apports énergétiques résultent de l'alimentation, tandis que les dépenses énergétiques sont en lien avec le métabolisme de base, la thermogénèse et l'activité physique.

Le métabolisme de base correspond à la dépense énergétique nécessaire au fonctionnement de l'organisme au repos. Il assure le maintien des fonctions respiratoire, nerveuse, cardiaque, hépatique et rénale.

Il représente, en fonction de l'individu sain (sexe, âge, masse maigre), de 60 à 70 % des dépenses énergétiques quotidiennes.

Il est sous le contrôle des hormones thyroïdiennes et des catécholamines capables de stimuler la production d'énergie et de moduler la consommation d'oxygène par les tissus.

La thermogénèse correspond à l'énergie dépensée en réponse à des stimuli comme les repas, l'exposition au froid ou encore certaines situations psychologiques de stress ou de peur, etc.

L'effet thermique des aliments, désigné comme l'augmentation de la dépense énergétique survenant pour absorber, dégrader et stocker les aliments, représente ainsi près de 10 % de l'énergie quotidienne. Il va dépendre de la nature des macronutriments : une protéine demandera plus d'énergie qu'un glucide, qui demandera lui-même plus d'énergie qu'un lipide.

L'activité physique nécessite une dépense énergétique qui s'ajoute au métabolisme de base. Elle représente 15 à 30 % des dépenses totales chez un individu sédentaire, et est proportionnelle à la masse corporelle.

En situation d'équilibre, le niveau de réserves énergétiques est constant. Le poids et la masse grasse de l'individu sont stables.

La prise de poids apparaît lorsque la balance énergétique est déséquilibrée, c'est-à-dire lorsque les apports en énergie sont supérieurs aux dépenses. On parle aussi de « bilan énergétique positif ».

2.2. Causes d'un déséquilibre énergétique menant à la prise de poids excessive

Deux situations peuvent être responsables d'un déséquilibre énergétique.

- D'une part, la prise alimentaire consécutive à une modification de l'appétit et de la satiété, à une modification des préférences alimentaires pour les sucreries et les produits riches en graisses ou encore à une modification de la soif peuvent accroître les apports.

Un surplus énergétique de 50 à 200 kcal par jour cumulé sur cinq à dix ans induit un gain pondéral de plusieurs kilogrammes, dont 70 % seront stockés sous forme de graisse [6].

- D'autre part, un abaissement du métabolisme de base, une modification de la thermogénèse ou une diminution de l'activité physique peuvent diminuer les dépenses en énergie.

L'organisme doit s'adapter en permanence et mettre en place des systèmes de régulation pour maintenir l'homéostasie énergétique.

2.3. Régulation de la prise alimentaire [15] [16] [17] [18]

La régulation de la prise alimentaire a pu être décrite grâce aux avancées expérimentales récentes, notamment avec la découverte de la leptine et des gènes responsables de l'obésité. Elle relève de systèmes complexes, permettant l'adaptation permanente de l'organisme en fonction de ses besoins en énergie.

Nous ne détaillerons que les mécanismes pouvant être modifiés par la prise de médicaments.

La faim peut être définie comme un état d'éveil spécifique du système nerveux central (SNC) qui naît de signaux internes ou de signaux issus des aliments. La faim est donc une sensation, un processus inné.

L'appétit oriente le choix des aliments selon l'envie. Il n'est pas inné et dépend de l'expérience et des préférences de chaque individu.

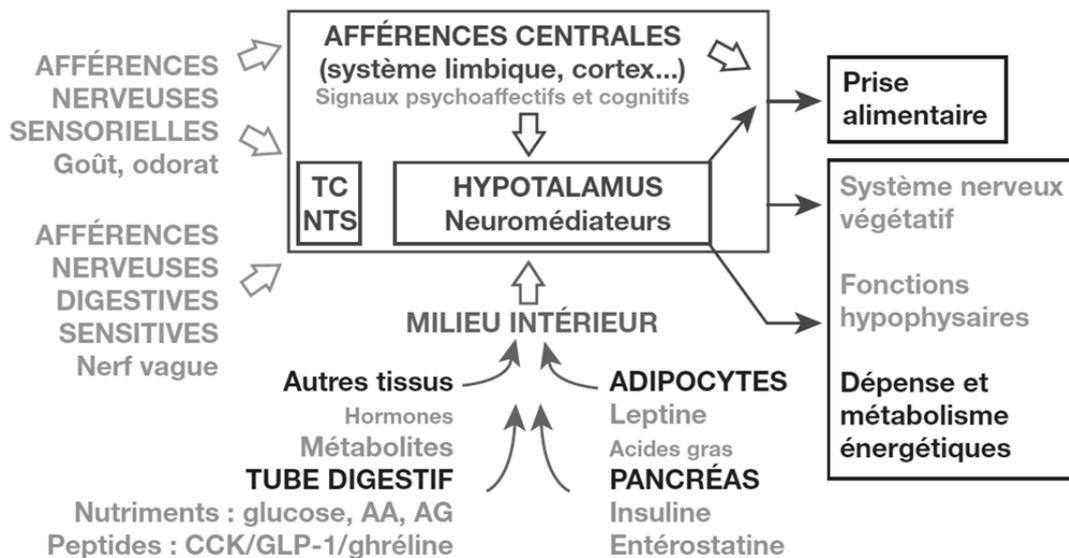
Le processus de rassasiement est progressif au cours de la prise alimentaire.

La fin du comportement de prise alimentaire se déroule en deux étapes : d'abord l'apparition de la satiété qui permet d'arrêter le repas avant que l'absorption intestinale n'ait eu lieu, puis la satiété qui apparaît après l'absorption intestinale des nutriments. Cette dernière dépend essentiellement de facteurs buccaux et pharyngés.

Certains aliments procurent plus rapidement cet état, comme c'est le cas des fibres par exemple.

Le SNC contrôle en grande partie la régulation de la prise alimentaire grâce à l'hypothalamus et le tronc cérébral, qui reçoivent des signaux indiquant l'état nutritionnel et métabolique de l'organisme.

Ces signaux atteignent le SNC par voie sanguine ou par voie nerveuse, selon le schéma suivant :



AA : Acides Aminés ; AG : Acides Gras ; NTS : Noyau du Tractus Solitaire ; TC : Tronc Cérébral

Figure 4 : Les signaux de régulation de la prise alimentaire et de la dépense énergétique [18]

Les facteurs de régulation sont qualifiés d'orexigènes lorsqu'ils stimulent la prise alimentaire, notamment dans des situations de déficit énergétique et sont qualifiés d'anorexigènes lorsqu'ils inhibent la prise alimentaire et/ou stimulent la dépense énergétique.

2.3.1. Récepteurs et neurotransmetteurs au niveau de l'hypothalamus

De nombreux neurotransmetteurs trouvés dans l'hypothalamus sont impliqués dans la prise alimentaire et le poids.

↳ *Dopamine et système dopaminergique :*

La dopamine est synthétisée à partir de l'acide aminé tyrosine.

Elle peut avoir deux effets opposés selon sa localisation : elle est anorexigène lorsqu'elle active les récepteurs D1 et D2 au niveau de l'hypothalamus, alors qu'elle stimule l'appétit par la voie mésocorticolimbique.

Elle semble en effet nécessaire à l'expression de la composante motivationnelle de la faim et au désir de manger.

La dopamine participe au processus de récompense, accentué par la prise de drogues, la consommation d'aliments et l'ascension de la glycémie [19].

↳ *Sérotonine et récepteurs 5-HT_{2c} :*

La sérotonine ou 5-hydroxytryptamine (5-HT) est synthétisée à partir de l'acide aminé essentiel L-tryptophane provenant exclusivement de l'alimentation.

Son rôle anorexigène a depuis longtemps été reconnu aussi bien au niveau central que périphérique par action sur les récepteurs 5-HT_{2c}.

L'augmentation du taux circulant de tryptophane postprandial favorise la sécrétion de sérotonine. Cette dernière est alors capable d'antagoniser l'action de neurones stimulateurs de la prise alimentaire au niveau de l'hypothalamus et d'augmenter le rassasiement.

L'inhibition de la recapture de sérotonine ou la stimulation des récepteurs sérotoninergiques au niveau central provoque une diminution de la prise alimentaire et stimule la satiété.

Le benfluorex (Mediator[®]) et la dexfenfluramine (Isoméride[®]), agissant par de tels mécanismes, étaient autrefois utilisés comme coupe-faim pour perdre du poids. Ils ont depuis été retirés du marché car ils étaient responsables de valvulopathies et d'hypertensions artérielles pulmonaires.

↳ *Récepteurs adrénergiques et système nerveux sympathique :*

La noradrénaline, synthétisée à partir de la tyrosine, agit sur deux systèmes dont les effets sur la prise alimentaire sont opposés.

En activant le système α -adrénergique, la noradrénaline a tendance à augmenter l'appétit alors qu'elle diminue la sensation de faim par action sur le système β -adrénergique.

D'une manière générale, l'activité du système nerveux sympathique inhibe la prise alimentaire [20].

↳ *Histamine et récepteurs H₁ [21] :*

L'histamine est un neuromodulateur central synthétisé à partir de L-histidine, agissant sur les récepteurs histaminergiques localisés principalement au niveau de l'hypothalamus.

En activant les récepteurs histaminergiques H₁, elle envoie un message anorexigène au cerveau, diminuant la prise alimentaire.

Lors de la mastication, une quantité d'histamine est libérée afin d'envoyer un signal de satiété à l'hypothalamus.

2.3.2. Populations neuronales et neuropeptides

On distingue deux grandes classes de populations neuronales de premier ordre capables d'interagir entre elles de manière antagoniste ou synergique :

- les neurones à neuropeptide Y (NPY) et agouti-related peptide (AgRP) d'action orexigène.
- les neurones à pro-opiomélanocortine (POMC), précurseurs de l' α -melanocyte stimulating hormone (α -MSH) et du cocaine- and amphetamine-related transcript (CART) qui sont deux agents anorexigènes.

Il existe de nombreux neuropeptides et leurs récepteurs, détectés comme ayant un rôle dans la régulation de la prise alimentaire.

↳ *Neurones à neuropeptide Y et agouti-gene related peptide :*

Le rôle principal des neurones NPY/AgRP est de détecter et d'amorcer une réponse appropriée à un déficit énergétique, afin de restaurer une balance énergétique normale.

↳ *Neuropeptide Y :* Le NPY est un peptide de 36 acides aminés, présent en grande quantité dans le cerveau. C'est un puissant agent orexigène dont la concentration hypothalamique augmente en période de faim. Il stimule la prise alimentaire en induisant une préférence pour les lipides et contribue au stockage des nutriments.

↳ *Agouti-related peptide :* L'AgRP est un peptide de 132 acides aminés, capable d'induire une hyperphagie probablement en freinant l'influx nerveux sympathique.

↳ *Acide gamma-aminobutyrique :* L'acide gamma-aminobutyrique (GABA) est sécrété par un tiers des neurones NPY/AgRP. Il stimule le comportement alimentaire et favorise la prise de poids par effet orexigène indirect.

↳ *Neurones à pro-opiomélanocortine et cocaine- and amphetamine-related transcript :* Ils ont un effet anorexigène et augmentent la dépense énergétique en activant directement la famille des récepteurs aux mélanocortines.

↳ *Pro-opiomélanocortine* : Le gène POMC code pour deux neuropeptides principaux : l' α -MSH et le CART qui se fixent aux récepteurs aux mélanocortines pour transmettre un signal anorexigène.

↳ *α -melanocyte stimulating hormone* : L' α -MSH est un polypeptide de 13 acides aminés appartenant à la famille des mélanocortines ayant un effet anorexigène.

↳ *Cocaine- and amphetamine-regulated transcript* : Le CART est le dernier neuropeptide découvert au niveau hypothalamique. Il a une action anorexigène en bloquant la réponse alimentaire au NPY.

↳ *Interaction entre les neurones NPY/AgRP et les neurones POMC/CART* :

Les neurones NPY/AgRP projettent de nombreux axones vers les corps cellulaires des neurones POMC/CART.

Le NPY sécrété aura une action inhibitrice sur ces derniers alors que le GABA exercera un tonus inhibiteur par hyperpolarisation.

En revanche il n'existe pas d'effet inverse des neurones POMC/CART sur les neurones NPY/AgRP.

La stimulation des neurones NPY/AgRP aboutit donc à un effet orexigène par deux voies d'action : d'une part un effet orexigène direct par sécrétion du NPY, d'autre part un effet orexigène indirect par inhibition des neurones POMC.

Le tableau suivant résume l'action des neuromédiateurs de premier ordre sur la prise alimentaire :

| Neuromédiateurs stimulant la prise alimentaire | Neuromédiateurs inhibant la prise alimentaire |
|--|---|
| Neuropeptide Y (NPY) | α -melanocyte stimulating hormone (α -MSH) |
| Agouti-related peptide (AgRP) | Cocaine- and amphetamine- regulated transcript (CART) |
| Acide gamma-aminobutyrique (GABA) | |

Tableau V : Effets des neuromédiateurs de premier ordre sur la prise alimentaire

Les neurones de premier ordre envoient ensuite des signaux aux neurones de second ordre de deux types :

- des neurones orexigènes qui entraînent une augmentation de la prise alimentaire. On distingue les neurones à MCH (melanin-concentrating hormone) et les neurones à orexines.
- des neurones anorexigènes à corticolibérines (CRH) et thyroïdolibérines (TRH), capables de diminuer la prise alimentaire par interaction avec les neurones POMC.

↳ *Modulation des neuropeptides par les endocannabinoïdes :*

Les cannabinoïdes endogènes sont des composés produits au niveau du SNC, à partir de phospholipides membranaires, en réponse à un stimulus menaçant l'homéostasie.

Ils se lient à des récepteurs spécifiques, appelés récepteurs cannabinoïdes de type 1 (CB-1), pour exercer un effet orexigène et stimuler la lipogenèse au niveau du foie et du tissu adipeux. À l'inverse, une diminution du taux d'endocannabinoïdes hypothalamiques a un effet anorexigène.

La voie de signalisation centrale endocannabinoïde stimule la prise alimentaire à deux échelons.

Les cannabinoïdes agissent dans un premier temps, sur la motivation à trouver de la nourriture et à s'alimenter, notamment en interagissant avec la voie mésolimbique. En effet, ils sont capables d'activer les neurones à dopamine en provoquant une levée de l'inhibition des neurones gabaergique sur ceux-ci.

Ils sont également synthétisés sur demande, lors d'un jeûne de courte durée, pour réguler de façon transitoire la sécrétion du CRH, du CART, du MCH et des orexines dans l'hypothalamus, et aboutir à une stimulation de la prise alimentaire.

Les neurones à NPY ne semblent en revanche pas être modulés par le système endocannabinoïde.

En périphérie, la voie endocannabinoïde module également la prise alimentaire par action sur le nerf vague.

2.3.3. Signaux de régulation périphériques

L'action de ces systèmes centraux est modulée en permanence par des messagers périphériques circulants, incapables de franchir la barrière hémato-méningée, mais capables

de renseigner le SNC sur l'état nutritionnel de l'organisme (régulation à court terme) ou sur les réserves en graisses (régulation à long terme).

2.3.3.1. Signaux de régulation à court terme

Ils sont directement reliés aux prises alimentaires (durée et fréquence des repas) et sont indépendants de la masse corporelle.

Il s'agit de signalisations sensorielles, neurales ou humorales, produites par la digestion et la métabolisation des aliments en nutriments, et agissant sur la durée des phases inter-prandiales.

Les mécanismes semblent bien connus et détaillent :

- les signaux sensoriels : aspect, odeur, saveur et texture des aliments.
- la distension gastrique qui active des mécanorécepteurs transmettant une information transitoire au SNC.
- la présence de nutriments dans l'intestin grêle qui active des chémorécepteurs spécifiques de chaque type de macronutriments (protéines, glucides ou lipides).
- la production d'énergie, obtenue par catabolisme oxydatif des glucides et des lipides.
- les hormones et peptides sécrétés par des cellules endocrines du tractus digestif, qui envoient des signaux de satiété.

Deux hormones sont particulièrement impliquées dans les mécanismes de prise de poids : la cholécystokinine (CCK) et la ghréline.

↳ *Cholécystokinine* :

La CCK est un neuromédiateur peptidique sécrété par les cellules des muqueuses duodénales et jéjunales, en réponse à un repas. La concentration en CCK dépend alors de la composition du bol alimentaire : plus il est riche en graisses et protéines, plus elle est élevée.

Des recherches pharmacologiques ont aussi montré la présence de CCK au niveau central.

On distingue donc des récepteurs CCK-A, majoritairement localisés dans le tractus digestif et des récepteurs CCK-B, prédominants dans le SNC.

La réponse à l'activation de ces récepteurs constitue un signal de rassasiement qui tend à réduire la prise alimentaire.

L'action anorexigène de la CCK s'effectue par deux mécanismes.

- D'une part elle module les sécrétions digestives et l'activité des muscles gastro-intestinaux. En effet, elle inhibe la vidange gastrique, induit une vidange de la vésicule biliaire, stimule la sécrétion pancréatique exocrine, la sécrétion d'insuline et celle d'autres hormones peptidiques endocrines.

- D'autre part elle agit au niveau central de manière paracrine, en activant les terminaisons afférentes vagales. Elle provoque ainsi un signal satiétogène.

↳ *Ghréline* [22] :

La ghréline a d'abord été découverte comme puissant sécrétagogue de l'hormone de croissance. Mais elle joue aussi un rôle fondamental dans la régulation de la prise alimentaire et du poids à long terme.

C'est un peptide de 28 acides aminés majoritairement produit par des cellules de la muqueuse gastrique.

Ses récepteurs GHS-R sont très largement exprimés au niveau de l'hypophyse et de l'hypothalamus, et plus faiblement dans les glandes surrénales, la thyroïde, le cœur et le rein.

En les activant, la ghréline déclenche une prise alimentaire rapide, prolongée et dose-dépendante. La ghréline stimule en effet les centres hypothalamiques qui libèrent des neuropeptides anaboliques NPY et AgRP et inhibent la libération de l' α -MSH catabolique des neurones POMC/CART. Elle inhibe l'activité périphérique des voies afférentes vagales d'origine gastrique impliquées dans la satiété et augmente l'excitation des efférences vagales qui stimulent la motricité et l'acidité gastrique.

Ainsi le taux de ghréline est le plus élevé juste avant le repas, provoquant une sensation de faim qui initie la prise alimentaire.

La sécrétion préprandiale de ghréline est régulée notamment par les nutriments mais aussi par des hormones et par le système nerveux autonome.

2.3.3.2. Signaux de régulation à long terme

Ces signaux sont essentiellement de nature hormonale. Leur intensité est liée à l'adiposité. Ils agissent soit de manière directe sur l'hypothalamus, soit sur les signaux à court terme en modulant leur impact.

Deux hormones sont au centre de cette régulation : la leptine et l'insuline.

↳ *Leptine :*

La leptine est une hormone codée par le gène Ob et synthétisée principalement par le tissu adipeux, proportionnellement à la quantité de masse grasse de l'individu. Elle est aussi sécrétée par le placenta, les triglycérides et le cerveau.

Les taux plasmatiques de leptine sont faibles en périodes de jeûne et augmentent quatre à cinq heures après le repas, proportionnellement à la quantité d'insuline sécrétée.

La leptine interagit directement avec les neuromodulateurs de l'appétit et les informe des réserves en énergie. Les récepteurs à la leptine (OB-Rb) sont en effet localisés au niveau des neurones de premier ordre NPY/AgRP et POMC/CART, ainsi que sur ceux de second ordre à MCH. Leur activation à la surface des neurones NPY/AgRP provoque une inhibition de leur activité, conduisant à une réduction des prises alimentaires et à une diminution du poids corporel. Tandis que leur activation à la surface des neurones POMC induit une augmentation de l'activité de ces neurones, émettant un signal de satiété.

Le but de la leptine est donc d'assurer une fonction "adipostatique".

Elle agit localement en activant les afférences vagues pour produire des signaux de satiété intégrés et traités au niveau du SNC et interagit avec ses récepteurs pour contrôler les fonctions d'absorption et de sécrétion de l'épithélium intestinal.

Elle est en effet capable d'amplifier les messages de satiété donnés par la CCK et de stimuler sa sécrétion afin de diminuer la taille des repas.

↳ *Insuline :*

L'insuline est une hormone sécrétée par les cellules du pancréas. Outre son rôle dans l'homéostasie glucidique et son action anabolisante, l'insuline a un effet anorexigène au niveau du SNC semblable à celui de la leptine. Son taux circulant, corrélé lui aussi à la masse adipeuse, vise à inhiber la prise alimentaire.

Les récepteurs à l'insuline sont localisés de manière ubiquitaire dans l'organisme.

L'insuline est capable d'entrer dans le cerveau où elle diminue la synthèse et la libération du NPY et augmente la synthèse et la libération de la POMC. Ainsi, l'hyperinsulinémie faisant suite à l'ingestion d'aliments induit un rétrocontrôle négatif afin d'empêcher un éventuel apport d'énergie excédentaire.

2.3.4. Autres signaux

D'autres signaux ont montrés leur action dans la régulation de la prise alimentaire.

☞ *Cytokines* [23] :

Les cytokines sont des médiateurs du métabolisme des glucides, des protéines et des lipides. Elles sont principalement sécrétées lors des phénomènes pro-inflammatoires mais les adipocytes sont aussi capables d'en produire une partie. Le tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) et l' interleukine IL6 pourraient intervenir dans les mécanismes moléculaires de l'insulinorésistance et de l'athérosclérose et jouent un rôle avéré dans le risque de syndrome métabolique.

Cependant la libération de cytokine a un effet anorexigène par action sur le SNC. Des études ont en effet montré que lors d'une infection, les cytokines libérées par les macrophages sous l'action des liposaccharides bactériens agissent sur le système nerveux central pour entraîner une anorexie.

☞ *Prolactine* :

La prolactine est une neuro-hormone produite par les cellules lactotropes de l'hypophyse. Sa sécrétion est stimulée par la prolactin-releasing hormone (PRH) et la thyrotropin-releasing hormone (TRH) et inhibée par la dopamine.

La prolactine peut agir sur la sécrétion d'insuline, le métabolisme lipidique et les échanges hydroélectrolytiques. Elle favorise la prise de poids en stimulant la prise de nourriture, le dépôt graisseux, la lipolyse et diminue la liaison de l'insuline et l'incorporation du glucose dans les adipocytes isolés.

Le tableau suivant résume les différents acteurs de contrôle de la prise alimentaire :

| NEUROMÉDIATEURS STIMULANT LA PRISE ALIMENTAIRE | NEUROMÉDIATEURS INHIBANT LA PRISE ALIMENTAIRE |
|---|---|
| Dopamine | Dopamine |
| Acide gamma-amino-butyrique (GABA) | Noradrénaline |
| Neuropeptide Y (NPY) | Sérotonine |
| Agouti-related peptide (AgRP) | Histamine |
| Melanin-concentrating hormone (MCH) | Pro-opiomélanocortine (POMC) |
| Orexines | Cocain-amphetamine-regulated transcript (CART) |
| Endocannabinoïdes | α -melanocyte-stimulating-hormone (α -MSH) |
| Ghréline | Corticotropin-releasing hormone (CRH) |
| Prolactine | Thyrotropin-releasing hormone (TRH) |
| | Cholécystokinine (CCK) |
| | Leptine |
| | Insuline |
| | Cytokines |

Tableau VI : Les neuromédiateurs du contrôle de la prise alimentaire [18]

2.3.5. Facteurs modulant le comportement alimentaire [17]

Le comportement alimentaire demeure sous contrôle de la volonté de l'individu qui décidera ou non de manger.

Les facteurs socioculturels et psychoaffectifs peuvent avoir un impact non négligeable sur les prises alimentaires.

Les règles sociales, les impératifs d'emploi du temps ou encore les habitudes alimentaires familiales interviennent notamment en réglant les horaires et les normes des repas.

Les critères de beauté imposés par la société actuelle poussent l'individu à vouloir rester toujours mince.

La restriction cognitive est un phénomène psychologique très bien décrit où l'individu adopte un comportement de restriction volontaire de la prise alimentaire dans le but de perdre du poids. Il en résulte un effacement des signaux de faim et de satiété qui conduisent à des phases d'anorexie alternées de phases d'hyperphagie.

Une dépression ou des troubles de l'humeur peuvent aussi être responsables de troubles de l'appétit.

Les émotions influencent grandement les prises alimentaires : le stress, l'envie, la culpabilité, le dégoût sont des sentiments qui varient d'un individu à l'autre.

3. Iatrogénie médicamenteuse

3.1. Définitions [24]

Le terme « iatrogénie » provient du grec « iatros » qui signifie médecin, et « génos » qui signifie l'origine, la cause [25].

Le dictionnaire de Médecine Flammarion (1994) définit l'adjectif « iatrogénique » comme « tout ce qui est provoqué par le médecin ou par un procédé thérapeutique ».

La iatrogénie est encadrée par plusieurs notions :

↳ *Notion d'effet indésirable :*

Le terme « effet indésirable » est défini selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) comme « toute réaction nocive et non voulue d'un médicament se produisant aux

posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou la modification d'une fonction physiologique ».

L'effet indésirable secondaire correspond donc à un effet non souhaité se développant plus ou moins rapidement parallèlement à l'effet pharmacologique recherché.

Il est fréquemment mis en évidence lors des études animales et études cliniques de phase I à III effectuées sur l'homme avant la mise sur le marché du médicament.

Les effets observés sur une plus large population, après commercialisation du médicament, font aussi parfois apparaître des effets indésirables rares voire exceptionnels.

↳ *Notion d'erreur médicamenteuse :*

L'Association pour l'Assurance Qualité Thérapeutique et Évaluation (AAQTE) détermine l'« erreur médicamenteuse » comme « tout évènement iatrogène médicamenteux évitable résultant d'un dysfonctionnement non intentionnel dans l'organisation de la prise en charge thérapeutique médicamenteuse du patient ». Ces évènements peuvent être secondaires aux propriétés du médicament ou le fait d'un mésusage.

↳ *Notion d'évènement iatrogénique médicamenteux :*

L'« évènement iatrogénique médicamenteux » se définit comme « tout dommage résultant de l'utilisation d'un médicament ou de l'intervention d'un professionnel de santé relative à un médicament ».

On s'intéresse particulièrement à la iatrogénie définie comme effet indésirable médicamenteux (EIM).

Il faut pouvoir définir les critères permettant de qualifier les évènements iatrogènes et déterminer les niveaux de gravité de ceux-ci.

3.2. Classification des effets indésirables des médicaments [26]

Il n'existe pas une classification des EIM mais des classifications selon leur fréquence, leur nature, leur mécanisme de survenue, leur prévisibilité ou leur gravité.

3.2.1. Classification selon la fréquence

D'après le Vidal et selon le Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), qui vise à harmoniser les terminologies médicales au niveau international, la classification par fréquence utilise les conventions suivantes :

- très fréquent : $\geq 1/10$
- fréquent : $\geq 1/100, < 1/10$
- peu fréquent : $\geq 1/1000, < 1/100$
- rare : $\geq 1/10\ 000, < 1/1000$
- très rare : $< 1/10000$

3.2.2. Classification selon la nature

L'effet indésirable constaté peut être :

- aigu : mode d'apparition rapide, avec une symptomatologie évidente.
- suraigu : mode d'apparition brutal, avec une symptomatologie intense et d'évolution le plus souvent fatale.
- subaigu : mode d'apparition progressif d'évolution relativement rapide, entre aigu et chronique.
- chronique : mode d'apparition lent et qui dure dans le temps.
- bénin : sans gravité, d'évolution favorable.
- malin : pouvant présenter un caractère grave.
- précoce : qui se développe tôt.
- tardif : qui se produit tard.
- avec spécificité d'organe : réaction au niveau d'un organe précis.
- sans spécificité d'organe : réaction généralisée touchant plusieurs organes.
- réversible : qui peut revenir en arrière.
- irréversible : qui ne peut pas revenir en arrière.

3.2.3. Classification selon le mécanisme de survenue

Cette classification permet d'avoir une meilleure compréhension des EIM. Il est alors plus facile de décrire la conduite à tenir adaptée pour faire face à ces effets secondaires et de mettre en place une stratégie de prévention.

On distingue trois types de mécanismes de survenue :

- Type A : Pharmacologique

Il s'agit d'effets indésirables fréquents, dose-dépendants et réversibles. Leur apparition est plus ou moins rapide et leur gravité est modérée.

Face à de tels effets, il convient de diminuer la dose ou d'effectuer un dosage plasmatique afin d'ajuster les posologies.

- Type B : Immunoallergique

Ces EIM, dont la fréquence est inférieure à 1 %, apparaissent de manière brutale et sont souvent d'issue fatale. Ils ne sont pas dose-dépendants et sont réversibles. La réadministration du médicament est contre-indiquée et un arrêt de la commercialisation est souvent nécessaire.

- Type C : Toxicité chronique

Ce sont des EIM rares mais irréversibles. La relation de cause à effet est souvent difficile à établir. Le mécanisme est généralement indéterminé.

3.2.4. Classification selon la prévisibilité

On distingue les EIM prévisibles, liés aux propriétés pharmacologiques du médicament (une interaction médicamenteuse par exemple) et les EIM imprévisibles, indépendants des mécanismes pharmacologiques.

On parle d'effet indésirable inattendu lorsque la nature, la sévérité ou l'évolution de l'effet ne correspondent pas aux informations contenues dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP).

3.2.5. Classification selon la gravité

↳ Un effet indésirable grave est un « effet indésirable létal, ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité importantes ou durables, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation, ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale ».

↳ Un effet indésirable sévère est un effet indésirable nécessitant en plus de l'arrêt du médicament, des soins supplémentaires.

↳ Un effet indésirable modéré ou banal correspond à un effet indésirable ni grave, ni sévère.

↳ La clinique s'appuie sur une classification par score de gravité :

S0 : pas de gravité

S1 : régression spontanée

S2 : régression après traitement symptomatique

S3 : hospitalisation > 24h sans risque vital

S4 : risque vital ou décès

Le risque d'effets indésirables liés à l'utilisation des médicaments doit donc être sous surveillance afin d'assurer la sécurité des patients.

3.3. La pharmacovigilance, système de contrôle de la iatrogénie médicamenteuse

En France, les effets indésirables médicamenteux sont sous le contrôle de la pharmacovigilance.

Ce système regroupe l'ensemble des techniques d'identification, d'évaluation et de prévention du risque d'effets indésirables liés aux médicaments ou aux produits mis sur le marché, que ce risque soit potentiel ou avéré.

Elle contribue au bon usage du médicament en tenant compte de l'ensemble des risques, tant dans le cadre de son utilisation normale que dans celui de son mésusage ou de son abus.

La pharmacovigilance s'attache également à identifier les facteurs favorisant l'apparition des effets indésirables et propose des mesures à prendre pour informer sur le risque de survenue d'effets indésirables, prévenir ce risque et/ou en diminuer la gravité.

L'obligation de déclaration d'un effet indésirable à la pharmacovigilance porte sur les effets indésirables graves (conduisant à une hospitalisation par exemple) ou inattendus (non répertoriés dans les RCP).

Le caractère inattendu d'un effet indésirable peut concerner le type d'effet (nouvel effet indésirable), mais aussi l'augmentation de fréquence d'un effet indésirable connu.

Les professionnels de santé (médecin, chirurgien-dentiste, sage-femme ou pharmacien) ayant constaté ou ayant eu connaissance d'un effet indésirable grave ou inattendu potentiellement dû à un médicament, ont l'obligation de le déclarer auprès du centre régional de pharmacovigilance (CRPV), de préférence celui dont le professionnel de santé dépend géographiquement [27].

Tout autre personnel de santé peut également informer le CRPV des possibles effets indésirables qu'il a constatés.

D'après l'article L5121-20 du CSP, issu de la loi Hôpital Patients Santé Territoire (HPST) du 21 juillet 2009 [28], les patients et associations de patients agréées ont la possibilité de déclarer directement les effets indésirables liés aux médicaments.

Toutes les informations recueillies sont regroupées, analysées et synthétisées. Elles sont susceptibles de déclencher des investigations de pharmacovigilance et peuvent aboutir, si nécessaire, à des décisions modifiant les conditions de mise sur le marché du produit concerné (lettre d'information aux prescripteurs, révision des RCP voire suppression ou retrait d'un médicament).

Après déclaration au CRPV, plusieurs étapes sont déclenchées :

- ↳ Recueil des données cliniques et biologiques nécessaires à l'analyse de l'imputabilité.
- ↳ Évaluation du lien de causalité entre le(s) médicament(s) et le ou les effets(s) indésirable(s) présumé(s), selon la méthode d'imputabilité officielle.
- ↳ Enregistrement de l'observation (respectant l'anonymat du malade et du déclarant) dans la base de données de pharmacovigilance, dans un délai de quinze jours en cas d'effet grave.

En 2010, l'ANSES a aussi mis au point un dispositif de sécurité sanitaire de nutrivigilance destiné notamment à la surveillance des compléments alimentaires.

3.4. Imputabilité des effets indésirables [29]

La démarche d'imputabilité (ou imputation) consiste à déterminer le degré de plausibilité qu'un médicament soit, ou ait été, la cause d'un événement indésirable chez un patient donné. Elle relève d'une approche strictement individuelle avec une analyse au cas par cas selon trois grands types de méthodes : le jugement d'expert, les méthodes algorithmiques, ou les méthodes probabilistes.

3.4.1. Le jugement d'expert

Il s'agit d'une évaluation dans laquelle un expert, compétent vis-à-vis de la pathologie concernée, exprime un jugement sur le degré de responsabilité d'un médicament pris par un malade dans la survenue d'un événement indésirable. Cette méthode est généralement non standardisée et s'appuie sur l'ensemble des éléments disponibles.

3.4.2. Les méthodes algorithmiques

Elles proposent des analyses formalisées sous forme de questions en chaîne auxquelles l'expert doit répondre. La combinaison des réponses permet d'obtenir un score d'imputabilité utilisant des degrés chiffrés ou des qualificatifs. Une vingtaine de méthodes d'algorithmes publiées existent.

Parmi elles, la « méthode française d'imputabilité » élaborée par J. Dangoumou, J.C.Evreux et J. Jouglard en 1978 est l'une des plus utilisées [30] [31].

Le principe de cette méthode envisage séparément l'imputabilité intrinsèque, qui met en évidence une relation de cause à effet de chaque médicament face à un événement clinique ou paraclinique et l'imputabilité extrinsèque basée uniquement sur les connaissances bibliographiques.

L'imputabilité intrinsèque repose sur sept critères répartis en deux groupes : trois critères chronologiques et quatre critères sémiologiques.

3.4.2.1. Critères chronologiques

- ↳ Délai de survenue de l'évènement indésirable par rapport à la prise du médicament :
- très suggestif : apparition en quelques minutes.
 - incompatible : délai insuffisant pour que l'évènement apparaisse.
 - compatible : autres cas.

↳ Évolution de l'évènement indésirable après l'arrêt du traitement :

- évolution suggestive : régression de l'évènement à l'arrêt du médicament.
- évolution non concluante : régression retardée par rapport à l'arrêt du médicament, régression grâce à un traitement symptomatique, évolution inconnue, lésions irréversibles, décès.
- évolution non suggestive : absence de régression d'un évènement de type réversible ou régression complète malgré la poursuite du médicament.

↳ Influence d'une éventuelle réadministration du médicament :

- réadministration positive (R+) : l'évènement récidive
- réadministration non faite ou non évaluable (R0)
- réadministration négative (R-) : l'évènement ne récidive pas

| | Délai de survenue | | | | | | Incompatible |
|----------------------|-------------------|----|----|------------|----|----|--------------|
| | Très suggestif | | | Compatible | | | |
| Ré-administration | R+ | R0 | R- | R+ | R0 | R- | |
| Évolution Suggestive | C3 | C3 | C1 | C3 | C2 | C1 | C0 |
| Non concluante | C3 | C2 | C1 | C3 | C1 | C1 | C0 |
| Non suggestive | C1 | C1 | C1 | C1 | C1 | C0 | C0 |

Tableau VII : Critères chronologiques d'imputabilité intrinsèque

Le critère chronologique peut être vraisemblable (C3), plausible (C2), douteux (C1) ou incompatible (C0).

3.4.2.2. Critères sémiologiques

↳ Mécanisme d'action : explication pharmacologique démontrée ou autre situation.

↳ Facteurs favorisants : présence de facteurs favorisant ou autre situation.

↳ Diagnostics différentiels (cause non médicamenteuse) : absents ou possibles ou non recherchés.

↳ Explorations spécifiques prouvant la cause médicamenteuse :

- L+ : test spécifique prouvant la cause médicamenteuse
- L0 : aucun test réalisé
- L- : test spécifique ne prouvant pas la cause médicamenteuse

| Test spécifique | | Évocatrice du rôle du médicament ou facteurs favorisants | | | Autres situations | | |
|--------------------------|----------|--|----|----|-------------------|----|----|
| | | L+ | L0 | L- | L+ | L0 | L- |
| Cause non médicamenteuse | Absente | S3 | S3 | S1 | S3 | S2 | S1 |
| | Possible | S3 | S2 | S1 | S3 | S1 | S1 |

Tableau VIII : Critères sémiologiques d'imputabilité intrinsèque

La sémiologie est vraisemblable (S3) ou plausible (S2) ou douteuse (S1).

L'association des critères chronologiques et sémiologiques permet de déterminer le score d'imputabilité intrinsèque I :

| | | SÉMIOLOGIE | | |
|--------------------|----|------------|-----------|-----------|
| | | S1 | S2 | S3 |
| CHRONOLOGIE | C0 | I0 | I0 | I0 |
| | C1 | I1 | I1 | I3 |
| | C2 | I1 | I2 | I3 |
| | C3 | I3 | I3 | I4 |

Tableau IX : Imputabilités intrinsèques en fonction des critères chronologiques et sémiologiques

L'imputabilité intrinsèque peut donc être incompatible (I0), douteuse (I1), plausible (I2), vraisemblable (I3), très vraisemblable (I4).

L'imputabilité extrinsèque distingue quatre situations :

- B3 : effet notoire décrit dans les documents de référence (Vidal, Martindale, Meyler's Side Effect, etc.).
- B2 : effet non notoire dans les documents usuels, publié une ou deux fois avec une sémiologie relativement différente ou rapporté avec un médicament voisin.
- B1 : effet non décrit dans les ouvrages de référence.
- B0 : aucune mention de cet effet, même après une recherche exhaustive.

L'intérêt des méthodes d'imputabilité est de réduire la variabilité inter-observateurs et de favoriser la reproductibilité des évaluations. Leur limite principale est que les scores obtenus dépendent avant tout du poids accordé par les auteurs de la méthode aux différents

critères. Elles ne sauraient donc quantifier la probabilité « exacte » de responsabilité d'un médicament dans la survenue de l'effet indésirable étudié.

La pharmacovigilance s'appuie sur cette méthode afin d'évaluer les cas d'effets indésirables notifiés.

3.4.3. Les méthodes probabilistes

Contrairement aux précédentes, elles estiment, en fin d'analyse, une probabilité pouvant varier de manière continue entre 0 et 1.

L'expert fixe, avant analyse, une probabilité de départ (probabilité a priori) qui est ensuite modifiée (à la hausse ou à la baisse) par une série de coefficients dits de vraisemblance.

Beaucoup plus satisfaisantes que les précédentes d'un point de vue théorique, elles souffrent cependant de la complexité de formulation des différents paramètres.

Leur utilisation demeure de ce fait limitée à des cas bien particuliers.

La iatrogénie médicamenteuse est un problème de grande ampleur, souvent à l'origine d'hospitalisation ou de consultation de médecine générale.

Nos recherches ont alors permis de reconnaître la responsabilité des médicaments dans l'augmentation du poids corporel.

4. Implication des médicaments dans la prise de poids

La prise de poids figure parmi les effets indésirables possibles des médicaments, citée dans les RCP de nombreux traitements de médecine courante. Elle se dessine principalement sous forme d'une augmentation de la masse grasse ou d'une rétention d'eau.

Selon les différents critères cités, nous tentons de proposer une classification de cette iatrogénie.

4.1. Classification des prises de poids iatrogènes médicamenteuses

La prise de poids iatrogène médicamenteuse est un effet indésirable mesurable et quantifiable. L'augmentation significative du poids corporel est **fréquente** pour certaines classes thérapeutiques. Elle apparaît généralement de manière **précoce**, en début de traitement et atteint un plafond après un à deux ans de prise du médicament [32] [33] [34].

Elle correspond plutôt à un effet iatrogène **subaigu, sans spécificité d'organe**, de **type A**. Cependant très peu d'études démontrent une corrélation entre la dose et le nombre de kilogrammes pris.

Le gain pondéral peut être de gravité sévère lorsqu'il conduit à une obésité morbide. Néanmoins il reste en général **modéré à banal** et dépend en grande partie du ressenti du patient.

La prévisibilité qu'un médicament soit responsable d'une prise de poids demeure difficile à définir et oblige le pharmacien à être attentif à chaque cas afin d'éviter les risques associés.

4.2. Risque d'inobservance thérapeutique [35]

En 2003, l'OMS définit l'observance comme « la mesure selon laquelle le comportement d'une personne, la prise de médicaments, le suivi d'un régime et/ou l'exécution d'un changement de style de vie correspond aux recommandations d'un professionnel de santé ». On utilise aussi les termes d'adhérence ou de compliance à une thérapeutique.

Lorsque le patient ne respecte pas les recommandations, on parle d'inobservance. Celle-ci peut correspondre, par exemple, à l'arrêt partiel ou total du traitement, à des modifications de posologie ou encore à la prise d'autres médicaments à l'insu du prescripteur.

L'inobservance ou non observance contribue dans la plupart des cas à un échec thérapeutique. De nombreux facteurs interviennent dans l'adhérence à un traitement médicamenteux : l'âge, le sexe, la nature du traitement, les modalités d'utilisation, l'efficacité, le coût mais aussi les effets indésirables liés au traitement. Ainsi, lors de la constatation d'une prise de poids liée aux médicaments, le patient peut présenter un défaut d'observance qui contribuera, dans la plupart des cas, à un échec de la thérapeutique, voire un rebond de la maladie.

Une étude portant sur les antidépresseurs tricycliques a, par exemple, montré que 44 % des patients ayant pris du poids sous amitriptyline, avaient arrêté leur médicament au bout de six mois [32].

Face à des médicaments engendrant une prise de poids, la bonne compliance du patient dépendra en partie de l'encadrement par les professionnels de santé.

Nous avons cherché à cibler les principales familles thérapeutiques en cause et à définir les mécanismes responsables d'une telle iatrogénie.

**Partie 2 : LES MÉDICAMENTS RESPONSABLES
D'UNE PRISE DE POIDS**

1. Liste non exhaustive des médicaments pouvant engendrer une prise de poids

Lors d'une première approche du sujet, une liste, non exhaustive, des médicaments pouvant être responsables d'une prise de poids a été établie à partir des données du Vidal qui correspond à l'ouvrage de référence du pharmacien d'officine [36] (Cf. Annexe 5).

Le recueil des principes actifs incriminés a été effectué par pointage des termes « prise de poids », « gain de poids », « gain pondéral », « augmentation du poids » ou « modification du poids », dans la rubrique « Effets indésirables » de chacune des monographies.

Nous avons choisi de mettre à part les corticoïdes pour lesquels ces mentions ne figurent pas mais dont le terme « syndrome de Cushing » établi comme effet indésirable suggère une prise de poids.

La plupart des mentions ont été établies lors des études précliniques et cliniques avant mise sur le marché des médicaments.

Nous avons ainsi relevé 156 principes actifs ou associations de principes actifs susceptibles de provoquer un accroissement du poids corporel.

L'HAS a publié, en septembre 2011, une liste des médicaments d'usage courant en médecine générale pouvant provoquer une prise de poids [8].

Par comparaison avec notre liste, nous constatons que la quasi totalité des médicaments relevés du Vidal apparaissent dans la liste de l'HAS. Font exceptions les anticancéreux, les immunosuppresseurs, certains traitement hormonaux et quelques molécules que nous traiterons à part.

Nous avons aussi effectué des recherches auprès du centre de pharmacovigilance de Grenoble sur la base nationale de données ArisG qui, depuis 1994, répertorie les enquêtes de pharmacovigilance en France.

En août 2012, nous recensons 92 notifications correspondant à 54 médicaments dont l'effet indésirable « poids augmenté » a fait l'objet d'évaluations par les autorités compétentes. Parmi eux, seulement 23 figurent dans notre liste.

Les prises de poids d'origine médicamenteuse semblent mal identifiées et peu signalées. Des perspectives d'amélioration placent le pharmacien au centre dans la gestion de la iatrogénie. Pour cela, une analyse plus pointue des mécanismes d'action incriminés dans l'accroissement du poids corporel est requise.

2. Mécanismes des prises de poids liés à la prise de médicaments

Les mécanismes pharmacologiques des médicaments à l'origine d'une prise de poids ne sont pas définis clairement dans la littérature et apparaissent encore souvent sous forme de suppositions et d'hypothèses.

Cependant, nous avons pu faire émerger quatre mécanismes principaux pouvant être responsables d'un gain pondéral.

2.1. Prise de poids par modification des systèmes de régulation des prises alimentaires

Une faim excessive se caractérise par la nécessité d'une alimentation accrue, au-dessus des besoins caloriques habituels. Il en résulte une polyphagie, c'est-à-dire une suralimentation avec absence de sensation de satiété, conduisant à une augmentation des apports énergétiques.

Une dérégulation des systèmes de contrôle des prises alimentaires due à l'action des médicaments peut être la cause d'une augmentation de l'appétit et d'une diminution de la satiété.

2.1.1. Interaction avec les systèmes aminergiques et les neuropeptides

Une administration de neurotransmetteurs impliqués dans la régulation de la prise alimentaire ou une modification de leur activité pharmacologique peuvent affecter le système physiologique de contrôle du poids.

☞ Système histaminergique [37] :

Le blocage des récepteurs H1 anorexigènes favorise la prise alimentaire et augmente la durée des repas. Les principes actifs dotés d'une activité antihistaminique sont de ce fait reconnus comme des stimulateurs de l'appétit.

☞ Système dopaminergique :

L'activité de la dopamine exerce deux effets opposés sur le comportement alimentaire.

- D'une part, une augmentation des quantités de dopamine au niveau de l'hypothalamus semble inhiber la prise alimentaire.

- D'autre part, elle participe au système de récompense mésocorticolimbique qui stimule l'envie de manger.

L'effet de la dopamine comme substance anorexigène semble pour autant prédominer puisque de nombreux arguments formulent une corrélation entre des principes actifs d'action antidopaminergique et l'augmentation du poids [38].

↳ *Système sérotoninergique et phénomène de « food craving » [15] :*

Des principes actifs d'activité antisérotoninergique entraînent un phénomène de « food craving » qui correspond à un comportement compulsif envers la nourriture, comme l'a décrit Paykel en 1973. L'individu développe une appétence particulière pour les glucides (aliments sucrés) visant à augmenter l'activité sérotoninergique cérébrale et combler le déficit. Le schéma suivant illustre ce phénomène :

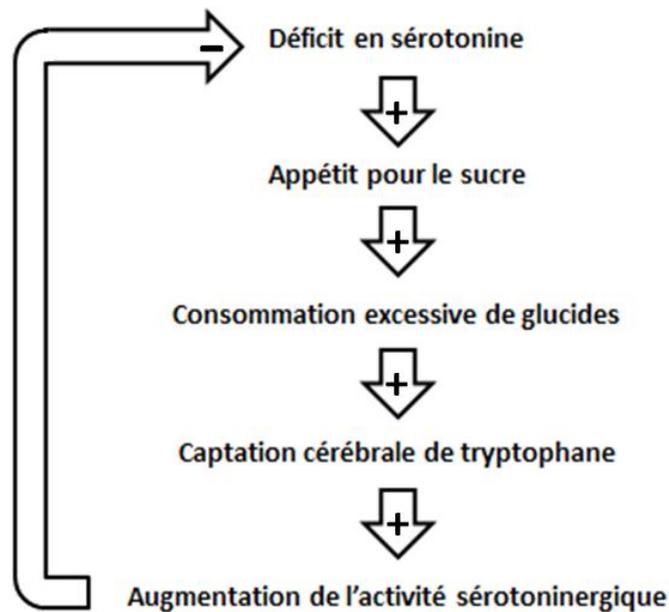


Figure 5 : Hypothèse psychopathologique du phénomène de « food craving »

↳ *Système gabaergique :*

Une augmentation de la transmission gabaergique aura un effet orexigène.

Les substances gabaergiques ou favorisant sa transmission augmentent donc l'appétit.

↳ *Système adrénnergique :*

Les inhibiteurs des récepteurs β -adrénnergiques suppriment l'inhibition de la prise alimentaire induite par l'adrénaline et la noradrénaline.

Les antagonistes aux récepteurs adrénérgiques appelés aussi β -bloquants sont des inducteurs de l'appétit.

↳ *Système endocannabinoïde et système opioïde [39] :*

L'activation des récepteurs aux opioïdes augmente l'appétit et modifie les préférences alimentaires pour les saveurs sucrées.

Les molécules ayant une action sur le système endocannabinoïde comme certains antalgiques stimulent l'appétit.

2.1.2. Altération des régulations hormonales

↳ *Cholécystokinine [40] :*

Une diminution de la libération de CCK altère le signal de rassasiement véhiculé jusqu'au SNC. On l'observe lors d'un blocage dopaminergique ou sérotoninergique ainsi que sous l'action du GABA ou des opioïdes.

↳ *Ghréline [22] :*

La régulation de la sécrétion de ghréline n'a pas été encore clairement décrite.

Elle peut vraisemblablement être favorisée directement par le système sympathique pour stimuler l'appétit avant le repas.

↳ *Résistance à la leptine [41] :*

Chez les personnes en surpoids, on observe une résistance (diminution de la sensibilité) à la leptine, incapable alors de signaler une réduction de l'appétit. Les études montrent qu'il ne s'agit pas d'un défaut de production de la leptine mais plutôt d'anomalies de transport, de transduction et de réception des signaux depuis l'adipocyte jusqu'au SNC.

Certaines substances sont associées à un tel phénomène mais les mécanismes sont encore controversés [34].

↳ *Insulinorésistance et insulinosécrétion :*

Une augmentation de la sécrétion d'insuline augmente l'appétit. Une résistance à l'insuline au niveau central supprime la baisse d'appétit induite par cette hormone [42].

Une diminution de 80 % des quantités de récepteurs à l'insuline au niveau hypothalamique entraîne une hyperphagie accompagnée d'une augmentation de la masse adipeuse [43].

☞ *Hyperprolactinémie [44] :*

L'hyperprolactinémie correspond à une sécrétion exagérée de prolactine souvent d'origine médicamenteuse. Les taux normaux de prolactine sont inférieurs à 20 µg/L chez la femme et inférieurs à 15 µg/L chez l'homme. On parle d'hyperprolactinémie lorsque les taux sont supérieurs à 30 µg/L.

Le blocage des récepteurs D2 par des molécules d'action antidopaminergiques au niveau de l'hypophyse supprime l'inhibition de la sécrétion de prolactine et engendre une hyperprolactinémie. Les mécanismes restent cependant encore mal connus.

2.1.3. Sécheresse buccale

Certains médicaments aux propriétés anticholinergiques ou sympathomimétiques peuvent être responsables d'un phénomène de bouche sèche appelé aussi xérostomie. Le manque de salive est souvent compensé par une augmentation des apports en liquides, parfois sucrés ou par la mastication de chewing-gum ou de confiseries, aboutissant alors à une augmentation des apports en énergie.

2.1.4. Hypoglycémies [45]

Un faible taux de sucre dans le sang, inférieur à 10 % à 12 % du niveau basal, déclenche des signaux de faim à l'organisme afin de restaurer la glycémie.

Une faible glycémie est associée à un faible taux d'insuline et donc un faible taux de leptine. La prise alimentaire n'est alors plus inhibée.

Les médicaments hypoglycémisants, notamment ceux utilisés contre le diabète, peuvent être une source de prises alimentaires accrues conduisant à une prise de poids.

L'augmentation de la faim et de l'appétit peut être établie pendant toute la durée du traitement et provoquer alors une prise de poids.

2.2. Prise de poids par diminution de la dépense énergétique

L'évaluation des dépenses énergétiques dans diverses situations a montré que des substances sont capables d'en abaisser la valeur.

2.2.1. Diminution du métabolisme de base

Un changement du métabolisme de base, même minime, maintenu sur une longue période, peut avoir un impact considérable sur le poids de l'individu.

Une baisse de l'activité sympathique est associée à une baisse de la dépense énergétique de repos [20].

Des médicaments responsables d'une inhibition du système sympathique diminuent le métabolisme de base et tendent donc à faire prendre du poids.

2.2.2. Amélioration glycémique [45] [46]

La glycosurie est la présence de glucose dans les urines lorsque la glycémie est trop élevée (hyperglycémie). Cette perte en glucose correspond à une dépense énergétique et une perte calorique de 200 à 400 kcal par jour. Ainsi, lors de l'amélioration de la glycémie par un traitement antidiabétique, on observe une réduction de la glycosurie qui s'accompagne d'un gain énergétique équivalent à la perte calorique sans traitement.

Une forte corrélation entre la prise de poids et la réduction de l'hyperglycémie sous antidiabétiques a alors pu être mise en évidence.

2.2.3. Effet gabaergique [47]

La libération de GABA par les neurones RIP-Cre sous l'action de la leptine stimule la dépense énergétique.

Il est alors décrit que l'inhibition de la libération de GABA par ces neurones au niveau de l'hypothalamus réduit les dépenses énergétiques et conduit à une obésité.

2.2.4. Sédatation

Les médicaments ayant un effet sédatif, notamment les molécules d'activité anticholinergique, vont diminuer l'activité physique de l'individu et donc diminuer la dépense énergétique.

2.2.5. Fatigue et asthénie

Certains médicaments sont responsables de fatigue et génèrent une sédentarité qui tend à diminuer la dépense énergétique de l'individu.

De même une anémie iatrogène peut empêcher une activité physique normale.

2.2.6. Modification des préférences alimentaires [15]

L'effet thermique d'une alimentation riche en glucides et en lipides est moins grand qu'une alimentation protéique. Lorsque les préférences de l'individu se font en faveur des aliments sucrés et gras, sous l'influence de certains médicaments, la dépense énergétique est abaissée par rapport à une alimentation équilibrée.

2.2.7. Modification de la thermorégulation [20]

Une diminution de l'activité sympathique par blocage des récepteurs adrénergiques va abaisser la réponse thermogénique liée à la prise d'un repas.

2.3. Prise de poids par rétention hydrosodée [2] [48]

La rétention d'eau est définie comme la présence d'une quantité anormale d'eau dans l'organisme. Elle se produit lorsque l'organisme emmagasine plus d'eau qu'il n'en élimine. On observe alors une fuite de l'eau contenue dans le plasma vers les tissus du corps (liquides interstitiels).

La régulation des liquides extracellulaires est un processus complexe mettant en jeu des mécanismes de mouvements transcapillaires, dirigés par un unique effecteur, le rein.

Les volumes en eau des fractions plasmatique et interstitielle sont déterminés par la quantité de sodium. Les transferts d'eau entre ces deux fractions dépendent de la perméabilité des parois capillaires et des pressions exercées de part et d'autre du vaisseau sanguin.

Les besoins en eau déclenchés par une déshydratation intracellulaire sont signalés à l'organisme par la sensation de soif via des signaux nerveux et hormonaux qui stimulent le SNC.

Les pertes en eau sont régulées par deux hormones : l'aldostérone qui favorise la réabsorption du sodium et donc de l'eau au niveau des reins, et l'hormone antidiurétique (ADH) qui favorise la réabsorption de l'eau libre au niveau du tube collecteur.

Les œdèmes témoignent de la rétention d'eau et de sodium dans l'espace interstitiel. Ils se manifestent par une prise de poids et deviennent visibles lorsque celle-ci dépasse 5 % du poids corporel. On remarque alors des gonflements anormaux des certaines parties du

corps, notamment des chevilles et des pieds en fonction de la gravité. Ces œdèmes sont blancs, mous, bilatéraux et indolores.

Le diagnostic de la rétention hydrosodée peut être difficile. Il se fait en exerçant une pression du tibia du bout des doigts. Si cette pression laisse une marque alors on pose le diagnostic.

Un ventre gonflé, ballonné ou encore un visage bouffi peuvent aussi être des signes d'une rétention d'eau.

La rétention hydrique peut être mesurée par impédancemétrie. Pour simplifier, il y a rétention lorsque le corps contient plus de 65 % d'eau. Les fluctuations de poids observées sont souvent rapides. Le patient peut en effet prendre plusieurs kilogrammes en quelques heures (24h). Seule l'eau peut provoquer un changement aussi rapide du poids corporel. Un gain de poids de 1 kg correspond à une rétention de 9 g de NaCl soit à 154 mEq de sodium. Cette prise de poids peut atteindre parfois jusqu'à 7 kg dans la partie inférieure du corps (hanches, cuisses, fesses).

On distingue trois types de mécanismes responsables.

2.3.1. Intervention sur le tonus et/ou la perméabilité capillaire

Une vasodilatation artérielle entraîne une élévation de la pression hydrostatique dans les capillaires et favorise le passage de liquide du secteur plasmatique vers le secteur interstitiel.

Les substances vasodilatatrices sont donc capables d'engendrer des œdèmes, localisés principalement au niveau des mollets, chevilles et pieds. Ces œdèmes sont douloureux et discrètement inflammatoires. Leur fréquence est variable et majorée lors de l'association de plusieurs principes actifs vasodilatateurs.

2.3.2. Modification de la réabsorption rénale de sodium

↳ *par inhibition des prostaglandines :*

Les prostaglandines rénales, en particulier les PGE2 et PGI2, ont pour rôle de limiter la réabsorption tubulaire du sodium et de l'eau. Lors de l'utilisation au long cours d'inhibiteurs des prostaglandines, on peut craindre une réabsorption exagérée de l'eau et du sodium au niveau du rein, pouvant créer des œdèmes.

↳ *par hyperréninisme :*

Le système Rénine-Angiotensine-Aldostérone correspond à une cascade de régulations dont le but est de maintenir l'homéostasie hydrosodée du corps.

La rénine, sous stimulation notamment des barorécepteurs et du système nerveux sympathique, est sécrétée au niveau du rein et permet la formation d'angiotensine II. Cette dernière est capable de stimuler directement la réabsorption tubulaire du sodium. Elle stimule aussi la sécrétion d'aldostérone au niveau du cortex surrénalien, permettant l'activation de la pompe sodium potassium qui réabsorbe trois ions sodium contre deux ions potassium. Elle entraîne la sécrétion de l'ADH au niveau de l'hypothalamus, qui limite la perte en eau dans les urines.

Enfin elle stimule la sensation de soif, entraînant une plus grande absorption d'eau.

↳ *par hyperinsulinémie :*

Une hyperinsulinémie peut entraîner la formation d'œdèmes par augmentation de la réabsorption du sodium à différents niveaux du tubule rénal.

↳ *par effet minéralocorticoïde :*

Les molécules dotées d'activité minéralocorticoïde stimulent la synthèse hépatique d'angiotensinogène aboutissant à la réabsorption du sodium au niveau du tube contourné distal du rein. Elles sont aussi capables de se fixer spécifiquement sur les récepteurs à l'aldostérone pour stimuler directement l'échangeur Na^+/K^+ au niveau tubulaire, en faveur d'une rétention de sodium contre une excrétion de potassium (effet « aldostérone-like »)

Enfin, elles abaissent le flux plasmatique rénal et donc diminuent l'excrétion du sodium.

2.3.3. Apport direct de sodium

Certains médicaments constituent des apports sodés importants qui peuvent être la cause d'œdèmes. Les formes effervescentes notamment contiennent des quantités de sodium non négligeables.

2.3.4. Autres facteurs médicamenteux favorisant la rétention d'eau

↳ *La sédentarité :*

Les principes actifs ayant des propriétés sédatives favorisent la sédentarité. En cas de statisme prolongé, le pompage veineux et lymphatique obtenu par contraction des muscles

des membres inférieurs est diminué et l'eau du corps n'est plus correctement drainée. Elle s'accumule dans les tissus et provoque des œdèmes chez des personnes prédisposées.

↳ *Les fluctuations hormonales :*

L'action des hormones œstroprogestatives peut causer une vasodilatation favorisant la perméabilité à l'eau à l'origine de gonflements.

↳ *Un changement des préférences alimentaires :*

Une modification dans le choix des aliments sous l'influence de médicaments augmentant l'appétence pour le sucre et le gras, positionne le patient en déficit protéique, ce qui favorise la rétention hydrosodée.

↳ *Une sécheresse de la bouche :*

Un manque de salive par effet anticholinergique augmente la sensation de soif et la prise hydrique. Des phénomènes de potomanie (besoin permanent et irrésistible de boire) peuvent être observés et conduisent à une augmentation des apports en eau.

Les œdèmes d'origine médicamenteuse supposent toujours une rétention hydrosodée. Ils sont modérés, s'observent habituellement en début de traitement et s'atténuent par la suite. Ils sont réversibles à l'arrêt du médicament responsable. En revanche ils peuvent contribuer à la formation de cellulite.

2.3.5. De la rétention hydrique à la cellulite

La cellulite résulte de l'hypertrophie du tissu adipeux par une infiltration d'eau et une accumulation de graisses dans les adipocytes. Lorsqu'ils prennent du volume, ces adipocytes migrent vers la surface cutanée et laissent apparaître des irrégularités en bosses et creux.

Le gonflement des adipocytes ralentit la circulation sanguine et provoque un état de stase veineuse qui accentue la rétention d'eau et empêche l'élimination des graisses et des toxines.

La perte de fermeté est due à une détérioration des fibres de collagène et d'élastine.

Il existe deux types de cellulite : celle des femmes minces qui se loge principalement au niveau des cuisses et des fesses et celle des femmes plus rondes qui se localise dans les seins, le ventre et les fesses.

2.4. Prise de poids par dysrégulations métaboliques

La modification des métabolismes glucidique et lipidique conduit fréquemment à une modification de la composition corporelle.

2.4.1. Altération du métabolisme glucidique

↳ *Hyperinsulinisme et insulino-résistance [49] :*

L'insuline a un effet anabolisant direct qui induit une augmentation de la lipogenèse et une diminution de la lipolyse. On observe alors une augmentation de la masse grasse.

La résistance à l'insuline se traduit par la réduction de la captation du glucose au niveau du muscle et par l'augmentation de la production de glucose au niveau hépatique.

Les mécanismes qui expliquent l'hyperinsulinémie et l'insulino-résistance induites par les médicaments ne sont pas clairement définis.

Des hypothèses suggèrent une activation directe sur les cellules bêta du pancréas qui secrètent l'insuline et une inhibition des transports du glucose au niveau de la cellule [34].

De plus, le TNF- α est une cytokine exprimée par les adipocytes dont un taux élevé induit et renforce l'hyperinsulinémie et l'insulino-résistance. L'activation du système TNF par certains médicaments peut donc induire une prise de poids [50].

↳ *Hyperglycémie [51] :*

Les glucocorticoïdes augmentent la néoglucogenèse hépatique et diminuent l'utilisation périphérique du glucose à l'origine d'une hyperglycémie.

2.4.2. Altération du métabolisme lipidique

↳ *Inhibition de la synthèse d'adiponectine :*

L'adiponectine est une hormone produite par le tissu adipeux et impliquée dans la régulation du métabolisme des lipides et des glucides. Elle potentialise l'action de l'insuline et joue un rôle antidiabétique.

Une suppression de l'expression des gènes qui codent pour l'adiponectine par certains médicaments est à l'origine d'une hypoadiponectinémie associée à une insulino-résistance conduisant à une prise de poids [34].

↳ *Syndrome de Cushing* [52] :

L'augmentation de la corticostérone entraîne une stimulation de l'activité de la lipoprotéine lipase du tissu adipeux et une diminution de l'utilisation musculaire du glucose.

On observe une mobilisation des réserves lipidiques vers la face et le tronc provoquant une obésité facio-tronculaire.

↳ *Diminution de la lipolyse* [20] :

Les catécholamines (adrénaline et noradrénaline) du système nerveux sympathique exercent un effet lipolytique. Leurs inhibiteurs sont donc responsables d'une altération de la lipolyse des adipocytes et contribuent au maintien de la masse grasse.

↳ *Lipodystrophies* :

Le terme « lipodystrophie » signifie « anomalie de la répartition du tissu graisseux ». Elle se distingue sous deux formes : la lipoatrophie, qui correspond à une perte de tissu adipeux et la lipohypertrophie, qui correspond à l'augmentation ou à l'accumulation du tissu adipeux.

Le tableau clinique le plus fréquent, affectant les patients atteints du virus de l'immunodéficience humaine (VIH), fait figurer une perte du tissu adipeux sous-cutané périphérique et facial, une augmentation de la masse grasse intra-abdominale et viscérale, une hypertrophie mammaire et une accumulation de la masse grasse au niveau rétro-cervical (bosse de bison).

La cause exacte de ce phénomène est encore inconnue mais on suppose que l'association d'antirétroviraux constitue un des facteurs prédominants [53].

2.5. Prise de poids due à d'autres mécanismes

2.5.1. Phénomène de rattrapage pondéral

Lors de l'amélioration de la dépression, on observe souvent une régression de l'anorexie associée à la maladie, conduisant à un phénomène de rattrapage pondéral [54].

Une insulinodéficience est responsable d'une fonte des compartiments adipeux et musculaire. Sous insulinothérapie, le corps peut restaurer l'ensemble des compartiments corporels affectés par la carence en insuline [55].

2.5.2. Effet androgénique

Les hormones androgéniques (testostérone, dihydrotestostérone, progestatifs d'action androgénique, etc.) ont un effet anabolisant direct entraînant une augmentation du poids et de la masse musculaire.

2.5.3. Catabolisme protéique

Des médicaments peuvent causer un catabolisme des protéines des muscles qui peuvent alors être remplacées par de la graisse.

2.5.4. Hypothyroïdie iatrogène

Les hormones thyroïdiennes jouent un rôle central dans le métabolisme. Une hypothyroïdie induit une diminution du métabolisme de base. Il en résulte une prise de poids modérée, sans augmentation de l'appétit. Elle atteint généralement 2 à 3 kg maximum et correspond principalement à une rétention d'eau.

Certains principes actifs peuvent provoquer une hypothyroïdie en général transitoire et cédant à l'arrêt du traitement qui contribue à un gain pondéral.

Chaque médicament responsable d'une prise de poids agit par un ou plusieurs de ces mécanismes décrits.

3. Classification des médicaments responsables d'une prise de poids, par familles thérapeutiques et mécanismes impliqués

On reclasse les médicaments listés du Vidal selon leur appartenance aux diverses familles thérapeutiques (Cf. Annexe 6).

Nous proposons d'attribuer pour chaque classe thérapeutique, les principaux mécanismes de dérégulation incriminés.

3.1. Antipsychotiques

La prise de poids liée aux traitements psychotropes est un effet indésirable connu depuis longtemps des praticiens et ne pouvant être négligé. Les chiffres de prévalence varient beaucoup d'un auteur à l'autre, mais on peut considérer globalement que plus de la moitié des patients sous antipsychotique (AP) présente un gain pondéral cliniquement significatif associé à un risque accru de morbidité [56].

Celui-ci s'observe principalement sous l'action des **antipsychotiques de seconde génération** appelés aussi **neuroleptiques atypiques** par rapport aux antipsychotiques de première génération dits neuroleptiques conventionnels.

Il atteint en moyenne jusqu'à 8 kg la première année de traitement, indépendamment de la dose prescrite et du nombre d'antipsychotiques. L'augmentation du poids se fait majoritairement durant les six à huit premières semaines, atteint un plateau à la fin de la première année et peut être réversible à l'arrêt du traitement [57].

Conventionnellement, la responsabilité d'un traitement antipsychotique dans la prise de poids est définie lorsqu'il y a une augmentation du poids égale ou supérieure à 7 % du poids initial sur un an [56].

Les antipsychotiques stimulent l'appétit et la soif par blocage des systèmes aminergiques et neuropeptidiques impliqués dans la régulation des prises alimentaires. Ils favorisent ainsi les envies de sucre [32].

Les principes actifs ayant une forte affinité pour les récepteurs histaminergiques H1 sont associés préférentiellement à une prise de poids significative [58]. Ils sont notamment responsables de sécheresse buccale qui augmente la soif et donc la prise de liquides et d'un effet sédatif qui tend à diminuer les dépenses énergétiques [38].

Les antipsychotiques sont aussi responsables d'une hyperprolactinémie, d'une activation du système TNF- α et d'une insulino-résistance conduisant tous trois à une augmentation du poids [32].

L'augmentation du tissu adipeux lors d'un traitement psychotrope se fait particulièrement au niveau de l'abdomen, constituant un réel danger de complications cardiovasculaires.

Cependant tous les antipsychotiques n'ont pas les mêmes effets sur la prise pondérale.

Les molécules les plus susceptibles de provoquer une prise de poids sont la **clozapine** et l'**olanzapine**, suivies par ordre décroissant de la quétiapine, la rispéridone, l'amisulpride, l'aripiprazole et la ziprasidone [56].

L'activation du système TNF- α et la prise de poids précoce lors d'un traitement antipsychotique semblent être des facteurs de prédiction d'une prise de poids significative au long cours. Mais cette hypothèse doit encore être étayée par de plus grandes études pour être une certitude [32].

3.2. Antidépresseurs [50]

La variation du poids est un symptôme fréquemment rencontré lors d'un traitement par antidépresseurs.

Ils permettent souvent de restaurer une perte de poids antérieure au traitement, due à la dépression. Dans ce cas, le patient retrouve un poids normal et ce gain pondéral n'est pas considéré comme un effet indésirable mais plutôt comme un effet recherché.

Cependant, ils peuvent aussi être la cause d'une augmentation excessive du poids corporel, indépendamment de l'âge, du sexe ou de la sévérité de la dépression. Leur impact et leur mécanisme de survenue sont spécifiques pour chaque classe thérapeutique.

Les **antidépresseurs tricycliques (TCA)** sont en effet les plus incriminés. Ils créent principalement une augmentation de l'appétit et de la soif et diminuent le métabolisme de base, proportionnellement à la dose et à la durée du traitement. Le gain mensuel est de l'ordre d'1kg.

L'**amitriptyline** entraîne la plus grande prise de poids notamment du fait de son activité antihistaminique.

Les **inhibiteurs de la recapture de sérotonine (ISRS)** induisent une perte de poids durant les premières semaines de traitement mais sont responsables d'un gain pondéral lors d'une prise au long cours.

La **paroxétine** est l'ISRS le plus souvent associé à une prise de poids.

La **mirtazapine** occasionne un phénomène de food craving et une augmentation de l'appétit, impliquant un gain pondéral significatif mais moins prononcé que sous TCA [32].

On observe aussi parfois des rétentions d'eau sous antidépresseurs par des mécanismes encore non élucidés.

3.3. Thymorégulateurs

Un grand nombre d'études démontre clairement une prise de poids lors d'un traitement par des stabilisateurs de l'humeur.

La première année d'un traitement sous **lithium**, la moitié des patients, notamment les femmes, prendront 5 kg environ. Le poids se stabilisera par la suite, au bout de deux ans. Au total il est possible d'observer la prise d'une dizaine de kilogrammes sur dix ans [50].

Le lithium stimule en effet l'appétit et la soif, principalement pour des produits sucrés et gras, mais il perturbe aussi les sécrétions de cortisone et d'hormones thyroïdiennes induisant une diminution du métabolisme de base et une rétention hydrosodée [59].

3.4. Antiépileptiques [34] [60]

Le gain pondéral engendré par les traitements chroniques de l'épilepsie est observé chez plus de la moitié des patients traités.

L'augmentation du poids apparaît, chez l'adulte comme chez l'enfant, dès les trois premiers mois de traitement et atteint un pic au bout de six mois.

Elle est en revanche indépendante du type d'épilepsie et de la dose quotidienne en médicament.

Les patients ayant un poids élevé avant traitement semblent être plus à risque que ceux de faible poids. De même les femmes semblent être plus concernées que les hommes.

L'**acide valproïque** et la **carbamazépine** sont les antiépileptiques (AE) qui augmentent le plus le poids.

Les mécanismes d'action en cause dans la prise de poids sous antiépileptique sont toujours controversés. Elle serait principalement due à une augmentation de l'appétit et de la soif pour des aliments et des boissons sucrées, notamment par stimulation de la sécrétion de ghréline et activation des transmissions gabaergiques, ainsi qu'une altération du métabolisme des lipides et des glucides telle que des phénomènes de résistance à la leptine et à l'insuline.

L'acide valproïque est aussi associé à une diminution du métabolisme de base et la carbamazépine est capable d'activer l'ADH provoquant une rétention hydrosodée.

3.5. Insulines

Plusieurs études ont démontré que la prise de poids sous insuline était proportionnelle à la réduction du taux d'hémoglobine glyquée HbA1c. Une prise de poids de 3 kg en moyenne est ainsi observée pour une baisse de 1 % du taux d'HbA1c.

Elle apparaît surtout en début de traitement et correspond principalement à une augmentation de la masse grasse corporelle.

Elle est expliquée en partie par la diminution de la glycosurie qui abaisse la dépense énergétique, par l'induction d'hypoglycémies qui favorise les prises alimentaires compensatrices et l'augmentation du ratio insuline périphérique / insuline hépatique promouvant la lipogenèse [46].

Toutes les formes d'insuline n'ont pas le même impact sur le poids corporel. Les **insulines NPH (Umuline®), glargine (Lantus®), lispro (Humalog®) et asparte (Novorapid®)** sont celles qui ont démontré la plus grande augmentation du poids [49].

Les variations semblent aussi être liées au schéma d'insulinothérapie suivi.

Le tableau suivant nous montre en effet que le schéma à trois injections préprandiales et le schéma à deux injections d'insuline mixte avant le petit-déjeuner et le repas du soir font prendre le plus de poids [45].

| | Etude 4T | | |
|---|--|-------------------------------------|--|
| | 1-2 injection(s) d'insuline basale | 2 injections d'insuline mixte | 3 injections d'insuline prandiales |
| Poids après un an (kg) | + 1,9 ± 4,2 | + 4,7 ± 4 | + 5,7 ± 4,6 |
| Poids après trois ans (kg) | + 3,6 ± 0,5 | + 5,7 ± 0,5 | + 6,4 ± 0,5 |
| Circonférence abdominale (cm) après un an | + 2 ± 6 | + 4 ± 5 | + 4 ± 6 |
| Circonférence abdominale (cm) après trois ans | + 4,2 ± 0,5 | + 6 ± 0,5 | + 6,6 ± 0,5 |

Tableau X : Augmentation du poids et de la circonférence abdominale en fonction du traitement d'insuline

3.6. Antidiabétiques oraux

L'instauration d'un traitement antidiabétique oral (ADO) chez des sujets atteints de diabète de type II s'accompagne parfois d'une prise de poids.

Trois classes d'antidiabétiques sont incriminées dans cet effet indésirable : les **sulfamides hypoglycémiant**s, les **glinides** et les **glitazones**.

L'augmentation du poids sous sulfamides hypoglycémiant s'explique essentiellement par l'augmentation des prises alimentaires palliant les hypoglycémies, ainsi que la diminution voire la disparition de la glycosurie. Elle dépend de la molécule et de la durée du traitement [46].

La prise de poids sous glitazones apparaît durant les six premiers mois de traitement puis semble se stabiliser. Elle est due à leur effet hypoglycémiant qui diminue la glycosurie, à l'induction d'une rétention hydrosodée par augmentation de l'expression du transporteur sodique du tube collecteur et à l'augmentation du tissu adipeux sous-cutané malgré une diminution de la masse grasse viscérale.

Notons que les glitazones ne requièrent plus notre attention puisqu'elles ont récemment été retirées du marché en France pour cause d'augmentation du risque de cancer de la vessie.

Les glinides engendrent aussi un gain pondéral par induction de la sécrétion d'insuline anabolique.

La figure suivante illustre les mécanismes suspectés en cause dans les variations de poids lors d'un traitement antidiabétique [46] :

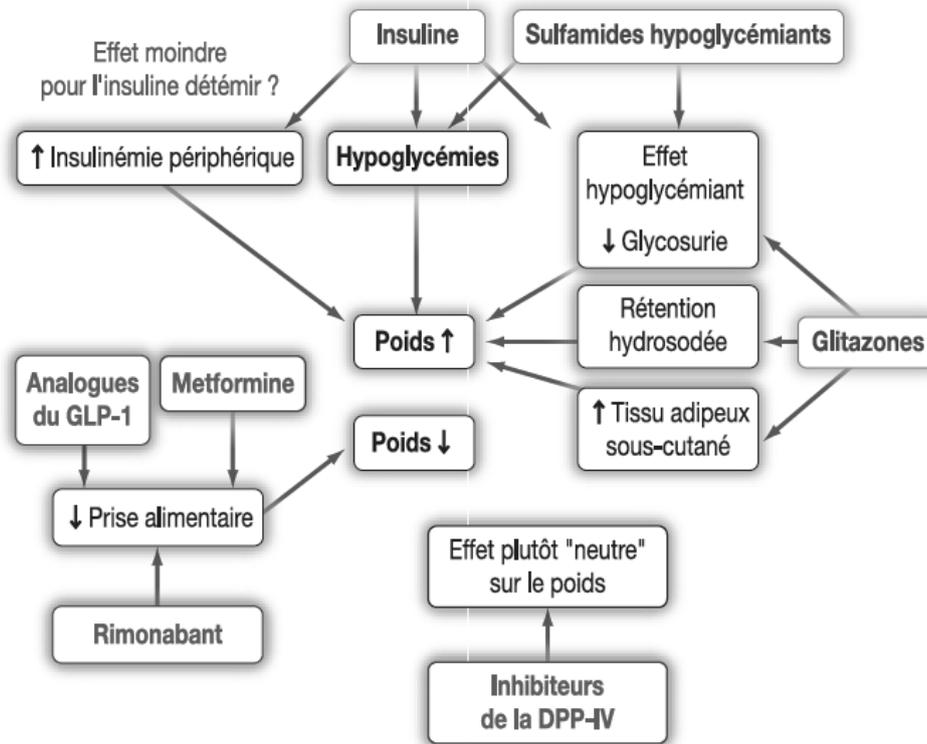


Figure 6 : Effets pondéraux des différents traitements antidiabétiques. Mécanismes en cause suspectés

3.7. Antihypertenseurs

Les **β -bloquants** sont incriminés dans une prise de poids de quelques kilogrammes.

Des études ont montré qu'ils réduisaient le métabolisme de base ainsi que la réponse thermogénique aux repas. Maintenu sur une longue période, cet effet est capable de contribuer au développement d'un surpoids voire d'une obésité.

Les β -bloquants inhibent aussi la lipolyse induite par le système adrénergique. Il semble alors plus difficile de perdre du poids sous β -bloquants [61].

Les **inhibiteurs calciques** sont responsables d'œdèmes par vasodilatation périphérique.

L' **α -méthildopa** est aussi responsable de rétention hydrosodée, tout comme le **minoxidil** et le **diazoxide**.

On observe une diminution du métabolisme de base avec la **clonidine** [62].

3.8. Antihistaminiques [62]

La famille des antihistaminiques utilisée principalement dans le traitement des allergies et du mal des transports exerce un effet orexigène direct et un effet sédatif qui diminue la dépense énergétique.

Les principes actifs concernés sont principalement la **cétirizine**, la **lévocétirizine**, la **bilastine**, la **rupatadine**, et le **kétotifène**.

L'effet orexigène est surtout marqué avec la **cyproheptadine** (Periactine[®]), la **doxylamine** (Donormyl[®]) et la **mizolastine** (Mizolen[®]).

3.9. Antimigraineux [63]

De nombreux traitements préventifs de la migraine, dont l'efficacité est reconnue, sont associés à des degrés variables de prise de poids. Cet effet indésirable nécessite l'attention particulière des prescripteurs car il semble que des patients en surpoids ou obèses risquent d'avantage de faire des crises migraineuses que des sujets de poids normal.

Quatre principes actifs, possédant une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le traitement de fond de la migraine, sont principalement concernés : le **propranolol** (β -bloquant), le **métoprolol** (β -bloquant), le **pizotifène** (agoniste sérotoninergique) et la **flunarizine** (inhibiteur calcique).

Le mécanisme principal mis en cause est une augmentation de l'appétit.

D'autres molécules, incriminées dans l'accroissement du poids corporel, peuvent être prescrits hors AMM comme antimigraineux et doivent aussi requérir l'attention du pharmacien. Il s'agit de l'amitryptiline (TCA), du divalproate de sodium (AE) et de la gabapentine (AE).

3.10. Antalgiques

Les analgésiques opioïdes dérivés de la morphine comme le **fentanyl** stimulent les pulsions sucrées et favorisent la prise de poids.

La **méthadone** est associée à un comportement alimentaire orienté vers une nourriture sucrée chez des patients donc l'IMC mesuré est alors augmenté [64].

Les **anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)** et les **coxibs** sont des inhibiteurs des prostaglandines pouvant conduire à une rétention hydrosodée.

3.11. Antiviraux

Les antiviraux, notamment les **antirétroviraux** utilisés dans le traitement du VIH, sont à l'origine d'une augmentation de l'appétit et d'un phénomène de lipodystrophie. Ils sont associés à une augmentation de la masse grasse corporelle et à risque accru de maladies cardiovasculaires.

Cependant les mécanismes pathogéniques en cause demandent à être éclairés par des études supplémentaires, afin de proposer un traitement adapté [53].

3.12. Anticancéreux

Cette classe thérapeutique ne figure pas dans le tableau de l'HAS. Pourtant une augmentation du poids est souvent observée chez la femme lors de **traitements adjuvants par chimiothérapie et hormonothérapie** contre le cancer du sein.

Aucune étude n'a encore à ce jour expliqué le mécanisme en cause. Cependant, on suppose que des changements du métabolisme de base et de la thermogénèse ainsi que la fatigue associée au traitement tendant à diminuer l'activité physique du patient, seraient à l'origine d'un tel effet indésirable [65].

3.13. Immunosuppresseurs [66]

Les **anti-TNF- α** tel que l'infliximab, souvent utilisés dans la prise en charge des patients présentant un psoriasis en plaques modéré à sévère ont récemment été incriminés dans une augmentation du poids corporel. Cependant le mécanisme en cause lors d'un traitement au long cours n'a pas pu être identifié. L'HAS ne les signale pas dans sa liste.

3.14. Corticoïdes [67]

Les corticoïdes induisent fréquemment une prise de poids modérée de l'ordre de quelques kilogrammes, modifiant l'aspect physique de l'individu de manière caractéristique.

Ces effets indésirables apparaissent précocement mais ne deviennent habituellement visibles et gênants qu'après plusieurs semaines de traitement. Un traitement de courte durée par corticoïdes n'est habituellement pas à risque d'engendrer une prise de poids.

En revanche, on estime qu'après deux à trois mois de traitement, 40 à 60 % des patients vont présenter une prise de poids et/ou une modification significative de leur aspect physique.

En effet, les corticoïdes favorisent l'appétit, la rétention d'eau et la répartition des graisses sur le haut du corps avec un arrondissement du visage, la formation d'une bosse de bison au niveau de la nuque et une augmentation du tour de taille.

Ces effets indésirables semblent réversibles à l'arrêt de la corticothérapie et commencent à disparaître à des doses inférieures à 10 mg/jour.

Cependant, des doses élevées et prolongées de cortisone provoquent une fonte musculaire et une diminution du métabolisme de base qui persiste après l'arrêt du traitement.

La gravité de la rétention hydrosodée dépend de l'activité minéralocorticoïde de la substance utilisée. L'**hydrocortisone** est la plus concernée par cet effet.

Les effets sont aussi liés à la dose, apparaissant dès 10 mg par jour et peuvent être observés avec des traitements topiques ou aérosols-doseurs.

Les femmes, les sujets les plus jeunes et les sujets en surpoids lors de l'initiation de la corticothérapie semblent les plus à risque.

3.15. Autres

Les **antithyroïdiens de synthèse** et l'**amiodarone** font prendre du poids par hypothyroïdie.

Les formes effervescentes constituent un apport de sodium responsable d'œdèmes. Parmi elles, beaucoup de produits d'automédication sont concernés, tels que des mucolytiques et expectorants, des laxatifs, des pansements gastriques, des antihistaminiques et des analgésiques.

Les pénicillines à forte dose par voie veineuse, les alcalinisants oraux (bicarbonate de sodium) et les perfusions de solutés salés sont aussi une source directe de sel [48].

La liste n'est pas exhaustive et certains mécanismes restent encore mal connus, demandant à être étayé par d'autres études.

4. Les œstroprogestatifs : des médicaments « mal jugés »

D'après un sondage réalisé en 2001 auprès de la population féminine, 30 % des femmes pensent que la prise de poids sous pilule est réelle et plus d'une adolescente sur deux pense que les œstroprogestatifs font prendre du poids [68].

Douze ans après, ce problème est toujours d'actualité et la prise de poids sous pilule reste une préoccupation majeure pour l'ensemble des femmes.

Pourtant, les nombreuses études réalisées ne parviennent pas à montrer l'impact significatif des œstroprogestatifs dans une prise de poids.

Dans sa thèse d'obtention du diplôme de médecine sur « les œstroprogestatifs et la prise de poids », Sonia Dettinger a dépouillé diverses études médicales, comparatives ou versus placebo, dans le but de déterminer la réelle influence des œstroprogestatifs sur la prise de poids. Elle en conclut alors que les substances actives, œstrogènes et progestatifs, contenues dans les contraceptifs hormonaux ne peuvent être incriminées d'office comme induisant un gain pondéral.

Cependant, nous devons rester prudents quant à affirmer catégoriquement que les œstroprogestatifs ne font pas prendre de poids.

Ils pourraient en effet affecter différemment des femmes prédisposées, par d'autres facteurs, à la prise de poids [69].

Certains effets sont susceptibles d'expliquer une prise de poids ressentie.

Les œstroprogestatifs de synthèse peuvent notamment entraîner une rétention hydrosodée par effet minéralocorticoïde, une altération de la tolérance au glucose ou un effet hypertriglycéridémiant.

La progestérone est aussi à l'origine d'une augmentation de l'appétit.

Il semble en être de même pour les traitements hormonaux substitutifs dont l'analyse n'a pu mettre en évidence une prise pondérale significative [70].

Cependant, la crainte de prendre du poids et l'idée que les hormones font grossir sont des raisons très souvent évoquées pour ne pas prendre ou arrêter une substitution hormonale.

L'HAS recommande, dans le cadre des bonnes pratiques, d'informer les patientes sur le fait que les contraceptifs combinés ou le traitement hormonal substitutif ne sont en général pas associés à une prise de poids significative [8].

Le professionnel de santé a pour mission d'encourager et d'améliorer l'adéquation à la méthode contraceptive choisie afin de limiter le risque de grossesse non désirée.

Quel que soit le médicament en cause et son mécanisme d'action, plus la prise en charge de la prise de poids iatrogène sera précoce, moins la gravité de cet effet indésirable sera sévère.

On tentera donc d'identifier dans une dernière partie, la place qu'occupe le pharmacien face à ce problème et la gestion optimale qu'il peut proposer à l'officine.

**Partie 3 : PRISE EN CHARGE DE LA PRISE DE POIDS
PHARMACO-INDUITE À L'OFFICINE**

En 2009, la loi HPST [71] encourage les pharmaciens à « participer à l'éducation thérapeutique et aux actions d'accompagnement des patients et les envisage comme correspondants au sein de l'équipe de soins désignés par le patient ».

Ils peuvent « proposer des conseils et des prestations dans le but de favoriser l'amélioration ou le maintien de l'état de santé des personnes ».

Ils ont pour mission de « participer à la coopération entre professionnels de santé » au sein de laquelle ils peuvent exprimer leur opinion pharmaceutique sur le suivi du patient.

À l'officine, il convient d'abord d'informer le patient des risques iatrogènes à l'instauration du traitement. Le pharmacien doit être capable de détecter une prise de poids lors d'un traitement au long cours et de la gérer au comptoir de manière à en minimiser l'impact. Enfin, il faut amener le patient à un suivi régulier de son statut pondéral à la pharmacie.

1. Informer le patient

Les patients utilisant des médicaments pouvant causer une prise de poids doivent être informés de ce risque afin de prévenir et de surveiller la iatrogénie.

La prise de poids n'est pas obligatoire. Elle est cependant fréquemment observée pour certaines classes thérapeutiques étudiées précédemment.

Une surveillance régulière et précoce du poids et de ses variations doit être recommandée.

Comme nous l'avons vu précédemment, le risque de prise de poids est principalement avéré au cours de la première année de traitement.

Le patient doit donc procéder à une auto-surveillance hebdomadaire de son statut pondéral durant les six premiers mois de traitement, par des pesées relevées sur une feuille de suivi du poids.

Si un accroissement de la masse corporelle est constaté (plus de 2 kg en un mois), le pharmacien procède à une surveillance renforcée. Il demande au patient de repérer des changements des sensations de faim, de soif, de préférences alimentaires, un changement de ses activités physiques, des œdèmes ou des modifications corporelles qui pourraient confirmer la iatrogénie.

Si le poids est stable après six mois alors le patient peut passer à une pesée mensuelle.

Il est préférable de prévenir la prise de poids car rien ne garantit que l'excédant pondéral disparaîtra en totalité une fois le traitement terminé.

2. Détecter et analyser une prise de poids à l'officine

Le but est de caractériser le gain pondéral constaté afin de l'associer à la prise d'un médicament.

La prise de poids en lien avec un médicament doit donc être évaluée individuellement. Le pharmacien s'attache à cibler les patients particulièrement à risque.

2.1. Analyse du patient

La prise de poids est un phénomène individuel. Chaque patient va réagir de manière différente envers un principe actif susceptible d'augmenter le poids.

↳ Âge:

Le risque de prise de poids peut être lié à l'âge. Il est plus grand chez des enfants sous antipsychotiques par exemple [56]. L'impact de cet effet indésirable est alors augmenté car l'enfant en surpoids est à risque de conserver voire d'aggraver son statut pondéral à l'âge adulte.

↳ Sexe :

Les femmes ont par nature un métabolisme de base plus bas que celui des hommes et ont donc tendance à stocker plus de gras.

Elles sont plus attentives à leur poids dans un souci esthétique imposé par la société et sont donc plus ouvertes à des consultations médicales dans le but de le contrôler.

↳ IMC avant traitement :

Certains médicaments, comme les antipsychotiques, ont montré qu'un poids initialement bas avant traitement était plus sujet à une prise de poids pharmaco-induite [56].

D'autres médicaments sont incriminés plutôt chez des patients déjà en surpoids et constituent un risque de majoration.

Les études sont controversées sur l'impact de l'IMC dans la proportion de la prise de poids. Globalement, un patient en surpoids reste plus à risque de devenir obèse et des perspectives d'amaigrissement doivent être fixées.

↳ *Sédentarité :*

Une sujet sédentaire dépense moins d'énergie et présente plus de risque de développer un surpoids. L'exercice physique évite la déperdition protéique et améliore la sensibilité à l'insuline, la tolérance glucidique et le bilan lipidique.

↳ *Hérédité et susceptibilité individuelle :*

Les facteurs génétiques peuvent intervenir dans la prise pondérale. Un patient dont les parents sont obèses demande une attention particulière.

Des hypothèses suggèrent l'existence d'une susceptibilité individuelle à la prise de poids, remarquable notamment lors du traitement de la ménopause [70].

↳ *Stress, anxiété et état émotionnel [12] :*

Le grignotage et les compulsions alimentaires peuvent correspondre à des défenses comportementales contre l'anxiété ou le stress. La part émotionnelle, comme le plaisir ou la frustration associés à la prise alimentaire, est à évaluer en fonction de chaque individu. Le retentissement psychologique de la surcharge pondérale est à déterminer. Un patient anxieux ou dépressif demande un encadrement plus spécialisé.

↳ *Mode de vie et entourage familial [12] :*

La connaissance de l'environnement social et économique est essentielle. L'entourage familial peut représenter un moteur et un soutien ou peut au contraire apparaître comme un frein et diminuer les capacités du patient à lutter contre la iatrogénie médicamenteuse. La situation financière et le type de logement conditionnent les conseils diététiques par exemple.

↳ *Habitudes et comportements alimentaires [6] :*

Le comportement alimentaire du patient doit être caractérisé. Il faut chercher à mettre en évidence des prises extraprandiales, des repas nocturnes, une hyperphagie ou d'éventuels troubles tels que des accès boulimiques qui nécessitent une prise en charge spécialisée.

↳ *Antécédents et maladies associées :*

Une insulino-résistance ou un diabète sucré, une hypertension artérielle, des dyslipidémies, un syndrome d'apnées du sommeil sont autant de co-morbidités tenues d'être connues du pharmacien afin qu'il puisse adapter ses conseils.

↳ *Évaluation de la motivation du patient [6] :*

Avant toute prise en charge en vue d'un amaigrissement, il est indispensable d'évaluer la motivation du patient à perdre du poids. Le pharmacien l'interroge sur les raisons qui le poussent à maigrir et les espérances fondées en termes de perte de poids.

Le niveau socio-économique du patient et les capacités à intégrer et reproduire les conseils délivrés conditionnent aussi le succès de l'aide proposée par le professionnel de santé.

2.2. Déterminer le ou les médicament(s) en cause

La démarche choisie pour déterminer le degré de plausibilité qu'un médicament soit la cause du gain pondéral observé chez un individu exploite la méthode d'imputabilité française.

Dans un premier temps, l'imputabilité intrinsèque est évaluée en fonction des critères chronologiques et sémiologiques. Le délai de survenue de la prise de poids par rapport à la prise du médicament est analysé. La prise de poids iatrogène médicamenteuse apparaît généralement en début de traitement et atteint un plafond après un à deux ans.

Elle est le plus souvent réversible et réapparaît lors d'une nouvelle administration en substance active. La reconstitution de l'histoire pondérale du patient permet de vérifier que le surpoids constaté n'est pas antérieur au traitement. Les causes comportementales, environnementales ou génétiques doivent être éliminées [8].

Dans un second temps, l'imputabilité extrinsèque est évaluée au moyen des ouvrages de référence disponibles en officine (Vidal, banque de données en ligne, documents de l'HAS, etc.).

La prise de poids induite par un médicament est un effet indésirable quantifiable mais souvent lié à des notions subjectives comme l'augmentation de l'appétit ou de la soif. L'imputabilité est donc difficile à affirmer. Néanmoins lorsque la prise de poids iatrogène est vraisemblable, il convient de fixer une conduite à tenir.

2.3. Définir les objectifs et proposer des alternatives

Dans un premier temps, on s'assure que la prise de poids n'est pas un effet recherché par le médecin chez une personne en sous-poids. L'amélioration de la dépression par la prise d'antidépresseurs, par exemple, conduit à une régression de l'anorexie et un rattrapage du poids perdu [54].

Il n'existe aucun consensus définissant la prise en charge thérapeutique d'une prise de poids iatrogène.

De manière générale, lorsqu'un gain pondéral supérieur à 2 kg est observé après un mois de traitement, le médecin prescripteur est appelé à évaluer les bénéfices et les risques d'un maintien du traitement ou de son changement [59].

Lorsqu'un traitement au long cours est entrepris, les posologies minimales efficaces doivent être prescrites [56].

Cependant, très peu de médicaments ont démontré une corrélation entre la dose administrée et la quantité de kilogrammes pris.

L'impact d'une réduction posologique est minime et expose le patient à un risque de sous-dosage pouvant être à l'origine de rechute [32]. Cette solution n'est donc pas retenue.

Lors de l'instauration d'un traitement chez un patient déjà en surpoids ou présentant des facteurs de risque d'obésité, le choix des molécules les moins susceptibles d'engendrer une prise de poids est recommandé.

De même, en cas d'accroissement pondéral massif ne s'infléchissant pas malgré des mesures hygiéno-diététiques bien conduites, le médecin doit être sollicité afin d'envisager un changement du médicament en cause au profit d'une molécule potentiellement moins à risque d'entraîner un gain pondéral.

Pour cela, nous avons réalisé des tableaux d'aide au choix du médicament pour chacune des classes thérapeutiques de médecine générale incriminées.

Ils font apparaître les molécules les plus étudiées retrouvées dans les données de la littérature.

Les molécules et leurs exemples de spécialité en caractère gras sont celles que nous proposons comme meilleures alternatives.

Notre méthode a toutefois une principale limite : elle ne tient pas compte de l'efficacité du traitement dans la pathologie.

En effet, seul le médecin peut juger de la balance bénéfique/risque et prendre la décision de changer de médicament.

2.3.1. Antipsychotiques [32]

| Classe thérapeutique | Risque de prise de poids | | Moindre risque de prise de poids | |
|---|--------------------------|------------------------|----------------------------------|-----------------------|
| | Principe actif | Exemple de spécialité | Principe actif | Exemple de spécialité |
| Antipsychotiques de 2 ^{de} génération | Clozapine | Leponex [®] | Aripiprazole | Abilify [®] |
| | Olanzapine | Zyprexa [®] | | |
| | Quétiapine | Seroquel [®] | | |
| | Risperidone | Risperdal [®] | | |
| Antipsychotiques de 1 ^{ère} génération | Sulpiride | Dogmatil [®] | Pimozide | Orap [®] |
| | Chlorpromazine | Largactil [®] | | |
| | Amisulpride | Solian [®] | | |
| | Halopéridol | Haldol [®] | | |
| | Fluphénazine | Modécate [®] | | |
| | Flupentixol | Fluexol [®] | | |

Tous les antipsychotiques n'ont pas les mêmes effets sur la prise pondérale.

Les antipsychotiques de seconde génération sont plus incriminés que ceux de première génération [56].

Le retour à la prescription de neuroleptiques classiques au long cours n'est toutefois pas souhaitable du fait de leur mauvaise tolérance et des effets extrapyramidaux délétères qu'ils induisent [72].

Lors d'un risque de diabète sucré, l'aripiprazole présente une bonne tolérance métabolique en comparaison à d'autres antipsychotiques atypiques. Il permet d'inverser un diabète apparu sous l'action de neuroleptiques moins bien tolérés [73].

2.3.2. Antidépresseurs [32]

La prise de poids sous antidépresseurs n'est pas une fatalité. Si certains médicaments anciens sont responsables de prise de poids, la majorité des nouveaux antidépresseurs n'entraîne pas de gain pondéral et peut même diminuer l'appétit.

| Classe thérapeutique | Risque de prise de poids | | Moindre risque de prise de poids | |
|-------------------------------------|--------------------------|-----------------------|----------------------------------|-----------------------|
| | Principe actif | Exemple de spécialité | Principe actif | Exemple de spécialité |
| Antidépresseurs Tricycliques | Amitriptyline | Laroxyl® | | |
| | Doxépine | Quitaxon® | | |
| | Imipramine | Tofranil® | | |
| | Clomipramine | Anafranil® | | |
| | Trimipramine | Surmontil® | | |
| | Maprotiline | Ludiomil® | | |
| Antidépresseurs ISRS | Paroxétine | Deroxat® | Fluoxétine | Prozac® |
| | | | Fluvoxamine | Floxyfral® |
| | | | Citalopram | Seropram® |
| | | | Sertraline | Zoloft® |
| Antidépresseurs autres | Mirtazapine | Norset® | Moclobémide | Moclamine® |
| | | | Tianeptine | Stablon® |
| | | | Venlafaxine | Effexor® |
| Thymorégulateurs | Lithium | Téralithe® | | |

Les ISRS engendrent une perte de poids dans les premières semaines de traitement puis une augmentation pondérale est observée lorsque le traitement est poursuivi sur plusieurs mois. Ils sont donc sans risque lors d'un traitement court (6 mois) uniquement.

La venlafaxine et la moclobémide n'induiraient pas de modification du poids [50] [74].

La prise de poids est moins nette avec les traitements anxiolytiques benzodiazépiniques [38].

2.3.3. Antiépileptiques [32]

| Classe thérapeutique | Risque de prise de poids | | Moindre risque de prise de poids | |
|------------------------------|--------------------------|-----------------------|----------------------------------|-----------------------|
| | Principe actif | Exemple de spécialité | Principe actif | Exemple de spécialité |
| Antiépileptiques classiques | Acide valproïque | Dépakine® | | |
| | Carbamazépine | Tégrétol® | | |
| Antiépileptiques gabaergique | | | Topiramate | Epitomax® |
| | | | Gabapentine | Neurontin® |
| Antiépileptiques autres | | | Lamotrigine | Lamictal® |

Le topiramate induit une perte de poids et semble bien toléré par les patients [75].

La lamotrigine et la gabapentine sont considérées comme des antiépileptiques qui n'interfèrent pas avec le poids corporel [50] [60].

2.3.4. Insulines [49]

| Classe thérapeutique | Risque de prise de poids | | Moindre risque de prise de poids | |
|----------------------|--------------------------|-----------------------|----------------------------------|-----------------------|
| | Principe actif | Exemple de spécialité | Principe actif | Exemple de spécialité |
| Rapide | Aspart | Novorapid® | | |
| | Lispro | Humalog® | | |
| Intermédiaire | NPH | Umuline® | | |
| Lente | Glargine | Lantus® | Detemir | Levemir® |

L'insuline détémir (Levemir®) et l'insuline glulisine utilisée en postprandial (Apidra®) sont neutres par des mécanismes peu clairs.

Le traitement par insuline basale, utilisé le soir, est la modalité thérapeutique qui fait le moins prendre de poids lorsqu'elle est combinée à des antidiabétiques oraux pendant la journée.

Le tableau suivant nous donne la conduite à tenir pour minimiser la prise de poids secondaire au traitement d'insuline [45] :

| |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Identifier les patients à risque <ul style="list-style-type: none"> – IMC > 30 kg/m² – Anamnèse familiale d'obésité |
| <ul style="list-style-type: none"> • Nécessité de prendre des doses importantes d'insuline <ul style="list-style-type: none"> – > 50 U/jour ou > 0,7 U/kg |
| <ul style="list-style-type: none"> • Schéma d'insulinothérapie <ul style="list-style-type: none"> – Préférer l'insulinothérapie vespérale à deux injections d'insuline mixte avant le petit-déjeuner et le dîner, ou trois injections d'insuline rapide avant les repas |
| <ul style="list-style-type: none"> • Type d'insuline <ul style="list-style-type: none"> – Préférer les analogues de longue durée d'action (insuline glargine ou détémir) pour diminuer le risque d'hypoglycémie – Avantage de l'insuline détémir sur l'insuline glargine sur la prise de poids |
| <ul style="list-style-type: none"> • Envisager un analogue du GLP-I (exanatide, liraglutide) si IMC > 30, HbA_{1C} > 7,5% et < 9%, ou prise de poids rapide |

Tableau XI : Protocole de management de l'insulinothérapie afin de minimiser la prise de poids

2.3.5. Antidiabétiques oraux [49]

| Classe thérapeutique | Risque de prise de poids | | Moindre risque de prise de poids | |
|----------------------------|--------------------------|-----------------------|----------------------------------|-------------------------------|
| | Principe actif | Exemple de spécialité | Principe actif | Exemple de spécialité |
| Sulfamides hypoglycémiants | Glimépiride | Amarel [®] | Glipizide | Glibenese [®] |
| | | | Gliclazide | Diamicron [®] |
| Glinides | Répaglinide | Novonorm [®] | | |
| Antidiabétiques autres | | | Metformine | Glucophage[®] |
| | | | Acarbose | Glucor [®] |
| | | | Miglitol | Diastabol [®] |
| | | | Exanatide | Byetta [®] |
| | | | Sitagliptine | Xelevia [®] |

Les glitazones, souvent incriminées dans les prises de poids iatrogènes, ont été retirées du marché français.

Les autres classes thérapeutiques telles que les inhibiteurs des alpha-glucosidases (acarbose et miglitol), les analogues GLP-1 (éxanatide et liraglutide) ou les inhibiteurs des DPP4 (gliptines) ont des effets neutres ou diminuent le poids.

La metformine demeure l'antidiabétique oral de référence dans le traitement du diabète de type II. Des études suggèrent qu'elle pourrait aider à inverser la prise de poids sous antipsychotiques. Elle agit en effet sur la sensibilité à l'insuline, abaisse la glycémie et diminue le poids chez des patients obèses atteints de diabète de type II.

Son intérêt pour limiter la prise de poids reste pourtant controversé et demande à être mieux documenté [76].

2.3.6. Antihypertenseurs

| Classe thérapeutique | Risque de prise de poids | | Moindre risque de prise de poids | |
|---------------------------------------|--------------------------|-----------------------|----------------------------------|-----------------------|
| | Principe actif | Exemple de spécialité | Principe actif | Exemple de spécialité |
| Béta-bloquants | Propranolol | Avlocardyl® | | |
| | Métoprolole | Seloken® | | |
| Inhibiteurs calciques | Amlodipine | Coveram® | | |
| Antihypertenseurs d'action centrale | α -méthyl dopa | Aldomet® | | |
| Vasodilatateurs | Minoxidil | Lonoten® | | |
| Inhibiteurs de l'enzyme de conversion | | | « - il » | |

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) n'ont pas montré d'effet net sur le poids [77].

Chez les personnes obèses hypertendues, il est recommandé d'utiliser les IEC et les diurétiques comme alternative aux β -bloquants [61].

2.3.7. Antihistaminiques

Les antihistaminiques à risque de prise de poids sont nombreux.

Les molécules les moins sédatives telles que la **desloratadine (Aerius®)**, la **loratadine (Clarityne®)**, la **méquitazine (Primalan®)** ou la **féxofénadine (Telfast®)** peuvent constituer des alternatives.

2.3.8. Antimigraineux [63]

| Classe thérapeutique | Risque de prise de poids | | Moindre risque de prise de poids | |
|-----------------------------|--------------------------|-------------------------|----------------------------------|------------------------|
| | Principe actif | Exemple de spécialité | Principe actif | Exemple de spécialité |
| Bétabloquants | Propranolol | Avlocardyl [®] | | |
| | Métoprolol | Seloken [®] | | |
| Antiépileptiques Classiques | | | Topiramate | Epitomax [®] |
| Anti-sérotoninergiques | Pizotifène | Sanmigran [®] | Oxétorone | Nocertone [®] |
| | | | Méthysergide | Desernil [®] |
| Inhibiteurs calciques | Flunarizine | Sibelium [®] | | |

De nombreuses molécules pourraient représenter des alternatives thérapeutiques mais ne possèdent pas d'AMM dans le traitement préventif des migraines.

On retrouve parmi eux le timolol, un bétabloquant dont les effets sur le poids sont neutres, le zonizamide (Zonegran[®]) et le lévétiractam (Keppra[®]).

Chez des patients en surpoids, il est recommandé de considérer le topiramate en prévention de la migraine.

2.3.9. Antalgiques

La prise de poids sous antalgique est un effet rare. Il est traité au cas par cas. Il n'est pas nécessaire de proposer un traitement particulier pour des personnes en surpoids.

Les analgésiques morphiniques et substituts opiacés doivent être régulièrement suivis [64].

Les agonistes partiels aux récepteurs mu semblent ne pas avoir d'effet sur le poids [36].

Le paracétamol et le tramadol ne semblent pas incriminés dans les prises de poids [36].

2.3.10. Antiviraux [78]

Le changement de traitement anti-VIH est contesté étant donné que la responsabilité directe des divers médicaments n'est pas bien établie et que de nouvelles connaissances sont sans cesse acquises.

2.3.11. Anticancéreux

Le manque d'études concernant la prise de poids induite par les traitements de chimiothérapie nous empêche de proposer une alternative.

2.3.12. Immunosuppresseurs [66]

Des variations pondérales induites par les anti-TNF- α ne sont pas observées sous **méthotrexate**. Ce dernier pourrait donc constituer une alternative thérapeutique de choix.

2.3.13. Corticoïdes

Les molécules d'effet minéralocorticoïde élevé sont plus responsables de rétentions hydrosodées. La **prednisone** et la **prednisolone** sont préférées à l'hydrocortisone pour leur faible activité minéralocorticoïde.

2.3.14. Œstroprogestatifs [69]

La **drosprénone** (**Jasmine**[®] et **Jasminelle**[®]) est une molécule innovante douée d'une activité anti-minéralocorticoïde qui diminue la rétention hydrosodée. Son effet sur le poids est neutre ou tend à le diminuer.

Les nouveaux modes d'administration comme les implants, les anneaux ou les patchs ne subissent pas de premier passage hépatique. Ils n'exercent alors pas d'action minéralocorticoïde au niveau du foie évitant la production de molécules qui favorisent la réabsorption de l'eau. Ils sont donc moins responsables de prise de poids par rétention hydrosodée.

2.4. Stratégie thérapeutique

Lorsque les risques liés à l'obésité sont supérieurs aux bénéfices du traitement ou que l'inobservance du patient est constatée, un arrêt du médicament en cause peut être décidé par le médecin. Une perte de poids s'observe alors le plus souvent mais elle ne permet pas toujours de retrouver le poids antérieur au traitement.

Le remplacement du principe actif iatrogène par un autre ayant moins de risque d'augmenter le poids est parfois difficile à réaliser. Dans le cas où les deux molécules ne peuvent se chevaucher, il expose le patient à une période d'interruption nécessaire, pouvant être délétère. Le médecin peut aussi être réticent au changement d'un médicament efficace de peur d'occasionner une rechute.

Dans ces cas où la stratégie thérapeutique est inévitable, la perte de poids ou le maintien du statut pondéral doivent être prospectés afin d'atteindre un IMC situé entre 20 et 25.

Une diminution modérée et maintenue du poids dès 5 à 10 % du poids corporel initial diminue déjà significativement les risques de morbi-mortalité [6].

Le pharmacien a pour mission de proposer une aide adaptée au patient.

3. Gérer une prise de poids d'origine médicamenteuse à l'officine

L'HAS recommande de mieux considérer les thérapeutiques non médicamenteuses comme complémentaires dans un objectif curatif et préventif [79]. Cette notion encadre les règles hygiéno-diététiques, les traitements psychologiques et les thérapeutiques physiques.

La consultation par un nutritionniste est parfois nécessaire chez des patients dont le déséquilibre alimentaire est trop prononcé et/ou le gain pondéral est excessif. Des menus adéquats indiquant les valeurs énergétiques pourront être mis en place, en tenant compte des goûts et du mode de vie du patient.

Une thérapie comportementale, nécessitant l'intervention d'un psychologue, doit parfois être instaurée. Des troubles du comportement alimentaire nécessitent une prise en charge spécialisée par un psychologue.

Enfin les thérapeutiques physiques telles que la kinésithérapie ou l'ergothérapie peuvent améliorer les gestes quotidiens du patient et l'initier à la pratique d'exercices physiques.

Il est donc utile de constituer un réseau de professionnels de santé. Le pharmacien peut transmettre son opinion et aider à la coordination des soins. Il doit prodiguer les conseils hygiéno-diététiques de base et proposer des solutions individualisées face à la prise de poids.

3.1. Conseils hygiéno-diététiques de base

Le pharmacien doit veiller au bon équilibre de la balance énergétique. Il peut participer à l'éducation alimentaire du patient et l'encourager à la pratique d'une activité physique nécessaire pour être en bonne santé.

3.1.1. Équilibre alimentaire

La notion d'équilibre alimentaire est symbolisée par la pyramide alimentaire. Elle représente les proportions idéales des différentes classes d'aliments à consommer quotidiennement.

Huit repères principaux sont à retenir [80] :

- ↪ 5 portions de fruits et légumes (une portion est égale à 100 gr d'aliments).
- ↪ Des féculents à chaque repas, en privilégiant les céréales complètes.
- ↪ 3 produits laitiers.
- ↪ Viande, poisson ou œufs 1 à 2 fois.
- ↪ Limiter les matières grasses végétales. Le rapport oméga 6 / oméga 3 doit être de 5.
- ↪ Limiter les matières sucrées.
- ↪ Limiter le sel lors de la cuisson et supprimer le sel de table.
- ↪ Eau à volonté pendant et entre les repas pour atteindre 1,5 à 2 L.



Figure 7 : La pyramide alimentaire[81]

Les apports nutritionnels conseillés (ANC) pour la population française constituent les valeurs de référence des apports alimentaires permettant de couvrir les besoins physiologiques dans diverses situations.

Rédigées pour la première fois en France par Henri Dupin en 1981 [82], elles font régulièrement l'objet de rééditions fondées sur les données expérimentales, épidémiologiques et cliniques afin de s'adapter au mieux à la population.

Elles détaillent les apports en macro- et micronutriments permettant de couvrir les besoins minimum de la quasi totalité de la population, les besoins nutritionnels moyens, les besoins nets, les besoins optimaux et les limites de sécurité (quantité maximale d'un nutriment qu'un individu peut consommer sans risque pour sa santé) [2].

Les apports énergétiques totaux (AET) conseillés sont estimés en moyenne à 35 kcal/kg chez un adulte ayant un niveau d'activité physique modéré.

Ils sont couverts par les différents nutriments tels qu'un gramme de glucide ou de protéine apportent 4 kcal, un gramme de lipide apporte 9 kcal et un gramme d'alcool apporte 7 kcal. La répartition quotidienne recommandée, en pourcentage des AET, est alors de 10 à 12 % pour les protides, 30 à 35 % pour les lipides et 50 à 55 % pour les glucides.

Chez l'adulte, les protéines doivent être pour un tiers de provenance animale et pour deux tiers de provenance végétale.

On recommande aussi un apport de 25 g de fibres solubles par jour, présentes dans les fruits et légumes, le son d'avoine, le seigle, etc.

L'alimentation doit aussi apporter quotidiennement 900 mg de calcium, 9 g de fer, 330 mg de vitamine B9, 2,4 µg de vitamine B12, 800 UI de vitamine A, 12 mg de vitamine E, 5 µg de vitamine D et 0,35 mg de fluor pour éviter les carences vitaminiques.

Les besoins en eau sont de 2,5 L par jour [10] [83].

Le fractionnement de l'alimentation permet de répartir les calories en trois repas et une ou deux collations.

Il ne doit pas être confondu avec le grignotage qui correspond à l'absorption de petites quantités fractionnées, parfois sur une durée prolongée.

Les collations ne doivent pas constituer un apport supplémentaire mais doivent permettre d'étaler les rations sur la journée.

À l'officine, le pharmacien peut utiliser des tableaux d'équivalences (Cf. Annexe 7) et peut proposer d'établir des menus types afin d'aider le patient à équilibrer son alimentation au quotidien (Cf. Annexe 8).

L'équilibre alimentaire ne se construit pour autant pas sur un seul repas ou une seule journée mais plutôt sur plusieurs jours, voire une semaine.

Chaque repas doit apporter une variabilité en nutriments proche des ANC mais un écart peut être compensé le jour suivant.

Ainsi il convient de proposer au patient des « rendez-vous pharmaceutiques », une fois par semaine à une fois par mois, pour surveiller cet équilibre et l'aider au minimum d'écarts.

3.1.2. Exercice physique

En pratique, il est recommandé d'associer une activité contre résistance pour éviter la fonte musculaire et augmenter le métabolisme de base et un programme d'endurance pour augmenter la dépense énergétique et combattre l'insulinorésistance.

L'OMS recommande ainsi pour la population adulte âgée de 18 à 64 ans, la pratique hebdomadaire d'une activité d'endurance modérée pendant 150 min et d'une activité d'endurance soutenue pendant 75 min, associées à des exercices de renforcement musculaire au moins deux jours par semaine [84].

3.2. Régimes alimentaires spécifiques

Dans certains cas, il va être conseillé d'adopter une hygiène alimentaire particulière dès le début du traitement.

3.2.1. Régime hypocalorique [6]

Lorsque la personne présente déjà un surpoids, il convient d'adopter un régime hypocalorique adapté, qui tient compte des besoins énergétiques de l'individu. On y soustrait 500 kcal afin d'avoir un apport inférieur aux dépenses énergétiques. L'objectif fixé correspond à une perte de 2 kg par mois.

Il faut rappeler au patient qu'un amaigrissement trop rapide est à risque d' « effet yoyo » et d'une reprise de poids.

Le régime idéal associe une restriction calorique modérée à une activité physique régulière afin d'éviter la fonte musculaire.

On conseille d'augmenter la consommation de protéines, nécessaires au maintien de la masse musculaire et d'augmenter la consommation de fibres, capables de capter les graisses.

3.2.2. Régime chez le patient diabétique

Le patient diabétique de type II doit rechercher le contrôle de son poids voire un amaigrissement modéré.

Il doit apprendre à intégrer les aliments glucidiques au moment des repas et supprimer tout grignotage [85].

Il est conseillé de limiter la consommation des aliments à index glycémique élevé qui provoquent une augmentation rapide de la glycémie. Quelques uns sont à connaître tels que le sucre, le pain blanc, les pommes de terre, la semoule, les carottes, le miel, les bonbons, la confiture ou les pâtisseries.

L'excès de poids s'observe chez le diabétique insulino-dépendant, soit par erreurs alimentaires (surconsommation de glucides), soit par surdosage en insuline. Le traitement de ces obésités est difficile et ne peut se réaliser qu'en milieu hospitalier spécialisé.

3.2.3. Régime hyposodé

Le régime hyposodé trouve son indication chez les patients œdémateux. Il est recommandé notamment lors d'une corticothérapie au long cours.

Les règles à suivre lors d'un régime pauvre en sodium sont fastidieuses et représentent une vraie contrainte pour le patient.

L'apport en sodium doit être de l'ordre de 250 à 500 mg par jour. Pour cela :

- ↳ Ne pas ajouter de sel pour la cuisson des aliments, ni à table.
- ↳ Supprimer les aliments industriels qui contiennent du sel ajouté : fromages, charcuteries, conserves et plats cuisinés, pain, beurre demi-sel, etc.
- ↳ Éviter les aliments qui contiennent naturellement une quantité importante de sodium : mollusques, crustacés, coquillages, blanc d'œuf, fruit séchés et oléagineux, certaines eaux minérales, produits laitiers, etc.

Le pharmacien peut délivrer au patient un tableau de composition en sel de quelques aliments fréquemment consommés (Cf. Annexe 9).

Les formes effervescentes qui contiennent de grandes quantités de sodium sont à déconseiller et à remplacer par des formes comprimé, gélule, solution buvable ou suppositoire.

Cependant, aucune étude dans la littérature n'est aujourd'hui capable de conclure sur l'intérêt d'un tel régime [86].

3.3. Compléments alimentaires

La directive 2002/46/CE du Parlement européen transposée par le décret français du 20 mars 2006 définit les compléments alimentaires comme « les 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 ».

Des compléments alimentaires vitaminiques, calciques ou ferriques veillent à limiter le risque de carence lors d'un régime.

D'autres peuvent améliorer la fonction d'élimination hépatique, sans nuire à l'efficacité du traitement instauré.

3.4. Prise en charge en fonction des mécanismes d'action de la prise de poids

Lorsque les effets iatrogènes apparaissent et ne sont pas maîtrisés par les conseils hygiéno-diététiques de base, le pharmacien envisage le recours à des outils pharmacologiques et des conseils spécifiques destinés à lutter contre chacun des mécanismes incriminés dans la prise de poids.

3.4.1. Prise en charge de l'augmentation de l'appétit

L'objectif va être de contrôler les prises alimentaires en diminuant la sensation de faim.

De nombreux médicaments actifs sur les systèmes dopaminergique, adrénergique et sérotoninergique et exploités dans ce domaine sont aujourd'hui interdits en raison d'effets secondaires graves et d'un risque élevé de dépendance.

Les principes actifs encore à disposition sur le marché restent peu nombreux.

Des produits plus sélectifs et présentant moins d'effets secondaires sont actuellement en développement. La tésofensine et la lorcaserine intervenant notamment dans le système de régulation sérotoninergique sont à l'étude pour évaluer leur efficacité et leur sécurité.

De même, le pramlintide, un analogue synthétique de l'amyline (hormone anti-hyperglycémiant), le métréleptin, un analogue synthétique de la leptine, les analogues des incrétones (GLP-1) et des antagonistes et agonistes inverses de la ghréline font l'objet de recherches. Ils tentent de prouver leur efficacité dans la diminution de la sensation de faim et l'induction d'une satiété rapide amenant à une perte de poids significative et maintenue sur plusieurs années [87].

↳ Compléments alimentaires « coupe-faim » [88] :

Les compléments alimentaires « coupe-faim » disponibles en pharmacie, appelés aussi « substances satiétantes » sont composés de mucilages capables de gonfler au contact de l'eau et des liquides gastriques. Ils exercent alors une action mécanique au niveau de l'estomac pour augmenter la sensation de satiété.

Ils créent aussi un gel qui diminue l'absorption et l'assimilation des nutriments par l'organisme.

Quatre substances peuvent être principalement conseillées à l'officine [89] :

- ↳ La gomme guar, extraite par broyage de la graine de *Cyamopsis tetragonolobus* (plante légumineuse).
- ↳ La gomme de caroube, obtenue à partir des graines de caroubier (*Ceratonia siliqua*), arbre de la famille des Fabacées.
- ↳ La gomme de Konjac, obtenue par broyage des tubercules d'*Amorphophallus konjac*.
- ↳ La pectine de pomme, contenue dans le fruit du pommier (*Malus domestica*).

Ils doivent être pris 15 min avant le repas avec une quantité d'eau suffisante et à distance des autres médicaments dont ils diminuent l'absorption.

La forme tisane est très intéressante car elle offre l'association du principe actif et de l'apport hydrique nécessaire.

Ces compléments alimentaires doivent être conseillés avec prudence chez des patients souffrants de syndrome des intestins irritables.

Leurs effets indésirables principaux sont liés à la production de gaz, de ballonnements, de diarrhées et de maux de ventre.

↳ *Conseils alimentaires :*

Les quantités de fibres alimentaires quotidiennes doivent être augmentées par une majoration de la consommation de fruits, de légumineuses et de céréales complètes.

La prise d'une grande quantité d'eau peut aussi avoir un effet satiétogène.

Des aliments riches en cholécystokinine comme les haricots, la fécule de maïs et l'huile d'olive ainsi qu'un apport augmenté en protéines qui stimulent la production de CCK favoriseront la satiété.

↳ *Lutter contre le phénomène de résistance à la leptine [32]:*

Pour lutter contre un phénomène de résistance à la leptine, le pharmacien conseillera d'éviter les aliments de haute densité, d'équilibrer l'apport en glucides et en lipides et de fractionner les repas en petites portions.

Des traitements expérimentaux par injections quotidiennes de leptine humaine recombinée ont aussi montré une diminution significative et dose-dépendante du poids chez des patients obèses.

↳ *Lutter contre la sécheresse buccale :*

La sécheresse buccale peut être améliorée par quelques règles d'hygiène.

- ↳ Beaucoup boire.
- ↳ Éviter les aliments trop salés, trop sucrés, secs ou collants.
- ↳ Manger des aliments plutôt mous (soupes, purées liquides, flans, etc.).
- ↳ Mastiquer pour activer la libération de salive.
- ↳ Éviter la caféine ou les boissons alcoolisées qui déshydratent.
- ↳ Se laver les dents après chaque repas et faire des bains de bouche sans alcool et sans eau oxygénée.
- ↳ Consulter régulièrement un dentiste.
- ↳ Installer un humidificateur d'atmosphère dans la chambre à coucher.

Lorsque les mesures d'hygiène n'ont aucun effet, le pharmacien peut conseiller d'utiliser un traitement sialagogue, tel que l'anétholtrithione (Sulfarlem[®]), destiné à augmenter les sécrétions de salive. Des substituts salivaires ou des sprays lubrifiants peuvent aussi améliorer les symptômes.

3.4.2. Prise en charge de la diminution de la dépense énergétique

Le but est d'augmenter le métabolisme de base et la dépense liée à l'activité physique en renforçant les mesures non pharmacologiques :

☞ *Conseils alimentaires :*

Le pharmacien conseillera de ne pas sauter de repas. La privation en énergie risque d'être compensée par un stockage des graisses supérieur au prochain repas afin de créer des réserves en vue d'autres privations.

Il déconseillera les régimes trop restrictifs (en deçà de 1200 kcal/jour) qui amènent l'organisme à économiser son énergie en diminuant son métabolisme de base et le catabolisme des graisses.

Les prises alimentaires après 21h et les écarts au repas du soir doivent être évités. Le dîner doit être léger pour éviter le stockage pendant la nuit. Les calories ingérées le matin et le midi sont dépensées pendant la journée.

Les vitamines B6 et B12 servent à la transformation des graisses et des protéines en énergie. Elles sont présentes dans les fruits, les légumes frais, les céréales complètes, la viande, le poisson, les œufs, le lait.

Le fer, le calcium, le magnésium, le chrome et le zinc sont des oligo-éléments qui augmentent le métabolisme.

Les glucides complexes et les protéines demandent une plus grande énergie pour être digérés.

La déshydratation ralentit le processus de combustion des graisses. Le pharmacien conseillera d'augmenter les apports hydriques quotidiens.

☞ *Conseils d'hygiène de vie :*

Le patient doit éviter la sieste après le repas. Il est préférable de bouger ou marcher pour augmenter l'effet thermique des aliments.

Il doit aussi être encouragé à la pratique d'une activité physique adaptée pour préserver la masse musculaire déterminante du métabolisme de base.

Un abaissement de la température de l'environnement de deux degrés suffit pour obliger le corps à consommer plus d'énergie pour se réchauffer.

☞ *Compléments alimentaires « brûle-graisses » [90] [91]:*

Appelés aussi « brûleurs de calories », certains principes actifs peuvent augmenter la production de chaleur par l'organisme par modification de la libération des catécholamines et augmentent donc la dépense énergétique. Ils favorisent aussi la lipolyse et diminuent le stockage des graisses.

La caféine est un principe actif connu pour stimuler la lipolyse et favoriser l'élimination rénale de l'eau. Elle est présente dans certaines plantes médicinales comme le thé vert, le maté et le guarana.

Le guarana (*Paullinia cupana*) est la plante qui contient le plus de caféine.

Le thé vert (*Camellia sinensis*) appartient à la famille des théacées. Ses feuilles riches en caféine constituent un adjuvant de choix lors d'un régime amaigrissant. Elles s'utilisent en tisanes, en poudre sous forme de gélules ou en extraits fluides.

Les compléments alimentaires à base de caféine ne doivent pas être conseillés chez la femme enceinte ou allaitante, chez les personnes souffrant de troubles du rythme cardiaque, d'hypertension artérielle, de troubles du sommeil, d'anxiété, d'insuffisance rénale et doivent être utilisés avec prudence chez les diabétiques par risque d'hypoglycémie.

Ils doivent être consommés à distance de la prise de fer pour éviter le risque de chélation.

La forskoline extraite de *Coleus forskohlii* est un puissant activateur de lipolyse. Elle permet en effet de libérer les acides gras de l'adipocyte en augmentant les quantités d'adénylate cyclase.

L'orange amère (*Citrus aurantium*) est aussi capable de stimuler la thermogénèse et entraîne une augmentation de la dépense calorique de l'organisme.

Elle contient de la synéphrine, un alcaloïde naturel, dont l'action similaire à celle de l'adrénaline et de l'éphédrine stimule le SNC et active la combustion des graisses.

☞ *Compléments alimentaires d'action thyroïdienne [88]:*

Le fucus (*Fucus sp.*) est une algue brune récoltée en Europe et contenant des dérivés isolés supposés favoriser l'hypersécrétion d'hormones thyroïdiennes et accroître le catabolisme des graisses du fait de sa composition particulière en iode. Elle est donc contre-indiquée chez les patients allergiques à l'iode ou présentant des problèmes de thyroïde.

Le fucus contient aussi un grand nombre de fibres naturelles qui facilitent le transit intestinal et exerce une action mécanique satiétogène au niveau de l'estomac.

3.4.3. Prise en charge de la rétention hydrosodée

La rétention d'eau peut être réduite par une hygiène de vie adaptée.

☞ *Conseils hygiéno-diététiques :*

Le régime désodé et le maintien en décubitus sont recommandés.

Il est conseillé de boire beaucoup car une restriction hydrique peut favoriser la rétention d'eau.

Le pharmacien conseillera aussi la consommation d'aliments riches en potassium (bananes, haricots blancs, pommes de terre, yaourts, etc.) afin d'établir un bon équilibre en sodium.

La vitamine PP (fruits rouges), la vitamine E (germe de blé, huile de tournesol) et le sélénium (poissons gras) protègent et renforcent les parois capillaires.

La vitamine C (agrumes, kiwis, choux) et les protéines donnent une bonne qualité de collagène.

Les exercices de musculation vont permettre d'améliorer le retour veineux et lymphatique.

Des soins locaux de pressothérapie par un kinésithérapeute peuvent être proposés afin de drainer la rétention d'eau d'origine veineuse ou lymphatique.

☞ *Compléments alimentaires drainants :*

Les compléments alimentaires drainants ne doivent pas être utilisés en cas d'insuffisance rénale, chez la femme enceinte et l'enfant, et sont déconseillés aux femmes qui allaitent. Ils sont aussi responsables de la fuite de sels minéraux dans les urines et sont donc déconseillés aux insuffisants cardiaques et aux hypertendus.

La prise de compléments alimentaires diurétiques se fait de préférence le matin.

L'orthosiphon (*Orthosiphon stamineus*) est une plante médicinale de la famille des Lamiacées dont les feuilles sont employées en phytothérapie pour leurs propriétés diurétiques et drainantes. Cependant aucune étude n'a pu déterminer avec précision les composés responsables de cette activité [90] [91].

On la trouve le plus souvent commercialisée sous forme de gélules ou de tisanes.

De nombreuses autres plantes aux propriétés diurétiques existent telles que la piloselle (*Hieracium pilosella*), le frêne (*Fraxinus excelsior*), le chiendent (*Agropyron repens*), le bouleau (*Betula pendula*), le cassis (*Ribes nigrum*), le cerisier (*Prunus cerasus*), l'ortie (*Urtica dioica*), la prêle des champs (*Equisetum arvense*), la reine des prés (*Filipendula ulmaria*), etc. [91].

3.4.4. Prise en charge de la modification des dysrégulations métaboliques

☞ *Les compléments alimentaires anti-sucres et anti-graisses [91]:*

Ce sont des plantes dont les principes actifs limitent l'absorption des sucres et des graisses. Ils sont en effet capables d'inhiber des enzymes de digestion comme les amylases responsables du découpage des sucres complexes et les lipases qui digèrent les matières grasses. Les sucres et les graisses non découpées ne sont alors pas absorbés et sont éliminés.

Le haricot blanc contient une protéine, la phaséolamine, qui possède la propriété de bloquer l'alpha-amylase, enzyme de digestion de l'amidon. Son utilisation entraîne une diminution de la glycémie et de la sécrétion d'insuline.

L'ascophyllum (*Ascophyllum nodosum*) est une algue brune de la famille des Fucacées.

Elle agit par inhibition des lipases pancréatiques et limitent donc l'absorption et le stockage des graisses.

↪ *Compléments alimentaires à base de chrome [92] :*

Le chrome est un oligo-élément ayant des propriétés insulinosensibilisatrices. Il est associé à une diminution de l'appétence dans certaines études. Son effet sur le poids est faible. Son intérêt réside dans un gain ou un maintien de la masse maigre et une perte de la masse grasse. La dose efficace est obtenue à partir de 200 µg. Pour autant, la plupart des spécialités à visée minceur n'apportent que 25 µg. Le chrome est souvent associé à d'autres principes actifs tels que le Zn et le thé vert aux propriétés similaires, mais l'intérêt de leur effet synergique n'est pas évalué dans la littérature.

↪ *Compléments alimentaires qui modifient la composition corporelle [93] :*

Les acides linoléiques conjugués (CLA) sont capables de modifier la composition corporelle en augmentant la masse maigre au détriment de la masse grasse. Cette variation peut s'accompagner d'une perte de poids. L'action « antigraisse » des CLA repose sur une augmentation du catabolisme lipidique et une diminution de l'énergie ingérée. Les effets d'une supplémentation en CLA sont très variables suivant les individus et sont en général de faible amplitude.

Les sources alimentaires de CLA sont nombreuses. Ils sont présents principalement dans les produits laitiers, les viandes et les œufs.

Les CLA peuvent aussi être apportés sous forme de compléments alimentaires.

3.5. Autre « outils » pharmaceutique : l'orlistat [8]

Le seul médicament anti-obésité encore autorisé en France est l'orlistat disponible sur prescription médicale au dosage de 120 mg (Xenical[®]) et en conseil au dosage de 60 mg (Alli[®]).

Il est indiqué chez l'adulte dans le traitement du surpoids (IMC > 28 kg/m²) avec facteurs de risques associés ou de l'obésité (IMC > 30 kg/m²), en association à un régime modérément hypocalorique et pauvre en graisses.

L'orlistat agit au niveau de l'estomac et de l'intestin grêle en inhibant les enzymes de dégradation des lipides appelées lipases. Il limite ainsi l'absorption des graisses alimentaires qui sont alors éliminées par voie fécale.

Les effets indésirables fréquemment observés en début de traitement sont des troubles gastro-intestinaux (douleurs, ballonnements, selles abondantes et grasses, flatulences), des syndromes grippaux, des céphalées et des hypoglycémies chez des patients diabétiques de type II. L'orlistat peut aussi être responsable d'une diminution de l'absorption des vitamines liposolubles (vitamines A, D, E et K). Des rares cas d'atteintes hépatiques ont été rapportés depuis sa commercialisation et font actuellement l'objet d'une surveillance particulière par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM).

Le traitement par orlistat doit être arrêté après 12 semaines si le patient n'a pas perdu au moins 5% du poids initial mesuré au début du traitement.

Les solutions pour traiter l'obésité n'ont pas été étudiées spécifiquement dans le contexte de l'obésité iatrogène médicamenteuse. Si le pharmacien opte pour leur utilisation, il doit s'attarder aux contre-indications éventuelles et aux effets secondaires possibles [59].

3.6. Déclaration de l'effet indésirable à la pharmacovigilance

L'impact des effets indésirables est fréquemment sous-estimé et la iatrogénie médicamenteuse en termes de prise de poids ne fait que peu souvent l'objet de déclarations auprès de la pharmacovigilance. Cependant, pour une meilleure gestion des médicaments, il convient à tous les professionnels de santé et aux patients d'être attentifs et de notifier tout effet secondaire indésirable, qu'il soit nouveau ou déjà défini.

Les procédures concernant la pharmacovigilance sont souvent mal connues.

Une déclaration de suspicion d'effet indésirable par un professionnel de santé peut se faire par courrier, télécopie ou courrier électronique. Le professionnel de santé complète et envoie le formulaire de déclaration CERFA1001*03 (Cf. Annexe 10), disponible dans tous les CRPV ou sur le site internet de l'ANSM, ou adresse le courrier ou compte rendu de

consultation ou d'hospitalisation rapportant l'effet indésirable. Le CRPV peut également être contacté par téléphone, mais une confirmation écrite est souhaitable.

Parallèlement, la déclaration peut se faire auprès du service de pharmacovigilance du laboratoire pharmaceutique concerné, qui se chargera de transmettre les informations à l'ANSM.

Le formulaire de déclaration permet de recueillir les données nécessaires à la constitution d'un dossier de pharmacovigilance. Les informations recueillies concernent le patient (sexe, âge, date de naissance, poids, taille, département de résidence, antécédents), les médicaments pris (dénomination, posologie, voie d'administration, date de début et de fin de traitement, indication), l'effet indésirable (description, date d'apparition, évolution) et le notificateur (nom, adresse, profession). Ce formulaire doit, le cas échéant, être accompagné de copies de comptes-rendus d'hospitalisation, de courriers médicaux et d'examens complémentaires.

De même, des modalités de signalement d'effet indésirable par les patients ou les associations de patients ont été fixées. Le formulaire destiné au patient et disponible sur le site de l'ANSM doit être adressé au CRPV dont il dépend.

Toutefois, il est recommandé au patient qui pense être victime d'un effet indésirable lié à un médicament d'en informer le professionnel de santé lui ayant prescrit ou conseillé le produit. Il décidera alors de la prise en charge la plus adéquate du gain de poids constaté.

4. Surveiller et suivre le patient

Lorsqu'un médicament susceptible d'engendrer une prise de poids est instauré et que l'alternative thérapeutique est impossible, le patient doit bénéficier d'un suivi particulier.

4.1. Surveillance régulière du poids et de ses variations

Le but du suivi pharmaceutique va être de mesurer l'évolution du poids sur plusieurs semaines. Le pharmacien propose au patient de remplir une grille de surveillance du poids, du tour de taille et d'éventuels changements de sensation vis-à-vis des prises alimentaires durant plusieurs semaines (Cf. Annexe 11).

4.2. Surveillance de l'observance du patient [94]

En soins de ville, la surveillance de l'adhérence du patient au traitement instauré par le médecin est souvent mise en œuvre par le pharmacien, notamment lors des renouvellements d'ordonnance.

Elle se décline en trois composantes : médicamenteuse, hygiéno-diététique et suivi médical.

Dans un premier temps, le pharmacien s'assure de la bonne prise du ou des médicaments responsables de la prise de poids. Malgré cet effet indésirable souvent mal vécu, le patient doit être informé et comprendre l'importance de son traitement.

Il confirme ensuite le changement de comportement et le suivi des recommandations d'hygiène de vie.

Enfin il examine les capacités du patient à se rendre aux rendez-vous médicaux pour la prescription et le contrôle de ses traitements.

4.3. Surveiller les conséquences de l'excès de poids et traiter les co-morbidités

L'instauration d'autres médicaments spécifiques permet de traiter des complications liées au surpoids.

Le médecin devra s'appliquer à traiter les complications liées au surpoids en pratiquant des chirurgies de la hanche ou du genou, en instaurant de nouveaux médicaments tels que des antihypertenseurs, des hypolipémiants, des antidiabétiques oraux ou de l'insuline.

Dans les formes de prise de poids les plus graves, une hospitalisation en milieu spécialisé peut être envisagée en cas de complications somatiques nécessitant des explorations et/ou un traitement urgent (complications neurologiques, décompensation d'un diabète, etc.).

La chirurgie bariatrique pourra être discutée par une équipe multidisciplinaire, après échec des autres moyens thérapeutiques, lorsque l'IMC est supérieur à 40 ou supérieur à 35 avec co-morbidités.

Elle a pour but d'induire un bilan énergétique négatif par la pose d'un anneau ajustable ou par un *by-pass* gastrique visant à réduire le passage des aliments au niveau de l'estomac.

L'anneau gastrique est l'intervention la plus couramment pratiquée en France. Elle est réversible et permet une perte de poids de l'ordre de 13 % avec un recul sur 15 ans.

Le *by-pass* gastrique est une technique irréversible, obtenue par section de l'estomac. Elle offre une plus grande efficacité avec une diminution du poids de l'ordre de 26 % après 15 ans.

Des interventions de chirurgie plastique ou réparatrice visant principalement à l'excision de la peau excédentaire peuvent être pratiquées après réduction puis stabilisation du poids [12].

4.4. Renforcer l'éducation

Les modifications de comportement sont essentielles et s'inscrivent volontiers dans des programmes d'accompagnement thérapeutique par le pharmacien.

Les conseils concernant l'alimentation ou l'activité physique nécessitent un soutien et un suivi individuel au long cours.

Il faut aider le patient à identifier ses erreurs et lui donner les solutions pour les corriger.

Il est parfois nécessaire de créer un contexte pluridisciplinaire composé de médecins généralistes ou spécialistes, de psychothérapeutes, de kinésithérapeutes, d'infirmiers et d'associations de patients afin d'éduquer le patient à une thérapeutique appropriée.

Comme pour toute maladie, la prévention d'une prise de poids et le suivi précoce du patient par l'éducation thérapeutique sont préférables à une prise en charge curative d'un excès pondéral installé.

Nous avons réalisé un arbre de décision pour aider le pharmacien dans la prise en charge des prises de poids iatrogènes à l'officine (Cf. Annexe 12)

Nous proposons enfin un cas clinique qui permet d'illustrer les propos abordés.

5. Cas clinique à l'officine

Une patiente se présente à l'officine pour le renouvellement de son ordonnance :

| | |
|---|-------------------------------|
| Docteur Laurent Z. cours Jean Jaurès 38000 Grenoble tel. : 04.38. | |
| <hr/> | |
| Médecine générale 38 | |
| le 09 septembre 2012 | |
| Madame Valérie J. 32 ans | |
| Norset® Mirtazapine cpr 15 mg | 1 comprimé le soir au coucher |
| Ordonnance pour 3 mois | |
| X Signature | |
| <i>Pharmacie D., Grenoble</i> <i>12/09/12 : Délivrance d'1 boîte de Mirtazapine cpr 15 mg</i> <i>09/10/12 : Délivrance d'1 boîte de Mirtazapine cpr 15 mg</i> | |

Elle raconte qu'elle ne se sent pas bien. Elle a l'impression que le médicament la fait grossir. Elle a beaucoup plus d'appétit qu'avant et ressent des envies de sucre toute la journée. Elle a constaté avoir pris 3 kg depuis le début du traitement.

La première délivrance est datée du 12 septembre, renouvelable deux fois. Nous sommes début décembre et la patiente vient pour son dernier renouvellement. Il apparaît donc clairement une discordance entre la date d'instauration du traitement et celle de ses renouvellements.

☞ *La patiente est-elle observante ?*

Le pharmacien lui demande s'il lui arrive d'oublier de prendre son médicament.

Elle lui répond que, comme elle avait l'impression de prendre du poids, elle a décidé d'arrêter son traitement pendant deux semaines. Mais à nouveau elle n'avait plus le moral. Depuis deux jours, elle le reprend et vient aujourd'hui à la pharmacie pour prendre son dernier mois de traitement.

☞ *Quelle attitude le pharmacien doit-il adopter face à une telle situation ?*

Dans un premier temps, le pharmacien lui demande si elle avait été avertie des risques liés à ce médicament.

Elle lui dit ne plus se souvenir mais elle sait que l'efficacité du traitement contre la dépression n'apparaît qu'après plusieurs semaines.

Le risque de prise de poids avec ce médicament existe, principalement en début de traitement. Elle doit alors surveiller régulièrement son poids (une fois par semaine, le matin, sans vêtement) et le noter sur un carnet.

Le pharmacien propose d'évaluer son statut pondéral actuel à l'aide de la grille d'évaluation et effectue une enquête alimentaire.

| | | | |
|--|-------------------------------------|---|--|
| Nom : J. | Prénom : Valérie | Date : 05/12/2012 | |
| Sexe : F | Age : 32 ans | | |
| 1- ÉVALUATION ANTHROPOMÉTRIQUE : | | | |
| Poids : 65 kg | Taille : 170 cm | IMC : 22.5 kg/m ² | |
| Tour de taille : 70 cm | Tour de hanches : 105 cm | Rapport Tour de taille / Tour de hanches : 0.67 | |
| Taux de masse maigre : ? | Taux de masse grasse : ? | Pas d'impédancemètre | |
| Poids habituel : 62 kg | Poids maximum atteint : 65 kg | | |
| Nombre de kilogrammes pris : 3 kg | Intervalle de temps : 3 mois | rapide | progressif |
| Gain pondéral = (poids actuel - poids habituel) / poids habituel = (65-62)/62 = 4.8 % | | | |
| Date de prise de conscience : 1 jours / mois / années | | récente | ancienne |
| Caractère du poids actuel | statique | dynamique | |
| Interventions thérapeutiques : oui non | | | |
| 2- BILAN DES APPORTS ÉNERGÉTIQUES QUOTIDIENS : | | | |
| Nombre de repas : 3 | | Heure des repas : 8h 12h 20h | |
| Nombre de collations : 0 | | Heure des collations : 0 | |
| Nombre de fruits ou légumes (1 fruit ou légume correspond à 100 gr en aliment) : 2 à 3 | | | |
| Consommation en boisson : eau, sodas sucrés, bières, vin, jus de fruits | | | |
| Rappel des 24 dernières heures (Cf. Table CIQUAL) : 3079 kcal | | | |
| 3- SENTIMENTS RELATIFS À L'ALIMENTATION : | | | |
| Nombre de repas pris en vie sociale : 3 | | | |
| Augmentation de l'appétit | aucune | faible | sévère |
| Perception de l'alimentation | équilibrée et saine | déséquilibrée | associée à des troubles du comportement |
| 4- ESTIMATION DES DÉPENSES ÉNERGÉTIQUES : | | | |
| Dépense énergétique de repos | DER homme = (13 x poids) + 1350 | | DER femme = (11 x poids) + 1250 = 1965 kcal |
| Niveau d'activité physique | Sédentaire (1,4) | Activité légère (1,6) | Activité soutenue (2) |
| Dépense énergétique totale | DER = 1987 x 1,4 = 2751 kcal | | |

☞ *Enquête alimentaire : rappel des 24 dernières heures*

| | Aliments | Quantité | Qualité | | | Kcal |
|--------------------------------------|-----------------|----------|----------|----------|---------|------|
| | | | Glucides | Protides | Lipides | |
| Petit déjeuner | Chocolat chaud | 20 cl | 20 g | 7 g | 4,7 g | 150 |
| | Pain blanc | 100 g | 56,6 g | 9,3 g | 1,5 g | 286 |
| | Beurre | 20 g | 0 | 0 | 18,4 g | 149 |
| | Miel | 20 g | 16,2 g | 0 | 0 | 65 |
| Déjeuner | Viande rouge | 200 g | 0 | 51,2 g | 19,3 g | 370 |
| | Haricots verts | 200 g | 10 g | 4 g | 0 | 74 |
| | Frites | 150 g | 45 g | 6,9 g | 18 g | 375 |
| | Pain | 50 g | 28,3 g | 4,6 g | 0,7 g | 143 |
| | Fromage | 50 g | 0,4 g | 11,5 g | 14 g | 175 |
| | Cerises | 150 g | 24 g | 0,9 g | 0,3 g | 115 |
| Collation | X | X | X | | | X |
| Dîner | Charcuterie | 100 g | 1,87 g | 17,6 g | 16,9 g | 230 |
| | Pommes de terre | 200 g | 31,6 g | 4 g | 0,4 g | 150 |
| | Omelette | 200 g | 1,4 g | 24,6 g | 20,6 g | 190 |
| | Fromage blanc | 150 g | 5,1 g | 10,2 g | 12,2 g | 174 |
| Boissons | Bière | 50 cl | 8,2 g | 1,85 g | 0 | 161 |
| | Eau | 60 cl | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Autres prises extraprandiales | Chocolat | 50 g | 28,5 g | 3,84 g | 15,8 g | 272 |

| | | | | | |
|--------------|-------------|----------------|----------------|---------------|--|
| Total | Quantitatif | 3079 kcal | | | |
| | Qualitatif | 280 g glucides | 310 g protides | 143 g lipides | |

☞ *Interprétations et conseils :*

Son IMC est normal. Son tour de taille est inférieur à 80 cm et le rapport RTH est inférieur à 0,8. La patiente n'est donc pas en surpoids et ne présente pas de risques supplémentaires liés à sa masse corporelle. Elle peut être rassurée sur son statut pondéral et il n'est pas nécessaire de proposer de régime. Cependant, l'augmentation rapide du poids, liée à l'augmentation de son appétit, est à surveiller et doit être prise en charge pour tenter d'enrayer le phénomène.

Son alimentation n'est pas bien équilibrée et ses apports énergétiques sont trop importants par rapport à ses dépenses.

Il convient, dans un premier temps, d'instaurer des règles hygiéno-diététiques de base. Des collations à 10 h et à 16 h doivent être instaurées, afin d'éviter les fringales. La quantité de fibres alimentaires au pouvoir rassasiant doit être augmentée par la consommation de fruits et de légumes à chaque repas. Les boissons sucrées sont déconseillées et la consommation d'alcool doit se limiter au maximum à deux verres de vin par jour soit deux demis de bière. Si la patiente ne peut se passer de boire des sodas, elle devra opter pour les versions light, sans apport de calories.

La pratique bihebdomadaire d'une activité physique doit être initiée. Dans l'idéal, elle doit associer une activité d'endurance modérée à des exercices de renforcement musculaire. La natation, la course, les activités de cardio-gym ou de zumba peuvent être proposées.

L'augmentation de l'appétit est vraisemblablement liée à la prise de mirtazapine. Des solutions naturelles existent pour lutter contre les fringales. En association d'une bonne hygiène de vie, le pharmacien conseille un complément alimentaire à base de gomme de konjac, à prendre 15 min avant le repas pour augmenter la satiété et diminuer les prises alimentaires.

La patiente souhaite prendre le nouveau médicament Alli[®] dont elle a entendu parler dans les médias, pour perdre la graisse qu'elle a pris récemment sur les fesses et les cuisses. Le pharmacien lui explique que Alli[®] est un médicament de l'obésité. Il n'est pas indiqué dans son cas.

Cependant, des brûleurs de graisses à base de caféine peuvent favoriser la dépense énergétique par augmentation du métabolisme de base et peuvent constituer une aide minceur.

Malgré le risque de prise de poids avéré, le traitement antidépresseur doit être maintenu sur plusieurs mois pour être efficace et ne doit pas être arrêté spontanément.

Elle devra revoir son médecin qui évaluera l'efficacité de la mirtazapine et son bénéfice apporté par rapport au risque iatrogène. Il décidera de la poursuite du traitement ou du choix d'une alternative sans effet sur l'appétit.

Le pharmacien n'effectue pas de déclaration auprès de la pharmacovigilance pour le moment car la prise de poids n'est pas significative.

THÈSE SOUTENUE PAR : PAULINE BONHOMME

TITRE : PRISE DE POIDS IATROGÈNE ET GESTION À L'OFFICINE

CONCLUSION

La prise de poids résulte de la perturbation d'un ou plusieurs mécanismes intervenant dans la régulation de la masse corporelle.

De nombreux médicaments peuvent induire une augmentation de la masse grasse ou une rétention hydrosodée à l'origine de l'accroissement du poids.

Cette iatrogénie médicamenteuse est rarement responsable d'une obésité mais peut conduire au développement d'autres pathologies graves et implique un risque d'inobservance.

Les principes actifs incriminés dans l'augmentation du poids agissent par quatre mécanismes principaux : une augmentation des prises alimentaires, une diminution de la dépense énergétique, une rétention hydrosodée ou une dysrégulation métabolique.

Les classes thérapeutiques les plus fréquemment en cause en pratique courante sont les antipsychotiques, les antidépresseurs, les antiépileptiques, certains antidiabétiques oraux et l'insuline, les corticoïdes ainsi que certains antimigraineux et antihypertenseurs.

Des idées fausses circulent cependant, notamment sur la responsabilité des traitements hormonaux dont l'effet significatif sur le poids n'a pas été démontré.

Grâce à l'analyse d'études et de travaux de synthèse déjà effectués, nous avons pu proposer des traitements alternatifs à moindre risque de prise de poids et réaliser des tableaux afin d'aider le prescripteur lors du choix de la thérapeutique.

Notre travail est cependant limité par l'absence d'évaluation de l'efficacité du traitement substitutif proposé dont seul le médecin peut être juge.

Ainsi lorsque le traitement doit être maintenu, le pharmacien devient un acteur de première ligne pour informer, prévenir et gérer le risque iatrogène.

Les recommandations au patient concernent principalement la surveillance régulière du poids et l'application des règles hygiéno-diététiques de base.

Lors de la constatation d'une prise de poids, le pharmacien est désormais capable de déterminer le mécanisme impliqué et propose alors une prise en charge spécifique et individualisée afin d'en diminuer l'effet.

Malgré les connaissances acquises concernant les dérégulations du statut pondéral, la prise de poids induite par les médicaments reste un effet indésirable difficile à prédire.

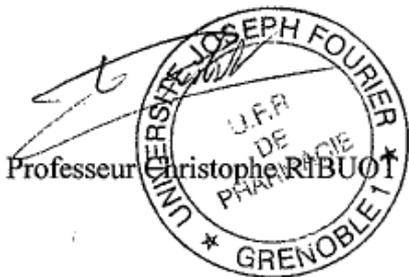
Les nombreuses études réalisées, souvent controversées quant à l'impact qu'elles représentent, demandent toujours à être approfondies.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 5/3/2013

LE DOYEN

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE



BIBLIOGRAPHIE

1. Spyckerelle Y., Garillot S., Deschamps J.-P., Histoire du « poids idéal » de Lorentz, *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, 1984, 20(6), p. 365-366
2. Jacotot B., Campillo B., Nutrition humaine, Paris : Masson, 2003, 311 p.
3. Moreno M.-V., Étude de la composition corporelle par impédancemétrie sur des adultes et des enfants sains et pathologiques, [en ligne], Thèse de doctorat d'université, Compiègne : Université de technologie de Compiègne, 2007, disponible sur [http://tel.archives-ouvertes.fr/docs/00/28/26/90/PDF/Memoire de These Final non Confidentiel vc.pdf](http://tel.archives-ouvertes.fr/docs/00/28/26/90/PDF/Memoire_de_These_Final_non_Confidentiel_vc.pdf), consulté le 09/11/2012
4. Rigaud D., L'impédancemétrie, *Médecine des Maladies Métaboliques*, 2009, 3(1), p. 65-67
5. International Diabetes Federation, The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome, [en ligne] Brussels : International Diabetes Federation, 2006 disponible sur [http://www.idf.org/webdata/docs/IDF Meta def final.pdf](http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Meta_def_final.pdf), consulté le 15/11/2012
6. Kacenenbogen N., La gestion du poids en médecine générale, *Revue Médicale de Bruxelles*, 2006, 27 : S 361-71
7. Société de Nutrition et de Diététique de Langue Française, Évaluation de l'état nutritionnel, *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, 2001, 36(hors série 1), p. 111-116
8. Haute Autorité de Santé, service des bonnes pratiques professionnelles, Surpoids et obésité de l'adulte : prise en charge médicale de premiers recours, Argumentaire, septembre 2011, 132 p.
9. Vergnaud A.-C., Prise de poids et fluctuations pondérales : déterminants et conséquences sur le risque cardiovasculaire, Thèse de doctorat en épidémiologie et santé publique, Paris : Université Paris Sud, 2008, 204 p.
10. Agence Nationale de Sécurité Sanitaire alimentation, environnement, travail, Table CIQUAL 2012, <http://www.anses.fr/TableCIQUAL/>, consulté le 19/12/2012
11. Collège des enseignants de nutrition, Besoins nutritionnels, [en ligne] Nantes : Université médicale virtuelle francophone, 2010-2011, disponible sur http://umvf.univ-nantes.fr/nutrition/enseignement/nutrition_18/site/html/cours.pdf
12. Ciangura C., Czernichow S., Oppert J.-M., Obésité, *EMC* (Elsevier Masson SAS, Paris), Traité de médecine Akos, 2009, 3-0780
13. Hansel B., Bastard J.-P., Bruckert E., Syndrome métabolique, *EMC* (Elsevier Masson SAS, Paris) Endocrinologie-Nutrition, 10-363-A-10

14. Lévy P., Tamisier R., Minville C., Launois S., Pépin J.-L., Sleep apnoea syndrome in 2011 : current concepts and future directions, *European Respiratory Review*, 2011, 20(121), p. 134-146
15. Albrieux E., La satiété : de la physiologie à l'officine, Thèse de doctorat en pharmacie, Grenoble : Université Joseph Fourier, 2010, 175 p.
16. Luquet S., Marsollier N., Cruciani-Guglielmacci C., Magnan C., Les signaux de la régulation du comportement alimentaire, *Obésité*, 2008, 3(3), p. 167-176
17. Bellisle F., Faim et satiété, contrôle de la prise alimentaire, *EMC (Elsevier SAS, Paris), Endocrinologie-Nutrition*, 2005, 10-308-C-10
18. Dadoun F., Prise alimentaire : qui contrôle quoi ?, *Annales d'Endocrinologie*, 2002, 63(6) Cahier 2, p. 15-24
19. Richard D., Comprendre les mécanismes de la régulation pondérale pour mieux traiter l'obésité, *Le clinicien*, septembre 2007, p. 79-84
20. Lafontan M., Obésité humaine et système nerveux sympathique, *Oléagineux, corps gras, lipides*, mars 2003, 10(2), p. 124-130
21. Kurose Y., Terashima Y., Histamine regulates food intake through modulating noradrenaline release in the para-ventricular nucleus, *Brain Research*, 1999, 828(1-2), p. 115-118
22. Tounian A., Laferrère B., Guy-Grand B., La ghréline : seule hormone orexigène connue, *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, 2005, 40(5), p.270-280
23. Lacquement C., Vasseur F., Leprêtre F., Froguel P., Cytokines d'origine adipocytaire, obésité et développement du diabète, *Médecine/Sciences*, 2003, 19, p.809-817
24. Bourlon S., La iatrogénie médicamenteuse : problèmes spécifiques à la pédiatrie - Enquête au CHU de Tours, Thèse pour le doctorat de pharmacie, Nantes : Université de Nantes, 2004, 106 p.
25. Garnier, Delamare, Dictionnaire illustré des termes de médecine, 31^{ème} édition Maloine, 2012, 1054 p.
26. Etcheverrigaray F., Effets secondaires des médicaments, [en ligne] Nantes : PUI Hôpital St Jacques, disponible sur <http://xa.yimg.com/kq/groups/70423717/1685143015/name/Effets+secondaires.pdf>, consulté le 20/01/2013
27. République française, Loi n°2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé, *Journal Officiel de la République Française*, 30 décembre 2011, Article L. 5121-25

28. République française, Loi n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant la réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires, *Journal Officiel de la République française*, 22 juillet 2009, Article L. 5125-1-1
29. Haramburu F., Miermont-Salamé G., Macquin K., Effets indésirables des médicaments : définitions et imputabilité, *Revue du Rhumatisme*, 2002, 69, p.346-348
30. Dangoumau J., Evreux J.-C., Jouglard J., Méthode d'imputabilité des effets indésirables des médicaments, *Thérapie*, 1978, 33, p. 373-381
31. Benjelloun R. Méthodes d'imputabilité française, [en ligne] Centre anti poison et de pharmacovigilance du Maroc, disponible sur http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/trainingcourses/2imputabilitefr.pdf, consulté le 29/11/2012
32. Zimmermann U., Kraus T., Himmerich H., Schuld A., Pollmächer T., Epidemiology, implications and mechanisms underlying drug-induced weight gain in psychiatric patients, *Journal of Psychiatric Research*, 2003, 37, p.193-220
33. Himmerich H., Schuld A., Haack M., Kaufmann C., Pollmächer T., Early prediction changes in weight during six weeks of treatment with antidepressants, *Journal of Psychiatric Research*, 2004, 38, p. 485-489
34. Verrotti A., D'Egidio C., Mohn A., Coppola G., Chiarelli F., Weight gain following treatment with valproic acid : pathogenetic mechanisms and clinical implications, *Obesity Reviews*, 2010, 12, p. 32-43
35. Ferry S., L'usage du médicament, Édition Tec & Doc Londres, 2000, 641 p.
36. Vidal 2012 : le dictionnaire, 88^{ème} édition, Paris : Éd. du Vidal, 2012, 3000 p.
37. Haas H.L., Sergeeva O.A., Selbach O., Histamine in the nervous system, *Physiological Review*, 2008, 88, p. 1183-1241
38. Recasens C., Fluctuations pondérales et traitements psychotropes : les neuroleptiques, *L'Encéphale*, 2001, 27, p.269-276
39. Li C., Jones P.M., Persaud S.J., Role of the endocannabinoid system in food intake, energy homeostasis and regulation of the endocrine pancreas, *Pharmacology & Therapeutics*, 2011, 129, p. 307-320
40. Beinfeld M.C., Cholecystokinin, [en ligne], National Institute of Health, 2000, disponible sur <http://www.acnp.org/g4/GN401000056/CH056.html>, consulté le 29/11/2012
41. Baudin G., La leptine : description, rôle physiologique, utilité diagnostique et thérapeutique, *Revue de l'ACOMEN*, 2000, 6(1), p. 28-32

42. Flint A., Gregersen N.T., Gluud L.L., Moller B.K., Raben A., Tetens I., Verdich C., Astrup A., La résistance du système nerveux central à l'insuline pourrait expliquer le gros appétit des personnes en surpoids : une méta-analyse, *British Journal of Nutrition*, 2007, 98, p. 17-25
43. Guillot-Maximin E., Sensibilité au glucose du cerveau chez le rat : implication de l'hypothalamus, détermination des acteurs cellulaires et moléculaires, Thèse de doctorat de Physiopathologie moléculaire, cellulaire et intégrée, Toulouse : Université Toulouse III, 2007, 171 p.
44. Reynolds G.P., Kirk S.I., Metabolic side effects of antipsychotic drug treatment pharmacological mechanisms, *Pharmacology and Therapeutics*, 2010 p.169-179
45. Philippe J., Comment minimiser la prise de poids secondaire au traitement d'insuline ?, *Revue de Médecine Suisse*, 2010, 6, p. 1199-1204
46. Vergès B., Prise de poids et traitements antidiabétiques, *Médecine des Maladies Métaboliques*, octobre 2008, 2(5), p. 511-514
47. Kong D., Tong Q., Ye C., Koda S., Fuller P.M., Krashes M.J., Vong L., Ray R.S., Olson D.P., Lowell B.B., Gabaergic RIP-Cre neurons in the arcuate nucleus selectively regulate energy expenditure, *Cell*, 2012, 151(3), p.645-657
48. Kerleau J.M., Lévesque H., Œdèmes des membres inférieurs, *Encyclopédie de médecine chirurgicale*, Angéiologie, 1997, 19-0520 6 p.
49. Mitri J., Hamdy O., Diabetes medications and body weight, *Expert Opinion Drug Safety*, 2009, 8(5), p.573-584
50. Ruetsch O., Viala A., Bardou H., Martin P., Vacheron M.N., Prise de poids pharmaco-induite par les psychotropes et sa prise en charge : revue des données de la littérature, *L'Encéphale*, 2005, 31(cahier1), p. 507-516
51. Labrousse-Lhermine F. Diabète et corticoïdes, [en ligne] Service de diabétologie et maladies métaboliques et nutrition au CHU de Rangueil, disponible sur http://www.dufmcepp.ups-tlse.fr/app_scom/scom_fichier/repertoire/091001142148.pdf, consulté le 10/01/2012
52. Tabarin A., Diagnostic positif différentiel du syndrome de Cushing, [en ligne] Confrontations Endocrinologie Diabétologie de l'Île de France Sud, 2007, disponible sur <http://www.cedifs.com/source/atelier/cushing-pseudo.pdf>, consulté le 15/01/2013
53. Anuurad E., Bremer A., Berglund L., HIV protease inhibitors and obesity, Current opinion in endocrinology, *Diabetes and Obesity*, 2010, 17(5), p.478-485
54. Lôo H., Olié J.-P., Effets secondaires des antidépresseurs, *Encyclopédie Médico-Chirurgicale*, 2004, 37-860-B-79, 8 p.
55. Yazigi A., Andreelli F., Insuline et prise de poids, *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, 2007, 42(1), p. 31-35

56. Jaafari M., Les antipsychotiques et la prise de poids, Thèse de doctorat en pharmacie, Caen : Université de Caen, 2009, 150 p.
57. Franck N., Thibaut F., Modalités d'utilisation des neuroleptiques, *EMC* (Elsevier SAS, Paris) Psychiatrie, 2005, 37-860-B-15
58. Kroeze W.K., Hufeisen S.J., Popadak B.A., Renock S.M., Steinberg S.A., Ernsberger P., Jayathilake K., Meltzer H.Y., Roth B.L., H1-histamine receptor affinity predicts short-term weight gain for typical and atypical antipsychotic drugs, *Neuropsychopharmacology*, 2003, 28, p. 519-526
59. Langlois M.-F., Les médicaments qui font engraisser ou les médicaments au banc des accusés ..., *Le médecin du Québec*, février 2004, 39(2), p. 91-96
60. De Gaspari C.N., Guerreiro C.A.M., Modification in body weight associated with antiepileptic drugs, *Arq Neuropsiquiatr*, 2010, 68(2), p. 277-281
61. Sharma A.M., Pischon T., Hardt S., Kunz I., Luft F.C., β -adrenergic receptor blockers and weight gain : a systematic analysis, Hypertension, *Journal of the American Heart Association*, 2001, 37, p. 250-254
62. Chabroux S., Médicaments et prise de poids, lesquels peuvent-ils être réellement incriminés ?, *Réalités en nutrition et diabétologie*, mars/avril 2010, 25, p. 20-24
63. Taylor F.R., Weight change associated with the use of migraine-preventive medications, *Clinical Therapeutics*, 2008, 30(6), p. 1069-1080
64. Nolan L.J., Scagnelli L.M., Preference for sweet foods and higher body mass index in patients being treated in long-term methadone maintenance, *Informa Healthcare*, 2007, 42, p. 1555-1566
65. Vance V., Mourtzakis M., McCargar L., Hanning R., Weight gain in breast cancer survivors : prevalence, pattern and health consequences, *Obesity Reviews*, 2011, 12, p. 282-294
66. Forien M., Mahé E., Sin C., Marchal A., Sigal M.-L., Variation pondérale chez les patients recevant un traitement systémique pour un psoriasis, *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, 2012, 3 p.
67. Rosales C., Fierrard H., Bertagna X., Raffin-Sanson M.-L., Prise en charge d'un hypercorticisme, *La Revue de Médecine Interne*, 2008, 29(4) p. 337-346
68. Lê M.G., Laveissière M.N., Péliissier C., Facteurs associés à la prise de poids chez les femmes utilisant des contraceptifs oraux : enquête par sondage réalisée en 2001 auprès de 1665 femmes, *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, 2003, 31, p. 230-239
69. Dettinger S., Œstroprogestatifs et prise de poids, Thèse de doctorat en médecine, Strasbourg : Université de Strasbourg 1, 2005, 133 p.

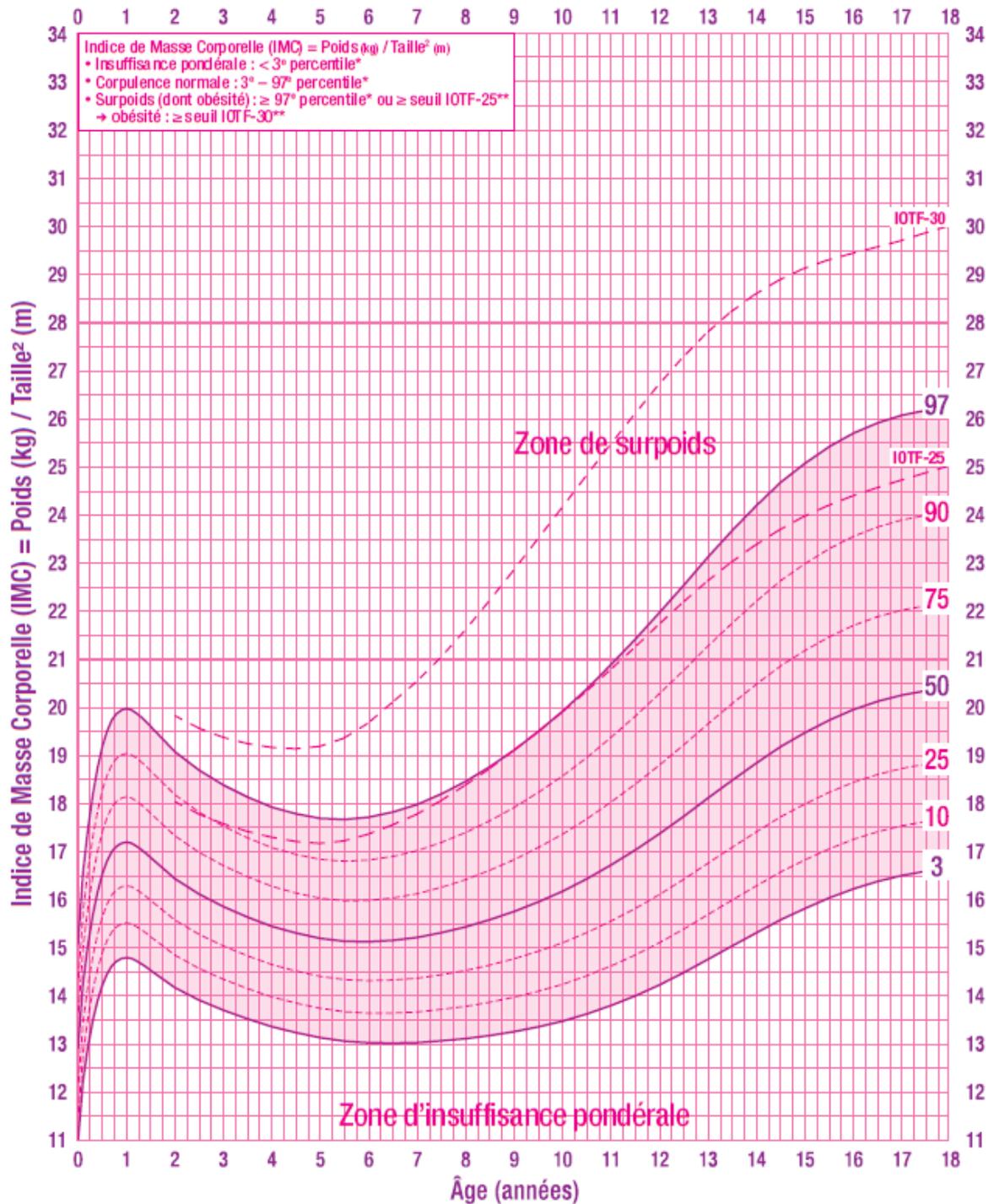
70. Bongain A., Isnard V., Daoudi K., Gillet J.-Y., Excès pondéral en gynécologie-obstétrique, [en ligne], Service de gynécologie, obstétrique, reproduction et médecine fœtale au Centre hospitalier de Nice, disponible sur http://www.med.univ-rennes1.fr/cngof/publications/publi96_7.html, consulté le 15/01/2013
71. République française, Loi n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant sur la réforme de l'Hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires, *Journal Officiel de la République française*, 22 juillet 2009, Article L. 5121-20
72. Gentile S., Long-term treatment with atypical antipsychotics and the risk of weight gain, *Drug Safety*, 2006, 29(4), p. 303-319
73. Scheen A.J., Van Winkel R., De Hert M.A., Traitements neuroleptiques et troubles métaboliques, *Médecine des Maladies Métaboliques*, décembre 2008, 2(6), p. 593-599
74. Deshmukh R., Franco K., Managing weight gain as a side effect of antidepressant therapy, *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 2003, 70(7), p. 614-623
75. Richard D., Ferland J., Lalonde J., Samson P., Deshaies Y., Influence of topiramate in the regulation of energy balance, *Nutrition*, 2000, 16(10), p. 961-966
76. Lee Y.J., Jeong J.H., A systematic review of metformin to limit weight-gain with atypical antipsychotics, *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 2011, 36, p. 537-545
77. Martin-Du-Pan R., Pruijm M., Effets endocriniens et métaboliques des antihypertenseurs : effets pléiotropes et conséquences dans le syndrome métabolique *Revue Médicale Suisse*, 3102, 11 p.
78. Silva M., Skolnik P. R., Gorbach S. L., Spiegelman D., Wilson I. B., Fernandes-Difranco M. G., Knox T. A., The effect of protease inhibitors on weight and body composition in HIV-infected patients. *AIDS*, 1998, 12(13), p.1645-1651
79. Haute Autorité de Santé, Développement de la prescription de thérapeutiques non médicamenteuses validées, Rapport d'orientation, avril 2011, 93 p.
80. Plan Nationale Nutrition Santé, Les 9 repères, <http://www.mangerbouger.fr/bien-manger/que-veut-dire-bien-manger-127/les-9-reperes/>, consulté le 20/01/2013
81. Virginie, Pyramide alimentaire, [en ligne] Jolimie Diététique et Bien-être, 2012, disponible sur <http://jolimine.com/blog/lequilibre-alimentaire-au-quotidien/>, consulté le 20/02/2013
82. Dupin H. et les Membres de la Commission spécialisée du CNERNA, Apports nutritionnels conseillés pour la population française, 1981, 101 p.
83. Collège des enseignants de nutrition, Nutrition, Abrégé connaissances et pratique Elsevier Masson SAS, 2011, 393 p.

84. Organisation Mondiale de la Santé, Recommandation mondiale en matière d'activité physique pour la santé, http://www.who.int/dietphysicalactivity/factsheet_recommendations/fr/index.html, consulté le 10/01/2013
85. Naladon S., Moreau V., Nouhant A., Lareynie M.-A., Alimentation du diabétique non insulino-dépendant, [en ligne] Limoges : Centre hospitalier universitaire de Limoges, disponible sur http://www.fr.docvadis.be/andre-weverbergh/document/andre-weverbergh/1_alimentation_du_patient_diab_tique/fr/metadata/files/0/file/Alimentation%20du%20patient%20diab%C3%A9tique.pdf, consulté le 15/02/2013
86. Berrady R., Bono W., Comment je préviens les effets secondaires d'une corticothérapie au long cours, *Annales de Médecine et de Thérapeutique*, janvier 2010, 2(1), p. 81-84
87. Makoundou V., Golay A., Nutrition-obésité Traitements médicamenteux de l'appétit, *Revue Médicale Suisse*, 2011, 7, p. 57-60
88. Naudin G., Le conseil « minceur » en officine : résultats d'une enquête auprès des pharmacies de Meurthe-et-Moselle, Thèse de doctorat en pharmacie, Nancy : Université Henri Poincaré, Nancy 1, 2008, 118 p.
89. Angenot L., À propos des remèdes végétaux à visée amaigrissante, CHUchotis, bulletin d'information des médecins du CHU de Liège, octobre 2001, p. 6
90. Wichti M., Anton R., Plantes thérapeutiques, tradition, pratique officinale, science et thérapeutique Lavoisier, 2ème édition, 2003
91. Martre A., Plantes et minceur, Thèse de doctorat en pharmacie, Marseille : Université de la méditerranée Aix-Marseille, 2011, 186 p.
92. Cotte A., Duret A., Le chrome trivalent : intérêts et limites des suppléments, Thèse de doctorat en pharmacie, Grenoble : Université Joseph Fourier, 2010, 146 p.
93. Troegeler-Meynadier A., Enjalbert F., Les acides linoléiques conjugués : intérêts biologiques en nutrition, *Revue médicale Vétérinaire*, 2005, 156(4), p. 207-216
94. Anandamanoharan J., Observance et médecine générale : peut-on dépister les problèmes d'observance chez les patients atteints de pathologies chroniques , Thèse de doctorat en médecine, Paris-Île-de-France-Ouest : Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines, 2012, 104 p.

ANNEXES

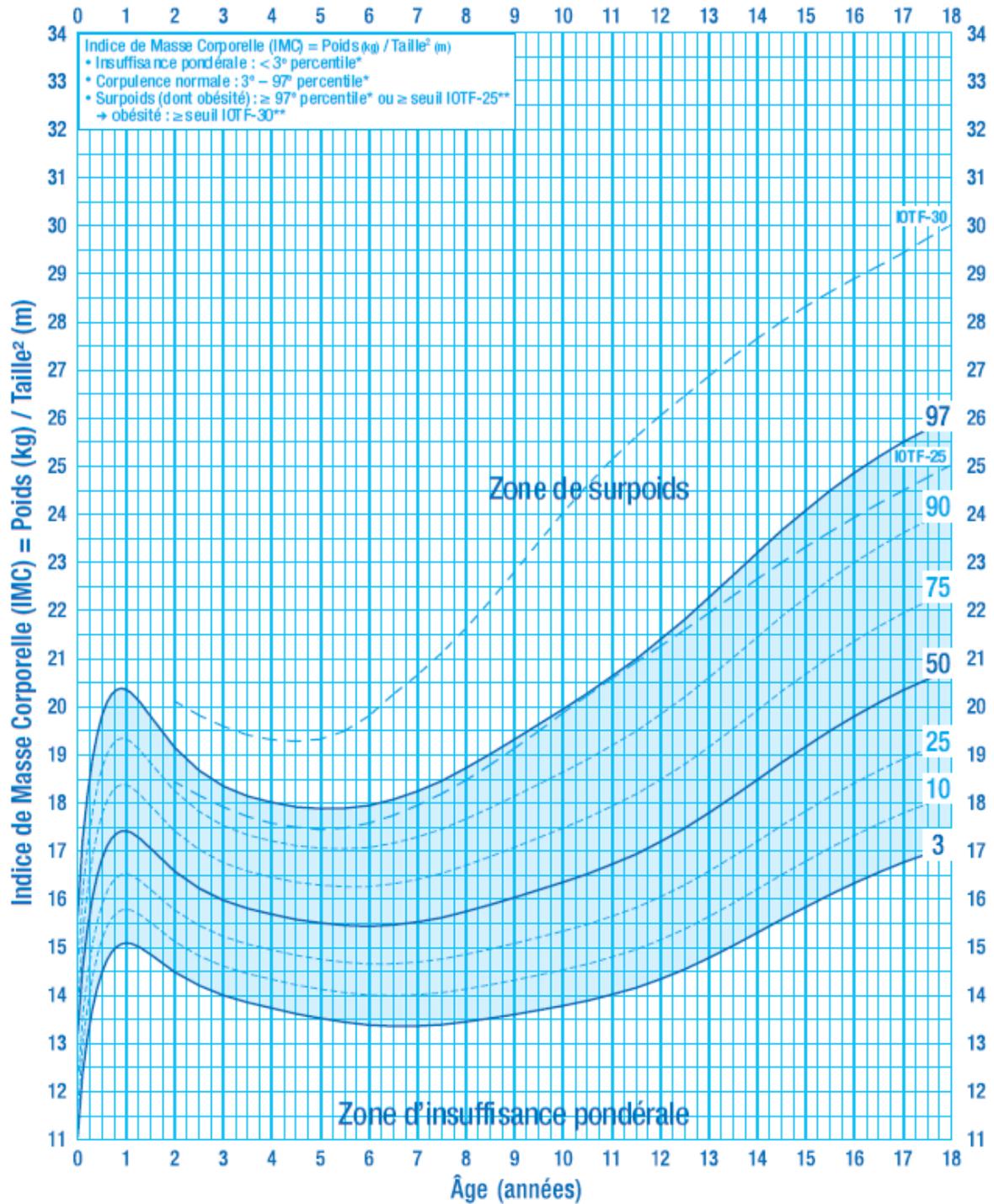
ANNEXE 1 : COURBE DE CORPULENCE CHEZ LES FILLES DE 0 À 18 ANS

Programme National Nutrition Santé, Courbes de corpulence chez la fille de 0 à 18 ans [en ligne]
 Références françaises et seuils de l'International Obesity Task Force (IOTF), disponible sur
http://www.inpes.sante.fr/CFESBases/catalogue/pdf/IMC/courbes_enfants.pdf consulté le 10/01/2013



ANNEXE 1 (SUITE) : COURBE DE CORPULENCE CHEZ LES GARÇONS DE 0 À 18 ANS

Programme National Nutrition Santé, Courbes de corpulence chez le garçon de 0 à 18 ans [en ligne]
Références françaises et seuils de l'International Obesity Task Force (IOTF), disponible sur
http://www.inpes.sante.fr/CFESBases/catalogue/pdf/IMC/courbes_enfants.pdf consulté le 10/01/2013



ANNEXE 2 : ENQUÊTE ALIMENTAIRE : RAPPEL DES 24 DERNIÈRES HEURES

À remplir par le patient et à compléter par le pharmacien

| | Aliments | Quantité | Qualité | | | Kcal |
|--|----------|----------|----------|----------|---------|------|
| | | | Glucides | Protides | Lipides | |
| Petit déjeuner | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| Collation | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| Déjeuner | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| Collation | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| Dîner | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| Boissons | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| Autres prises extraprandiales | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |

| | | | | | |
|--------------|-------------|--------------------|--------------------|-------------------|--|
| Total | Quantitatif | kcal | | | |
| | Qualitatif | ≈ % glucides | ≈ % protides | ≈ % lipides | |

ANNEXE 3 : TABLEAU DE COMPOSITION DES ALIMENTS DE CONSOMMATION COURANTE

Agence Nationale de Sécurité Sanitaire alimentation, environnement, travail, Table CIQUAL 2012
<http://www.anses.fr/TableCIQUAL>, consulté le 19/12/2012

| Teneurs exprimées pour 100 g d'aliment | | | | | |
|--|------------------------------|------|--------------|--------------|-------------|
| Aliments moyens | | kcal | Glucides (g) | Protides (g) | Lipides (g) |
| Laitages | Lait entier | 65 | 4,67 | 3,2 | 3,71 |
| | Lait demi-écrémé | 46 | 4,83 | 3,3 | 1,53 |
| | Lait écrémé | 31 | 4,32 | 3,28 | 0,15 |
| | Yaourt au lait entier | 97 | 4,26 | 3,8 | 6,9 |
| | Yaourt à 0% de MG* | 42 | 4,43 | 4,3 | 0,32 |
| | Fromage blanc au lait entier | 116 | 3,47 | 6,8 | 8,11 |
| | Fromage blanc à 0% de MG* | 45 | 4 | 7,4 | 0,18 |
| | Fromage | 352 | 0,8 | 23,5 | 28,2 |
| Corps gras | Beurre | 745 | < 1 | 0,7 | 82,2 |
| | Huile de tournesol | 900 | 0 | 0 | 100 |
| | Crème fraîche entière | 295 | 1,46 | 2,26 | 31 |
| | Crème fraîche allégée | 192 | 4,25 | 2,9 | 18 |
| Viandes | Viande rouge | 185 | 0 | 24,6 | 9,67 |
| | Volaille | 166 | 0 | 28,8 | 5,59 |
| | Jambon | 114 | 0,6 | 21,1 | 3,02 |
| | Charcuterie | 230 | 1,87 | 17,6 | 16,9 |
| Poisson | Poisson | 154 | 3,96 | 18,7 | 7,01 |
| | Fruits de mer | 93,5 | 3,71 | 16,5 | 1,41 |
| | Œufs | 145 | 0,7 | 12,3 | 10,3 |
| Légumes et féculents | Légumes | 36,9 | 5,02 | 2,07 | 0,03 |
| | Pomme de terre | 75,2 | 15,8 | 2 | 0,22 |
| | Légumes secs | 101 | 14,4 | 6,82 | 0,7 |
| | Pain blanc | 286 | 56,6 | 9,33 | 1,47 |
| | Céréales du petit déjeuner | 391 | 81,8 | 6,16 | 3,69 |
| Fruits | Banane | 93,6 | 20,5 | 1,2 | 0,23 |
| | Pomme-Poire | 53,2 | 11,3 | 0,31 | 0,16 |
| | Orange-Clémentine | 46,5 | 8,32 | 0,96 | 0,26 |
| | Abricot-Pêche-Nectarine | 49,1 | 9,01 | 0,9 | 0,21 |
| | Cerise-Raisin | 70 | 16,1 | 0,6 | 0,16 |
| Produits sucrés | Sucre | 398 | 99,6 | 0 | 0 |
| | Confiture | 241 | 58,6 | 0,58 | 0,18 |
| | Miel | 327 | 81,1 | 0,4 | 0,07 |
| | Chocolat au lait | 545 | 56,9 | 7,68 | 31,6 |
| Boissons | Lactée au chocolat | 77,1 | 10 | 3,52 | 2,34 |
| | Soda sucré | 41 | 9,95 | 0,02 | 0 |
| | Vin | 79 | 3,17 | 0,15 | 0 |
| | Bière | 32,3 | 1,64 | 0,37 | 0 |
| | Jus de fruits | 41,3 | 8,66 | 0,57 | 0,10 |

* MG : matière grasse

ANNEXE 4 : GRILLE D'ÉVALUATION DE L'ÉTAT NUTRITIONNEL

| | | | | | |
|--|--|---|------------------------------|---|------------|
| Nom : | | Prénom : | | Date : | |
| Sexe : | | Age : | | | |
| 1- ÉVALUATION ANTHROPOMÉTRIQUE : | | | | | |
| Poids : kg | | Taille : cm | | IMC : kg/m ² | |
| Tour de taille : cm | | Tour de hanches : cm | | Rapport Tour de taille /tour de hanches : | |
| Taux de masse maigre : % | | Taux de masse grasse : % | | | |
| Poids habituel : kg | | Poids maximum atteint : kg | | | |
| Nombre de kilogrammes pris : kg | | Intervalle de temps : mois | | rapide | progressif |
| Gain pondéral = (poids actuel - poids habituel) / poids habituel = % | | | | | |
| Date de prise de conscience : jours / mois / années | | | | récente | ancienne |
| Caractère du poids actuel | | statique | dynamique | | |
| Interventions thérapeutiques : oui non lesquelles ? | | | | | |
| 2- BILAN DES APPORTS ÉNERGÉTIQUES QUOTIDIENS : | | | | | |
| Nombre de repas : | | | Heure des repas : | | |
| Nombre de collations : | | | Heure des collations : | | |
| Nombre de fruits ou légumes (1 fruit ou légume correspond à 100 gr en aliment) : | | | | | |
| Consommation en boisson : | | | | | |
| Rappel des 24 dernières heures (Cf. Table CIQUAL) : kcal | | | | | |
| 3- SENTIMENTS RELATIFS À L'ALIMENTATION : | | | | | |
| Nombre de repas pris en vie sociale : | | | | | |
| Augmentation de l'appétit | | aucune | faible | sévère | |
| Perception de l'alimentation | | équilibrée et saine | déséquilibrée | associée à des troubles du comportement | |
| 4- ESTIMATION DES DÉPENSES ÉNERGÉTIQUES : | | | | | |
| Dépense énergétique de repos | | DER homme = (13 x poids) + 1350 = kcal | | DER femme = (11 x poids) + 1250 = kcal | |
| Niveau d'activité physique | | Sédentaire (1,4) | Activité légère (1,6) | Activité soutenue (2) | |
| Dépense énergétique totale | | DET = DER x NAP = kcal | | | |

**ANNEXE 4 (SUITE) : INTERPRÉTATIONS DE LA GRILLE D'ÉVALUATION DE L'ÉTAT NUTRITIONNEL
ET VALEURS NORMALES**

↳ **Classification de l'état nutritionnel en fonction de l'IMC (kg/m²) :**

| IMC | < 16.5 | 16.5-18.5 | 18.5-25 | 25-30 | 30-35 | 35-40 | >40 |
|--------------------------|-------------|-----------|---------|----------|---------|----------------|-----------------|
| État nutritionnel | Dénutrition | Maigreur | Normal | Surpoids | Obésité | Obésité sévère | Obésité morbide |

↳ **Tour de taille (TT) :**

TT > 94 cm chez l'homme = obésité abdominale

TT > 80 cm chez la femme = obésité abdominale

↳ **Rapport tour de taille sur tour de hanches (RTH) :**

RTH > 0,9 chez l'homme = répartition androïde = risque cardiovasculaire

RTH > 0,8 chez la femme = répartition androïde = risque cardiovasculaire

↳ **Masse grasse maximum :**

| Âge | Pourcentage de masse grasse chez l'homme | Pourcentage de masse grasse chez la femme |
|----------------|--|---|
| de 20 à 39 ans | 20 % | 33 % |
| de 40 à 59 ans | 22 % | 34 % |
| de 60 à 79 ans | 25 % | 36 % |

↳ **Gain pondéral :**

Augmentation du poids ≥ 5 % du poids habituel en deux mois : prise de poids excessive

Augmentation du poids ≥ 10 % du poids habituel en six mois : prise de poids excessive

↳ **Dépense énergétique totale moyenne en kcal/j :**

| NAP | Homme (70 kg) | Femme (60 kg) |
|---------|---------------|---------------|
| Faible | 2200 | 1800 |
| Moyen | 2500 | 2000 |
| Fort | 2800 | 2300 |
| Intense | 3200 | 2400 |

**ANNEXE 5 : LISTE DES MÉDICAMENTS POUVANT ENGENDRER UNE PRISE DE POIDS
CLASSÉS PAR ORDRE ALPHABÉTIQUE**

Vidal 2010 : le dictionnaire, 88^{ème} édition, Paris : Éd. du Vidal, 2012, 3000 p.

| Dénomination Commune Internationale | Spécialités |
|-------------------------------------|---|
| Abatacept | Orencia [®] |
| Acéclofénac | Cartrex [®] |
| Acide valproïque | Dépakine [®] Micropakine [®] |
| Acide zolédronique | Zometa [®] |
| Aldesleukine | Proleukin [®] |
| Amiodarone | Cordarone [®] |
| Amisulpride | Solian [®] |
| Amitriptyline | Elavil [®] Laroxyl [®] |
| Amlodipine | Caduet [®] Coveram [®] Exforge [®] HCT [®] Sevikar [®] Twynsta [®] |
| Amoxapine | Défanyl [®] |
| Anagrélide | Xagrid [®] |
| Androstanolone | Andractim [®] |
| Aprépitant | Emend [®] |
| Aripiprazole | Abilify [®] |
| Arsenic | Trisenox [®] |
| Atazanavir | Reyataz [®] |
| Basiliximab | Simulect [®] |
| Béclométasone | Innovair [®] |
| Bélatacept | Nulojix [®] |
| Bexarotène | Targretin [®] |
| Bicalutamide | Casodex [®] Ormandyl Gé [®] |
| Bilastine | Inorial [®] |
| Bortézomib | Velcade [®] |
| Buséreléline | Bigonist [®] |
| Busulfan | Busilvex [®] |
| Carvédilol | Kredex [®] |
| Carbamazépine | Tégrétol [®] |
| Certalizumab | Cimzia [®] |
| Cétirizine | Virlix [®] Zyrtec [®] |
| Chlormadione | Lutéran [®] |
| Chlorpromazine | Largactil [®] |
| Citalopram | Seropram [®] |
| Clomipramine | Anafranil [®] |
| Clozapine | Léponex [®] |
| Cyamémazine | Tercian [®] |
| Cyclophosphamide | Endoxan [®] |

| | |
|-----------------------------------|--|
| Cyproheptadine | Periactine [®] |
| Cyprotérone | Androcur [®] |
| Danazol | Danatrol [®] |
| Darunavir | Prezista [®] |
| Dasatinib | Sprycel [®] |
| Dégarélix | Firmagon [®] |
| Desmopressine | Minirin [®] Minirinmelt [®] |
| Désogestrel | Cerazette [®] |
| Diazoxide | Proglidem [®] |
| Diéthylstilbestrol | Distilbène [®] |
| Divalproate | Dépakote [®] |
| Docétaxel | Taxotère [®] |
| Dosulépine | Prothiaden [®] |
| Doxazosine | Zoxan LP [®] |
| Doxépine | Quitaxon [®] |
| Dropéridol | Droleptan [®] |
| Duloxétine | Cymbalta [®] |
| Eltrombopag olamine | Revolade [®] |
| Escitalopram | Seroplex [®] |
| Estradiol | Délidose [®] Dermestril [®] Estrapatch [®] Estrofem [®] Femsept [®] Oesclim [®] Oestrodose [®] Oestrogel [®] Oromone [®] Provames [®] Thaï sept [®] Vivelledot [®] |
| Estradiol, Diénogest | Qlaira [®] |
| Estradiol, Drospirénone | Angeliq [®] |
| Estradiol, Dydrogestérone | Climaston [®] |
| Estradiol, Lévonorgestrel | Femsept combi [®] Femseptevo [®] |
| Estradiol, Médroxyprogestérone | Divina [®] Duova [®] |
| Estradiol, Nomégestrol | Naemis [®] Zoely [®] |
| Estradiol, Noréthistérone | Activelle [®] Kliogest [®] Novofemme [®] Trisequens [®] |
| Éthinylestradiol, Cyprotérone | Holgyème [®] Lumalia [®] |
| Éthinylestradiol, Désogestrel | Désobel [®] Mercilon [®] Varnoline [®] |
| Éthinylestradiol, Drospirénone | Jasmine [®] Jasminelle [®] Yaz [®] |
| Éthinylestradiol, Etonogestrel | Nuvaring [®] |
| Éthinylestradiol, Gestodène | Carlin Gé [®] Felixita [®] Mélodia [®] Minesse [®] |
| Éthinylestradiol, Lévonorgestrel | Adépal [®] Daily Gé [®] Leeloo Gé [®] Ludéal Gé [®] |
| Éthinylestradiol, Norgestimate | Cilest [®] Triafemi [®] Tricilest [®] |
| Éthinylestradiol, Norelgestromine | Evra [®] |
| Éthinylestradiol, Noréthistérone | Triella [®] |
| Etonogestrel | Nexplanon [®] |
| Etoricoxib | Arcoxia [®] |
| Évérolimus | Afinitor [®] |
| Fébuxostat | Adenuric [®] |
| Fentanyl | Pecfent [®] |

| | |
|---------------------|---|
| Flunarizine | Sibelium [®] |
| Flupentixol | Fluanxol [®] |
| Fluphénazine | Modécate [®] |
| Fluvoxamine | Floxyfral [®] |
| Follitropine alfa | Gonal-f [®] |
| Gabapentine | Neurontin [®] |
| Glatiramère | Copaxone [®] |
| Gonadotrophine | Gonadotrophine chorionique endo [®] |
| Halopéridol | Haldol [®] |
| Hydroxycarbamide | Siklos [®] |
| Icatibant | Firazyr [®] |
| Imatinib | Glivec [®] |
| Imipramine | Tofranil [®] |
| Interféron béta1a | Avonex [®] |
| Isradipine | Icaz [®] |
| Kétotifène | Zaditen [®] |
| Létrozole | Femara [®] |
| Leuproréline | Eligard [®] Enantone [®] |
| Lévétiracétam | Keppra [®] |
| Lévocétirizine | Xyzall [®] |
| Lévomépromazine | Nozinan [®] |
| Lévonorgestrel | Mirena [®] |
| Lithium | Téralithe [®] |
| Loxapine | Loxapac [®] |
| Maprotiline | Ludiomil [®] |
| Mécasermine | Increlex [®] |
| Médrogestone | Colprone [®] |
| Médroxyprogestérone | Depo-prodasone [®] Depo-provera [®] Farlutal [®] |
| Mégestrol | Megace [®] |
| Mélatonine | Circadin [®] |
| Ménotropine | Menopur [®] |
| Méthylidopa | Aldomet [®] |
| Métoprolol | Logimax [®] Seloken [®] Selozok LP [®] |
| Minoxidil | Lonoten [®] |
| Mirtazapine | Norset [®] |
| Mizolastine | Mizollen [®] |
| Modafinil | Modiodal [®] |
| Nilotinib | Tasigna [®] |
| Nomégestrol | Lutényl [®] |
| Olanzapine | Zydaphora [®] Zypadhera [®] Zyprexa [®] |
| Omalizumab | Xolair [®] |
| Oxitriptan | Lévotonine [®] |
| Palipéridone | Xeplion [®] |

| | |
|-----------------------------------|--|
| Paroxétine | Deroxat [®] Divarius [®] |
| Pipampérone | Dipipéron [®] |
| Pipotiazine | Piportil [®] |
| Pizotifène | Sanmigran [®] |
| Pramipexole | Sifrol [®] |
| Prégabaline | Lyrica [®] |
| Propériciazine | Neuleptil [®] |
| Promégestone | Surgestone [®] |
| Rabéprazole | Pariet [®] |
| Raltégravir | Isentress [®] |
| Rétigabine | Trobalt [®] |
| Rispéridone | Risperdal [®] Risperdal oro [®] Risperdal consta LP [®] |
| Ritonavir, lopinavir | Kaletra [®] |
| Rupatadine | Wystamm [®] |
| Sertraline | Zoloft [®] |
| Solution pour dialyse péritonéale | Extraneal [®] |
| Sulpiride | Dogmatil [®] Synédil [®] |
| Tacrolimus | Advagraf [®] Modigraf [®] |
| Témozolamide | Temodal [®] |
| Tériparatide | Forsteo [®] |
| Testostérone | Androgel [®] Intrinsa [®] Nebido [®] Pantestone [®] Testopatch [®] |
| Tiapride | Tiapridal [®] |
| Tibolone | Livial [®] |
| Toltérodine | Détrusitol [®] |
| Topiramate | Epitomax [®] |
| Trastuzumab | Herceptin [®] |
| Triamcinolone acétonide | Kenacort retard [®] |
| Trimipramine | Surmontil [®] |
| Triptoréline | Décapeptyl [®] Gonapeptyl [®] Salvacyl LP [®] |
| Valpromide | Dépamide [®] |
| Varénicline | Champix [®] |
| Venlafaxine | Effexor [®] |
| Vinflunine | Javlor [®] |
| Vigabatrin | Sabril [®] |
| Vildagliptine | Galvus [®] |
| Zuclopenthixol | Clopixol [®] |

**ANNEXE 6 : LISTE DES MÉDICAMENTS POUVANT ENGENDRER UNE PRISE DE POIDS
CLASSÉS PAR FAMILLES THÉRAPEUTIQUES**

Référence : Vidal 2010 : le dictionnaire, 88^{ème} édition, Paris : Éd. du Vidal, 2012, 3000 p.

| Dénomination Commune Internationale | Spécialités |
|-------------------------------------|--|
| ANTIPSYCHOTIQUES | |
| ANTIPSYCHOTIQUE CLASSIQUES | |
| Amisulpride | Solian [®] |
| Chlorpromazine | Largactil [®] |
| Cyamémazine | Tercian [®] |
| Dropéridol | Droleptan [®] |
| Flupentixol | Fluanxol [®] |
| Fluphénazine | Modécate [®] |
| Halopéridol | Haldol [®] |
| Lévomépromazine | Nozinan [®] |
| Loxapine | Loxapac [®] |
| Pipampérone | Dipipéron [®] |
| Pipotiazine | Piportil [®] |
| Propériciazine | Neuleptil [®] |
| Sulpiride | Dogmatil [®] Synédil [®] |
| Tiapride | Tiapridal [®] |
| Zuclopentixol | Clopixol [®] |
| ANTIPSYCHOTIQUES ATYPIQUES | |
| Aripiprazole | Abilify [®] |
| Clozapine | Léponex [®] |
| Olanzapine | Zydaphora [®] Zypadhera [®] Zyprexa [®] |
| Palipéridone | Xeplion [®] |
| Risperidone | Risperdal [®] Risperdal oro [®] Risperdal consta LP [®] |

| | |
|-------------------------------------|--|
| ANTIDÉPRESSEURS | |
| ANTIDÉPRESSEURS TRICYCLIQUES | |
| Amitriptyline | Elavil [®] Laroxyl [®] |
| Amoxapine | Défanyl [®] |
| Clomipramine | Anafranil [®] |
| Dosulépine | Prothiaden [®] |
| Doxépine | Quitaxon [®] |
| Imipramine | Tofranil [®] |
| Maprotiline | Ludiomil [®] |
| Trimipramine | Surmontil [®] |

| ANTIDÉPRESSEURS INHIBITEURS SÉLECTIF DE LA RECAPTURE DE SÉROTONINE | |
|---|--|
| Citalopram | Seropram [®] |
| Escitalopram | Seroplex [®] |
| Fluvoxamine | Floxyfral [®] |
| Paroxétine | Deroxat [®] Divarius [®] |
| Sertraline | Zoloft [®] |
| ANTIDÉPRESSEUR AUTRES | |
| Duloxétine | Cymbalta [®] |
| Mirtazapine | Norset [®] |
| Venlafaxine | Effexor [®] |

| THYMORÉGULATEURS | |
|-------------------------|------------------------|
| Divalproate | Dépakote [®] |
| Lithium | Téralithe [®] |
| Modafinil | Modiodal [®] |
| Valpromide | Dépamide [®] |

| ANTIÉPILEPTIQUES | |
|------------------------------------|--|
| ANTIÉPILEPTIQUES CLASSIQUES | |
| Acide valproïque | Dépakine [®] Micropakine [®] |
| Carbamazépine | Tégréto [®] |
| ANTIÉPILEPTIQUES AUTRES | |
| Gabapentine | Neurontin [®] |
| Lévétiracétam | Keppra [®] |
| Prégabaline | Lyrica [®] |
| Rétigabine | Trobalt [®] |
| Topiramate | Epitomax [®] |
| Vigabatrin | Sabril [®] |

| ANTIDIABÉTIQUES ORAUX | |
|--|---------------------|
| INHIBITEURS DE LA DIPEPTIDYLPEPTIDASE | |
| Vildagliptine | Galvus [®] |

| ANIHYPERTENSEURS | |
|------------------------------|--|
| BÊTA-BLOQUANTS | |
| Métoprolol | Logimax [®] Seloken [®] Selozok [®] |
| INHIBITEURS CALCIQUES | |
| Amlodipine | Caduet [®] Coveram [®] Exforge HCT [®] Sevikar [®] Twynsta [®] |
| Isradipine | Icaz [®] |

| ANTIHYPERTENSEURS D'ACTION CENTRALE | |
|-------------------------------------|----------------------|
| Méthyl dopa | Aldomet [®] |
| ANTIHYPERTENSEURS VASODILATATEURS | |
| Minoxidil | Lonoten [®] |

| ANTIHISTAMINIQUES | |
|-------------------|---|
| Bilastine | Inorial [®] |
| Cétirizine | Virlix [®] Zyrtec [®] |
| Cyproheptadine | Periactine [®] |
| Kétotifène | Zaditen [®] |
| Lévocétirizine | Xyzall [®] |
| Mizolastine | Mizollen [®] |
| Rupatadine | Wystamm [®] |

| ANTIMIGRAINEUX | |
|-----------------------|------------------------|
| BÊTA-BLOQUANTS | |
| Métoprolol | Seloken [®] |
| ANTIMIGRAINEUX AUTRES | |
| Flunarizine | Sibelium [®] |
| Pizotifène | Sanmigran [®] |

| ANTALGIQUES | |
|-------------------------------------|----------------------|
| ANALGÉSIFIQUES OPIOÏDES | |
| Fentanyl | Pecfent [®] |
| ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS | |
| Acéclofénac | Cartrex [®] |
| Etoricoxib | Arcoxia [®] |

| ANTIVIRAUX | |
|---------------------|------------------------|
| Atazanavir | Reyataz [®] |
| Darunavir | Prezista [®] |
| Imatinib | Glivec [®] |
| Raltégravir | Isentress [®] |
| Ritonavir/lopinavir | Kaletra [®] |

| ANTICANCÉREUX | |
|---------------|------------------------|
| Arsenic | Trisenox [®] |
| Anagrélide | Xagrid [®] |
| Bexarotène | Targretin [®] |

| | |
|------------------|------------------------|
| Bicalutamide | Casodex [®] |
| Bortézomib | Velcade [®] |
| Busulfan | Busilvex [®] |
| Cyclophosphamide | Endoxan [®] |
| Dasatinib | Sprycel [®] |
| Docétaxel | Taxotère [®] |
| Hydroxycarbamide | Siklos [®] |
| Létrozole | Femara [®] |
| Mégestrol | Megace [®] |
| Nilotinib | Tasigna [®] |
| Témozolamide | Temodal [®] |
| Trastuzumab | Herceptin [®] |
| Vinflunine | Javlor [®] |

IMMUNOSUPPRESSEURS

| | |
|-------------------|---|
| Abatacept | Orencia [®] |
| Basiliximab | Simulect [®] |
| Bélatcept | Nulojix [®] |
| Certalizumab | Cimzia [®] |
| Évérolimus | Afinitor [®] |
| Glatiramère | Copaxone [®] |
| Interféron béta1a | Avonex [®] |
| Omalizumab | Xolair [®] |
| Tacrolimus | Advagraf [®] Modigraf [®] |
| Tocilizumab | Roactemra [®] |

CORTICOÏDES

| | |
|---------------|------------------------------|
| Béclométasone | Innovair [®] |
| Triamcinolone | Kenacort retard [®] |

ŒSTROPROGESTATIFS

| | |
|---------------------------|--|
| Chlormadione | Lutéran [®] |
| Désogestrel | Cerazette [®] |
| Estradiol | Délidose [®] Dermestril [®] Estrapatch [®] Estrofem [®] Femsept [®] Oesclim [®] Oestrodose [®] Oestrogel [®] Oromone [®] Provames [®] Thaï sept [®] Vivelledot [®] |
| Estradiol, Diénogest | Qlaira [®] |
| Estradiol, Drospirénone | Angeliq [®] |
| Estradiol, Dydrogéstérone | Climaston [®] |
| Estradiol, Lévonorgestrel | Femsept combi [®] Femseptevo [®] |

| | |
|-----------------------------------|---|
| Estradiol, Médroxyprogestérone | Divina [®] Duova [®] |
| Estradiol, Nomégestrol | Naemis [®] Zoely [®] |
| Estradiol, Noréthistérone | Activelle [®] Kliogest [®] Novofemme [®] Trisequens [®] |
| Éthinylestradiol, Désogestrel | Désobel [®] Mercilon [®] Varnoline [®] |
| Éthinylestradiol, Drospirénone | Jasmine [®] Jasminelle [®] Yaz [®] |
| Éthinylestradiol, Etonogestrel | Nuvaring [®] |
| Éthinylestradiol, Gestodène | Carlin Gé [®] Felixita [®] Mélodia [®] Minesse [®] |
| Éthinylestradiol, Lévonorgestrel | Adépal [®] Daily Gé [®] Leeloo Gé [®] Ludéal Gé [®] |
| Éthinylestradiol, Norgestimate | Cilest [®] Triafemi [®] Tricilest [®] |
| Éthinylestradiol, Norelgestromine | Evra [®] |
| Éthinylestradiol, Noréthistérone | Triella [®] |
| Etonogestrel | Nexplanon [®] |
| Lévonorgestrel | Mirena [®] |
| Médrogestone | Colprone [®] |
| Médroxyprogestérone | Depo-prodasone [®] Depo-provera [®] Farlutal [®] |
| Nomégestrol | Lutényl [®] |
| Promégestone | Surgestone [®] |
| Tibolone | Livial [®] |

AUTRES HORMONES

| | |
|-------------------------------|---|
| Androstanolone | Andractim [®] |
| Bicalutamide | Casodex [®] Ormandyl Gé [®] |
| Buséréline | Bigonist [®] |
| Cyprotérone | Androcur [®] |
| Danazol | Danatrol [®] |
| Dégarélix | Firmagon [®] |
| Desmopressine | Minirin [®] Minirinmelt [®] |
| Diéthylstilbestrol | Distilbène [®] |
| Éthinylestradiol, Cyprotérone | Holgyème [®] , Lumalia [®] |
| Follitropine alfa | Gonal-f [®] |
| Gonadotrophine | Gonadotrophine chorionique endo [®] |
| Leuproréline | Eligard [®] Enantone [®] |
| Ménotropine | Menopur [®] |
| Tériparatide | Forsteo [®] |
| Testostérone | Androgei [®] Intrinsic [®] Nebido [®] Pantestone [®] Testopatch [®] |
| Triptoréline | Décapeptyl [®] Gonapeptyl [®] Salvacyl LP [®] |

AUTRES CLASSES THÉRAPEUTIQUES

| | |
|-----------------------------------|-------------------------|
| Acide zolédronique | Zometa [®] |
| Aldesleukine | Proleukin [®] |
| Amiodarone | Cordarone [®] |
| Aprépitant | Emend [®] |
| Carvédilol | Kredex [®] |
| Diazoxide | Proglidem [®] |
| Doxazosine | Zoxan LP [®] |
| Eltrombopag olamine | Revolade [®] |
| Fébuxostat | Adenuric [®] |
| Icatibant | Firazyr [®] |
| Mécasermine | Increlex [®] |
| Mélatonine | Circadin [®] |
| Oxitriptan | Lévotonine [®] |
| Pramipexole | Sifrol [®] |
| Rabéprazole | Pariet [®] |
| Solution pour dialyse péritonéale | Extraneal [®] |
| Toltérodine | Détrusitol [®] |
| Varénicline | Champix [®] |

ANNEXE 7 : ÉQUIVALENCES PRATIQUES

Naladon S., Moreau V., Nohant A., Lareynie M.-A., Alimentation du diabétique non insulino-dépendant, [en ligne] Centre Hospitalier Universitaire de Limoges, disponible sur http://www.fr.docvadis.be/andre-weverbergh/document/andre-weverbergh/l_alimentation_du_patient_diab_tique/fr/metadata/files/0/file/Alimentation%20du%20patient%20diab%C3%A9tique.pdf, consulté le 20/02/2012

| | |
|-----------------------------------|---|
| 1 cuillère à soupe d'huile | = 1 càs de beurre ou de margarine = 2 càs de beurre ou de margarine allégée = 2 càs de crème fraîche = 1 càs de mayonnaise = 1 côtelette de porc grillée = 6 à 8 fines tranches de saucisson = 30 g de fromage = 20 g de cacahuètes = 1 croissant |
|-----------------------------------|---|

| | |
|------------------------------------|---|
| 2 cuillères à soupe d'huile | = 1/2 avocat = 40 g de rillettes = 200 g de pizza = 1 croque-monsieur = 1 entrecôte de 200 g = 40 g de foie gras |
|------------------------------------|---|

| | |
|------------------------------------|--|
| 3 cuillères à soupe d'huile | = 120 g de quiche = 1 friand à la viande = 1 part de boudin ou d'andouillette = 100 g de chocolat = 1 millefeuille |
|------------------------------------|--|

| | |
|---|--|
| 20 g de glucides = 40 g de pain = 100 g de féculents cuits | = 3 biscottes = 2 tranches de pain de mie = 30 g de céréales type cornflakes = 2 càs de purée ou 2 pommes de terre moyennes = 4 càs de pâtes ou riz = 4 càs de lentilles ou haricots secs = 5 càs de petit-pois = 100 g de maïs = 6 châtaignes |
|---|--|

| | |
|----------------|---|
| 1 fruit | = 1 pomme, poire, pêche, banane, orange = 1/2 pamplemousse, 1/2 melon, 1/4 d'ananas = 15 cerises, 20 grains de raisin = 2 kiwis, clémentines abricots, prunes = 1 bol de fraises, mûres, framboises |
|----------------|---|

ANNEXE 8 : COMPOSER DES REPAS ÉQUILIBRÉS

Naladon S., Moreau V., Nouhant A., Lareynie M.-A., Alimentation du diabétique non insulino-dépendant, [en ligne] Centre Hospitalier Universitaire de Limoges, disponible sur http://www.fr.docvadis.be/andre-weverbergh/document/andre-weverbergh/l_alimentation_du_patient_diab_tique/fr/metadata/files/0/file/Alimentation%20du%20patient%20diab%C3%A9tique.pdf, consulté le 20/02/2012

PETIT DÉJEUNER

- ↳ **1 boisson** chaude non sucrée Ex : thé ou café ou tisane.
- ↳ **1 produit céréalier** Ex : 50 g de céréales ou muesli ou 50 g de pain ou 1 brioche ou 4 biscottes.
- ↳ **1 condiment** Ex : 10 g de beurre ou 1 càc de confiture ou 1 càc de miel.
- ↳ **1 produit laitier** Ex : 1 verre de lait demi-écrémé ou 1 yaourt ou 1 fromage blanc à 0 % de MG.
- ↳ **1 fruit** Ex : 1 pomme ou 2 kiwis ou 1 verre de jus d'orange frais ou 1 compote.

DÉJEUNER

- ↳ **100 à 150 g de protéines** Ex : 1 steak ou 2 œufs ou 2 tranches de jambon ou 1 blanc de poulet.
- ↳ **Des légumes en accompagnement crus ou cuits** Ex : haricots verts, carottes, endives, choux.
- ↳ **1 féculent** Ex : 1 ou 2 morceaux de pain ou 1 pomme de terre ou 100 gr de légumes secs.
- ↳ **1 produit laitier** Ex : 1 yaourt ou 1 portions de fromage (10 g) ou 1 fromage blanc à 0 % de MG.
- ↳ **1 fruit** Ex : 1 banane ou 1 poire ou 2 clémentines ou 2 tranches d'ananas.

DÎNER

- ↳ **Des légumes à volonté** Ex : 1 soupe de légumes ou 1 salade de crudités ou 1/2 melon.
- ↳ **Des féculents** Ex : 50 g de riz ou 50 g de pâtes ou 2 tranches de pain complet.
- ↳ **1 produit laitier** Ex : 1 yaourt ou 2 petits suisses.
- ↳ **1 fruit** Ex : 1/2 pamplemousse ou 1 bol de fraises ou 1 pêche.

COLLATIONS

Elles doivent permettre de répartir la ration calorique non prise aux autres repas.

- ↳ **1 fruit** Ex : 1 pomme ou 1 orange ou 20 grains de raisin.
- ↳ **1 produit céréalier** Ex : 2 biscuits secs ou 2 galettes de riz ou 1 tranche de pain.
- ↳ **1 produit sucré** Ex : 2 morceaux de chocolat ou 1 càc de miel ou 1 càc de confiture.
- ↳ **1 produit laitier** : 1 yaourt ou 2 petits suisses ou 1 fromage blanc à 0% de MG.

CONSEILS

- ↳ **Assaisonnements** : préférer les huiles riches en oméga 3. Ex : huile de noix ou huile de colza.
- ↳ Remplacer la viande par du poisson au moins deux fois par semaine.
- ↳ Éviter les plats cuisinés tout prêts.
- ↳ Boire au moins 1,5 L d'eau quotidiennement.

ANNEXE 9 : TENEUR EN SEL DE QUELQUES ALIMENTS

Réseau des Insuffisants Cardiaques 38, La diététique, [en ligne] disponible sur
http://www.resic38.org/public/public_manuscrite.aspx?PAGE_CODE=PUBLIC_INSUFFISANCE_DIETETIQUE,
consulté le 20/02/2013

| | |
|------------------------|-----------------------------------|
| 1 gramme de sel | = 60 g de pain ou 1/4 de baguette |
| | = 40 g de fromage |
| | = 125 ml de potage en brique |
| | = 150 g de légumes en conserve |
| | = 80 g de thon en boîte |
| | = 2 filets de maquereau |
| | = 3 sardines |
| | = 3 olives |
| | = 1 croissant |
| | = 2 rondelles de saucisson |
| | = 1 tranche de jambon |
| | = 1 saucisse |

EXEMPLES D'ALIMENTS RICHES EN SEL

Charcuterie : viande fumée, jambon, boudin, saucisse, pâté.

Fromages : camembert, comté, bleus, chèvre, brebis.

Conserves : légumes, viande, poisson, légumes secs.

Plats cuisinés du commerce : surgelés, conserves, traiteur, soupes, quiches, pizzas.

Produits de la mer : coquillages, crustacés, poissons préparés, morue, surimi.

Condiments : moutarde, mayonnaise, ketchup, beurre demi-sel, olives, anchois, cornichons, bouillon kub, câpres, sauces du commerce.

Produits de la boulangerie : pain, biscottes, viennoiseries, pâtisserie du commerce.

Boissons : eaux gazeuse Vichy, St Yorre, Quézac, Vals, Badoit, jus de légumes du commerce.

Amuse-gueule : cacahuètes, chips, biscuits apéritifs.

EXEMPLES D'ALIMENTS PAUVRES EN SEL

Légumes frais et surgelés.

Viandes, poissons, œufs frais ou surgelés.

Matières grasses : huile, margarine, beurre doux, crème fraîche.

Fruits : frais, au sirop, compote, fruits secs.

Laitages : lait, yaourt, crèmes dessert, glace.

Céréales et féculents : pâtes, riz, pommes de terre, légumes secs, pain et biscottes sans sel.

Oléagineux : cacahuètes, noix, noisettes, amandes natures.

Aromates : épices, fines herbes, vinaigre.

Sucre et produits sucrés : chocolat, pâtisseries maison, boudoirs, pâtes de fruit, confitures, miel.

Boissons : eaux plates, Perrier, Salvetat, San pellegrino, thé, café, infusion.

Plats préparés sans ajout de sel : plats cuisinés maison, soupes maison.

ANNEXE 10 : FICHE DE DÉCLARATION À LA PHARMACOVIGILANCE

Agence Nationale de Sécurité du Médicament, Formulaire cerfa n°10011*03 [en ligne] disponible sur https://www.formulaires.modernisation.gouv.fr/gf/cerfa_10011.do, consulté le 10/01/2012



Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE



N° 10011*03

DÉCLARATION D'EFFET INDÉSIRABLE SUSCEPTIBLE D'ÊTRE DÛ À UN MÉDICAMENT OU PRODUIT MENTIONNÉ À L'ART. R.5121-150

Art. L 5121-20 et R 5121-150 à R 5121-196 du Code de la Santé publique

Les informations recueillies seront, dans le respect du secret médical, informatisées et communiquées au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) et à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Conformément aux articles 34 et 38 à 43 de la loi n° 78-17 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, le CRPV et l'ANSM veilleront à préserver la confidentialité des données mentionnées sur cette déclaration. Par ailleurs, le patient dispose d'un droit d'accès auprès du CRPV, lui permettant d'avoir connaissance de la totalité des informations saisies le concernant et de corriger d'éventuelles données inexacts, incomplètes ou équivoques.

DÉCLARATION À ADRESSER AU
CRPV

| | | | |
|---|--|--|---|
| <p>Patient traité</p> <p>Nom (3 premières lettres) <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p>Prénom (première lettre) <input type="text"/></p> <p>Sexe <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M</p> <p>Département de résidence <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p>Antécédents / Facteurs favorisants :</p> | <p>Date de naissance <input type="text"/></p> <p>ou</p> <p>Âge <input type="text"/></p> <p>Poids <input type="text"/></p> <p>Taille <input type="text"/></p> | <p><i>S'il s'agit d'un nouveau-né, les produits ont été pris :</i></p> <p><input type="checkbox"/> par le nouveau-né</p> <p><input type="checkbox"/> lors de l'allaitement</p> <p><input type="checkbox"/> par la mère durant sa grossesse.</p> <p><input type="checkbox"/> Trimestre de grossesse : inscrite 1, 2, ou 3</p> | <p>Cachet du Praticien déclarant</p> <p style="text-align: center;">ou</p> <p>du Médecin désigné par le patient</p> |
|---|--|--|---|

| Produits | Nom | Voie | Posologie | Début | Fin | Indication |
|----------|-----|------|-----------|-------|-----|------------|
| 1 | | | | | | |
| 2 | | | | | | |
| 3 | | | | | | |
| 4 | | | | | | |
| 5 | | | | | | |
| 6 | | | | | | |

| | |
|---|--|
| <p>Un ou des produits ont-ils été arrêtés ?</p> <p>Sans information <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> N° N° N° N° N° N°</p> | <p>Un ou des produits ont-ils été réintroduits ?</p> <p>Sans information <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> N° N° N° N° N° N°</p> |
| <p>Départion de la réaction après arrêt d'un ou des produits ?</p> <p>Sans information <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> N° N° N° N° N° N°</p> | <p>Réapparition de la réaction après réintroduction ?</p> <p>Sans information <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> N° N° N° N° N° N°</p> |

| | |
|--|---|
| <p>En cas d'administration de : médicament dérivé du sang ▶ indiquer son N°</p> | |
| <p>Nom du prescripteur</p> | <p>Numéro de lot du produit</p> |
| <p>Service hospitalier dans lequel le produit a été administré</p> | <p>Pharmacie qui a délivré le produit</p> |

En cas d'administration de : produits sanguins labiles ▶ préciser leur Dénomination, ainsi que leur Numéro de lot

| | | |
|---|--|---|
| <p>Effet</p> <p>Département de survenue <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p>Date de survenue <input type="text"/></p> <p>Durée de l'effet <input type="text"/></p> <p>Nature et description de l'effet : utiliser le cadre CI-APRES</p> | <p>Gravité</p> <p><input type="checkbox"/> Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation</p> <p><input type="checkbox"/> Incapacité ou invalidité permanente</p> <p><input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital</p> <p><input type="checkbox"/> Décès</p> | <p>Evolution</p> <p><input type="checkbox"/> Guérison sans séquelle</p> <p><input type="checkbox"/> Décès dû à l'effet</p> <p><input type="checkbox"/> Décès sans rapport avec l'effet</p> <p><input type="checkbox"/> Sujet non encore rétabli</p> <p><input type="checkbox"/> Guérison avec séquelle</p> <p><input type="checkbox"/> Décès auquel l'effet a pu contribuer</p> <p><input type="checkbox"/> Inconnue</p> |
|---|--|---|

Description de l'effet indésirable :

Les obligations de signalement.

Article R.5121.170
du Code de la Santé publique :

Tout médecin, chirurgien-dentiste ou sage-femme ayant constaté un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament ou produit mentionné à l'article R.5121-150, qu'il l'ait ou non prescrit, doit en faire la déclaration immédiate au centre régional de pharmacovigilance.

De même, tout pharmacien ayant eu connaissance d'un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament ou produit mentionné à l'article R.5121-150 qu'il a délivré doit également le déclarer aussitôt au centre régional de pharmacovigilance.

Tout membre d'une profession de santé ayant fait la même constatation peut également en informer le centre régional de pharmacovigilance.

Les médicaments dérivés du sang.

Article R.5121-196
du Code de la Santé publique :

Tous les professionnels de santé ayant constaté un effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament dérivé du sang doivent en faire la déclaration immédiate dans les conditions prévues à l'article R.5121-170 :

-au centre régional de pharmacovigilance lorsque le médicament a été dispensé dans un établissement de santé au sein duquel est implanté un centre régional de pharmacovigilance ;

-au correspondant local du centre régional de pharmacovigilance lorsque le médicament a été dispensé dans un autre établissement de santé ;

-au centre régional de pharmacovigilance dans les autres cas.

Le rôle des professionnels de santé en matière de pharmacovigilance

1. Notifier au centre de pharmacovigilance du lieu d'exercice du praticien déclarant, le plus rapidement possible :

-toute présomption d'effets indésirables graves ou inattendus, en rapport avec l'utilisation d'un ou plusieurs médicaments,

-toute observation d'effet indésirable lié à un mésusage,

-tout autre effet qu'il juge pertinent de déclarer.

2. Répondre aux demandes du destinataire de la notification en confirmant et complétant celle-ci par écrit, notamment si elle a été transmise oralement ou par téléphone, afin de documenter l'observation initiale.

3. Informer les patients en application de la loi du 6 janvier 1978 des déclarations les concernant adressées au centre de pharmacovigilance et à l'Agence du Médicament, et des modalités d'exercice de leur droit d'accès.

4. Conserver les documents concernant l'effet indésirable présumé afin de permettre, en cas de nécessité, de compléter les informations précédemment transmises.

5. Coopérer avec les structures de pharmacovigilance, notamment dans le cadre d'enquêtes particulières.

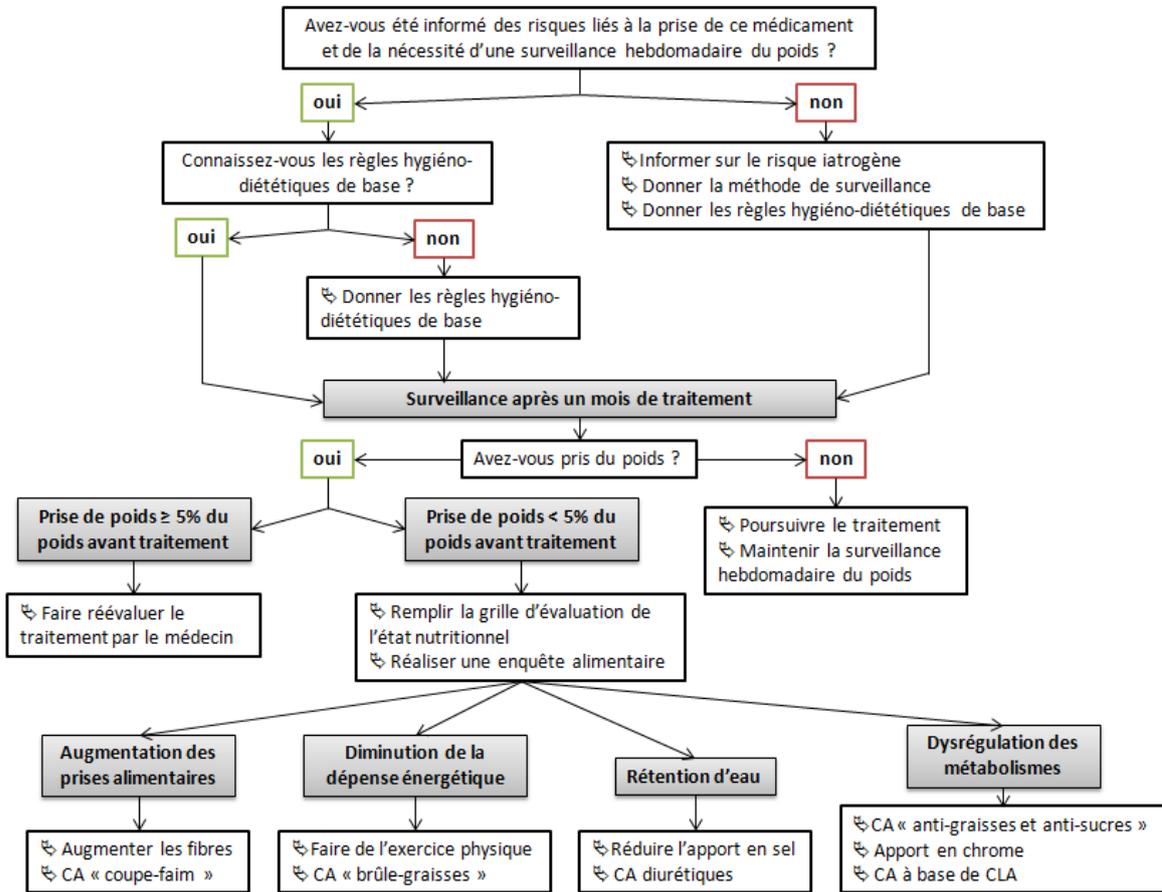
6. Se tenir informé et tenir compte dans sa pratique professionnelle des données de tolérance des médicaments qu'il prescrit, dispense ou administre.

ANNEXE 11 : TABLEAU DE SURVEILLANCE DU POIDS

| | J0 | Sem. 1 | Sem. 2 | Sem.3 | Sem.4 | Sem.5 | Sem.6 | Sem.7 | Sem.8 |
|---------------------|----|--------|--------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Date et heure | | | | | | | | | |
| Poids (kg) | | | | | | | | | |
| Tour de taille (cm) | | | | | | | | | |
| Ressenti du patient | | | | | | | | | |

À chaque zone grise, vous pouvez vous rendre chez votre pharmacien qui évaluera votre statut pondéral et vous aidera au contrôle de votre poids.

ANNEXE 12 : ARBRE DE DÉCISIONS À L'OFFICINE FACE À UN MÉDICAMENT SUSCEPTIBLE D'ENGENDRER UNE PRISE DE POIDS CHEZ UN PATIENT D'IMC NORMAL





Serment des Apothicaïres

Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobres et méprisé de mes confrères si j'y manque.

