



**HAL**  
open science

# Effets indésirables des produits à visée amaigrissante

Émilie Bois

► **To cite this version:**

Émilie Bois. Effets indésirables des produits à visée amaigrissante. Sciences pharmaceutiques. 2010. dumas-01021622

**HAL Id: dumas-01021622**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01021622>**

Submitted on 9 Jul 2014

**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.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

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



Ex. 2

UNIVERSITE JOSEPH FOURRIER  
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année 2010

N° 7033

Effets indésirables des produits à visée  
amaigrissante

Thèse présentée pour l'obtention du titre de docteur en pharmacie

Diplôme d'état

BOIS Emilie  
Née le 28 septembre 1985

Thèse soutenue publiquement à la faculté de pharmacie de Grenoble  
Le 06 septembre 2010

Devant le Jury composé de:

PRÉSIDENT DU JURY:

Mr C. Ribuoat: Professeur à l'UFR

MEMBRES:

Mme C. Villier: Docteur en pharmacie

Mr J-M Dufour: Docteur en pharmacie



# Remerciements

*A ma directrice de thèse,*

Je souhaite tout d'abord remercier Mme Céline Villier, pour avoir accepté de diriger ce sujet. Son accompagnement tout au long de ce travail, ainsi que ses conseils et sa gentillesse m'ont été précieux, et en cela, je lui en suis reconnaissante.

*A mes juges,*

Mes sincères remerciements vont au professeur Mr Ribuot pour m'avoir fait l'honneur de présider le jury de thèse.

Toute ma gratitude à mon maître de stage, Mr Dufour, pour m'avoir accueilli chaleureusement dans son officine, ainsi que son équipe. Un grand merci pour son aide et sa présence dans le jury de thèse.

*A mes parents, ma famille,*

Je les remercie tous de m'avoir fait confiance tout au long de mes études et d'être présents à tout moment.

Un grand merci à Damien pour sa présence, sa patience et ses encouragements.

*A mes amis,*

Pour leur présence durant toutes ces années.

A mes amis de Chambéry qui m'ont supportée pendant près de 10 ans.

Aux étudiants de ma promotion pour les bons moments passés en cours comme dans les soirées.

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE  
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté : Mme le Professeur Renée GRILLOT  
Vice -Doyen : Mme Edwige NICOLLE

**Année 2008-2009**  
**Mise à jour : le 6 octobre 2008**

**PROFESSEURS A L'UFR DE PHARMACIE**

<b>BAKRI</b>	Aziz	Pharmacie Galénique et Industrielle, Formulation et Procédés Pharmaceutiques (LR)
<b>BOUMENDJEL</b>	Ahcène	Chimie Organique (D.P.M.)
<b>BURMEISTER</b>	Wilhelm	Physique (U.V.H.C.I)
<b>CALOP</b>	Jean	Pharmacie Clinique (CHU)
<b>DANEL</b>	Vincent	Toxicologie (CHU SAMU-SMUR)
<b>DECOUT</b>	Jean-Luc	Chimie Inorganique (D.P.M.)
<b>DROUET</b>	Emmanuel	Immunologie / Microbiologie (U.V.H.C.I)
<b>FAURE</b>	Patrice	Biochimie (DBI / CHU)
<b>FAVIER</b>	Alain	Professeur Emérite
<b>GODIN-RIBUOT</b>	Diane	Physiologie – Pharmacologie (HP2)
<b>GRILLOT</b>	Renée	Parasitologie - Mycologie Médicale (Directeur UFR et CHU)
<b>MARIOTTE</b>	Anne-Marie	Pharmacognosie (D.P.M.)
<b>PEYRIN</b>	Eric	Chimie Analytique (D.P.M.)
<b>SEVE</b>	Michel	Biotechnologie (CHU / CRI IAB)
<b>RIBUOT</b>	Christophe	Physiologie - Pharmacologie (HP2)
<b>ROUSSEL</b>	Anne-Marie	Biochimie Nutrition (L.B.F.A)
<b>WOUESSIDJEWE</b>	Denis	Pharmacotechnie (D.P.M.)

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE  
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté : Mme le Professeur Renée GRILLOT  
Vice -Doyen : Mme Edwige NICOLLE

Année 2008-2009

**MAITRES DE CONFERENCES DE PHARMACIE**

<b>ALDEBERT</b>	Delphine	Parasitologie - Mycologie (L.A.P.M)
<b>ALLENET</b>	Benoît	Pharmacie Clinique (ThEMAS TIMC-IMAG / CHU)
<b>BATANDIER</b>	Cécile	Nutrition et Physiologie (L.B.F.A / CHU)
<b>BRETON</b>	Jean	Biologie Moléculaire / Biochimie (L.C.I.B)
<b>BRIANCON-MARJOLLET</b>	Anne	Physiologie Pharmacologie (HP2)
<b>BUDAYOVA SPANO</b>	Monika	Biophysique (U.V.H.C.I)
<b>CAVAILLES</b>	Pierre	Biologie Cellulaire et génétique (L.A.P.M)
<b>CHOISNARD</b>	Luc	Pharmacotechnie (D.P.M)
<b>DELETRAZ-DELPORTE</b>	Martine	Droit Pharmaceutique Economie Santé
<b>DEMEILLIERS</b>	Christine	Biochimie (N.V.M.C)
<b>DURMORT-MEUNIER</b>	Claire	Biotechnologies (I.B.S.)
<b>ESNAULT</b>	Danielle	Chimie Analytique (D.P.M.)
<b>GEZE</b>	Annabelle	Pharmacotechnie (D.P.M.)
<b>GERMI</b>	Raphaële	Microbiologie (I.V.H.C.I. / CHU)
<b>GILLY</b>	Catherine	Chimie Thérapeutique (D.P.M.)
<b>GROSSET</b>	Catherine	Chimie Analytique (D.P.M.)
<b>HININGER-FAVIER</b>	Isabelle	Biochimie (L.B.F.A)
<b>JOYEUX-FAURE</b>	Marie	Physiologie -Pharmacologie (HP2)
<b>KRIVOBOK</b>	Serge	Biologie Végétale et Botanique (L.C.B.M)
<b>MOUHAMADOU</b>	Bello	Cryptogamie, Mycologie Générale (L.E.C.A)
<b>MORAND</b>	Jean-Marc	Chimie Thérapeutique (D.P.M.)
<b>MELO DE LIMA</b>	Christelle	Probabilités Biostatistiques (L.E.C.A)
<b>NICOLLE</b>	Edwige	Chimie Organique (D.P.M.)
<b>PINEL</b>	Claudine	Parasitologie - Mycologie Médicale (CIB / CHU)
<b>RACHIDI</b>	Walid	Biochimie (L.C.I.B)
<b>RAVEL</b>	Anne	Chimie Analytique (D.P.M.)
<b>RAVELET</b>	Corinne	Chimie Analytique (D.P.M.)
<b>RICHARD</b>	Jean Michel	Service Accueil Handicap (Direction)
<b>SOUARD</b>	Florence	Pharmacognosie (D.P.M)
<b>TARBOURIECH</b>	Nicolas	Biophysique (U.V.H.C.I.)
<b>VANHAVERBEKE</b>	Cécile	Chimie organique (D.P.M.)
<b>VILLET</b>	Annick	Chimie Analytique (D.P.M.)

## ENSEIGNANTS ANGLAIS

COLLE Pierre Emmanuel	Maître de Conférence
FITE Andrée	Professeur Certifié
GOUBIER Laurence	Professeur Certifié

## ATER

1 ATER	RECHOUM Yassine	Immunologie / DMBMT
1 ATER	GLADE Nicolas	Biophysique
½ ATER	RUTA Joséphine	Chimie Analytique
1 ATER	NZENGUE Yves	Biologie cellulaire / DMBMT
1 ATER	ELAZZOUI Samira	Pharmacie Galénique
1 ATER	VERON Jean Baptiste	Chimie Organique
1 ATER	HADJ SALEM Jamila	Pharmacognosie
½ ATER	REINICKE Anne Teresa	Pharmacologie
1 ATER	CHENAU Jérôme	DMBMT
1 ATER	NASER EDDINE Abeer	Anglais

**ATER** : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches

**CHU** : Centre Hospitalier Universitaire

**CIB** : Centre d'Innovation en Biologie

**DPM** : Département de Pharmacochimie Moléculaire

**DMBMT** : Département Mécanismes Biologiques des Maladies et des Traitements

**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 de Bioénergétique Fondamentale et Appliquée

**LCBM** : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux

**LCIB** : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie

**LECA** : Laboratoire d'Ecologie Alpine

**TIMC-IMAG** : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de Cognition

**UVHCI** : Unit of Virus Host Cell Interactions

## **PROFESSEURS ASSOCIES (PAST)**

<b>CHAMPON</b>	Bernard	Pharmacie officine
<b>RIEU</b>	Isabelle	Qualitologie (CHU)
<b>TROUILLER</b>	Patrice	Santé Publique (CHU)

## **PROFESSEUR AGREGE (PRAG)**

<b>GAUCHARD</b>	Pierre Alexis	Chimie Inorganique (D.P.M.)
-----------------	---------------	-----------------------------

**CHU** : Centre Hospitalier Universitaire

**DPM** : Département de Pharmacochimie Moléculaire

**HP2** : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire

**LBFA** : Laboratoire de Bioénergétique Fondamentale et Appliquée

**LCIB** : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie

**LR** : Laboratoire des Radio pharmaceutiques

**PAST** : Professeur Associé à Temps Partiel

**PRAG** : Professeur Agrégé

**UVHCI** : Unit of Virus Host Cell Interactions

# Sommaire

1. Introduction.....	9
1.1 Épidémiologie du surpoids et de l'obésité.....	9
1.2 Pathologies associées à l'obésité.....	9
1.3 Mode d'obtention des produits.....	10
1.4 Contexte réglementaire.....	11
1.4.1 Monopole pharmaceutique.....	11
1.4.2 Plantes inscrites à la pharmacopée.....	12
1.4.3 Loi Talon.....	12
2. Définitions.....	15
2.1 Effet indésirable.....	15
2.2 Pharmacovigilance.....	15
2.3 Surpoids.....	15
2.4 Obésité.....	16
2.5 Anorexigènes.....	16
3. Les médicaments ayant une AMM.....	17
3.1 Orlistat: produit actuel largement utilisé.....	17
3.2 Autres médicaments ayant une AMM.....	21
3.3 Les médicaments dérivés de leur utilisation principale.....	22
3.3.1 Les laxatifs stimulants.....	22
3.3.2 Le Bupropion.....	23
3.3.3 Les hormones thyroïdiennes.....	25



4. Les produits naturels.....	27
4.1 Le chitosan.....	27
4.2 Les plantes avec ou sans AMM.....	29
4.2.1 Ephedra (Ephedra sinica).....	29
4.2.2 Garcinia cambogia.....	30
4.2.3 Guarana (Paulinia cupana).....	31
4.2.4 Maté (Ilex paraguariensis).....	32
4.2.5 Thé vert (Camellia sinensis).....	33
4.2.6 Ginseng (Panax Ginseng).....	35
4.2.7 Psyllium.....	36
4.2.8 Fucus.....	36
4.2.9 Les plantes diurétiques.....	37
5. Le régime hyperprotéiné.....	38
6. Fiches conseils.....	41
- Conseils diététiques chez la personne obèse ou en surpoids.....	42
- Médicaments amaigrissants.....	45
- Plantes et minceur.....	46
- Le régime hyperprotéiné.....	48
- Fiche d'aide au pharmacien qui serait confronté à un patient obèse ou en surpoids ayant des symptômes.....	49
7. Conclusion.....	50
8. Bibliographie.....	52
9. Annexes.....	59

# Abréviations

Afssaps: agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

Afssa: agence française de sécurité sanitaire des aliments

AMM: autorisation de mise sur le marché

AVK: anticoagulant vitamine K

Al: aluminium

EGCG: épigallocatechine gallate

Fe: fer

IMC: indice de masse corporelle

IMAO: inhibiteur de la mono-amine oxydase

INR: international Normalized Ratio

IR: insuffisance rénale

K: potassium

Mn: manganèse

OMS: Organisation Mondiale de la Santé

P-gp: glycoprotéine P

Zn: zinc

# 1. Introduction

Pendant mon stage en réanimation médicale à l'hôpital de Grenoble, en 2009, j'ai assisté à un cas de fibrillation ventriculaire avec coma, puis décès d'une jeune femme sous traitement amaigrissant à base de plantes (annexe 1). Cela m'a amenée à me pencher sur la problématique de la tolérance à certains produits à visée amaigrissante.

## 1.1 Épidémiologie du surpoids et de l'obésité

Le surpoids et l'obésité sont devenus un problème de santé publique. Depuis 1997, le laboratoire Roche étudie l'évolution de l'obésité et du surpoids ; il s'agit des études Obepi réalisées en France, tous les 3 ans <sup>(62)</sup>. En 2009, on a recensé 6.4 millions d'obèses dans notre pays, et 14 millions de personnes en surpoids; soit 14.5% d'obèses et 31.9% de personnes en surpoids chez les plus de 18 ans.

## 1.2 Pathologies associées à l'obésité

Cette pathologie aboutit souvent à de nombreuses complications irréversibles.

On retrouve principalement <sup>(57),(60)</sup>

- Les complications cardiovasculaires telles que l'hypertension artérielle, les accidents vasculaires cérébraux, les dyslipidémies...
- Le diabète non insulino-dépendant
- Les complications respiratoires, l'apnée du sommeil, du fait d'une masse graisseuse importante au niveau de la gorge, favorisant le blocage de la trachée en position allongée.



- Les complications psychologiques comme la dépression, l'anxiété, une diminution de l'estime de soi, un risque de dé-sociabilisation.
- Les complications rhumatologiques: un excès d'adipocytes pouvant entraîner l'apparition d'arthrose due à une concentration élevée en hormone de croissance.
- Les pathologies cancéreuses comme le cancer de sein (par augmentation du taux d'oestrogènes dans l'organisme, modifiant les cellules qui peuvent devenir cancéreuses) ou le cancer du colon <sup>(60)</sup>.

La prise en charge d'un patient obèse ou en surpoids est hygiénodététique puis médicamenteuse ou chirurgicale. Une perte de 5 à 10% du poids initial est généralement recommandée pour diminuer les risques de complications.

### 1.3 Mode d'obtention des produits

Les produits à visée amaigrissante sont essentiellement achetés en pharmacie, en libre accès, mais certains (dont le Xenical) doivent être prescrits par un médecin à cause de leurs effets indésirables. Un suivi clinique et biologique sont nécessaires pendant la durée du traitement. Cependant, un bon nombre de personnes recherchent les compléments alimentaires sur Internet, attirés par le faible prix et par une publicité peu scrupuleuse, promettant une perte de poids importante en peu de temps.

Les compléments alimentaires proposés sur le marché sont, en général, à base de plante car la demande des consommateurs en « produits naturels » est croissante.

Suite à la prolifération incontrôlée des produits amaigrissants en vente à l'officine ou sur Internet, il est nécessaire de prendre conscience du risque pesant sur la santé des consommateurs non avertis. Malgré les lois qui régissent la distribution de produits dits « à risques », les nouvelles sources d'approvisionnement ont contourné cette législation.

## 1.4 Contexte réglementaire

### 1.4.1 Monopole pharmaceutique :

D'après le Code de Santé Publique<sup>(58)</sup>:

Article L4211-1:

Sont réservées aux pharmaciens, sauf les dérogations prévues aux articles du présent code:

- 1° La préparation des médicaments destinés à l'usage de la médecine humaine;
- 2° La préparation des objets de pansements et de tous articles présentés comme conformes à la pharmacopée, la préparation des produits destinés à l'entretien ou l'application des lentilles oculaires de contact ;
- 3° La préparation des générateurs, trousseaux ou précurseurs mentionnés à l'article L. 5121-1 ;
- 4° La vente en gros, la vente au détail et toute dispensation au public des médicaments, produits et objets mentionnés aux 1°, 2° et 3° ;
- 5° La vente des plantes médicinales inscrites à la pharmacopée sous réserve des dérogations établies par décret ;
- 6° La vente au détail et toute dispensation au public des huiles essentielles dont la liste est fixée par décret ainsi que de leurs dilutions et préparations ne constituant ni des produits cosmétiques, ni des produits à usage ménager, ni des denrées ou boissons alimentaires ;

7° La vente au détail et toute dispensation au public des aliments lactés diététiques pour nourrissons et des aliments de régime destinés aux enfants du premier âge, c'est-à-dire de moins de quatre mois, dont les caractéristiques sont fixées par arrêté des ministres chargés de la consommation et de la santé ;

8° La vente au détail et toute dispensation de dispositifs médicaux de diagnostic in vitro destinés à être utilisés par le public.

La fabrication et la vente en gros des drogues simples et des substances chimiques destinées à la pharmacie sont libres à condition que ces produits ne soient jamais délivrés directement aux consommateurs pour l'usage pharmaceutique et sous réserve des règlements particuliers concernant certains d'entre eux.

#### 1.4.2 Plantes inscrites à la pharmacopée (Annexe 2):

Selon le code de la santé publique la vente des plantes médicinales relève du monopole pharmaceutique. Il existe 2 listes : « liste A: plantes utilisées traditionnellement (liste positive) qui comportent 333 plantes et liste B: concerne 115 plantes utilisées traditionnellement en l'état ou sous forme de préparations dont les effets indésirables potentiels sont supérieurs au bénéfice thérapeutique attendu » (liste négative)<sup>(49)</sup>.

Or, en 2005, de nombreuses plantes (148) ont été retirées de la liste et peuvent être vendues hors des pharmacies.

### 1.4.3 Loi Talon (Annexe 3):

La loi Talon interdit la prescription, la préparation d'une liste des substances vénéneuses, classées en quatre groupes, qui sont les diurétiques, les psychotropes, les anorexigènes et les dérivés thyroïdiens qui pourraient nuire à la santé des personnes<sup>(42)</sup>.

Selon le Code de la santé public<sup>(58)</sup> :

Article 1 :

Sont interdites la prescription sous forme d'une préparation magistrale et l'incorporation dans une même préparation de substances vénéneuses figurant sur la liste de classement annexée au présent décret et appartenant à des groupes différents.

Article 2 :

Les dispositions de l'article 1er sont applicables aux sels et esters de ces substances ainsi qu'aux compositions renfermant ces substances, leurs sels ou leurs esters sous quelque forme que ce soit.

Article 3 :

Le ministre de la santé est chargé de l'exécution du présent décret, qui sera publié au Journal officiel de la République française.

En 2004, cette loi a été abrogée pour:

Article R5132-40 :

Sont interdites la prescription sous forme d'une préparation magistrale et l'incorporation dans une même préparation des substances vénéneuses figurant sur la liste de classement figurant à l'annexe 51-1 et appartenant à des groupes différents.

Le monopole pharmaceutique ainsi que les lois évoquées ci-dessus, permettent de protéger les patients consommateurs de compléments alimentaires et de médicaments; le pharmacien devant toujours être vigilant lors de leurs délivrances. En principe, les produits délivrés en officine sont plus fiables que ceux que l'on retrouve sur Internet. En effet, sur le web, il n'est pas exclu de trouver des produits dont la concentration en principes actifs est différente de celle indiquée sur l'emballage. Le déficit d'information sur leur contenance et leur provenance est chose courante. Tout cela contribue à la survenue d'effets indésirables parfois sévères.

Mon travail ne prétend pas se substituer aux travaux approfondis réalisés sur les compléments alimentaires à visée amaigrissante. Il n'a pas de visée encyclopédique.

En effet, la liste de produits présentés n'est pas exhaustive, du fait de la variété des complexes proposés en officine et sur Internet.

Les exemples de plantes étudiées dans ce mémoire concernent des produits délivrés en officine, de manière courante. Les informations rapportées, ci-après, trouvent leur origine dans la littérature médicale et dans le logiciel de recherche Pubmed/medline.

Le but de cette étude est de sensibiliser, à travers quelques exemples, aux risques encourus par les consommateurs en manque d'informations.

C'est pourquoi, j'ai voulu attirer l'attention des professionnels de santé, et les mettre en garde par l'élaboration de quelques fiches « conseils »



## 2. Définitions :

### 2.1 Effet indésirable:

« Réaction nocive et non voulue à un médicament, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou pour le rétablissement, la rectification ou la modification d'une fonction physiologique » selon l'OMS<sup>(64)</sup>.

C'est également toute réaction résultant d'un mésusage, usage abusif, syndrome de sevrage, pharmacodépendance, erreur médicamenteuse, inefficacité thérapeutique, effet sur le produit de conception, produit défectueux.

### 2.2 Pharmacovigilance:

« Elle permet la surveillance et la prévention du risque d'effet indésirable (avéré ou potentiel) des médicaments lorsqu'ils sont commercialisés au niveau national. Tout effet indésirable est répertorié dans une base réglementaire française et européenne grâce à la notification spontanée des professionnels de santé »<sup>(50)</sup> d'après l'Afssaps.

### 2.3 Surpoids :

Excès de masse grasse dû à un déséquilibre de la balance apports/dépenses énergétiques, Le diagnostic repose sur le calcul de l'indice de masse corporelle ( $IMC = \text{kg/m}^2$ ) qui permet d'évaluer la corpulence d'une personne<sup>(64)</sup>.

Chez l'adulte, le surpoids se définit par un IMC compris entre 25 et 30  $\text{kg/m}^2$ .

## 2.4 Obésité :

Excès de masse grasse dû à un déséquilibre de la balance apports/dépenses énergétiques associé à un sur risque de pathologies associées (sur-morbidité).

Chez l'adulte, l'obésité est définie par un IMC égal ou supérieur à 30 kg/m<sup>2</sup>.<sup>(47)</sup>

## 2.5 Anorexigènes :

Ils agissent au niveau du système nerveux central en augmentant la sensation de satiété. En effet, ils augmentent la libération et inhibent la recapture de noradrénaline et surtout de dopamine. Pendant longtemps, il existait sur le marché les anorexigènes amphétaminiques mais ils ont été retirés du marché du fait de leurs effets indésirables<sup>(51)</sup> et du détournement de leur usage thérapeutique initial.

### 3. Les médicaments ayant une AMM

Les médicaments ayant l'AMM pour la perte de poids sont peu nombreux à cause de récents retraits de marché, liés à des problèmes de pharmacovigilance.

Il s'agit par exemple de:

- Dexfenfluramide (Isoméride): retiré en septembre 1997 pour hypertension artérielle pulmonaire et risques cardiaques.
- Rimonabant (Acomplia): retiré en octobre 2008 pour troubles dépressifs et idées suicidaires.

(Annexe 4)

- Benfluorex (Mediator): retiré en novembre 2009 pour valvulopathie et hypertension artérielle pulmonaire. (Annexe 5)
- Sibutramine (Sibutral): retiré en janvier 2010 pour risque cardiovasculaire élevé tel que l'accident vasculaire cérébral. (Annexe 6)

#### 3.1 Orlistat: produit actuel largement utilisé

→ Indication, propriétés:

Traitement de l'obésité en association à un régime approprié, de type hypocalorique, et une activité physique.

C'est un inhibiteur spécifique des lipases intestinales qui réduit l'absorption des graisses alimentaires, augmentant ainsi la quantité de lipides excrétés dans les selles. Ce traitement est arrêté au bout de 12 semaines si le patient n'a pas perdu 5% de son poids initial<sup>(47)</sup>.

Historiquement, Xénical a eu son AMM en 1998 pour le traitement de l'obésité. Ce médicament doit être prescrit par un médecin.

En 2009, la spécialité Alli est commercialisée en France à une posologie deux fois plus faible avec la même AMM, dans le but d'être vendue sans prescription médicale. Le recul sur les données des effets indésirables de Xénical a permis la vente d'Alli sans prescription médicale. Les pharmaciens d'officine ont reçu une documentation détaillée pour encadrer la délivrance de ce produit et améliorer leur conseil et les mises en garde qui s'y rattachent. (Annexe 7)

Un plan de gestion des risques (PGR) européen a été mis en place pour assurer la sécurité d'emploi d'Alli<sup>(52)</sup>. Celui-ci comporte une notice et un étiquetage adapté à son utilisation (précautions d'emploi, âge du consommateur, durée de traitement optimale et posologie), ainsi qu'une enquête de surveillance sur le profil clinique et démographique.

➔ Les effets indésirables :

Etant donné qu'Alli est deux fois moins dosé que Xénical, on peut supposer que les effets secondaires liés à l'ingestion d'Alli soient moins importants que lors de la prise de Xénical. Sur le compte rendu de pharmacovigilance de novembre 2009<sup>(54)</sup>, une centaine de cas d'effets indésirables ont toutefois été rapportés sur un échantillon de 320000 patients, sur une durée de 4 mois de traitement. Ce faible taux contraste avec les 30% de cas de désagréments relevés lors du programme de développement clinique du Xénical, sur 2100 personnes<sup>(56)</sup>. Plus de 700 personnes avaient dû interrompre leur traitement...

**Sphère gastro-intestinale:**

La majorité des études montre des effets indésirables gastro-intestinaux du type diarrhées, stéatorrhée, douleurs abdominales, météorisme<sup>(24),(27),(29)</sup>. En effet, du fait du mode d'action de l'Orlistat, les lipides s'accumulent dans l'intestin et les selles deviennent plus grasses et plus filantes. Plus le bol alimentaire est riche en graisses, plus le risque d'avoir des selles grasses augmente.

D'autre part, l'absorption des vitamines liposolubles se faisant par le biais de transporteurs : les acides gras alimentaires; la consommation d'Alli peut induire une hypovitaminose qui devra être complétée<sup>(5)</sup>.

- Exemple de conseils :

Pour éviter ces effets indésirables il faut un régime pauvre en graisse. Il est possible de prendre du Spasfon pour les douleurs abdominales et du Smecta pour les flatulences en décalant les prises de 2h avec celles des médicaments utilisés.

Une supplémentation vitaminique, à distance de la prise d'Alli, par apport de vitamines A, D, E, K est à proposer.

Deux cas de pancréatites ont été recensés dans la littérature médicale<sup>(13)</sup>. En effet, certaines personnes présentaient des douleurs abdominales aiguës et un taux d'amylasémie élevé, seulement 10 jours après la consommation d'Orlistat. La molécule a été fortement impliquée car ces malades n'avaient pas d'antécédents alcooliques et que l'épisode est survenu très tôt après la prise du médicament.

### **Sphère rénale:**

Quelques études<sup>(16),(26)</sup> ont montré un risque de formation de cristaux d'oxalate de Calcium consécutifs à la prise d'Orlistat. En effet, la diminution de l'absorption des graisses favorise celle des oxalates, et donc la formation de cristaux insolubles au niveau du rein. Cette complication intervient surtout chez certaines personnes qui présentent des antécédents de mal-absorption (maladie de Crohn), une alimentation riche en oxalates (riche en protéine) et une forte déshydratation.

- Exemple de conseils:

Régime pauvre en oxalates (pas de rhubarbe, d'épinard, de chocolat), mais riche en végétaux et en fruits néanmoins, pour l'apport en fibres.

Il est important de rappeler l'importance d'une bonne hydratation.

#### → Interactions médicamenteuses

L'Orlistat interagit avec certains médicaments, par diminution de leur absorption<sup>(36),(48),(63)</sup>.

C'est le cas, à titre d'exemple:

des AVK: augmentation de l'effet anticoagulant

de la Ciclosporine

de l'Amiodarone: diminution de son efficacité,

des hormones thyroïdiennes: risque de diminution de leur absorption,

des anti-épileptiques,

des vitamines liposolubles.

Le conseil du pharmacien est essentiel chez les patients à haut risque cardiovasculaire du fait de ces interactions nombreuses et conséquentes.

En conclusion, les effets indésirables sont souvent à l'origine d'une mauvaise observance et donc de l'abandon précoce du traitement. Dans ces conditions, les patients ne constatant qu'une perte de poids insuffisante, peuvent se décourager et renoncer à toutes mesures hygiéno-diététiques.

### 3.2 Autres médicaments ayant une AMM

#### **La Percutafeine:**

##### ➔ Indication, propriétés:

Il s'agit d'un médicament ayant pour indication le traitement local de la cellulite. Ce gel, contenant entre autre 5% de caféine et 96% d'éthanol, est à appliquer sur la zone désirée pendant 4 à 6 semaines<sup>(63)</sup>.

La caféine contenue dans ce produit active la lipolyse, favorisant la transformation des graisses des adipocytes en acides gras libres.

##### ➔ Effets indésirables

Ce gel ne doit pas être appliqué sur une peau lésée dû à la présence d'alcool dans sa composition.

Des réactions cutanées ont été rapportées, suite à l'utilisation de ce produit<sup>(63)</sup>.

#### **Le Pseudophage:**

##### ➔ Indication, propriétés:

Il est indiqué dans le traitement adjuvant des régimes amaigrissants. Il contient de l'alginate de sodium et de l'agar-agar. Ces principes actifs ont des propriétés hydrophiles, d'où une augmentation de leur volume par absorption d'eau. Ceci favorise un phénomène de satiété plus rapide<sup>(63)</sup>.

## → Effets indésirables

Les effets gastro-intestinaux sont les plus fréquents ; notamment le météorisme intestinal<sup>(63)</sup>.

Un risque de sténose peut survenir lors d'antécédents de mal-absorption et de pathologies intestinales.

Beaucoup de médicaments ayant l'indication « adjuvant des régimes amaigrissants » ne sont plus commercialisés comme par exemple Diatisan ou Teaslim ; d'autres, toujours sur le marché, sont très peu utilisés (Dellova, diabène).

### 3.3 Les médicaments dérivés de leur utilisation principale:

#### 3.3.1 Les laxatifs stimulants

##### → Indication, propriétés

Les laxatifs stimulants sont les plus prisés pour la perte de poids grâce à leur rapidité d'action, même si leur indication première est le traitement de la constipation passagère.

Ils contiennent des dérivés anthracéniques qui stimulent la motricité colique ainsi que la sécrétion intestinale d'eau et d'électrolytes<sup>(38)</sup>.

Les anthraquinones proviennent de nombreuses plantes dont la rhubarbe (*Rheum officinale*) et le Séné (*Cassia angustifolia*); facilement retrouvées hors du circuit pharmaceutique.

##### → Les effets indésirables

Les effets indésirables connus et fréquents sont les douleurs abdominales, les diarrhées et les douleurs anales<sup>(63)</sup>.



L'utilisation de ces médicaments à long terme, et donc leurs abus, entraîne une irritation permanente du colon accroît le risque de colopathie chronique et de l'alternance diarrhée/constipation.

De plus, la fuite prolongée d'électrolytes peut aboutir à un état de déshydratation et d'hypokaliémie, avec apparition de troubles de rythme cardiaque<sup>(37)</sup>.

L'action des anthraquinones peut engendrer une néphrotoxicité. La littérature a, en effet, publié un cas d'insuffisance rénale aiguë suite à la prise de comprimés à base de plantes chinoises. Après analyse, ils contenaient des anthraquinones ainsi que d'autres substances<sup>(35)</sup>.

#### → Les interactions médicamenteuses

La composante hypokaliémiant des dérivés anthracéniques potentialise l'effet de médicaments hypokaliémiants, favorisant l'apparition de torsades de pointe<sup>(35),(39)</sup>. Ainsi, l'association entre ces laxatifs et les médicaments torsadogènes (antiarythmiques, médicaments hypokaliémiants, Amphotéricine B...) doit être évitée le plus souvent possible.

### 3.3.2 Le Bupropion

#### → Indication, propriétés

Le Bupropion (Zyban) appartient à la classe des antidépresseurs dopaminergiques. Il inhibe la recapture des catécholamines telles que la noradrénaline et la dopamine.

Il est indiqué dans le traitement d'aide au sevrage tabagique en association d'un soutien psychologique.

Cependant, ce médicament peut être détourné de son indication première par certaines personnes pour perdre du poids. L'excès de dopamine, au niveau postsynaptique, déclenche

des messages nerveux plus intenses au niveau de régions cérébrales contribuant au phénomène de satiété. Indirectement la dopamine joue un rôle dans la perte de poids<sup>(6)</sup>.

#### → Les effets indésirables

Malgré plusieurs études montrant l'efficacité de cette molécule dans la perte de poids, elle n'est pas dénuée d'effets.

Agissant au niveau central, cette molécule peut entraîner une insomnie, de l'anxiété, de l'agitation, des risques de convulsions du à la baisse du seuil épileptogène ; et par décompensation des états de boulimie/anorexie<sup>(63)</sup> du fait de son mécanisme d'action.

Le Bupropion agit également au niveau périphérique et peut provoquer des nausées, des vomissements et une bouche sèche; effets indésirables les plus fréquents. Une hypertension artérielle et une tachycardie peuvent être constatées, suite à son utilisation.

Au niveau cutané, ce médicament est susceptible d'entraîner des rashes, de l'urticaire, des érythèmes.

Un cas de vascularite a d'ailleurs été publié suite à l'ingestion de l'Amfepramone, molécule très proche du Bupropion<sup>(38)</sup>.

#### → Les interactions médicamenteuses

Le Bupropion inhibe certaines isoenzymes du cytochrome P450. Par exemple, l'inhibition du cytochrome 2D6 diminue la métabolisation de médicaments tels que les antiarythmiques, la carbamazépine. Les effets indésirables de ces médicaments sont donc augmentés.

L'association Bupropion/IMAO est contre-indiquée du fait d'un grand risque de crise hypertensive<sup>(48)</sup>, de même, les antidépresseurs imipraminiques ne doivent pas être associés au Bupropion.

### 3.3.2 Les hormones thyroïdiennes

#### → Indication, propriétés:

Il existe 2 hormones actives (T3: triiodothyronine et la T4: Thyroxine) qui sont synthétisées, stockées dans la glande thyroïde puis libérées dans la circulation sanguine. La glande joue un rôle dans le métabolisme énergétique des cellules, le métabolisme des glucides et des lipides, et dans la thermogénèse. Une augmentation du métabolisme général se traduit, par exemple, par une augmentation des échanges gazeux, et par une hyperthermie.

Les hormones thyroïdiennes sont indiquées dans le traitement de l'hypothyroïdie.

Cependant, pendant de longues années, les extraits thyroïdiens ont été délivrés en officine ou achetés sur Internet, avec l'indication « perte de poids ».

#### → Les effets indésirables:

Le surdosage en hormones thyroïdiennes appelé thyrotoxicose est le plus fréquemment rencontré après l'ingestion d'extraits thyroïdiens. Le métabolisme des organes s'accélérateur, il en résulte une hyper-activité de ceux-ci avec un risque de défaillance.

Par exemple, au niveau cardiaque, on retrouve des effets de type tachycardie, palpitations et décompensations d'insuffisance cardiaque<sup>(63)</sup>.

Les effets associés sont une irritabilité, une insomnie, une hyperthermie, un amaigrissement.

Plusieurs publications de la littérature, font état d'une thyrotoxicose et de problèmes cardiaques associés, ayant nécessité une hospitalisation. Ces consommateurs utilisaient des compléments alimentaires chinois achetés sur Internet contenant, après examen, de la caféine, des plantes et du tissu thyroïdien animal.<sup>(40)</sup>

Exemple de l'affaire des extraits thyroïdiens en France, en 2006:

Une pharmacie parisienne ne prêtant pas attention à la législation a fabriquée et délivrée des gélules à base d'extraits thyroïdiens pour des clients voulant perdre du poids. En conséquence, l'Afssaps aurait identifiée 161 personnes ayant reçu cette préparation magistrale; 18 furent hospitalisées dont 10 en soins intensifs et 1 décès dans un tableau de thyrotoxicose aigüe. Depuis 2006, il est donc interdit de fabriquer des préparations magistrales à base d'extraits thyroïdiens. (Annexe 8)

Suite à la l'interdiction de prescrire et de préparer des extraits thyroïdiens, les personnes voulant maigrir à tout prix se tournent vers les plantes. Les plantes ou autres produits dits «naturels » tiennent une grande place sur le marché de la minceur, et la majorité des consommateurs croient en leur innocuité. Or, depuis quelques années, des cas d'effets indésirables graves sont apparus liés à une mauvaise identification d'espèces, de plantes ou liés à la toxicité des composants de la plante.

## 4. Les produits naturels

### 4.1 Le chitosan

#### → Propriétés, indication

Le chitosan est un polysaccharide de résidus glucosamines, obtenu par déacétylation de l'exosquelette des crustacés.

Les groupements amines du Chitosan formeraient des complexes insolubles avec les acides gras et le cholestérol, au niveau de l'intestin. Ceci aurait pour conséquence de diminuer l'absorption des lipides alimentaires<sup>(46)</sup>.

Il serait donc indiqué dans les hypercholestérolémies et comme adjuvant des régimes amaigrissants.

#### → Effets indésirables

Le Chitosan, à une dose de 2 à 3 gramme par jour, ne provoque pas d'effet indésirables sévères, d'après l'Afssa<sup>(46)</sup>.

Les plus retrouvés étant des inconforts intestinaux de type ballonnements, douleurs abdominales, diarrhées<sup>(46)</sup>.

Par exemple, l'étude Mhurchu et al. 2004, proposait à 80 patients une dose de Chitosan de 3 grammes par jour sur une durée de 24 semaines<sup>(9)</sup>. Parmi le groupe traité, quelques personnes ont fait état de douleurs abdominales, une constipation, et de ballonnements.

L'Afssa suggère un risque d'allergie au Chitosan, qui n'a toutefois pas été confirmé.

Le mécanisme d'action du Chitosan étant proche de celui de Orlistat, on peut s'attendre aux mêmes effets indésirables.

De même, les personnes consommant du Chitosan en association à un régime hypocalorique favoriseraient une hypovitaminose; les vitamines liposolubles telles que la vitamine A n'étant plus absorbées<sup>(10)</sup>.

#### → Interactions médicamenteuses

Le Chitosan n'a pas fait l'objet de nombreuses recherches fiables, et l'on méconnaît ses interactions médicamenteuses.

Cependant, la littérature mentionne deux cas de troubles épileptiques généralisés malgré un traitement par le Valproate de sodium. Les analyses concluent à une absence de Valproate, dans le sang<sup>(23)</sup> des malades considérés.

Ces crises étant stoppées à l'arrêt du Chitosan, celui-ci a donc joué sur la baisse du taux de Valproate. L'hypothèse évoquée serait que le Chitosan se lie au Valproate par liaisons ioniques et inhiber ainsi l'absorption du médicament anti-épileptique.

L'Afssa considère qu'un apport maximal de 2 grammes par jour, en Chitosan, ne présente pas de risque d'effets indésirables majeurs, outre quelques troubles gastro-intestinaux. Pour autant, le Chitosan n'a pas démontré sa réelle efficacité dans la perte de poids. Seule, la baisse du taux de cholestérol total pourrait aller dans le sens d'un avis favorable à la prise de ce produit<sup>(10)</sup>.

## 4.2 Les plantes avec ou sans AMM

Les plantes citées par la suite sont contenues dans les produits avec AMM, comme la phytothérapie (laboratoire Arkopharma). Elles sont toutefois également présentes dans la composition de produits vendus librement sur Internet, sans AMM, ni contrôles relatifs aux risques associés à leur consommation abusive.

### 4.2.1 Ephedra (*Ephedra sinica*):

L'Ephedra/Ma huang, de la famille des Ephedraceae, est un arbuste provenant d'Asie, plus particulièrement de Chine.

Les principes actifs majeurs de la plante tels que l'éphédrine et autres alcaloïdes, provenant des feuilles, possèdent des propriétés sympathomimétiques. Ils activent les récepteurs adrénergiques des cellules de l'organisme<sup>(37)</sup> grâce à leur propriété agoniste.

Plusieurs études<sup>(25),(43)</sup> répertorient des cas présentant des effets indésirables après l'ingestion d'Ephedra.

Voici quelques effets néfastes:

- Au niveau cardiovasculaire, il a été signalé une tachycardie, des vertiges, une pression à la poitrine, de l'hypertension artérielle, de la dyspnée.
- Au niveau du système nerveux central, l'apparition de désorientation, de changement d'humeur, d'agitation, d'étourdissements et de confusion fut assez fréquente.
- Enfin, au niveau digestif, on a identifié des troubles gastro-intestinaux tels que des nausées, des vomissements, des diarrhées...<sup>(43)</sup>

Un nombre important d'infarctus et d'accidents vasculaires cérébraux hémorragiques ou spastiques ont eu pour conséquence une interdiction de prescription et de délivrance de cette plante (quelque soit son espèce); interdiction demandée par l'Afssaps en octobre 2003.

Le bulletin de vigilance français de 2003 a répertorié deux cas de pathologies cardiovasculaires graves dont un décès, ainsi qu'une centaine de cas identiques, aux Etats-unis et au Canada<sup>(53)</sup>.

De plus, quelques cas d'hépatites aiguës ont été recensés suite à la prise d'Ephedra<sup>(30)</sup>. La plante a été imputée du fait de la régression des symptômes et du bilan sanguin à l'arrêt de la prise du complément alimentaire.

L'interaction majeure à éviter avec l'éphédrine concerne la caféine qui provoque, par exemple, de l'insomnie ou de l'hypertension artérielle<sup>(41)</sup>.

Malgré l'interdiction de commercialisation de l'Ephedra, il est possible de la retrouver dans des compléments alimentaires achetés sur Internet; d'où une attention particulière des professionnels de santé.

Les autres plantes sur le marché de la minceur n'ont pas fait l'objet d'importantes études; ainsi, les effets indésirables ne sont pas tous connus.

#### 4.2.2 *Garcinia cambogia*:

De la famille des Cusiaceae, c'est arbre originaire d'Inde et d'Asie du sud est utilisé traditionnellement comme condiment ou en décoction.

On utilise l'écorce du fruit pour isoler l'acide hydroxycitrique, molécule active de la plante. Cet acide inhibe l'ATP-citrate lyase, enzyme responsable de la formation de l'acétyl



CoA au niveau du cytosol: précurseur de la lipogénèse. L'acide hydroxycitrique inhibe donc indirectement la lipogénèse<sup>(20)</sup>.

Dans une revue qui résume plusieurs études, quelques personnes présentaient des effets indésirables tels que des étourdissements et des troubles gastro-intestinaux<sup>(25)</sup>; effets peu fréquents et non sévères.

Cependant, la littérature a recensée quelques cas d'hépatites aiguës<sup>(3),(18)</sup> qui furent controversées car certains compléments alimentaires de la marque Hydroxycut ne contenaient pas d'acide hydroxycitrique<sup>(28)</sup>.

#### 4.2.3 Guarana (*Paulinia cupana*):

De la famille des Sapindaceae, il s'agit d'un arbuste provenant d'Amazonie. La graine de cet arbuste contient de la caféine et d'autres bases xanthiques.

La caféine possède une action psychostimulante de par son antagonisme sur les récepteurs A<sub>1</sub> de l'adénosine. En effet, l'ingestion de caféine engendre une stimulation de l'organisme comme par exemple une accélération du rythme cardiaque.

La littérature répertorie plusieurs cas présentant des effets indésirables lors de la prise de produits contenant du Guarana<sup>(25),(43)</sup>:

- Certaines personnes souffraient de douleurs musculaires ou d'anxiété, d'irritabilité, de malaises, et d'insomnie.
- D'autres, présentaient des effets cardiovasculaires tels que des fibrillations auriculaires, des angors, une hypertension artérielle; ou des troubles gastro-intestinaux comme des flatulences, des diarrhées, des nausées.

L'apparition de ces effets est liée à la dose absorbée, à la durée du traitement et à la prise concomitante de médicaments. Les doses ingérées sont de l'ordre de 400mg à 4 grammes, or

l'Afssa recommande une dose tolérée de l'ordre de 300mg/j-400mg/j<sup>(46)</sup>. Cependant, il existe une grande variabilité individuelle dans la métabolisation de la caféine, d'où une différence d'apparition des effets indésirables.

La caféine est contre-indiquée dans certains cas et peut interagir avec quelques médicaments<sup>(41)</sup>.

La caféine, principe actif du Guarana, est à éviter en présence de pathologies cardiovasculaires et dépressives. De plus, l'interaction de médicaments inhibiteurs du cytochrome P450 1A2 et la caféine, substrat de celui-ci, entraîne une augmentation de la concentration en caféine au niveau sanguin<sup>(48),(63)</sup>.

Voici quelques exemples d'inhibiteurs:

- Les quinolones,
- Le Stiripentol,
- Le dipyridamole.

L'association caféine/ éphédrine (plante interdite aujourd'hui) provoque une augmentation de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque.

#### 4.2.4 Maté (*Ilex paraguariensis*):

De la famille des Aquifoliaceae, il s'agit d'une plante poussant en Amérique du sud cultivée dans le but de faire une boisson comme le thé.

Le Maté contient plusieurs composants ayant des propriétés différentes.

Tout d'abord, les xanthines dont la caféine (concentration de 1-2% du poids sec) possèdent une activité psychostimulante et une augmentation des métabolismes énergétiques.

Puis les dérivés caffeyl (capacité antioxydante); les saponines (action anti-inflammatoire et hypocholestérolémiante) et enfin les minéraux (Al, Fe, Mn, K, Zn intérêt sur le métabolisme et le développement).

Les effets indésirables de la caféine sont mentionnés dans le paragraphe précédent<sup>(43)</sup>. La plupart des études essaient d'établir une corrélation entre la consommation de Maté et le risque majoré de présenter un cancer des voies supérieures<sup>(8)</sup>.

Cependant des études épidémiologiques, établies dans les pays d'Amérique du Sud, montrent une concordance entre les cancers de l'œsophage, des poumons, du nez, du rein et la prise de Maté.

Or, il faut prendre en compte les facteurs environnementaux tels que le tabac, l'alcool, le fait de boire très chaud et la présence de toxiques liés aux méthodes de séchage de la plante.

Les interactions entre la caféine et d'autres médicaments sont citées dans le paragraphe précédent.

#### 4.2.5 Thé vert (*Camellia sinensis*)

De la famille des Théaceae, c'est un arbuste, originaire de Chine et du Japon, est largement cultivé pour la consommation mondiale. Il existe des centaines de variétés.

La feuille séchée, partie de plante utilisée, contient de nombreuses substances dont la caféine, des tanins et des catéchines (épigallocatechine gallate (EGCG)).

La caféine possède une action stimulante sur l'organisme, l'EGCG est un puissant protecteur cardiovasculaire grâce à son activité antioxydante et son effet hypolipémiant.

La concentration efficace en EGCG, de l'ordre de 200 à 300 mg par jour, jouerait un rôle dans la perte de poids<sup>(34)</sup>.

La présence de caféine peut entraîner par exemple une insomnie ainsi que d'autres effets néfastes cités dans le paragraphe « Guarana ».

Depuis plusieurs années, des cas d'hépatites ont été signalés en France mais également dans d'autres pays consommateurs de compléments riches en extraits de thé vert<sup>(19)</sup>. Ils présentaient aussi des douleurs abdominales, des nausées, des palpitations<sup>(11),(15)</sup>.

Par exemple, l'Exolise, extrait hydro-alcoolique contenant 25% de catéchines, occasionna une augmentation des transaminases chez plusieurs sujets<sup>(55)</sup>. Le produit fut retiré du marché en octobre 2003.

Le thé vert est souvent incriminé mais il ne faut pas oublier la présence de plusieurs autres plantes, parfois inconnues, dans les compléments alimentaires.

La caféine présente dans ces extraits, interagit avec des médicaments tels que les quinolones; elles augmentent les concentrations de la caféine<sup>(48)</sup>. De même pour le dipyridamole (Persantine) et le stiripentol (Diacomit, anti-épileptique).

Le thé diminue l'absorption du fer du fait de la formation de complexes avec les tanins<sup>(41)</sup>. Il pourrait également potentialiser l'effet de l'insuline.

Les flavones, dont l'epigallocatechine gallate interagirait avec la glycoprotéine P (P-gp), protéine d'efflux et donc d'élimination des médicaments. L'étude Shuji Kitagawa et al. conclue que l'EGCG, molécule amphiphile, peut se lier à certains sites de la P-gp et ainsi moduler son activité<sup>(32)</sup>. Les catéchines augmenteraient l'accumulation cellulaire de certains médicaments liés à l'inhibition de la P-gp.

#### 4.2.6 Ginseng (*Panax ginseng*)

De la famille des Araliaceae, c'est une plante provenant d'Amérique et d'Asie qui est très utilisée pour ses propriétés.

Le rhizome contient les principes actifs qui agissent comme stimulant du système nerveux, physique et intellectuel et accroît la résistance physique. Les composants majoritaires sont les différentes isoformes de ginsenosides permettant une diminution du stress oxydatif ainsi qu'une meilleure tolérance au stress.

Majoritairement, les effets indésirables rencontrés sont de type gastro-intestinaux. Par ailleurs, l'excitation du système nerveux central par le ginseng peut entraîner de la nervosité et de l'irritation. Parfois, de l'hypertension artérielle peut apparaître<sup>(43)</sup>.

Quelques études décrivent des contre-indications et des interactions médicamenteuses, comme par exemple:<sup>(1),(41)</sup>

L'association ginseng-caféine peut entraîner une hypertension artérielle, des diarrhées ainsi que des insomnies.

Il a été montré également que le Ginseng inhibe, par exemple, les cytochromes P450 1A2, 2D6, 3A4, ce qui induit une plus faible métabolisation des médicaments et donc une augmentation de leurs concentrations.

Il interfère avec la Warfarine, et donc les autres AVK en diminuant son activité. De même, il augmenterait le taux sanguin de la Digoxine, ainsi que des Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO).

Ces études<sup>(41),(1)</sup> ont montré que le ginseng diminue la glycémie chez les non diabétiques ce qui risque de favoriser des hypoglycémies chez les diabétiques prenant des sulfamides hypoglycémisants.

Le ginseng potentialiserait, également, la Phénelzine en induisant un syndrome sérotoninergique avec des tremblements, des manies...

#### 4.2.7 Psyllium:

Il s'agit d'une plante de la famille des Plantaginaceae, dont on utilise les graines riches en fibres hydrosolubles (polysaccharides).

Ces fibres sont indiquées dans le traitement de la constipation et aussi dans les hypercholestérolémies (dose de 10 à 20 g/j). Il abaisse le taux du LDL cholestérol en association à un régime faible en graisses. Les fibres agissent sur le métabolisme du cholestérol et des lipoprotéines au niveau hépatique.

Plusieurs études résumées dans une revue montrent quelques effets indésirables, tel que la fatigue, l'anorexie, ou un choc anaphylactique<sup>(41)</sup>.

Dans les essais cliniques, la majorité des effets indésirables sont de types gastro-intestinaux avec notamment, nausées, vomissements, et diarrhées<sup>(41)</sup>.

Le psyllium interagit avec certains médicaments<sup>(43)</sup>:

Le lithium et la carbamazépine, médicaments à marge thérapeutique étroite, voient leurs taux plasmatiques diminués. De plus, il diminue l'absorption du glucose lors de la prise de sulfamides hypoglycémiants.

#### 4.2.8 Fucus:

Il s'agit d'une algue brune de la famille des Fucaceae, riche en sels minéraux, en oligoéléments, en vitamines et en iode.

Ces algues contiennent des mucilages hydrosolubles qui absorbent une grande quantité d'eau entraînant une augmentation de volume. Ce produit est utilisé pour perdre du poids en agissant sur la sensation de satiété du fait du mécanisme d'action. De plus, certains chercheurs argumentent l'action du Fucus, sur la perte de poids, qui serait liée à l'augmentation de la concentration en hormones thyroïdiennes. Cependant cette propriété n'est pas formellement retenue, faute d'études suffisantes<sup>(44)</sup>.

Les effets indésirables sont rares mais peuvent jouer sur la fonction thyroïdienne. En effet, les personnes ayant une dysthyroïdie et prenant le Fucus peuvent se retrouver avec un déséquilibre accru de la thyroïde.

Enfin, le Fucus peut interagir avec le traitement de la dysthyroïdie et avec l'Amiodarone du fait de la grande concentration en iode (thyrotoxicose)<sup>(41)</sup>.

#### 4.2.9 Plantes diurétiques:

Les plantes les plus utilisées pour la perte de poids sont la reine des prés, l'orthosiphon; mais il existe beaucoup d'autres plantes qui ont une action sur les fonctions hépatiques (hepato-cholérétique) et rénales.

La reine des prés, *Filipendula ulmaria*, est une plante herbacée de la famille des Rosacées. Elle contient des flavonoïdes et des dérivés d'acide salicylique ayant pour principale indication le traitement des douleurs articulaires. Cette plante présente aussi des propriétés diurétiques et hépatiques, d'où son utilisation, en association, dans les régimes amaigrissants.

Aucune étude réalisée ne montre d'effets indésirables. Cependant, cette plante, contenant un précurseur de l'aspirine, est à éviter chez les personnes intolérantes à l'aspirine et les personnes sous traitement anticoagulant<sup>(59)</sup>.

L'orthosiphon, *Orthosiphon stamineus*, est une plante herbacée de la famille des lamiacées. Elle est riche en sel de potassium et flavonoïdes permettant une action diurétique. On l'utilise en traitement adjuvant d'un régime.

La littérature ne montre aucune étude sur les effets indésirables. Cette plante ne donne aucuns effets indésirables<sup>(59)</sup>.

## 5. Le régime hyperprotéiné

→ Mécanisme:

L'apport en énergie de l'organisme est essentiel pour assurer une activité optimale et pallier aux dépenses énergétiques. Cette énergie est apportée par des micro-nutriments et des macro-nutriments comme les protéines dont le besoin nutritionnel est de 0,8g/kg de poids par jour, soit 15% de l'apport journalier.

Le régime hyperprotéiné a pour principe de diminuer les apports en glucides et lipides, et d'augmenter les apports en protéines jusqu'à 1,5g/kg/j.

L'augmentation de l'apport protéique a pour but de préserver la masse maigre et de réguler l'appétit (effet satiétogène).

La faible concentration en glucides et lipides induit une diminution du taux de glucose, indispensable au bon fonctionnement des organes. Cette hypoglycémie active la glycogénolyse hépatique, puis le phénomène de néoglucogénese hépatique à partir des acides aminés et des triglycérides (masse grasse). Ces réactions enclenchent le cycle de cétogénèse et donc la formation des corps cétoniques, substrats des organes principaux<sup>(14),(7)</sup>.

Le régime hyperprotéiné est instauré en milieu médical si la personne veut perdre plus de 8-10kg ou en pharmacie, avec les conseils adéquats, pour une perte de poids de moins de 8kg.

Ce régime doit comporter 3 phases:

La phase d'attaque avec une possible perte de 3 à 5 kg par semaine

La phase de transition avec une perte de 1 à 2kg par semaine

La phase de stabilisation qui peut durer quelques mois



## → Les effets indésirables

Le régime hyperprotéiné provoque souvent une halitose du fait de la formation de corps cétoniques, ainsi qu'une constipation ou des crampes musculaires.

La demande en énergie, pour dégrader les protéines, est telle qu'une déshydratation est possible d'où la constipation et un risque d'accumulation de toxines au niveau des reins.

Au niveau rénal, il apparaît une augmentation des métabolites des protéines tels que l'urée et l'acide urique<sup>(14),(31)</sup>. L'accumulation de ces métabolites forment des cristaux au niveau rénal, surtout en présence d'une déshydratation et d'une acidité rénale. Ce type de régime peut provoquer une insuffisance rénale, bien que l'étude de M.S. Westerterp-Plantenga et al, 2009, prétende qu'une adaptation physiologique de la fonction rénale est possible<sup>(21)</sup>.

De plus, la mauvaise réabsorption rénale du calcium et son absorption intestinale inchangée impliquent un risque d'ostéoporose, même si cela n'est pas formel<sup>(31)</sup>.

Il est donc déconseillé d'instaurer ce régime chez des personnes en insuffisance rénale, présentant une goutte ou une ostéoporose.

-Exemple de conseils:

Pour éviter un risque d'accumulation des toxines au niveau rénal, une bonne hydratation, environ 2 litres par jour, est recommandée tous le long de ce régime.

Le régime hyperprotéiné est très prisé par les personnes souhaitant perdre du poids. En effet, l'importance de la perte de poids en début de régime encourage les patients à continuer mais la durée de la phase de stabilisation est longue (environ 6 mois) pouvant aboutir à un découragement. Le suivi par un professionnel de santé est important, surtout à cause des risques rénaux.

Attention, ce régime est contre indiqué chez les insuffisants rénaux et hépatiques sévères, ainsi que chez les diabétiques.

Quelle que soit la méthode utilisée pour perdre du poids, la prise de compléments alimentaires et de médicaments peut engendrer des effets indésirables. Ceux-ci sont, en général, peu fréquents et peu conséquents, mais les consommateurs peuvent être tentés d'associer plusieurs produits, favorisant ainsi l'apparition d'effets néfastes plus sérieux.

Pour aider les professionnels de santé à mieux conseiller ces compléments à visée amaigrissante et pour reconnaître les effets indésirables, des fiches ont été créées.

## 6. Fiches conseils

- Conseils diététiques chez la personne obèse ou en surpoids
- Médicaments amaigrissants
- Plantes et minceur
- Le régime hyperprotéiné
- Fiche d'aide au pharmacien qui serait confronté à un patient obèse ou en surpoids ayant des symptômes

## Conseils diététiques chez la personne obèse ou en surpoids

L'obésité et le surpoids sont un excès de masse grasse dû au déséquilibre des apports et des dépenses énergétiques. Ce déséquilibre est causé par plusieurs facteurs environnementaux (quantité importante d'aliments, sédentarité..) et génétiques.

=> La perte de 5 à 10% du poids de base constitue une amélioration probante du risque cardiovasculaire.

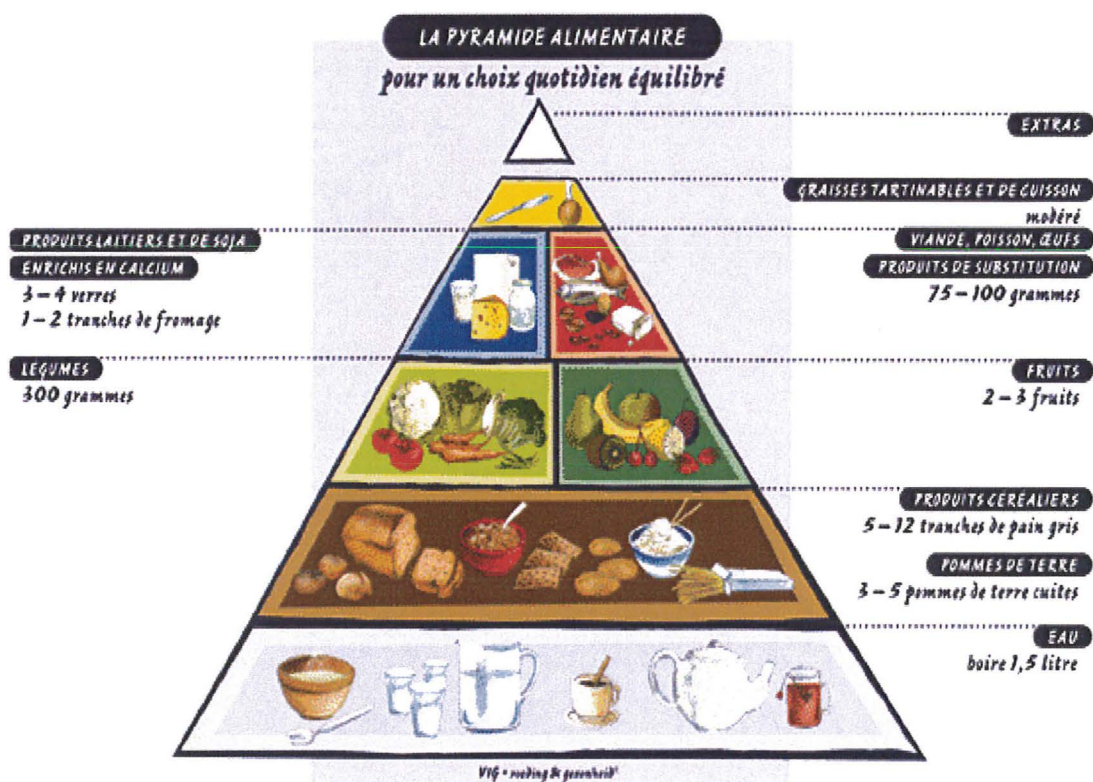
### **But de la diététique et de la perte de poids<sup>(45),(61)</sup> ,:**

- ✓ Diminuer les facteurs de risques cardiovasculaires : HTA, diabète, dyslipidémie...
- ✓ Diminuer les complications respiratoires : apnée du sommeil, asthme...
- ✓ Diminuer les complications arthrosiques
- ✓ Améliorer l'aspect psychologique et social.

Outre le traitement médicamenteux, certaines règles hygiéno-diététiques sont à appliquer<sup>(60)</sup>:

- ✓ Avoir une alimentation équilibrée:
  - Réduire l'excès des apports caloriques des repas par le suivi du principe du triangle alimentaire, c'est à dire privilégier l'eau, les légumes aux produits à base d'acides gras saturés (viennoiseries, beurre, ..)
  - Principe des 3 repas par jour sans aucun grignotage.

- Reapprentissage des bases d'une alimentation saine. Ceci concerne les malades qui souffrent d'obésité, et relève davantage des conseils d'une diététicienne qualifiée, ou d'un médecin nutritionniste.



✓ Changer son comportement:

- Ne plus être influencé par des stimuli externes comme les odeurs, la vue de certains aliments.

Les conseils prodigués sont de s'alimenter à heure fixe; éviter de faire d'autres activités en même temps (regarder la télévision).

- Un soutien par un psychologue peut être envisager en cas de dépression, de troubles du comportement alimentaire tel que la boulimie.

✓ Exercice physique:

- Il permet un maintien de la perte de poids lors d'un régime en cours ou la prise de compléments alimentaires. L'exercice diminue la masse grasse au profit de la masse musculaire. Les risques cardiovasculaires sont également diminués.

- L'activité physique doit être progressive et non brutale car les personnes obèses peuvent avoir des troubles cardiovasculaires. Il est recommandé de pratiquer une activité physique d'au moins 30 minutes.

- L'activité physique doit être le plus possible présente dans la vie quotidienne comme par exemple prendre les escaliers au lieu de l'ascenseur.

✓ Prescription d'un régime:

- Il est recommandé si les conseils hygiénodietétiques de base ne suffisent pas à la perte suffisante de poids.

- Il doit être établi par un diététicien qualifié ou un médecin nutritionniste pour que le succès perdure; ce qui n'est pas le cas pour la majorité des consommateurs non suivis.

- Les régimes proposés doivent être supplémentés en vitamines et micro-nutriments pour éviter les carences et donc la fatigue.

## Médicaments amaigrissants

La plupart des médicaments ayant une AMM pour la perte de poids a été retirée du marché; c'est le cas, par exemple, de la sibutramine ou du benfluorex.

L'Orlistat, molécule de Xénical et Alli, est la seule à garder cette AMM.

La délivrance d'Alli, en vente libre, doit inciter le pharmacien à poser un certains nombres de questions. L'Afssaps a d'ailleurs établi une documentation pour améliorer leur conseil.

### **Présentation, indication de Alli:**

Traitement de l'obésité et du surpoids agissant par inhibition de l'absorption des acides gras au niveau de l'intestin.

Les comprimés sont pris avant les principaux repas pour une meilleur efficacité. Si le repas est supprimé, la prise n'a pas lieu d'être.

### **Effets indésirables:**

Ne pas oublier de préciser le risque de:

- Diarrhée, stéatorrhées, douleurs abdominales, météorisme.
- Formation de cristaux d'oxalate de Calcium pour les patients prédisposés à cette pathologie et deshydratés
- Risque de carence en vitamines liposolubles.

### **Conseils:**

- Une alimentation pauvre en graisse est conseillée lors du traitement.
- Les antispasmodiques peuvent diminuer les douleurs abdominales.
- La supplémentation en vitamines liposolubles (A, D, E, K) est recommandée.

## Plantes et minceur

Le domaine de la minceur occasionne une importante part de marché dans la vente de compléments alimentaires.

La phytothérapie est largement utilisée par les consommateurs voulant perdre du poids; même si son efficacité n'est pas très satisfaisante.

Les compléments alimentaires d'origine naturelle ne sont pas dénués d'effets néfastes.

C'est le cas, par exemple des plantes suivantes :

- **Ephedra**: plante efficace pour la perte de poids grâce aux propriétés sympathomimétiques de l'éphédrine, principe actif de la plante.

Interdiction à la vente depuis 2003; son utilisation ayant été mise en cause dans l'apparition de cas d'infarctus du myocarde et d'accidents vasculaires cérébraux.



La plante Ephédra ou son principe actif peuvent être contenus dans des compléments alimentaires vendus sur Internet.

- **Guarana, Thé vert, Maté**: la caféine, principe actif, agit via l'augmentation du métabolisme énergétique de l'organisme.

Formes galéniques : gélules ou comprimés contenant soit des extraits hydro-alcooliques, soit la partie de plante active (Arkopharma).



Manifestations possibles d'anxiété, d'irritabilité, de malaise, d'insomnie, de flatulences, de diarrhées.

Un surdosage en caféine peut entraîner une fibrillation auriculaire.

Conseils: éviter la consommation de ces plantes chez les patients atteints d'hypertension artérielle, d'un ulcère gastroduodéal, d'un infarctus récent, ou d'un angor.



- **Ginseng:** les ginsénosides, principes actifs, agissent comme stimulant du système nerveux central et sur l'inhibition du stress oxydatif.

Formes galéniques : gélules ou comprimés contenant le Ginseng seul ou en association.



Possible apparition d'effets indésirables (dont la sévérité demeure toutefois relative) :

- Manifestations psychologiques avec irritabilité et nervosité.

- Interactions médicamenteuses par inhibition de certaines isoenzymes du cytochrome P450

avec : Les médicaments à marge thérapeutique étroite : digoxine, warfarine,...

Les sulfamides hypoglycémifiants ou autres médicaments substrats des cytochromes.

Conseils : Questionner les consommateurs sur la prise éventuelle d'un traitement de ce type.

L'achat sur Internet ne permet pas aux acquéreurs de se prémunir contre ce type d'interactions.

- **Psyllium, Fucus:** les fibres hydrosolubles gonflent en présence d'eau et entraînent un phénomène de satiété. Le psyllium améliore le taux de cholestérol de type LDL.

Formes galéniques : gélules ou comprimés contenant ces plantes seules ou en association.



Fréquence peu importante des effets indésirables tels que nausées, diarrhées.

Le psyllium peut provoquer de la fatigue, alors que le Fucus peut déséquilibrer le bilan thyroïdien.

Conseils : Eviter de délivrer les produits contenant ces plantes aux personnes qui présentent des pathologies intestinales.

# Régime hyperprotéiné

## **Mécanisme d'action :**

L'excès de protéines, dans l'alimentation, ainsi que la faible concentration en lipides et glucides activent la néoglucogénèse puis la cétogénèse. Ces réactions entraînent une dégradation des acides gras de l'organisme pour former de l'énergie, vitale pour le bon fonctionnement de l'organisme. L'excès de protéines est ensuite éliminé dans les reins.

Cette méthode de perte de poids séduit de plus en plus de personnes. Il ne faut pas pour autant la banaliser.

## **Effets indésirables :**

La présence d'une halitose, d'une constipation et/ou de crampes musculaires sont assez fréquentes.

→ informer les consommateurs de ce risque de désagréments

L'excès de protéines entraîne l'accélération de la fonction d'élimination rénale. Il existe une formation potentielle de cristaux d'urates ainsi qu'une mauvaise réabsorption rénale de calcium.

→ importance d'une bonne hydratation lors de ce régime : 2 litres/jour environ

→ apport en calcium à proposer

Selon la durée du régime, la diminution de l'apport en oligoéléments et en vitamines peut être importante.

→ supplémentation en vitamines à suggérer

## Fiche d'aide au pharmacien qui serait confronté à un patient obèse ou en surpoids ayant des symptômes.

### Tachycardie

Les produits responsables de ce symptôme sont, en outre, la Sibutramine, l'Ephedra, les hormones thyroïdiennes, et la caféine.

=> Déséquilibre de fibrillation auriculaire

### Douleurs thoraciques

Les produits responsables peuvent être l'Ephedra, la caféine

=> Infarctus, décompensation d'un angor

### Hypertension artérielle :

Les produits responsables sont, par exemple, l'Ephedra, la Sibutramine, la caféine

=> Déséquilibre de la tension artérielle

### Diarrhées, nausées :

Les produits responsables de ces symptômes sont, par exemple, l'Orlistat, le Psyllium, le Chitosan. Ne pas oublier les autres compléments alimentaires.

=> Risque de déshydratation

### Crise anxieuse

Les produits responsables sont nombreux: l'Ephedra, un surdosage en caféine, les hormones thyroïdiennes, un surdosage en Ginseng

=> Attention avec les personnes ayant des antécédents de dépression

### Thyréotoxiose :

Les produits responsables sont les hormones thyroïdiennes, le Fucus

=> Attention chez les personnes présentant une dysthyroïdie

## 7. Conclusion

Il n'y a pas de produit miracle qui fasse perdre du poids. Les rares études disponibles ont montré que les effets étaient généralement transitoires. De plus, un phénomène de rebond de prise de poids à l'arrêt est de plus en plus souvent évoqué; ce phénomène serait dû au souvenir de la privation que l'organisme a subi pendant le régime<sup>(43)</sup>.

Donc on voit que le critère de choix de tel ou tel produit amaigrissant ne peut que difficilement reposer sur des critères d'efficacité. Par contre, l'analyse des effets indésirables, doit vraiment entrer en ligne de compte dans le conseil pharmaceutique.

Le pharmacien joue un rôle important car les personnes en surpoids ou obèses ne consultent pas forcément un médecin ou un spécialiste. Le pharmacien peut les conseiller et les aider au niveau physique et psychologique, surtout s'ils ont des risques de comorbidité. Il faut insister sur le fait que les compléments alimentaires ne sont qu'une aide et non des produits miracles.

La demande de perte de poids étant importante, des molécules utilisées pour d'autres indications sont actuellement à l'essai. En effet, le topiramate, la fluoxétine, le liraglutide présentent des propriétés amaigrissantes.

Par exemple, le Topiramate (un antiépileptique) a montré une stabilisation voire une perte de poids chez les patients schizophréniques<sup>(17)</sup>.

La liraglutide aurait une action sur la perte de poids en mimant l'action du glucagon-like peptide 1 (GLP 1) avec une bonne tolérance et un effet positif au niveau cardiovasculaire<sup>(4),(22)</sup>.

Cette molécule ayant le même mécanisme d'action que l'exenatide dans le traitement du diabète de type 2.

De même, la fluoxétine pourrait réduire le poids avec la même efficacité que l'Orlistat<sup>(33)</sup>.

La recherche de nouvelles molécules favorisant la perte de poids s'accroît, liée à la demande encore élevée de ce type de produit. Or, la survenue d'effets cardiovasculaires graves, connue

sous Sibutramine et Benfluorex, doit renforcer la surveillance pour les nouveaux médicaments<sup>(12)</sup>. De plus, l'apport d'un régime aux personnes en surpoids ou obèses, présentant des facteurs de risques cardiovasculaires comme l'hypertension artérielle, peut entraîner un déséquilibre plus ou moins important de la tension artérielle<sup>(2),(39)</sup>.

Enfin, l'augmentation de l'incidence de l'obésité favorise la recherche de nouvelles thérapies obligeant les pharmaciens à s'informer régulièrement.

Thèse soutenue par: BOIS Emilie

Titre: Les effets indésirables des produits à visée amaigrissante

on sait que le surpoids et l'obésité constituent un véritable problème de santé publique, depuis quelques décennies, dans les pays occidentaux.

En 2009, l'enquête OBEPI réalisée en France, sur des sujets de plus de 18 ans a recensé 6.4 millions de personnes obèses (14,5%) et 14 millions ayant un surpoids (31,9%) .

En conséquence de ces statistiques, la commercialisation de « produits » favorisant la perte de poids s'est accrue considérablement.

Pourtant, les compléments alimentaires et autres médicaments utilisés à ces fins, ne sont pas toujours dénués d'effets indésirables dont certains peuvent être sévères.

En officine, des conseils appropriés lors de leur dispensation, évitent en général ce genre de complications.

Les sites « Internet » sur lesquels leur vente est souvent attractive communiquent de façon incomplète les informations nécessaires à la mise en garde des consommateurs. En effet, l'argument de prix l'emporte souvent sur la sécurité d'utilisation. Ainsi, ces produits n'ont pas toujours l'effet escompté mais le risque d'effets indésirables liés à leur consommation ne sont pas exclus.

A titre d'exemple, la délivrance de la spécialité Alli (Orlistat) doit imposer une mise en garde assurée par le pharmacien d'officine. Alli ayant de surcroît des interactions avec certains médicaments. Une fiche d'aide à la délivrance a été conçue par l'AFSSAPS.

Les compléments alimentaires à base de plantes (contenant Guarana, Maté, ...) prennent une grande part dans ce marché « de la minceur ». Leur efficacité n'est pas toujours établie, mais les risques liés à leur utilisation et leur mésusage, peuvent être à l'origine de pathologies réelles. Par exemple, la prise d'Ephedra, (retirée du marché) fut à l'origine de troubles cardiovasculaires et d'accidents vasculaires cérébraux.

De la même façon, les régimes hyperprotéinés peuvent aussi être la source de désordres lorsque leur utilisation devient irraisonnée. Leur succès croissant est à l'origine d'excès qui peuvent entraîner des problèmes rénaux ou hépatiques.

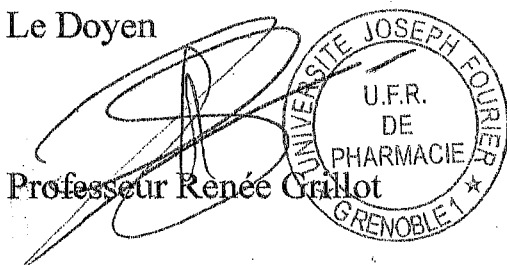
L'amélioration du conseil à l'officine et la prévention des complications liées à ces effets indésirables, peut passer par la réalisation de fiches relatives aux propriétés des constituants des produits. Dans ce cas, celui qui conseille doit non seulement connaître les effets propres à chacune de ces plantes, mais aussi ceux qui peuvent potentiellement résulter, par synergie d'action, de leur association.

En conclusion, les produits à visée amincissante ne sont pas tous efficaces mais peuvent présenter un risque non négligeable d'effets indésirables coupable de générer des désagréments au niveau de la santé des utilisateurs.

Vu et permis d'imprimer  
Grenoble, le 28 juin 2010

Le Doyen

Professeur Renée Grillot



Le président de la thèse

C. Ribaut

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'C. Ribaut', written over the printed name.

## 9. Bibliographie

### Articles de périodiques

- (1) ALEX SPARREBOOM, MICHAEL C. COX, MILIN R. ACHARYA, WILLIAM D. FIGG “Herbal Remedies in the United States: Potential Adverse Interactions With Anticancer Agents” *J Clin Oncol*, 2004, **22**:2489-2503
- (2) ALLYN L. MARK, «Cardiovascular Side Effects of Antiobesity Drugs: A Yellow Flag in the Race to Safe Pharmacotherapy for Obesity » *Circulation*. 2009;**120**:719-721
- (3) ANO LOBB « Hepatotoxicity associated with weight-loss supplements: A case for better post-marketing surveillance » *world j gastroenterology* ,2009, **15**, 1786–1787
- (4) ARNE ASTRUP, STEPHAN RÖSSNER, LUC VAN GAAL, ET AL « Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study » *The Lancet* 2009; **374**:1606–16
- (5) BELINDA S DREW, ANDREW F DIXON, JOHN B DIXON “Obesity management: Update on orlistat” *Vascular Health and Risk Management* 2007, **3(6)**, 817–821
- (6) BILLES SK, COWLEY MA “Catecholamine Reuptake Inhibition Causes Weight Loss by Increasing Locomotor Activity and Thermogenesis” *Neuropsychopharmacology*, 2008, **33**, 1287–1297
- (7) CAROL S. JOHNSTON, SHERRIE L. TJONN, PAMELA D. SWAN « High-Protein, Low-Fat Diets Are Effective for Weight Loss and Favorably Alter Biomarkers in Healthy Adults”*American Society for Nutritional Sciences*, 2004, **134**, 586-91
- (8) C.I. HECK , E.G. DEMEJIA «Yerba Mate Tea (*Ilex paraguariensis*): A Comprehensive Review on Chemistry, Health Implications, and Technological Considerations” *J Food Sci* 2007; **72(9)**:R138-51

- (9) C.NI MHURCHU1, POPPITT, A-TMCGILL, LEAHY, DA BENNETT LIN, D ORMROD, LWARD ET AL, « The effect of the dietary supplement, Chitosan, on body weight: a randomised controlled trial in 250 overweight and obese adults » *Int J of Obes* 2004, **28**, 1149–1156
- (10) C. NI MHURCHU, C. DUNSHEA-MOOIJ, D. BENNETT, A. RODGERS « Effect of chitosan on weight loss in overweight and obese individuals: a systematic review of randomized controlled trials» *The Int Association for the Study of Obesity*. 2005, **6**, 35–42
- (11) DANDAPANTULA N. SARMA, MARYLIN L. BARRETT, MARY L. CHAVEZ, ET AL « Safety of green tea extracts: a systematic review by US pharmacoloopia » *drug safety*, 2008 ; **31**: 469-484
- (12) DROLET BENOIT, SIMARD CHANTALE, POIRIER PAUL « Impact of weight-loss medications on the cardiovascular system: focus on current and future anti-obesity drugs » *Am J Cardiovasc Drugs*. 2007;**7(4)**:273-88
- (13) FAHEEM ASEM AHMAD, SAJID MAHMUD “Acute Pancreatitis Following Orlistat Therapy: Report of Two Cases” *JOP. J Pancreas*, 2010; **11(1)**:61-6.
- (14) HALTON TL, HU FB\_J « The effects of high protein diets on thermogenesis, satiety and weight loss: a critical review » *Am Coll Nutr.*, 2004; **23(5)**:373-85.
- (15) HERBERT L. BONKOVSKY, « Hepatotoxicity associated with supplements containing Chinese green tea. » *annals of internal medicine*, 2006, **vol 144**; n°1
- (16) KEMAL SARICA, ERSIN AKARSU, SAKIP ERTURHAN, FARUK YAGCI, SEBNEM AKTARAN, BULENT ALTEY “Evaluation of urinary oxalate levels in patients receiving gastrointestinal lipase inhibitor” *Obesity*, 2008, **vol 15** n° 7
- (17) LÉVY E, AGBOKOU C, FERRERI F, CHOUINARD G, MARGOLESE HC. “Topiramate - induced weight loss in schizophrenia: a retrospective case series study” *J Clin Pharmacol*, 2007, **14**, 234-239



- (18) LILY DARA, JENNIFER HEWETT, JOSEPH KARTAIK LIM « Hydroxycut hepatotoxicity: a case series and review of liver toxicity from herbal weight loss supplements » *World J Gastroenterol* 2008, **14(45)**:6999-7004
- (19) MANUEL JIMENEZ-SAENZ, CARMEN MARTINEZ-SANCHEZ « Green tea extracts and acute liver failure: the need for caution in their use and diagnostic assessment » *Liver Transplantation*, 2007, **13**:1067
- (20) MS WESTERTERP-PLANTENGA, EMR KOVACS “The effect of (-)-hydroxycitrate on energy intake and satiety in overweight humans” *Int J of Obesity*, 2002 , **26**,870–872
- (21) M.S.WESTERTERP-PLANTENGA, A. NIEUWENHUIZEN, D. TOME, S. SOENEN, K.R.WESTERTERP « Dietary Protein, Weight Loss, and Weight Maintenance » *Annu. Rev. Nutr.* 2009. **29**:21–41
- (22) PÅR HALLBERG, SOFI E SCHWAN, HÅKAN MELHUS « Liraglutide for weight loss in obese people » *The Lancet*, 2010, **Vol 375**
- (23) PASQUALE STRIANO, FEDERICO ZARA, CARLO MINETTI, SALVATORE STRIANO « Chitosan may decrease serum valproate and increase the risk of seizure reappearance » *BMJ* , 2009;**339**
- (24) PIOTR OCELAK, BARBARA ZAHORSKA-MARKIEWICZ, KRZYSZTOF JONDERO ET AL. “Long-term effects of lipase inhibition by Orlistat on gastric emptying and orocecal transit time of a solid meal” *J Gastroenterol* 2008; **43**: 609-617
- (25) PITTLER MH, SCHMIDT K, ERNST E. « Adverse event of herbal food supplements for body weight reduction: systematic review » *Obes Rev.* 2005, **6(2)**:93-111.
- (26) RENATO RIBEIRO NOGUEIRA FERRAZ, HANS-GÖRAN TISELIUS, ITA PFEFERMAN HEIBERG « Fat malabsorption induced by gastrointestinal lipase inhibitor leads to an increase in urinary oxalate excretion » *Kidney International*, 2004, **66** ,676–682

- (27) RUCKER D, PADWAL R, LI SK, CURIONI C AND LAU DC. “Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: updated meta-analysis”; *bmj.com*, **15**, july 2009
- (28) SIDNEY J STOHS, HARRY G PREUSS, SUNNY E OHIA, GILBERT R KAATS, CARL L KEEN, LONNIE D WILLIAMS, GEORGES A BURDOCK “No evidence demonstrating hepatotoxicity associated with hydroxycitric acid” *World J Gastroenterol.* 2009; **15(32):4087-9**.
- (29) SIEBENHOFER A, HORVATH K, JEITLER K, BERGHOLD A, STICH AK, MATYAS E, PIGNITTER N, SIERING U “Long-term effects of weight-reducing drugs in hypertensive patients” , *The Cochrane Library*, 2009, **4**
- (30) SHIVAKUMAR CHITTURI, GEOFFREY C FARRELL « Hepatotoxic slimming aids and other herbal hepatotoxins » *J of Gastroenterology and Hepatology*, 2008, **23**, 366–373
- (31) SHALINI T REDDY, CHIA-YING WANG, KHASHAYAR SAKHAE, LINDA BRINKLEY, CHARLES Y.C PAK « Effect of low-carbohydrate high-protein diets on acid-base balance, stone-forming propensity, and calcium metabolism », *National kidney foundation*, 2002, **vol 40**, 265-274
- (32) SHUJI KITAGAWA, TOMOHIRO NABEKURA AND SHIZU KAMIYAMA «Inhibition of P-glycoprotein function by tea catechins in KB-C2 cells» *JPP* 2004, **56**: 1001–1005
- (33) SUSAN L. NORRIS; XUANPING ZHANG; ALISON AVENELL, EDWARD GREGG, CHRISTOPHER H. SCHMID, CURI KIM, JOSEPH LAU, “Efficacy of Pharmacotherapy for Weight Loss in Adults With Type 2 Diabetes Mellitus” *Arch Intern Med.* 2004; **164**: 1395-1404.
- (34) SWEN WOLFRAM, “Effects of Green Tea and EGCG on Cardiovascular and Metabolic Health” *Journal of the American College of Nutrition*, 2007, **Vol. 26**, No. 4, 373–388

- (35) TH KWAN, MKH TONG, KT LEUNG, CK LAI, WT POON, YW CHAN, WH LO,  
« Acute renal failure associated with prolonged intake of slimming pills containing  
anthraquinones » Hong Kong Med J, 2006, **Vol 12**, No 5
- (36) THEODOSIOS D.FILIPPATOS, CHRISTOS S.DERDEMEZIS, IRENE F.GAZI, ELENI  
S.NAKOU, DIMITRI P.MIKHAILIDIS AND MOSES S.ELISAF “Orlistat-associated  
adverse effects and drug interactions” drug safety, 2008; **31** (1): 53-65
- (37) THOMAS Y.K CHAN « Potential risks associated with use of herbal anti-obesity  
products » drug safety 2009; **32**, 453-456
- (38) ULRIKE HALBSGUTH, STEFANIE SCHWANDA, THOMAS LEHMAN, SONJA  
OSTHEEREN-MICHAELIS, KARIN FATTINGER « Necrotising vasculitis of the skin  
associated with an herbal medicine containing amfepramone » Eur J Clin Pharmacol, 2009,  
**65**: 647-648
- (39) WILLEMEN MJ, MANTEL-TEEUWISSE AK, STRAUS SM, LEUFKENS HG,  
EGBERTS AC, STURKENBOOM MC “Cardiovascular and psychiatric risk profile and  
patterns of use in patients starting anti-obesity drugs” Saf drogues Pharmacoepidemiol, 2009,  
**18**: 631-8 .
- (40) W.T. POON, S.W. NG, C.K. LAI, Y.W. CHAN, W.L. MAK « factitious thyrotoxicosis  
and herbal dietary supplement for weight réduction » Clinical toxicology, 2008, **46**,290-292

## Ouvrages

- (41) FRANCIS BRINKER « herb contraindications and drug interactions », 3ème ed, Eclectic Medical Publications, Etats-Unis, 2009
- (42) La Revue Prescrire juillet-août 2006 tome 26 n° 274, pages 496,494
- (43) MIREILLE VENNE, LYNE MONGEAU, JULIE STRECKO, MARIE-CLAUDE PAQUETTE, JOHANNE LAGUË « Bénéfices, risques et encadrement associés à l'utilisation des produits, services et moyens amaigrissants (PSMA) » Institut national de santé publique du Québec, mars 2008
- (44) P. GOETZ « Revue critique des éléments de phytothérapie opposables à une surcharge pondérale » Phytotherapie, 2006, Numéro 1

## Sites internet

- (45) [www.afero-asso.fr](http://www.afero-asso.fr)
- (46) [www.afssa.fr](http://www.afssa.fr) Saisine n° 2007-SA-0231 Avis sur un projet d'arrêté relatif à l'emploi de substances à but nutritionnel ou physiologique et de plantes et préparations de plantes dans la fabrication de compléments alimentaires
- (47) [www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr) 10 avril 2009
- (48) [www.afssaps.fr](http://www.afssaps.fr) Thésaurus
- (49) [www.afssaps.fr](http://www.afssaps.fr) « plantes pharmacopée »
- (50) [www.afssaps.fr](http://www.afssaps.fr) « pharmacovigilance »
- (51) [www.afssaps.fr](http://www.afssaps.fr) « les anorexigène » 10 avril 2009
- (52) [www.afssaps.fr](http://www.afssaps.fr) « PGR de la spécialité pharmaceutique Alli 60 mg » Mai 2009
- (53) [www.afssaps.fr](http://www.afssaps.fr) Bulletin de Vigilance Décembre 2003 - Bulletin n° 18

- (54) [www.afssaps.fr](http://www.afssaps.fr) commission nationale de pharmacovigilance, novembre 2009 : Alli® (orlistat) – suivi national de pharmacovigilance : bilan après 5 mois de commercialisation
- (55) [www.afssaps.fr](http://www.afssaps.fr) « Suspension de l'autorisation de mise sur le marché d'Exolise® (gallate d'épigallocatechol) » Bulletin n° 14 Avril/Mai 2003
- (56) [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct-2826\\_xenical.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct-2826_xenical.pdf)  
commission de la transparence avis, juillet 2006 : XENICAL 120 mg, gélule plaquettes thermoformées de 84 gélules
- (57) [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr) « Surpoids et obésité de l'adulte : prise en charge médicale de premier recours » Mai 2010
- (58) [www.legifrance.gouv.fr](http://www.legifrance.gouv.fr) « monopole pharmaceutique », « loi Talon »
- (59) [www.phyto-sante.com](http://www.phyto-sante.com)
- (60) Site de la revue médicale suisse : [www.revue.medhyg.ch/article.php3?sid=32164](http://www.revue.medhyg.ch/article.php3?sid=32164) V. Giusti M. Panchaud « Profil psychologique du patient obèse » 2007
- (61) [www.ssmg.be](http://www.ssmg.be) « Surcharge pondérale et obésité chez l'adulte en pratique de médecine générale » SSMG 2006
- (62) [http://www.roche.fr/portal/eipf/france/rochefr/institutionnel/obepi\\_roche\\_2009](http://www.roche.fr/portal/eipf/france/rochefr/institutionnel/obepi_roche_2009)
- (63) [www.Vidal.fr](http://www.Vidal.fr)
- (64) [www.who.int](http://www.who.int)

# 8. Annexes

## Annexe 1:

### Cas de pharmacovigilance:

#### SYSTEME NATIONAL DE PHARMACOVIGILANCE

Fiche N°: 0920100070 (6) N° Local: 09090664 Centre de: GRENOBLE  
 Dossier: "Angela" Type: Effet indésirable  
 Date de déclaration: 18/05/2009 Date de dernière information: 18/05/2010

#### PATIENT

Age: 38 ans Sexe: F Taille: Poids:  
 Antécédents:  
 Cause(s) de décès: Arrêt cardiaque (arrêt cardiaque)

#### EFFET(S) INDESIRABLE(S)

Gravité	Origine en lien du pronostic vital	Code	NOM (Médicament)	Evolution
1	1	10007617	beta bloquant	Effet ayant pu entraîner le décès
1	1	10021005	tyroïdiens	Effet ayant pu entraîner le décès

#### MEDICAMENT(S)

Lot	Vale	Date	Freq/Usage	De	Au	Durée	Indications	Rech	C	S	B	I	OMS
090		12/05/09		09	15/05/09	4 j		arrêt 2	0	1	1	1	Suspens

#### Indication(s)

#### PHYTOTHERAPIE

Lot	Vale	Date	Freq/Usage	De	Au	Durée	Indications	Rech	C	S	B	I	OMS
090		12/05/09		09	15/05/09	4 j		arrêt 2	0	1	1	1	Suspens

#### Indication(s)

#### COMMENTAIRES

**Description du cas:**  
 Patient de 38 ans

**Antécédents:**  
 - tendinite bras droit gué et traitement de la douleur par Typrin®  
 - appendicectomie  
 - pas de cardiopathie familiale

**Histoire de la maladie:**  
 Le 12-13/05/09, la patiente décide de faire un régime intense à base de plantes : maté arzo (à base de caféine) et café à la borne : citraux suranin, guarana, thé vert, garcinia cambogia, piloselle, vitamine B6, complexe choline-inositol-bétaine (posologies inconnues)  
 Elle présente des nausées/vomissements depuis le début de son régime et est traitée par Spasfon® et Primpéran®.  
 Dans la nuit du 15/05/09, la patiente fait un arrêt cardiorespiratoire sur hypokaliémie (3,4 mmol/l au décours de la réanimation).  
 Persistance de crampes de poins le lendemain alors que la kaliémie est corrigée.  
 La patiente est donc mise sous bêta bloquant (Corgor®) mais présente des bradycardies dont une sévère dans la nuit du 16/05/09 conduisant donc à l'arrêt du médicament.  
 Au service de réanimation la patiente est également mise sous anticoagulant car elle présente des états de mal épileptique.

**Diagnostic différentiel:**  
 - Recherche génétique du QT congénital après persistance du QT long plusieurs jours après son hospitalisation : attente des résultats  
 - Absence d'analyse toxicologique ayant pu détecter une substance arythmogène à dose thérapeutique ou toxique

**Evolution:**  
 Bradycardie sévère ayant nécessité la pose d'un pacemaker le 22/05/09 qui a été retiré plus tard devant une amélioration des symptômes de la patiente.  
 La patiente est dans le coma, incohérente, vultueuse, non réactive.  
 Elle présente toujours des états de mal épileptiques nécessitant un traitement antiepileptique.  
 Le 27/05/09, elle présente une infection cutanée à *Staphylococcus aureus* et *Staphylococcus pneumoniae* et *E. coli* (Nm. de germes : 10.6 UFC/ml pour les 2 germes).  
 La patiente est donc mise sous antibiotique : Rocephim®.  
 Le 31/05/09, la patiente présente une infection primitive à *Pseudomonas aeruginosa* (Nm. de germes : 10.4 UFC/ml) nécessitant un traitement antibiotique : Sirtum® et Amikib®.  
 Le 16/06/09, la patiente développe d'assez nombreux levures et filaments pseudo-mycéliens (Nm. de germes : 10.6 UFC/ml levures).  
 The patiente est jugalitée le 02/06/09 mise sous Héparine en curatif puis à partir du 9 juin, passage en préventif.  
 Pêche le 22/06/09.

**Conclusion:**  
 Si la patiente a présenté un QT long avant son arrêt cardiaque (attente des résultats), celui-ci peut être un facteur favorisat, probablement majoré par l'existence d'une hypokaliémie importante (3,4 après un arrêt cardiaque et des médicaments), par la prise de substances (produits amaigrissants) ou de médicaments potentiellement arythmogènes.

**Commentaires du notificateur:**  
 Antécédent de pacemaker

## Annexe 2:

### Plante pharmacopée

article D4211-11 modifié par Décret n°2008-841 du 22 aout 2008 art 1

NOMS FRANÇAIS	NOMS SCIENTIFIQUES et synonymes	FAMILLE	PARTIES UTILISÉES de la plante	FORMES de préparation
Acacia à gomme.	<i>Acacia senegal</i> (L.) Willd. et autres espèces d'acacias d'origine africaine.	Fabaceae	Exsudation gommeuse = gomme arabique.	En l'état En poudre Extrait sec aqueux
Ache des marais.	<i>Apium graveolens</i> L.	Apiaceae	Souche radicante.	En l'état En poudre
Achillée millefeuille. Millefeuille.	<i>Achillea millefolium</i> L.	Asteraceae	Sommité fleurie.	En l'état
Agar-agar.	<i>Gelidium</i> sp., <i>Euchema</i> sp., <i>Gracilaria</i> sp.	Rhodophyceae	Mucilage = gélose.	En l'état En poudre
Ail.	<i>Allium sativum</i> L.	Liliaceae	Bulbe.	En l'état En poudre
Airelle myrtille. Voir Myrtille.				
Ajowan.	<i>Carum copticum</i> Benth. et Hook. f. (= <i>Psychotis ajowan</i> DC.).	Apiaceae	Fruit.	En l'état En poudre
Alchémille.	<i>Alchemilla vulgaris</i> L. (sensu latiore).	Rosaceae	Partie aérienne.	En l'état
Alkékenge. Coqueret.	<i>Physalis alkekengi</i> L.	Solanaceae	Fruit.	En l'état
Alliaire.	<i>Sisymbrium alliaria</i> Scop.	Brassicaceae	Plante entière.	En l'état En poudre
Aloès des Barbades.	<i>Aloe barbadensis</i> Mill. (= <i>Aloe vera</i> L.).	Liliaceae	Mucilage.	En l'état En poudre
Amandier doux.	<i>Prunus dulcis</i> (Mill.) D. Webb var. <i>dulcis</i> .	Rosaceae	Graine, graine mondée.	En l'état En poudre
Ambrette.	<i>Hibiscus abelmoschus</i> L.	Malvaceae	Graine.	En l'état En poudre
Aneth.	<i>Anethum graveolens</i> L. (= <i>Peucedanum graveolens</i> Benth. et Hook.).	Apiaceae	Fruit.	En l'état. En poudre
Aneth fenouil. Voir Fenouil doux.				
Angélique. Angélique officinale.	<i>Angelica archangelica</i> L. (= <i>Archangelica officinalis</i> Hoffm.).	Apiaceae	Fruit.	En l'état En poudre
Anis.				En l'état

Anis vert.	<i>Pimpinella anisum</i> L.	Apiaceae	Fruit.	En poudre
Anis étoilé. Voir Badianier de Chine.				
Ascophyllum.	<i>Ascophyllum nodosum</i> Le Jol.	Phaeophyceae	Thalle.	En l'état En poudre Extrait sec aqueux
Aspérule odorante.	<i>Galium odoratum</i> (L.) Scop. (= <i>Asperula odorata</i> L.).	Rubiaceae	Partie aérienne fleurie.	En l'état
Aspic. Lavande aspic.	<i>Lavandula latifolia</i> (L. f.) Medik.	Lamiaceae	Sommité fleurie.	En l'état
Astragale à gomme. Gomme adragante.	<i>Astragalus gummifer</i> (Labill.) et certaines espèces du genre <i>Astragalus</i> d'Asie occidentale.	Fabaceae	Exsudation gommeuse = gomme adragante.	En l'état En poudre Extrait sec aqueux
Aubépine. Epine blanche.	<i>Crataegus laevigata</i> (Poir.) DC <i>C. monogyna</i> Jacq. (Lindm.) (= <i>C. oxyacanthoides</i> Thuill.).	Rosaceae	Fruit.	En l'état
Aunée. Aunée officinale.	<i>Inula helenium</i> L.	Asteraceae	Partie souterraine.	En l'état En poudre
Avoine.	<i>Avena sativa</i> L.	Poaceae	Fruit.	En l'état En poudre
Badianier de Chine. Anis étoilé. Badiane de Chine.	<i>Illicium verum</i> Hook. f.	Magnoliaceae	Fruit = badiane de Chine ou anis étoilé.	En l'état, non fragmenté
Balsamite odorante. Menthe coq.	<i>Balsamita major</i> Desf. (= <i>Chrysanthemum balsamita</i> [L.] Baill.).	Asteraceae	Feuille, sommité fleurie.	En l'état
Bardane (grande).	<i>Arctium lappa</i> L. (= <i>A. majus</i> [Gaertn.] Bernh.) (= <i>Lappa major</i> Gaertn.).	Asteraceae	Feuille, racine.	En l'état
Basilic. Basilic doux.	<i>Ocimum basilicum</i> L.	Lamiaceae	Feuille.	En l'état En poudre
Baumier de Copahu. Baume de Copahu.	<i>Copaifera officinalis</i> L., <i>C. guyanensis</i> Desf., <i>C. lansdorfii</i> Desf.	Fabaceae	Oléo-résine dite « baume de copahu ».	En l'état
Bétoine.	<i>Stachys officinalis</i> (L.) Trevis. (= <i>Betonica officinalis</i> L.).	Lamiaceae	Feuille.	En l'état
Bigaradier. Voir Oranger amer.				
Blé.	<i>Triticum aestivum</i> L. et cultivars (= <i>T. vulgare</i> Host)	Poaceae	Son.	En l'état En poudre



	(= <i>T. sativum</i> Lam.).			
Bouillon blanc.	<i>Verbascum thapsus</i> L., <i>V. densiflorum</i> Bertol. (= <i>V. thapsiforme</i> Schrad.), <i>V. phlomoides</i> L.	Scrophulariaceae	Corolle mondée.	En l'état
Bourrache.	<i>Borago officinalis</i> L.	Boraginaceae	Fleur.	En l'état
Bruyère cendrée.	<i>Erica cinerea</i> L.	Ericaceae	Fleur.	En l'état
Camomille allemande. Voir Matricaire.				
Camomille romaine.	<i>Chamaemelum nobile</i> (L.) All. (= <i>Anthemis nobilis</i> L.).	Asteraceae	Capitule.	En l'état
Camomille vulgaire. Voir Matricaire.				
Canéficier.	<i>Cassia fistula</i> L.	Fabaceae	Pulpe de fruit.	En l'état
Cannelier de Ceylan. Cannelle de Ceylan.	<i>Cinnamomum zeylanicum</i> Nees.	Lauraceae	Ecorce de tige raclée = cannelle de Ceylan.	En l'état En poudre
Cannelier de Chine. Cannelle de Chine.	<i>Cinnamomum aromaticum</i> Nees, <i>C. cassia</i> Nees ex Blume.	Lauraceae	Ecorce de tige = cannelle de Chine.	En l'état En poudre
Capucine.	<i>Tropaeolum majus</i> L.	Tropaeolaceae	Feuille.	En l'état
Cardamome.	<i>Elettaria cardamomum</i> (L.) Maton.	Zingiberaceae	Fruit.	En l'état En poudre
Caroubier. Gomme caroube.	<i>Ceratonia siliqua</i> L.	Fabaceae	Graine mondée = gomme caroube.	En l'état En poudre
Carragaheen. Mousse d'Irlande.	<i>Chondrus crispus</i> Lingby.	Gigartinaceae	Thalle.	En l'état
Carthame.	<i>Carthamus tinctorius</i> L.	Asteraceae	Fleur.	En l'état
Carvi. Cumin des prés.	<i>Carum carvi</i> L.	Apiaceae	Fruit.	En l'état En poudre
Cassissier. Groseille noir.	<i>Ribes nigrum</i> L.	Grossulariaceae	Feuille, fruit.	En l'état
Centaurée (petite).	<i>Centaurium erythraea</i> Raf. (= <i>Erythraea centaurium</i> [L.] Persoon) (= <i>C. minus</i> Moench) (= <i>C. umbellatum</i> Gilib.).	Gentianaceae	Sommité fleurie.	En l'état
Cerisier griottier. Voir Griottier.				
Chicorée.	<i>Cichorium intybus</i> L.	Asteraceae	Feuille, racine.	En l'état
Chiendent (gros). Chiendent pied de poule.	<i>Cynodon dactylon</i> (L.) Pers.	Poaceae	Rhizome.	En l'état
Chiendent. Chiendent (petit).	<i>Elytrigia repens</i> [L.] Desv. ex Nevski	Poaceae	Rhizome.	En l'état

	(= <i>Agropyron repens</i> [L.] Beauv.) (= <i>Elymus repens</i> [L.] Goudl.).			
Citronnelles.	<i>Cymbopogon</i> sp.	Poaceae	Feuille.	En l'état En poudre
Citrouille. Voir Courge citrouille.				
Clou de girofle. Voir Giroflier.				
Cochléaire.	<i>Cochlearia officinalis</i> L.	Brassicaceae	Feuille.	En l'état
Colatier. Voir Kolatier.				
Coquelicot.	<i>Papaver rhoeas</i> L., <i>P. dubium</i> L.	Papaveraceae	Pétale.	En l'état
Coqueret. Voir Alkékenge.				
Coriandre.	<i>Coriandrum sativum</i> L.	Apiaceae	Fruit.	En l'état En poudre
Courge citrouille. Citrouille.	<i>Cucurbita pepo</i> L..	Cucurbitaceae	Graine.	En l'état
Courge. Potiron.	<i>Cucurbita maxima</i> Lam.	Cucurbitaceae	Graine.	En l'état
Criste marine. Perce-pierre.	<i>Crithmum maritimum</i> L..	Apiaceae	Partie aérienne.	En l'état
Cumin des prés. Voir Carvi.				
Curcuma long.	<i>Curcuma domestica</i> Vahl (= <i>C. longa</i> L.).	Zingiberaceae	Rhizome.	En l'état En poudre
Cyamopsis. Gomme guar. Guar.	<i>Cyamopsis tetragonolobus</i> (L.) Taub.	Fabaceae	Graine mondée = gomme guar.	En l'état En poudre Extrait sec aqueux
Eglantier. Cynorrhodon. Rosier sauvage.	<i>Rosa canina</i> L., <i>R. pendulina</i> L. et autres espèces de <i>Rosa</i> .	Rosaceae	Pseudo-fruit = cynorrhodon.	En l'état
Eleuthérocoque.	<i>Eleutherococcus senticosus</i> Maxim.	Araliaceae	Partie souterraine.	En l'état
Estragon.	<i>Artemisia dracunculus</i> L.	Asteraceae	Partie aérienne.	En l'état En poudre
Eucalyptus. Eucalyptus globuleux.	<i>Eucalyptus globulus</i> Labill.	Myrtaceae	Feuille.	En l'état
Fenouil amer.	<i>Foeniculum vulgare</i> Mill. var. <i>vulgare</i> .	Apiaceae	Fruit.	En l'état En poudre
Fenouil doux. Aneth fenouil.	<i>Foeniculum vulgare</i> Mill. var. <i>dulcis</i> .	Apiaceae	Fruit.	En l'état En poudre
Fenugrec.	<i>Trigonella foenum-graecum</i>	Fabaceae	Graine.	En l'état En poudre

	L.			
Févier. Voir Gléditschia.				
Figuier.	<i>Ficus carica</i> L.	Moraceae	Pseudo-fruit.	En l'état
Frêne.	<i>Fraxinus excelsior</i> L., <i>F. oxyphylla</i> M. Bieb.	Oleaceae	Feuille.	En l'état
Frêne à manne.	<i>Fraxinus ornus</i> L.	Oleaceae	Suc épaissi dit « manne ».	En l'état En poudre
Fucus.	<i>Fucus serratus</i> L., <i>F. vesiculosus</i> L.	Fucaceae	Thalle.	En l'état En poudre
Galanga (grand).	<i>Alpinia galanga</i> (L.) Willd.	Zingiberaceae	Rhizome.	En l'état En poudre
Galanga (petit).	<i>Alpinia officinarum</i> Hance.	Zingiberaceae	Rhizome.	En l'état En poudre
Genévrier. Genièvre.	<i>Juniperus communis</i> L.	Cupressaceae	Cône femelle dit « baie de genièvre ».	En l'état
Gentiane. Gentiane jaune.	<i>Gentiana lutea</i> L.	Gentianaceae	Partie souterraine.	En l'état En poudre
Gingembre.	<i>Zingiber officinale</i> Roscoe.	Zingiberaceae	Rhizome.	En l'état En poudre
Ginseng. Panax de Chine.	<i>Panax ginseng</i> C.A. Meyer (= <i>Aralia quinquefolia</i> Decne. et Planch.).	Araliaceae	Partie souterraine.	En l'état En poudre Extrait sec aqueux
Giroflier.	<i>Syzygium aromaticum</i> (L.) Merr. et Perry (= <i>Eugenia caryophyllus</i> (Sprengel) Bull. et Harr.).	Myrtaceae	Bouton floral = clou de girofle.	En l'état En poudre
Gléditschia. Févier.	<i>Gleditschia triacanthos</i> L., <i>G. ferox</i> Desf.	Fabaceae	Graine.	En l'état En poudre Extrait sec aqueux
Gomme adragante. Voir Astragale à gomme.				
Gomme arabique. Voir Acacia à gomme.				
Gomme caroube. Voir Caroubier.				
Gomme de sterculia. Voir Sterculia.				
Gomme guar. Voir Cyamopsis.				
Gomme Karaya. Voir Sterculia.				
Gomme M'Bep.				

Voir Sterculia.				
Griottier. Cerisier griottier. Queue de cerise.	<i>Prunus cerasus</i> L., <i>P. avium</i> (L.) L.	Rosaceae	Pédoncule du fruit = queue de cerise.	En l'état
Groseiller noir. Voir Cassissier.				
Guar. Voir Cyamopsis.				
Guarana. Voir Paullinia.				
Guimauve.	<i>Althaea officinalis</i> L.	Malvaceae	Feuille, fleur, racine.	En l'état En poudre (racine)
Hibiscus. Voir Karkadé.				
Houblon.	<i>Humulus lupulus</i> L.	Cannabaceae	Inflorescence femelle dite « cône de houblon ».	En l'état
Jujubier.	<i>Ziziphus jujuba</i> Mill. (= <i>Z. sativa</i> Gaertn.) (= <i>Z. vulgaris</i> Lam.) (= <i>Rhamnus zizyphus</i> L.).	Rhamnaceae	Fruit privé de graines.	En l'état
Karkadé. Oseille de Guinée. Hibiscus.	<i>Hibiscus sabdariffa</i> L.	Malvaceae	Calice et calicule.	En l'état
Kolatier. Colatier. Kola.	<i>Cola acuminata</i> (P. Beauv.) Schott et Endl. (= <i>Sterculia acuminata</i> P. Beauv.), <i>C. nitida</i> (Vent.) Schott et Endl. (= <i>C. vera</i> K. Schum.) et variétés.	Sterculiaceae	Amande dite « noix de kola ».	En l'état En poudre
Lamier blanc. Ortie blanche.	<i>Lamium album</i> L.	Lamiaceae	Corolle mondée, sommité fleurie.	En l'état
Laminaire.	<i>Laminaria digitata</i> J.P. Lamour., <i>L. hyperborea</i> (Gunnerus) Foslie, <i>L. cloustonii</i> Le Jol.	Laminariaceae	Stipe, thalle.	En l'état Extrait sec aqueux (thalle)
Laurier commun. Laurier sauce.	<i>Laurus nobilis</i> L.	Lauraceae	Feuille.	En l'état En poudre
Lavande. Lavande vraie.	<i>Lavandula angustifolia</i> Mill. (= <i>L. vera</i> DC.).	Lamiaceae	Fleur, sommité fleurie.	En l'état
Lavande aspic. Voir Aspic.				
Lavande stoechas.	<i>Lavandula stoechas</i> L.	Lamiaceae	Fleur, sommité fleurie.	En l'état
Lavande vraie. Voir Lavande.				
Lavandin « Grosso ».	<i>Lavandula</i> × <i>intermedia</i> Emeric ex Loisel.	Lamiaceae	Fleur, sommité fleurie.	En l'état
Lemongrass de l'Amérique	<i>Cymbopogon citratus</i> (DC.) Stapf.	Poaceae	Feuille.	En l'état En poudre

centrale.				
Lemongrass de l'Inde.	<i>Cymbopogon flexuosus</i> (Nees ex Steud.) J.F. Wats.	Poaceae	Feuille.	En l'état En poudre
Lichen d'Islande.	<i>Cetraria islandica</i> (L.) Ach. sensu latiore.	Parmeliaceae	Thalle.	En l'état
Lierre terrestre.	<i>Glechoma hederacea</i> L. (= <i>Nepeta glechoma</i> Benth.).	Lamiaceae	Partie aérienne fleurie.	En l'état
Lin.	<i>Linum usitatissimum</i> L.	Linaceae	Graine.	En l'état En poudre
Livèche.	<i>Levisticum officinale</i> Koch.	Apiaceae	Feuille, fruit, partie souterraine.	En l'état En poudre
Macis. Voir Muscadier aromatique.				
Marjolaine. Origan marjolaine.	<i>Origanum majorana</i> L. ( <i>Majorana hortensis</i> Moench)	Lamiaceae	Feuille, sommité fleurie.	En l'état En poudre
Maté. Thé du Paraguay.	<i>Ilex paraguariensis</i> St.-Hil. (= <i>I. paraguayensis</i> Lamb.).	Aquifoliaceae	Feuille.	En l'état Extrait sec aqueux
Matricaire. Camomille allemande. Camomille vulgaire.	<i>Matricaria recutita</i> L. (= <i>Chamomilla recutita</i> [L.] Rausch.) (= <i>M. chamomilla</i> L.).	Asteraceae	Capitule.	En l'état
Mauve.	<i>Malva sylvestris</i> L.	Malvaceae	Feuille, fleur.	En l'état
Mélisse.	<i>Melissa officinalis</i> L.	Lamiaceae	Feuille, sommité fleurie.	En l'état
Menthe coq. Voir Balsamite odorante.				
Menthe poivrée.	<i>Mentha × piperita</i> L.	Lamiaceae	Feuille, sommité fleurie.	En l'état
Menthe verte.	<i>Mentha spicata</i> L. (= <i>M. viridis</i> L.).	Lamiaceae	Feuille, sommité fleurie.	En l'état
Ményanthe. Trèfle d'eau.	<i>Menyanthes trifoliata</i> L.	Menyanthaceae	Feuille.	En l'état
Millefeuille. Voir Achillée millefeuille.				
Mousse d'Irlande. Voir Carragaheen.				
Moutarde junciforme.	<i>Brassica juncea</i> (L.) Czern.	Brassicaceae	Graine.	En l'état En poudre
Muscadier aromatique. Macis. Muscade.	<i>Myristica fragrans</i> Houtt. (= <i>M. moschata</i> Thunb.).	Myristicaceae	Graine dite « muscade » ou « noix de muscade », arille dite « macis ».	En l'état En poudre (graine)
Myrte.	<i>Myrtus communis</i> L.	Myrtaceae	Feuille.	En l'état
Myrtille. Airelle myrtille.	<i>Vaccinium myrtillus</i> L.	Ericaceae	Feuille, fruit.	En l'état

Olivier.	<i>Olea europaea</i> L.	Oleaceae	Feuille.	En l'état
Oranger amer. Bigaradier.	<i>Citrus aurantium</i> L. (= <i>C. bigaradia</i> Duch.) (= <i>C. vulgaris</i> Risso).	Rutaceae	Feuille, fleur, péricarpe dit « écorce » ou zeste.	En l'état En poudre (péricarpe)
Oranger doux.	<i>Citrus sinensis</i> (L.) Pers. (= <i>C. aurantium</i> L.).	Rutaceae	Péricarpe dit « écorce » ou zeste.	En l'état En poudre
Origan.	<i>Origanum vulgare</i> L.	Lamiaceae	Feuille, sommité fleurie.	En l'état En poudre
Origan marjolaine. Voir Marjolaine.				
Ortie blanche. Voir Lamier blanc.				
Ortie brûlante.	<i>Urtica urens</i> L.	Urticaceae	Partie aérienne.	En l'état
Ortie dioïque.	<i>Urtica dioica</i> L.	Urticaceae	Partie aérienne.	En l'état
Oseille de Guinée Voir Karkadé.				
Panax de Chine Voir Ginseng.				
Papayer.	<i>Carica papaya</i> L.	Caricaceae	Suc du fruit, feuille.	En l'état En poudre (suc du fruit)
Passerose. Voir Rose trémière.				
Paullinia. Guarana.	<i>Paullinia cupana</i> Kunth. (= <i>P. sorbilis</i> Mart.).	Sapindaceae	Graine, extrait préparé avec la graine = guarana.	En l'état En poudre (extrait)
Pensée sauvage. Violette tricolore.	<i>Viola arvensis</i> Murray, <i>V. tricolor</i> L.	Violaceae	Fleur, partie aérienne fleurie.	En l'état
Perce-pierre. Voir Criste marine.				
Piment de Cayenne. Piment enragé. Piment (petit).	<i>Capsicum frutescens</i> L.	Solanaceae	Fruit.	En l'état En poudre
Pin sylvestre.	<i>Pinus sylvestris</i> L.	Pinaceae	Bourgeon.	En l'état
Pissenlit. Dent de lion.	<i>Taraxacum officinale</i> Web.	Asteraceae	Feuille, partie aérienne.	En l'état
Pommier.	<i>Malus sylvestris</i> Mill. (= <i>Pyrus malus</i> L.).	Rosaceae	Fruit.	En l'état
Potiron. Voir Courge.				
Prunier.	<i>Prunus domestica</i> L.	Rosaceae	Fruit.	En l'état
Queue de cerise. Voir Griottier.				
Radis noir.	<i>Raphanus sativus</i> L. var.			

	niger (Mill.) Kerner.	Brassicaceae	Racine.	En l'état
Raifort sauvage.	Armoracia rusticana Gaertn., B. Mey. et Scherb. (= Cochlearia armoracia L.).	Brassicaceae	Racine.	En l'état En poudre
Réglisse.	Glycyrrhiza glabra L.	Fabaceae	Partie souterraine.	En l'état En poudre Extrait sec aqueux
Reine-des-prés. Ulmaire.	Filipendula ulmaria (L.) Maxim. (= Spiraea ulmaria L.).	Rosaceae	Fleur, sommité fleurie.	En l'état
Romarin.	Rosmarinus officinalis L.	Lamiaceae	Feuille, sommité fleurie.	En l'état En poudre
Ronce.	Rubus sp.	Rosaceae	Feuille.	En l'état
Rose trémière. Passerose.	Alcea rosea L. (= Althaea rosea L.).	Malvaceae	Fleur.	En l'état
Rosier à roses pâles.	Rosa centifolia L.	Rosaceae	Bouton floral, pétale.	En l'état
Rosier de Damas.	Rosa damascena Mill.	Rosaceae	Bouton floral, pétale.	En l'état
Rosier de Provins. Rosier à rosesrouges.	Rosa gallica L.	Rosaceae	Bouton floral, pétale.	En l'état
Rosier sauvage. Voir Eglantier.				
Safran.	Crocus sativus L.	Iridaceae	Stigmate.	En l'état En poudre
Sarriette des jardins.	Satureja hortensis L.	Lamiaceae	Feuille, sommité fleurie.	En l'état En poudre
Sarriette des montagnes.	Satureja montana L.	Lamiaceae	Feuille, sommité fleurie.	En l'état En poudre
Sauge d'Espagne.	Salvia lavandulifolia Vahl.	Lamiaceae	Feuille, sommité fleurie.	En l'état En poudre
Sauge officinale.	Salvia officinalis L.	Lamiaceae	Feuille.	En l'état
Sauge sclarée. Sclarée toute- bonne.	Salvia sclarea L.	Lamiaceae	Feuille, sommité fleurie.	En l'état En poudre
Sauge trilobée.	Salvia fruticosa Mill. (= S. triloba L. f.).	Lamiaceae	Feuille.	En l'état En poudre
Seigle.	Secale cereale L.	Poaceae	Fruit, son.	En l'état En poudre
Serpolet. Thym serpolet.	Thymus serpyllum L. sensu latiore.	Lamiaceae	Feuille, sommité fleurie.	En l'état En poudre
Sterculia. Gomme Karaya. Gomme M'Bep. Gomme de Sterculia.	Sterculia urens Roxb., S. tomentosa Guill. et Perr.	Sterculiaceae	Exsudation gommeuse = gomme de Sterculia, gomme Karaya, gomme M'Bep.	En l'état En poudre Extrait sec aqueux
Sureau noir.	Sambucus nigra L.	Caprifoliaceae	Fleur, fruit.	En l'état

Tamarinier de l'Inde.	<i>Tamarindus indica</i> L.	Fabaceae	Pulpe de fruit.	En l'état En poudre
Temoe-lawacq.	<i>Curcuma xanthorrhiza</i> Roxb.	Zingiberaceae	Rhizome.	En l'état
Thé du Paraguay. Voir Maté.				
Théier. Thé.	<i>Camellia sinensis</i> (L.) Kuntze (= <i>C. thea</i> Link) (= <i>Thea sinensis</i> (L.) Kuntze).	Theaceae	Feuille.	En l'état Extrait sec aqueux
Thym.	<i>Thymus vulgaris</i> L., <i>T. zygis</i> L.	Lamiaceae	Feuille, sommité fleurie.	En l'état En poudre
Thym serpolet. Voir Serpolet.				
Tilleul.	<i>Tilia platyphyllos</i> Scop., <i>T. cordata</i> Mill. (= <i>T. ulmifolia</i> Scop.) (= <i>T. parvifolia</i> Ehrh. ex Hoffm.) (= <i>T. sylvestris</i> Desf.), <i>T. vulgaris</i> Heyne ou mélanges.	Tiliaceae	Aubier, inflorescence.	En l'état
Trèfle d'eau. Voir Ményanthe.				
Ulmaire. Voir Reine-des-prés.				
Verveine odorante.	<i>Aloysia citrodora</i> Palau (= <i>Aloysia triphylla</i> (L'Hérit.) Britt.) (= <i>Lippia citriodora</i> H.B.K.).	Verbenaceae	Feuille.	En l'état
Vigne rouge.	<i>Vitis vinifera</i> L.	Vitaceae	Feuille.	En l'état
Violette.	<i>Viola calcarata</i> L., <i>V. lutea</i> Huds., <i>V. odorata</i> L.	Violaceae	Fleur.	En l'état
Violette tricolore. Voir Pensée sauvage.				



### Annexe 3:

Loi Talon

Liste des substances vénéneuses, classées en quatre groupes. Abrogé par Décret 2004-802  
2004-07-29 art. 5 B JORF 8 août 2004

#### GROUPE 1

Acétazolamide	Acide étacrynique	Acide tiénilique	Altizide
Ambuside	Amiloride	Bendrofluméthiazide	Benzthiazide
Bumétanide	Buthiazide	Canrénone	Chlorothiazide
Chlortalidone	Clopamide	Clorexolone	Cyclopenthiazide
Cyclothiazide	Ethiazide	Furosémide	Hydrochlorothiazide
Indapamide	Méfruside	Méralluride	Méthyclothiazide
Métolazone	Méticrane	Polythiazide	Spironolactone
Téclothiazide	Triamtérène	Trichlorméthiazide	

#### GROUPE 2

Acépromazine	Acéprométazine	Alimémazine	Benpéridol
Bromazépam	Butobarbital	Chlordiazépoxyde	Chlorpromazine
Chlorprothixène	Clobazam	Clonazépam	Clorazépate
Clotiapine	Cloxazolam	Cyamépromazine	Diazépam
Dibenzépine	Difébarbamate	Dipropriazine	Dropéridol
Estazolam	Etymémazine	Fébarbamate	Fluanisone
Flunitrazépam	Flupentixol	Fluphénazine	Flurazépam
Halopéridol	Hydroxyzine	Lévomépromazine	Lithium
Lorazépam	Médazépam	Méprobamate	Mésoridazine
Nitrazépam	Oxazépam	Oxyfénamate	Penfluridol
Périmétazine	Perphénazine	Phénobarbital	Pimozide
Pinazépam	Pipampérone	Pipotiazine	Prazépam
Prochlorpérazine	Profénamine	Promazine	Propizépine
Séobarbital	Sulpiride	Témazépam	Tétrazépam
Thiopropérazine	Thioridazine	Tofisopam	Triazolam
Trifluopérazine	Triflupéridol	Triflupromazine	Valnoctamide

### GROUPE 3

Acridorex	Amfécloral	Amfépentorex	Amfépramone
Aminorex	Amphétamine	Benfluorex	Benzphétamine
Clobenzorex	Cloforex	Clominorex	Clortermine
Dexamphétamine	Difémétorex	Etilamfétamine	Etolorex
Fenbutrazate	Fénétylline	Fenfluramine	Fénisorex
Fenproporex	Flucétorex	Fludorex	Formétorex
Furfénorex	Indanorex	Levampphétamine	Mazindol
Méfénorex	Métamfépramone	Métamphétamine	Ortétamine
Oxitentorex	Pentorex	Phendimétrazine	Phénmétrazine
Phentermine	Picilorex	Tiflorex	

### GROUPE 4

Acide thyropropique

Hormones thyroïdiennes iodées

Thyroxine

Acide triiodothyroacétique

Thyroïde (poudre, extraits de), modifiés

Triiodothyronine

## Annexe 4:

### Acomplia® : suspension de l'autorisation de mise sur le marché 23/10/2008

Acomplia® (rimonabant) est autorisé en Europe depuis juin 2006 dans le cadre d'une procédure centralisée, et commercialisé en France depuis mars 2007. Une analyse des données de pharmacovigilance avait conduit en juillet 2007 à de nouvelles contre-indications, puis en juillet 2008 à intégrer de nouvelles mises en garde et recommandations de surveillance au cours du traitement. L'ensemble des Etats européens avait alors engagé une réévaluation du bénéfice et du profil de risque qui conduit aujourd'hui l'Agence européenne d'évaluation des médicaments (EMA) à recommander la suspension de l'autorisation de mise sur le marché de ce médicament. En effet, le rapport bénéfice / risque est désormais considéré comme défavorable dans le traitement des patients obèses ou en surpoids avec facteurs de risque. L'analyse des données disponibles à ce jour indique que l'efficacité en situation réelle de prescription est moindre que celle attendue sur la base des essais cliniques avec une durée de traitement d'environ 3 mois. De plus, des troubles dépressifs parfois sévères peuvent survenir, y compris chez des patients sans antécédents psychiatriques.

Le rimonabant (Acomplia®) est indiqué dans le traitement des sujets obèses ( $IMC \geq 30$  kg/m<sup>2</sup>), ou en surpoids ( $IMC > 27$  Kg/m<sup>2</sup>) avec des facteurs de risque associés (diabète de type 2, dyslipidémie) conjointement à un régime hypocalorique et à l'exercice physique. En complément du plan de gestion de risque européen, une surveillance renforcée avec un plan de minimisation des risques a été mise en place en France avec les réseaux de pharmacovigilance, de pharmacodépendance et de toxicovigilance.

Dès sa mise sur le marché, le risque de troubles de l'humeur et de dépression a été mentionné dans le résumé des caractéristiques du produit et la notice d'Acomplia®. Au milieu de l'année 2007, une contre-indication a été introduite pour les patients présentant une dépression caractérisée en cours et/ ou traités par antidépresseurs. En juin 2008, une évaluation des données de pharmacovigilance a montré que les troubles dépressifs pouvaient également survenir chez des patients sans antécédent psychiatrique. Cette situation a conduit à recommander une surveillance étroite de tous les patients sous Acomplia® et tout particulièrement dans les trois premiers mois de traitement.

Une réévaluation portant cette fois sur le bénéfice du rimonabant au regard de ses effets indésirables vient de conduire l'EMA à considérer que le rapport bénéfice-risque est devenu défavorable. En effet, l'efficacité en situation réelle de prescription, avec une durée moyenne de traitement estimée à 3 mois, est moindre que celle attendue sur la base des essais cliniques. Un tiers des patients répondent au traitement pendant cette période. De plus, des troubles dépressifs peuvent survenir chez des patients ne présentant aucun facteur de risque, en dehors de l'obésité. Plus de 50 % des patients développant ces troubles dépressifs le font dans le premier mois suivant l'instauration du traitement et 80 % dans les 3 premiers mois. L'absence d'identification de facteurs prédisposant à des risques dépressifs en cours de traitement rend difficilement maîtrisable ce risque en situation réelle de prescription.

En conséquence, l'EMA recommande à la Commission européenne de suspendre l'autorisation de mise sur le marché d'Acomplia® (rimonabant).

En France, entre mars 2007 et juillet 2008, environ 220 000 patients ont été traités par Acomplia®. A ce jour, on estime que 50 000 patients sont en cours de traitement. Sur les 1366 notifications d'effets indésirables recueillies jusqu'à fin juillet 2008, 1192 cas sont confirmés par un professionnel de santé. Parmi eux, 385 cas de troubles dépressifs ont été rapportés dont 125 graves.

## Annexe 5:

### Suspension d'autorisation de mise sur le marché des médicaments contenant du benfluorex – communiqué 26/11/2009

L'Afssaps suspend l'autorisation de mise sur le marché des médicaments contenant du benfluorex. Cette décision fait suite à l'évaluation récente de nouvelles données qui mettent en perspective l'efficacité modeste de ces médicaments dans la prise en charge du diabète de type 2 et confirment le risque d'atteinte des valves cardiaques. Leur retrait des pharmacies sera effectif à partir du 30 novembre 2009.

Mediator a fait l'objet depuis plusieurs années d'une surveillance active qui a conduit en 2005 à renforcer les informations sur ses effets neuropsychiatriques. En 2007, une nouvelle évaluation a entraîné la suppression de son indication aux personnes présentant une hypertriglycéridémie (taux élevé de graisse dans le sang (hypertriglycéridémies) en complément d'un régime adapté. Depuis, les médicaments contenant du benfluorex étaient uniquement indiqués chez les patients diabétiques en surcharge pondérale, en complément d'un régime adapté.

Dans un premier temps, quelques observations d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) avaient été jugées trop rares pour constituer un signal significatif. Au printemps dernier, la notification de 5 nouveaux cas d'HTAP et de cas de valvulopathies a conduit à une nouvelle réévaluation du profil de tolérance du benfluorex. Les résultats de l'enquête nationale de pharmacovigilance ainsi que de deux études menées par le CHU de Brest, et par les laboratoires Servier ont mis en évidence une augmentation du risque d'atteinte des valves cardiaques, pouvant évoluer vers une insuffisance cardiaque chez les personnes traitées avec

®

Mediator . Une étude ultérieure menée par la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS) est venue très récemment conforter tous ces résultats. Au vu des données d'efficacité modeste dans la prise en charge du diabète de type 2 et du risque avéré de valvulopathie et après consultation de la Commission nationale de pharmacovigilance et avis de la commission d'autorisation de mise sur le marché, la balance bénéfice-risque du benfluorex a été jugée défavorable. Cette évaluation a conduit l'Afssaps à suspendre l'autorisation de mise sur le marché des 3 spécialités contenant du benfluorex à compter du 30 novembre 2009.

## Annexe 6:

### Sibutramine (Sibutral®) : Suspension de l'autorisation de mise sur le marché – Communiqué 21/01/2010

Les résultats d'une étude à long terme montrent une augmentation du risque de complications cardiovasculaires et une efficacité modeste chez les patients traités par Sibutral® (sibutramine), médicament anti-obésité. Ces résultats ont conduit l'Agence Européenne du médicament (EMA) à recommander la suspension de son autorisation de mise sur le marché. L'Afssaps recommande aux prescripteurs de ne plus instaurer ou de renouveler de traitement par sibutramine. Les patients actuellement traités sont invités à consulter sans urgence leur médecin pour discuter de la conduite à tenir et peuvent, s'ils le souhaitent, arrêter leur traitement à tout moment.

La sibutramine est commercialisée en France depuis juin 2001 sous le nom de Sibutral®. Il s'agit d'un traitement d'appoint dans le cadre d'un programme visant à contrôler le poids des patients présentant une obésité nutritionnelle et un indice de masse corporelle (IMC) supérieur ou égal à 30 kg/m<sup>2</sup>. Il est également indiqué chez les patients présentant un excès pondéral nutritionnel avec un IMC supérieur ou égal à 27 kg/m<sup>2</sup> associé à d'autres facteurs de risque liés à l'obésité, tels qu'un diabète de type 2 ou une dyslipidémie. La prescription initiale annuelle est réservée aux spécialistes et/ou aux services spécialisés en endocrinologie et maladies métaboliques, en cardiologie, en médecine interne. Le renouvellement n'est pas restreint. Par ailleurs, l'importation, la préparation, la prescription et la délivrance des préparations magistrales contenant de la sibutramine ont été interdites en France en juillet 2007, par décision du directeur général de l'Afssaps.

En décembre 2009, les résultats préliminaires de l'étude SCOUT (étude SCOUT – Sibutramine Cardiovasculaire OUTcomes trial\*) analysés par l'EMA semblaient indiquer une augmentation du risque de complications cardiovasculaires, notamment chez des patients présentant des facteurs de risque.

L'EMA vient d'achever l'analyse des résultats de l'étude SCOUT, qui a inclus 9805 patients suivis pendant plus de 5 ans. Les résultats montrent un risque plus élevé de complications cardiovasculaires (accident vasculaire cérébral ou crise cardiaque) chez les personnes traitées par sibutramine par rapport à celles ayant reçu un placebo. La majorité des personnes incluses dans l'étude présentaient des antécédents cardiovasculaires correspondant aux contre-indications mentionnées dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP). Cependant, dans la mesure où les personnes obèses ou en surpoids présentent un risque cardiovasculaire accru par rapport à la population générale, l'EMA a considéré que les résultats de l'étude pouvaient être extrapolés aux conditions normales d'utilisation de la sibutramine. Par ailleurs, la perte de poids sous sibutramine s'est révélée modeste dans cette étude, et souvent, ne s'est pas maintenue après l'arrêt du traitement.

Ces nouvelles données ont conduit l'EMA à considérer comme défavorable le rapport bénéfice risque de la sibutramine et à recommander à la Commission Européenne de suspendre l'autorisation de mise sur le marché des spécialités contenant de la sibutramine.

En France, le nombre de patients traités par Sibutral est estimé à environ 5500 patients en 2009. Depuis la commercialisation, une soixantaine de signalements d'effets indésirables impliquant ce médicament ont été rapportés à l'Afssaps par les centres régionaux de pharmacovigilance. Moins de la moitié des cas concernait des effets indésirables cardiovasculaires, dont 5 cas graves (troubles du rythme, hypertension, tachycardie). Un décès a été rapporté chez une femme obèse d'une soixantaine d'années.

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

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

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

alli® est indiqué en association à un régime modérément hypocalorique et pauvre en graisses, dans le traitement du surpoids (Indice de Masse Corporelle (IMC)  $\geq 28$  kg/m<sup>2</sup>) chez l'adulte.

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

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

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

Calculez son IMC avec un disque ou avec la formule : poids (kg)/ taille<sup>2</sup> (m)

**IMC  $\geq 28$  Poursuivez l'entretien**

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

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

Si ce n'est pas le cas, rappelez au patient que le surpoids augmente le risque de problèmes de santé graves, comme le diabète ou des maladies cardio-vasculaires. Orientez-le vers un médecin pour effectuer un bilan de santé et bénéficier si nécessaire d'une prise en charge globale.

Soyez particulièrement vigilant en présence de facteurs de risque, dont IMC  $> 30$ , âge  $> 50$  ans, tabagisme ou antécédents familiaux de maladies comme le diabète ou l'hypertension.

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

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

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

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

« Il sera nécessaire de modifier vos habitudes alimentaires et de pratiquer une activité physique; alli® ne diminue pas votre appétit : il agit au niveau de votre intestin

en empêchant l'absorption d'environ un quart des graisses contenues dans vos repas, qui seront éliminées dans les selles »

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

Risque d'interaction avec certains médicaments.

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

En cas de traitement concomitant

▶ par la ciclosporine	<input type="checkbox"/> <b>ne délivrez pas alli® : contre-indication</b>
▶ par un anticoagulant oral	
▶ par amiodarone	<input type="checkbox"/> <b>ne délivrez pas alli® : avis médical nécessaire AVANT de prendre alli</b>
▶ par levothyroxine	
▶ avec tout médicament antiepiléptique	
▶ avec tout médicament contre le diabète (notamment acarbose : administration simultanée non recommandée)	

■ traitement anti-hypertenseur ou hypocholesterolémiant :

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

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

▶ syndrome de malabsorption chronique	<input type="checkbox"/> <b>ne délivrez pas alli® : contre-indication</b>
▶ pathologie digestive appelée cholestase	
▶ maladie rénale	<input type="checkbox"/> <b>ne délivrez pas alli® : avis médical nécessaire AVANT de prendre alli</b>

**Pour les femmes :**

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

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

Vérifiez la conduite à tenir dans le RCP ou la notice qui peut être différente selon le type de pilule. Incitez à consulter le médecin traitant ou le gynécologue en cas de doute.

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

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

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

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

Expliquez la posologie :

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

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

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

### **Lors des renouvellements, vérifiez :**

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

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

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



## Annexe 8:

### Les hormones thyroïdiennes

Affaire des gélules d'extraits thyroïdiens: Ministère de la Santé et des Solidarités

**Direction générale de la santé**

**Agence française de sécurité  
sanitaire des produits de santé**

*Paris, le 20 avril 2006*

### **Communiqué de presse**

A la suite de l'alerte émise le 19 avril, consécutive à l'hospitalisation de 6 personnes ayant consommé des préparations magistrales à base d'extraits thyroïdiens, les services du ministère de la santé ont effectué une inspection de la pharmacie Demours\* qui a réalisé les préparations magistrales à l'origine de ces cas de thyrotoxicose (toxicité par excès d'hormone thyroïdienne) et ont recherché les autres personnes traitées par ces préparations.

Des gélules et des échantillons des matières premières ont été prélevés aux fins d'analyses afin de déterminer s'il s'agit d'une erreur ponctuelle de préparation des gélules à la pharmacie ou d'une défectuosité de la matière première. Les premiers résultats des analyses, confiées aux laboratoires de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) seront disponibles dans quelques jours.

Le ministère de la santé a diffusé un message aux médecins, aux services d'urgence des hôpitaux, aux SAMU - Centres 15 et aux centres anti-poison.

A ce jour, 37 personnes ont été identifiées comme ayant reçu ces préparations (gélules blanches et bleues de poudre d'extraits thyroïdiens en flacon de plastique cristal, avec un bouchon blanc, étiqueté avec le nom et l'adresse de la pharmacie Demours).

Toutes ces personnes ont pu être informées ; parmi elles, onze ont été hospitalisées et deux sont actuellement dans un état sévère.

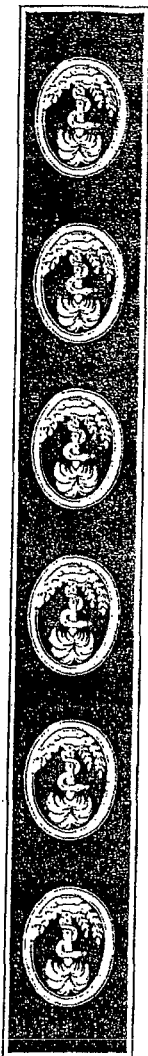
L'enquête a mis en évidence que certaines de ces personnes recevaient d'autres préparations magistrales en gélules, délivrées par cette même pharmacie et qui, associées aux gélules d'extrait thyroïdien, sont susceptibles d'en potentialiser certains effets.

Les personnes traitées par ces gélules doivent arrêter de les prendre et en informer sans délai leur médecin. En cas d'apparition de palpitations, de fièvre, de vomissements, de diarrhée, les personnes prenant ces traitements doivent consulter rapidement un médecin ou contacter le centre 15 en leur signalant cette consommation. Le médecin informera le centre régional de pharmacovigilance.

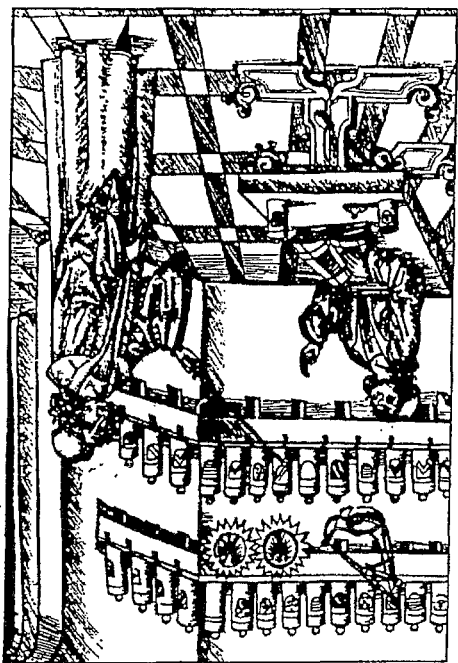
Les personnes traitées pour des troubles thyroïdiens par des spécialités pharmaceutiques à base de lévothyroxine sodique (Lévothyrox® ; Euthyral® ; L-Thyroxine® Roche) ne sont pas concernées par ce message.



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 dévouement.  
 Je 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'accablent de malédictions si je suis infidèle à  
 mes promesses. Que le sort courtois d'opprobre et mépris de  
 mes confrères et si j'y manque.



# Serment des Apothicaires



Thèse soutenue par BOIS Emilie le 06 septembre 2010

**Titre:** Les effets indésirables des produits à visée amaigrissante

**Mots Clés:** médicaments, plantes, minceur, effets indésirables, faciliter le conseil

Il est de notoriété publique que le surpoids et l'obésité constituent un véritable problème de santé, depuis quelques décennies, dans les pays occidentaux.

En conséquence, la commercialisation de « produits » favorisant la perte de poids s'est accrue considérablement.

Pourtant, les compléments alimentaires et autres médicaments utilisés à ces fins, ne sont pas toujours dénués d'effets indésirables dont certains peuvent être sévères.

En officine, des conseils appropriés lors de leur dispensation, évitent en général ce genre de complications. A l'inverse, les sites « Internet » sur lesquels leur vente est souvent attractive communiquent de façon incomplète les informations nécessaires à la mise en garde des consommateurs. Ainsi, ces produits n'ont pas toujours l'effet escompté mais le risque d'effets indésirables liés à leur consommation ne sont pas exclus.

A titre d'exemple, la délivrance de la spécialité ALLI (Orlistat) doit imposer une mise en garde assurée par le pharmacien d'officine. ALLI ayant de surcroît des interactions avec certains médicaments.

Les compléments alimentaires à base de plantes (contenant Guarana, Maté, ...) prennent une grande part dans ce marché « de la minceur ». Leur efficacité n'est pas toujours établie, mais les risques liés à leur utilisation et leur mésusage, peuvent être à l'origine de pathologies réelles.

De la même façon, les régimes hyperprotéinés peuvent aussi être la source de désordres lorsque leur utilisation devient irraisonnée.

L'amélioration du conseil à l'officine et la prévention des complications liées à ces effets indésirables, peut passer par la réalisation de fiches relatives aux propriétés des constituants des produits. Dans ce cas, celui qui conseille doit non seulement connaître les effets propres à chacune de ces plantes, mais aussi ceux qui peuvent potentiellement résulter, par synergie d'action, de leur association.

En conclusion, les produits à visée amincissante ne sont pas tous efficaces mais peuvent présenter un risque non négligeable d'effets indésirables coupable de générer des désagréments au niveau de la santé des utilisateurs.