

**THESE**  
  
pour le  
  
**DIPLOME D'ETAT**  
  
**DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**PAR**  
  
**Sabine GAIGNET**

---

Présentée et soutenue publiquement le 23 janvier 2003

**PLACE DE LA SIBUTRAMINE DANS LE  
TRAITEMENT DE L'OBESITE**

**Président :** Monsieur PINEAU A., Professeur de Toxicologie.

**Membres du Jury :** Madame BOBIN-DUBIGEON C., Maître de Conférences de  
Pharmacologie.  
Madame CHIFFOLEAU A., Docteur en Médecine au Centre Régional de  
Pharmacovigilance.  
Monsieur GUILLET J., Docteur en Pharmacie.

# SOMMAIRE

<b>SOMMAIRE</b> .....	<b>1</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>7</b>
<b>PARTIE 1 : GENERALITES SUR L'OBESITE</b> .....	<b>8</b>
<b>CHAPITRE 1 : LES ORIGINES DE L'OBESITE</b> .....	<b>9</b>
1. DEFINITION DE L'OBESITE .....	9
1.1. Notion de poids idéal .....	9
1.2. La masse grasse .....	9
1.3. L'indice de masse corporelle .....	10
1.4. Définition de l'obésité chez l'adulte .....	11
2. FORMES CLINIQUES : REPARTITION DU TISSU ADIPEUX .....	12
2.1. L'obésité androïde .....	13
2.2. L'obésité gynoïde .....	13
2.3. L'obésité de la ménopause .....	13
3. LES CONSEQUENCES DE L'OBESITE SUR LA SANTE.....	15
3.1. Obésité et mortalité .....	15
3.2. Obésité et morbidité .....	16
3.2.1. Les complications métaboliques .....	17
3.2.2. Les complications cardiovasculaires .....	17
3.2.3. Les complications respiratoires .....	18
3.2.4. Les complications rhumatologiques .....	18
3.2.5. Les complications hépato-biliaires et digestives .....	18
3.2.6. Les complications cutanées .....	19
3.2.7. Les troubles de la fonction reproductrice .....	19
3.2.8. Les cancers .....	19
3.2.9. Les risques opératoires .....	19
3.2.10. Les complications psychosociales .....	20
<b>CHAPITRE 2 : PHYSIOPATHOLOGIE DE L'OBESITE</b> .....	<b>21</b>
1. LA BALANCE ENERGETIQUE DE L'OBESITE .....	21
1.1. Les apports énergétiques .....	21
1.2. Les dépenses énergétiques .....	22
1.2.1. Le métabolisme basal .....	22
1.2.2. La thermogénèse induite par l'alimentation.....	22
1.2.3. L'activité physique .....	23
1.3. Processus conduisant à l'obésité .....	23

2. LA PHYSIOLOGIE DU TISSU ADIPEUX.....	25
2.1. Le tissu adipeux .....	25
2.2. Les adipocytes .....	25
2.2.1. La graisse blanche ; réserve énergétique la plus importante de l'organisme ..	25
2.2.2. Le tissu adipeux brun et la thermogénèse .....	28
a) Le tissu adipeux brun (TAB).....	28
b) Action des catécholamines sur le TAB .....	29
3. LE CONTRÔLE DU COMPORTEMENT ALIMENTAIRE.....	30
3.1. Rôle de l'hypothalamus dans l'homéostasie énergétique .....	30
3.2. La théorie glucostatique ou régulation de la prise alimentaire à court terme .....	32
3.3. La théorie lipostatique .....	32
3.3.1. Introduction .....	32
3.3.2. La leptine : la clé génétique de l'obésité ? .....	33
a) Découverte .....	33
b) La leptine chez l'homme .....	34
c) Boucle régulatrice entre le neuropeptide Y et la leptine .....	34
i- Boucle régulatrice normale entre la leptine et le NPY.....	35
ii- Altération de la boucle régulatrice dans l'obésité.....	36
3.4. Autres peptides médiateurs de la prise alimentaire .....	37
3.5. Les Monoamines impliquées dans la prise alimentaire .....	38
3.5.1. Les monoamines à action ANOREXIGENE.....	38
a) Transmission $\beta$ -adrénergique .....	38
b) Transmission $\alpha_1$ -adrénergique post-synaptique et $\alpha_2$ -adrénergique pré-synaptique .....	38
c) Transmission dopaminergique .....	39
d) Transmission sérotoninergique .....	39
3.5.2. Les monoamines à action OREXIGENE .....	40
a) Transmission dopaminergique .....	40
b) Transmission $\alpha_2$ -adrénergique post-synaptique .....	40
3.5.3. Conclusion.....	40

## **PARTIE 2 : PRISE EN CHARGE DE L'OBESITE.....42**

### **CHAPITRE 1 : LA DIETETIQUE : LES DIFFERENTS TYPES DE REGIME ..... 43**

1. LES REGIMES PEU RESTRICTIFS .....	43
2. LES REGIMES A TRES BASSE TENEUR CALORIQUE (VLCD) .....	44
3. LES AUTRES REGIMES .....	45

### **CHAPITRE 2 : L'ACTIVITE PHYSIQUE..... 46**

### **CHAPITRE 3 : LA CHIRURGIE ..... 47**

1. LA GASTROPLASTIE VERTICALE CALIBREE .....	47
2. LE CERCLAGE PERIGASTRIQUE AJUSTABLE .....	48

## CHAPITRE 4 : LES TRAITEMENTS PHARMACOLOGIQUES DE L'OBESITE..... 49

1. LES MEDICAMENTS QUI REDUISENT LA PRISE ALIMENTAIRE.....	49
1.1. Les médicaments agissant sur la transmission noradrénergique et dopaminergique : les AMPHETAMINES .....	50
1.2. Les médicaments agissant sur la transmission sérotoninergique : les ANOREXIGENES SEROTONINERGIQUES .....	51
1.3. Les médicaments agissant sur la transmission noradrénergique et sérotoninergique .....	52
2. LES MEDICAMENTS QUI AUGMENTENT LA DEPENSE ENERGETIQUE .....	52
2.1. Le dinitrophénol .....	52
2.2. Les hormones thyroïdiennes .....	53
2.3. Ephédrine et xanthines .....	53
3. LES MEDICAMENTS REDUISANT LA METABOLISATION DES GRAISSES.....	54
3.1. Rôle des lipases dans la digestion des lipides .....	54
3.2. Mécanisme d'action de l'orlistat .....	55
3.2.1. Relation structure/activité.....	55
3.2.2. Mécanisme d'action.....	56
3.3. Indications de l'orlistat .....	57
3.4. Pharmacocinétique .....	58
3.4.1. Relation dose/effet.....	58
3.4.2. Absorption .....	58
3.4.3. Métabolisme .....	58
3.4.4. Elimination .....	58
3.5. Efficacité thérapeutique .....	59
3.5.1. Evolution de la perte de poids .....	59
3.5.2. Effet sur les paramètres métaboliques .....	59
3.6. Tolérance .....	60
3.6.1. Les effets indésirables .....	60
a) Les effets secondaires au niveau de la sphère digestive.....	60
b) Autres effets indésirables .....	60
3.6.2. Grossesse et allaitement .....	61
3.6.3 Contre-indications .....	61
3.6.4 Précautions d'emploi .....	61
3.7 Interactions médicamenteuses .....	62
4. LES PRESCRIPTIONS ABUSIVES : MEFIANCE ! .....	63
5. LES NOUVELLES VOIES DE RECHERCHE .....	66

# **PARTIE 3 : UN NOUVEAU MEDICAMENT POUR LUTTER CONTRE L'OBESITE : LA SIBUTRAMINE.....67**

## **CHAPITRE 1 : PRESENTATION DU MEDICAMENT..... 68**

1. INTRODUCTION – DECOUVERTE .....	68
1.1. Structure chimique .....	68
1.2. Caractères physico-chimiques .....	70
1.3. Historique de la molécule .....	70
1.4. Présentation galénique .....	70
2. PHARMACOLOGIE .....	71
2.1. Mode d'action .....	71
2.1.1. Les métabolites de la sibutramine .....	71
2.1.2. Inhibition de la recapture des monoamines .....	72
a) Action sur la noradrénaline .....	74
b) Action sur la sérotonine .....	74
c) Action sur la dopamine .....	75
2.1.3. Absence de libération du neurotransmetteur .....	76
2.1.4. Effet sur les récepteurs .....	77
2.2. Inhibition de la prise alimentaire.....	78
2.2.1. Etudes chez l'animal.....	78
a) Mise en évidence de la réduction de la prise alimentaire chez l'animal .....	78
b) Mise en évidence de l'effet satiétogène de la sibutramine chez le rat .....	81
c) Mode d'action de la sibutramine sur la prise alimentaire .....	83
2.2.2. Etude chez l'homme .....	86
2.3. Action de la sibutramine sur la thermogenèse .....	87
2.3.1. Chez l'animal.....	87
a) Mise en évidence de l'effet de la sibutramine sur la dépense énergétique .....	87
b) Effet de la noradrénaline et de la sérotonine sur l'action thermogénique de la sibutramine. ....	90
c) Importance du tissu adipeux brun et des récepteurs $\beta_3$ -adrénergiques .....	91
2.3.2. Chez l'homme .....	94
3. PHARMACOCINETIQUE .....	96
3.1. Pharmacocinétique chez le sujet sain .....	96
3.2. Pharmacocinétique chez des populations particulières de patients .....	97
a) Chez l'obèse .....	98
b) Chez les sujets jeunes et âgés.....	98
c) Chez l'insuffisant hépatique.....	98
d) Chez l'insuffisant rénal .....	99
4. EFFICACITE CLINIQUE.....	99
4.1. Effet-dose .....	99
4.2. Les études cliniques à long-terme .....	101
4.2.1. Méthodologie.....	101
4.2.2. Résultats .....	103
a) Effet sur le poids.....	103
b) Effet sur le périmètre de taille, de hanche et sur l'indice de masse corporelle .	109

4.3. Effet de la sibutramine sur les facteurs de risque de l'obésité et sur les comorbidités	109
4.3.1. Métabolisme lipidique	109
4.3.2. Métabolisme glucidique	113
4.3.3. Hypertension artérielle	115
4.3.4. Uricémie	116
4.3.5. Répartition du tissu adipeux et composition corporelle	117
5. EFFETS INDESIRABLES	118
5.1. Effets indésirables cardiovasculaires	119
5.2. Effets indésirables sur le système nerveux	120
5.3. Effets indésirables sur le système digestif	121
5.4. Effets indésirables cutanés	121
5.5. Evaluation de l'effet de la sibutramine sur la dépendance et le risque d'usage abusif	121
5.5.1. Méthodologie	121
5.5.2. Résultats	123
5.5.2.1. Effet sur l'humeur (POMS)	123
5.5.2.2. Impression générale (VAS)	123
5.5.2.3. Effet toxicomanogène (ARCI)	124
5.5.2.4. Questionnaire final : identification des molécules administrées	125
5.5.2.5. Interprétation	125
5.6. Résumé des effets indésirables en fonction de la fréquence	126
6. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES	127
6.1. Inducteur du cytochrome P450	127
6.2. Inhibiteurs du cytochrome P450	127
6.3. Le syndrome sérotoninergique	128
6.4. Médicaments augmentant la fréquence cardiaque et la pression artérielle	129
6.5. Autres	129
6.5.1. Association à l'alcool	129
6.5.2. Contraceptifs oraux	129
7. CONSEQUENCES POUR LE RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT	130
7.1. Contre-indications	130
7.2. Mise en garde et précautions d'emploi	131
7.3. Grossesse et allaitement	131
7.4. Surdosage	132
7.5. Administration	132
7.5.1. Indications	132
7.5.2. Posologie et mode d'administration	133

## **CHAPITRE 2 : SIBUTRAMINE : UNE MOLECULE SOUS SURVEILLANCE..... 134**

1. COMMUNIQUES DE PRESSE DE L'AFSSAPS .....	134
2. ETUDE DES CAS NOTIFIES SUR LA SIBUTRAMINE DANS QUELQUES CENTRES DE PHARMACOVIGILANCE DE FRANCE .....	135
2.1. Fonctionnement de la pharmacovigilance .....	135
2.2. Les notifications de certains centres de pharmacovigilance concernant la sibutramine .....	136
2.3. Détermination d'une imputabilité .....	151
2.3.1. L'imputabilité intrinsèque .....	151
2.3.1.1. Les critères chronologiques .....	151
2.3.1.2. Les critères sémiologiques .....	152
2.3.2. L'imputabilité extrinsèque.....	153
2.4. Interprétation des résultats.....	153
2.4.1. Commentaires généraux sur la population concernée .....	154
2.4.2. Effets indésirables majeurs cardiovasculaires .....	155
2.4.3. Effets indésirables majeurs sur le système nerveux central .....	157
2.4.4. Effets indésirables cutanés .....	158
2.4.5. Effets indésirables hématologiques .....	159
2.4.6. Effets indésirables divers.....	160
2.4.7. Sibutramine et grossesse.....	162
2.4.8. Etude particulière du cas n°10 .....	162
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>163</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>164</b>
<b>DOCUMENTS ELECTRONIQUES .....</b>	<b>172</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS.....</b>	<b>173</b>

## INTRODUCTION

Le troisième millénaire débute avec la perspective d'une « catastrophe » épidémiologique annoncée et largement médiatisée : la progression de l'obésité... Les données en provenance de différents pays du monde sont en effet très alarmantes, avec une progression au cours des dix dernières années aux Etats-Unis, Angleterre et Allemagne quasi exponentielle (atteignant 15 à 20 % chez l'homme et 16 à 26 % chez la femme). En France, malgré une fréquence plus modérée, on observe également une augmentation constante avec une hétérogénéité régionale marquée et une élévation considérable de l'obésité infantile de l'ordre de 150 % en 15 ans. Ces données épidémiologiques permettent donc de situer l'ampleur du phénomène et aussi de comprendre l'enjeu de la découverte de nouvelles voies thérapeutiques [55].

Dans une première partie et afin de mieux envisager les traitements possibles de l'obésité, nous établirons une vue générale de l'obésité, de sa définition complexe à sa physiopathologie et les diverses conséquences physiopathologiques et psychologiques qu'elle engendre.

En deuxième partie, ce travail se propose d'évoquer les conduites thérapeutiques de l'obésité, que celles-ci soient pharmacologiques ou non, en insistant notamment sur les molécules retirées du marché.

Enfin, la dernière partie du présent travail étudiera particulièrement la sibutramine, molécule originale au profil thérapeutique intéressant. Les données actuelles concernant ce traitement seront approfondies afin de déterminer la place de cette nouvelle molécule dans la prise en charge pharmacologique de l'obésité.

## **PARTIE 1 :**

# **GENERALITES SUR L'OBESITE**

# CHAPITRE 1 : LES ORIGINES DE L'OBESITE

## 1. DEFINITION DE L'OBESITE [4]

L'obésité est un excès de poids dû à une inflation des réserves énergétiques, c'est à dire à un excès de masse grasse.

### 1.1. Notion de poids idéal [31]

La formule de Lorentz est utilisée pour le calcul du poids idéal :

$$\text{Poids idéal} = \text{Taille} - 100 - [ (\text{Taille}-150) / n ]$$

Où n=4 pour un homme et n=2,5 pour une femme.

Dans ce cas, l'obésité est définie pour un poids supérieur à 20% du poids idéal.

En se reportant à la définition même de l'obésité qui est un excès de tissu gras et non obligatoirement un excès de poids, il semble plus important de déterminer la surcharge lipidique que le poids global.

### 1.2. La masse grasse [ 19, 31]

D'un point de vue strictement clinique, l'obésité se définit comme un excès de graisse corporelle, stocké dans les tissus adipeux.

La masse corporelle est répartie différemment selon les individus. Dans l'organisme, on distingue deux parties : la masse grasse, appelée aussi tissu adipeux ou graisse corporelle et la masse maigre.

- ❖ La masse maigre est constituée par les muscles, les os, le sang et les organes vitaux comme les reins, le cerveau, le cœur, les intestins, le foie. Cette masse maigre doit toujours être préservée mais elle est très facile à perdre.

- ❖ La masse grasse se localise sous pratiquement toute la surface de la peau et est présente aussi en position intra-abdominale.

La quantité de tissu adipeux tient une place prédominante dans la définition de l'obésité puisque le risque lié à l'obésité ne vient pas de l'excès de poids mais de l'importance de la masse grasse, bien que les deux soient souvent liés.

Le taux de graisse corporelle normal est :

- *Chez la femme*, de 25 à 30 % du poids corporel
- *Chez l'homme*, de 15 à 20 % du poids corporel

Quand la proportion de graisse devient supérieure à ces chiffres, on parle de surcharge adipeuse puis d'obésité.

En pratique clinique comme en santé publique, on ne dispose pas de méthode standard simple pour mesurer la masse grasse ; on ne classe donc pas les personnes en fonction de leur pourcentage de graisse corporelle mais en fonction de leur indice de masse corporelle.

### **1.3. L'indice de masse corporelle** [24]

Au milieu du XIXème siècle, Quetelet, un statisticien et sociologue belge, remarque que, pour les individus de constitution normale, le rapport du poids sur la taille au carré est constant.

Aujourd'hui, en pratique clinique comme en épidémiologie, l'obésité est donc définie à partir d'un indice de masse corporelle (IMC) ou indice de Quetelet ou Body Mass Index (BMI).

Cet IMC est calculé en mesurant le poids en kilogrammes et en le divisant par la taille en mètre élevée au carré.

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

#### 1.4. Définition de l'obésité chez l'adulte [32, 56, 89]

Une classification des troubles pondéraux et de l'obésité chez l'adulte a été établie en fonction de l'indice de masse corporelle comme l'illustre le Tableau I, qui associe à chacun des « statuts » un risque de co-morbidité.

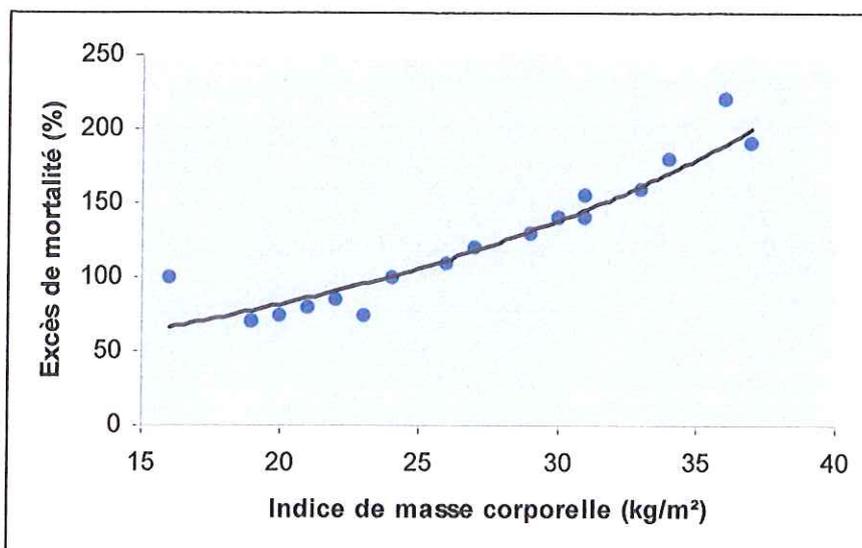
**Tableau I : Classification des différents troubles pondéraux en fonction de l'IMC [89]**

<b>CLASSIFICATION</b>	<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Risques de co-morbidités</b>
Insuffisance pondérale	< 18,5	Faible (risque d'autres problèmes cliniques augmenté)
Valeurs normales	18,5 à 24,9	Absent
Excès de poids	25,0 à 29,9	Modérément augmenté
Obésité	≥ 30,0	Nettement augmenté
Obésité classe I	30,0 à 34,9	Obésité modérée ou commune
Obésité classe II	35,0 à 39,9	Obésité sévère
Obésité classe III	> 40	Obésité massive ou morbide

Selon la classification acceptée au niveau international en 1998, on définit le surpoids par un IMC  $\geq 25,0$  kg/m<sup>2</sup> et l'obésité par un IMC  $\geq 30,0$  kg/m<sup>2</sup> avec une graduation en trois classes (I, II et III) (Tableau I).

A partir d'études épidémiologiques, il a été possible de définir une corpulence idéale sur le plan statistique, associée théoriquement à l'espérance de vie la plus longue. Cette corpulence correspond à un IMC compris entre 18,5 et 20 kg/m<sup>2</sup>.

Les études épidémiologiques ont démontré une étroite relation entre mortalité et indice de masse corporelle. En effet, la mortalité augmente pour des indices de masse corporelle au-dessus de 25 et devient très importante pour des indices supérieurs à 35, comme le montre la Figure 1.



**Figure 1 : Relation entre l'indice de masse corporelle (abscisse) et l'excès de mortalité (ordonnée où 100% représente la mortalité moyenne de la population) d'après les données américaines de la Build and Blood Pressure Study [56]**

La mortalité relative associée à l'obésité est légèrement différente suivant les sexes avec un excès de mortalité légèrement supérieur chez les hommes pour un même IMC.

## **2. FORMES CLINIQUES : REPARTITION DU TISSU ADIPEUX**

Sous le terme « obésité » se trouve réuni une grande variété de situations cliniques qu'il convient en premier lieu de définir en fonction de la répartition de la masse grasse.

Il est d'usage de distinguer plusieurs types essentiels d'obésité selon la morphologie : l'obésité androïde, l'obésité gynoïde et l'obésité de la ménopause.

### **2.1. L'obésité androïde** [65, 88]

L'obésité androïde atteint surtout les hommes et les garçons pré-pubères mais aussi les femmes après la ménopause.

Elle est caractérisée par une répartition du tissu graisseux à la partie supérieure du corps. On constate notamment une accumulation d'abord au niveau de l'abdomen, puis le tronc, la ceinture scapulaire, le cou, la nuque et la face.

Elle est aussi appelée obésité « en pomme ».

Cette forme d'obésité entraîne des complications métaboliques et vasculaires graves dès quarante ans et raccourcit notablement la longévité mais est cependant plus facilement réductible par le régime.

### **2.2. L'obésité gynoïde** [65, 88]

Elle atteint surtout les femmes en activité ovarienne, les hommes hypogénitaux et les enfants en retard de puberté.

L'obésité gynoïde est caractérisée par une répartition du tissu graisseux à la partie inférieure du corps. On constate une accumulation au niveau des hanches, des cuisses et des fesses.

Elle est aussi appelée obésité « en poire ». L'adipose intéresse surtout la zone pelvienne, descendant jusqu'aux genoux pour la forme « culotte de cheval » ou jusqu'aux chevilles pour la forme « pantalon de zouave ».

Cette forme contraste avec l'obésité androïde par sa résistance au traitement diététique et entraîne essentiellement des complications de type mécanique.

### **2.3. L'obésité de la ménopause** [18, 65, 88]

L'obésité de la ménopause est une forme de transition entre la forme gynoïde et androïde. Après la ménopause, en effet, les membres inférieurs deviennent grêles et semblent difficilement supporter la masse sus-jacente. Les complications de l'obésité androïde apparaissent alors chez la femme.

Les Figures 2 et 3 représentent les différentes formes d'obésité.

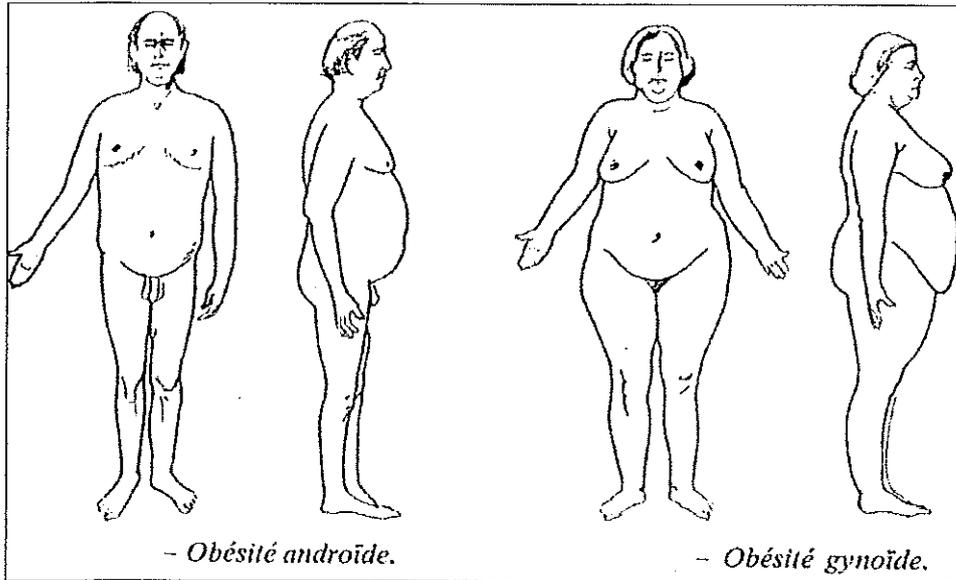


Figure 2 : Obésité androïde et gynoïde [18]

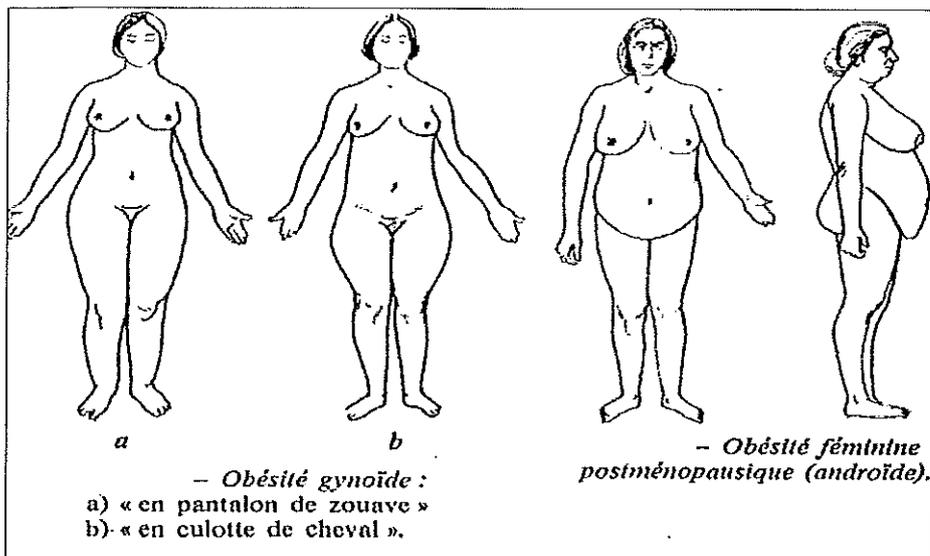


Figure 3 : Les différentes formes d'obésité gynoïde (a. en pantalon de zouave, b. en culotte de cheval) et l'obésité post-ménopausique [18]

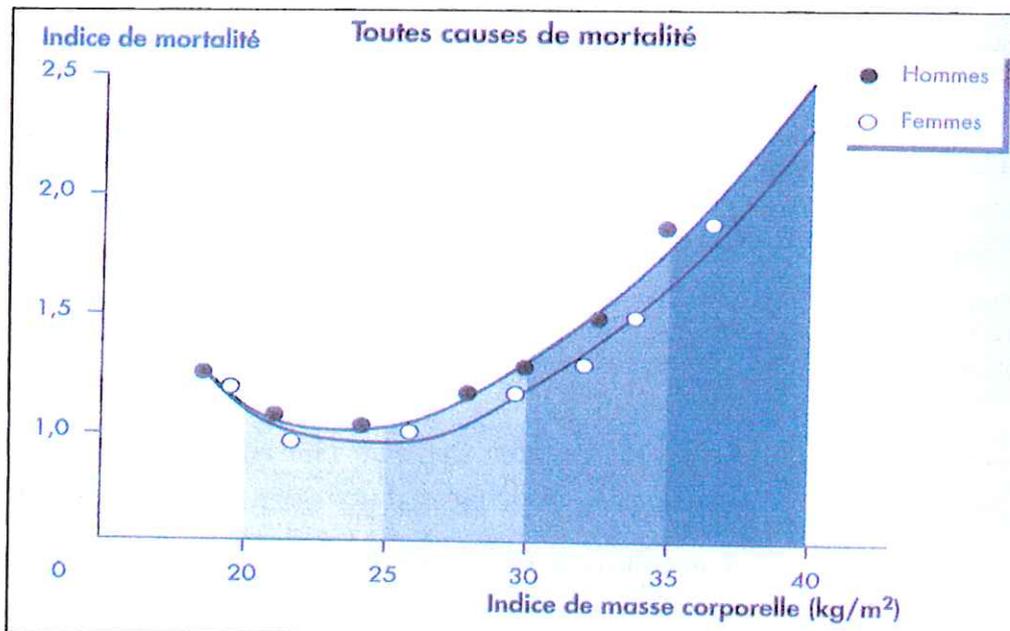
L'obésité doit être considérée comme une maladie chronique, avec un protocole de prise en charge globale du patient. En effet, cette pathologie occasionne de nombreuses complications, se situant à différents niveaux, qui seront développées ici de manière non exhaustive.

### 3. LES CONSEQUENCES DE L'OBESITE SUR LA SANTE

Tout d'abord, il paraît important d'insister sur le risque de mortalité associé à l'obésité.

#### 3.1. Obésité et mortalité [14, 43, 58]

Il existe un lien entre excès de poids et mortalité anticipée. Le risque de décès selon l'indice de masse corporelle suit une courbe en forme du U ou de J, avec une mortalité accrue aux deux extrémités de la courbe (Figure 4). Le risque relatif de mortalité précoce double dans les deux sexes lorsque l'on passe à un IMC supérieur à 30. Cette courbe est différente suivant le sexe, avec un indice de mortalité plus élevé chez les hommes pour un même IMC.



**Figure 4 : Relation entre le risque de mortalité et IMC [58]**

Deux études américaines récentes, ayant suivi durant plus de 10 ans la mortalité d'une cohorte d'un million de sujets, s'accordent à trouver une mortalité entre 50 et 100 % plus élevée chez les adultes obèses par rapport aux adultes normaux (indice de masse corporelle inférieur à 25 kg / m²).[14]

Au total, 280000 décès anticipés sont dus chaque année à l'obésité aux Etats-Unis, ce qui en ferait la seconde cause de mortalité après le tabac.

### **3.2. Obésité et morbidité** [5]

L'obésité est donc un facteur associé à une mortalité précoce. L'essentiel de la surmortalité liée à l'obésité est associé à une multitude de complications potentielles, en particulier entre 40 et 70 ans.

La morbidité liée à l'obésité est variée : dans le Tableau II, les différentes affections ont été classées en fonction du risque relatif de survenue.[5]

**Tableau II : Classification de certaines pathologies en fonction du risque relatif** [5]

<b>Risque très augmenté : risque relatif &gt;3</b>	<b>Risque modérément augmenté : risque relatif entre 2 et 3</b>	<b>Risque faiblement augmenté : risque relatif entre 1 et 2</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>➤ Diabète</li><li>➤ Lithiase vésiculaire</li><li>➤ Dyslipidémie</li><li>➤ Insulinorésistance</li><li>➤ Dyspnée</li><li>➤ Syndrome d'apnée du sommeil</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>➤ Angor</li><li>➤ Hypertension</li><li>➤ Ostéoarthrose</li><li>➤ Hypertension artérielle</li><li>➤ Hyperuricémie et goutte</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>➤ Cancers</li><li>➤ Anomalies des hormones et de la reproduction</li><li>➤ Syndrome des ovaires polykystiques</li><li>➤ Infertilité</li><li>➤ Anomalies fœtales</li><li>➤ Lombalgies</li><li>➤ Augmentation du risque anesthésique</li></ul>

Parmi les conséquences de l'obésité, on distingue celles directement en rapport avec l'obésité, celles qui expriment leurs effets à long terme et les complications chroniques invalidantes. Les principales complications de l'obésité sont listées de façon non exhaustive ci- dessous.

### 3.2.1. Les complications métaboliques [31, 63, 65]

Les complications métaboliques sont spécifiques de l'obésité androïde et sont liées à l'insulinorésistance. La répartition du tissu adipeux module donc de façon importante le risque métabolique.

Ces complications se traduisent par un **diabète de type II** chez environ 30 % des patients obèses. D'autre part, une hyperuricémie peut survenir en cas de surcharge pondérale soit de façon asymptomatique, soit en se compliquant de manifestations rénales (lithiase) ou de goutte. Enfin, 20 à 30 % des sujets obèses présentent une **dyslipidémie** contre 4 % dans la population générale. Cette perturbation du bilan lipidique entraînera aussi des troubles cardiovasculaires.

### 3.2.2. Les complications cardiovasculaires [31, 63, 65, 66, 67]

**L'hypertension artérielle** est tout d'abord trois fois plus fréquente chez les sujets obèses que chez les non-obèses. Il existe donc une relation positive obésité / pression artérielle systolique et diastolique, surtout chez le sujet jeune. La pression artérielle augmente de façon linéaire avec la corpulence des sujets et est plus marquée en cas de silhouette androïde.

En outre, d'autres pathologies cardiovasculaires sont largement influencées par l'excès de poids telles que l'**athérosclérose**, l'**insuffisance coronaire** (infarctus du myocarde, angor, mort subite) et l'**insuffisance cardiaque congestive**. Le risque d'**infarctus du myocarde** est multiplié par 1,5 en cas de surpoids compris entre 10 et 30 %, et par 2 lorsqu'il est supérieur à 30 %.

La fréquence des accidents thromboemboliques tels que les phlébites est doublée chez les personnes de plus de 100 kg, il en est de même pour les accidents vasculaires cérébraux.

### 3.2.3. Les complications respiratoires [5, 31, 44, 65]

La **dyspnée d'effort** est fréquente chez les sujets obèses, les gênant dans les gestes simples de la vie quotidienne. Plus rarement (moins de 10 % des patients obèses et surtout des hommes), une accumulation de graisse au niveau des côtes, du diaphragme et de l'abdomen peut être constatée entraînant une **hypoventilation alvéolaire** avec hypoxémie et hypercapnie.

L'obésité favorise aussi la survenue **d'apnée du sommeil** ; sa prévalence est élevée puisque 30 à 40 % des sujets atteints d'apnée du sommeil sont obèses, le plus souvent des hommes, âgés de 40 à 60 ans. Cette apnée du sommeil peut contribuer à l'apparition d'une hypertension artérielle pulmonaire, d'arythmie cardiaque et augmente donc le risque de mort subite.

### 3.2.4. Les complications rhumatologiques [63, 65]

L'obésité est directement associée à de nombreuses affections dégénératives de l'appareil locomoteur, telles que l'**arthrose** et en particulier la gonarthrose et la coxarthrose. En effet, l'arthrose du genou est trois fois plus fréquente chez l'obèse que chez le normopondéral. Les hernies discales sont également très fréquentes avec lumbagos à répétition et sciatiques.

### 3.2.5. Les complications hépato-biliaires et digestives [31, 90]

La surcharge pondérale augmente le risque de lithiase vésiculaire. Ce risque, plus fréquent chez les femmes est multiplié par trois en cas d'obésité modérée et par six en cas d'obésité massive. La stéatose hépatique est aussi très fréquente chez l'obèse.

Au niveau digestif, le surpoids entraîne fréquemment des douleurs épigastriques telles que le reflux gastro-oesophagien.

### 3.2.6. Les complications cutanées [90]

Le surpoids favorise fréquemment l'apparition de mycoses et d'intertrigos au niveau des plis (sous-mammaires, abdominaux, inguinaux, axillaires). Le risque d'œdèmes, d'ulcères des membres inférieurs est aussi augmenté.

### 3.2.7. Les troubles de la fonction reproductrice [31]

L'obésité massive chez l'homme se traduit fréquemment par un hypogonadisme.

Chez la femme, les perturbations et les irrégularités des cycles menstruels sont fréquentes s'accompagnant souvent de troubles de l'ovulation (dysovulation voire anovulation) et d'une hypofertilité. Une stérilité relative peut s'installer, constituant le syndrome des ovaires polykystiques.

### 3.2.8. Les cancers [31, 65]

L'incidence des cancers, surtout hormono-dépendants, est augmentée chez les sujets obèses.

Chez la femme obèse, les cancers du sein, des ovaires, du col de l'utérus, de l'endomètre augmentent, du fait de l'excès d'œstrogènes.

Chez l'homme, l'obésité est associée à un risque accru de cancer de la prostate, dépendant des hormones. Les cancers non hormono-dépendants tels que les cancers du rectum et du colon sont aussi augmentés.

### 3.2.9. Les risques opératoires [31]

L'insuffisance respiratoire, les difficultés de mobilisation et les retards de cicatrisation sont des problèmes auxquels les obèses sont confrontés et qui augmentent les risques opératoires et anesthésiques.

### 3.2.10. Les complications psychosociales [5, 30]

Aux complications somatiques s'ajoutent un retentissement psychosocial et une altération de la qualité de vie.

Des études ont révélé qu'une relation inverse entre l'obésité et les revenus professionnels existe, quelle que soit la classe sociale.

Un syndrome dépressif réactionnel et une perte d'estime de soi peuvent s'installer progressivement.

## CHAPITRE 2 : PHYSIOPATHOLOGIE DE L'OBESITE

### 1. LA BALANCE ENERGETIQUE DE L'OBESITE [31, 35, 68, 82]

Le bilan énergétique est le déterminant fondamental de la régulation du poids. Sa régulation repose sur la première loi de la thermodynamique ou loi de conservation de l'énergie (E).

$$E (\text{Apports}) = E (\text{Dépenses}) + E (\text{Croissance}) + E (\text{Stockage})$$

Un équilibre parfait entre les apports et les dépenses énergétiques (dépenses, croissance et stockage) permet la régulation du poids corporel et le maintien constant de la composition corporelle. Toute inégalité entre entrées et sorties entraîne une modification du système.

Dans la perspective d'équilibre, l'étude des apports et des dépenses énergétiques sont des éléments essentiels dans la compréhension de la régulation du poids et la survenue de l'obésité.

#### 1.1. Les apports énergétiques [31, 35, 68]

La seule source d'énergie chez l'homme est représentée par l'ingestion de nutriments caloriques contenus dans les aliments et les boissons : protides, glucides, lipides et alcool.

- Le bilan énergétique est équilibré si les apports sont égaux aux dépenses. Le poids est alors stable.
- Si les apports sont supérieurs aux dépenses, l'excès d'énergie est stocké sous forme de triglycérides dans le tissu adipeux ; la masse grasse augmente alors et le sujet prend du poids.

## 1.2. Les dépenses énergétiques [31, 35, 82]

Les dépenses énergétiques peuvent être subdivisées en trois composantes :

- Le métabolisme de base (60 à 75 % des dépenses totales)
- La thermogénèse induite par l'alimentation (8 à 10 % des dépenses totales)
- L'activité physique (15 à 30 % des dépenses totales).

### 1.2.1. Le métabolisme basal

Il s'agit de la dépense énergétique de l'organisme au repos absolu. Le métabolisme basal correspond à l'énergie dépensée pour les fonctions de maintien de l'organisme et représente environ 60 à 75 % des dépenses énergétiques totales.

Ce métabolisme basal doit être mesuré le matin, à jeun, au repos et dans un environnement thermique neutre.

La masse maigre constitue le déterminant principal de ce métabolisme. Celui-ci dépend aussi de la température corporelle, du tonus musculaire, de l'âge (il diminue avec l'âge), du sexe (il est plus élevé chez l'homme que chez la femme) et des conditions psychologiques (stress).

Chez l'obèse, le métabolisme de repos est habituellement supérieur au normopondéral. En effet, en plus de la masse grasse en excès, l'obésité s'accompagne d'une augmentation de la masse maigre (musculaire) pour porter ce surplus pondéral.

### 1.2.2. La thermogénèse induite par l'alimentation

L'effet thermique correspond à la dépense d'énergie sous forme de chaleur liée à l'ingestion, la digestion, la métabolisation et le stockage des nutriments. Elle correspond à 8 à 10 % des dépenses énergétiques totales. La thermogénèse induite par l'alimentation dépend du type de nutriments. En effet, à taux calorique comparable, un apport de lipides entraîne une dépense énergétique inférieure et un stockage plus important du tissu adipeux qu'un apport de glucides. La thermogénèse et le coût du stockage représentent 4% de l'énergie ingérée pour les lipides, 30% pour les protéines (synthèse protéique) et 9% pour les glucides (synthèse du glycogène). La restriction calorique s'accompagne de modifications des dépenses énergétiques : l'effet thermique des aliments diminue. La perte de poids est donc associée à une diminution de la thermogénèse.

### 1.2.3. L'activité physique

L'activité physique représente 15 à 30 % des dépenses énergétiques totales dans notre société occidentale. Cette dépense d'énergie paraît importante dans l'équilibre énergétique puisqu'il existerait une relation assez forte entre un faible niveau d'activité physique et un risque accru de gain pondéral et donc de développement d'une obésité. Le sujet obèse présente, du fait de son excès de poids une certaine difficulté à se déplacer. Cependant, un obèse sédentaire, pour une même activité physique que le normopondéral sédentaire possède une dépense énergétique supérieure car il effectue un surcroît d'effort pour déplacer le surpoids.

Il faut comprendre l'obésité comme une maladie chronique évolutive avec une dynamique et une tendance naturelle à l'aggravation.

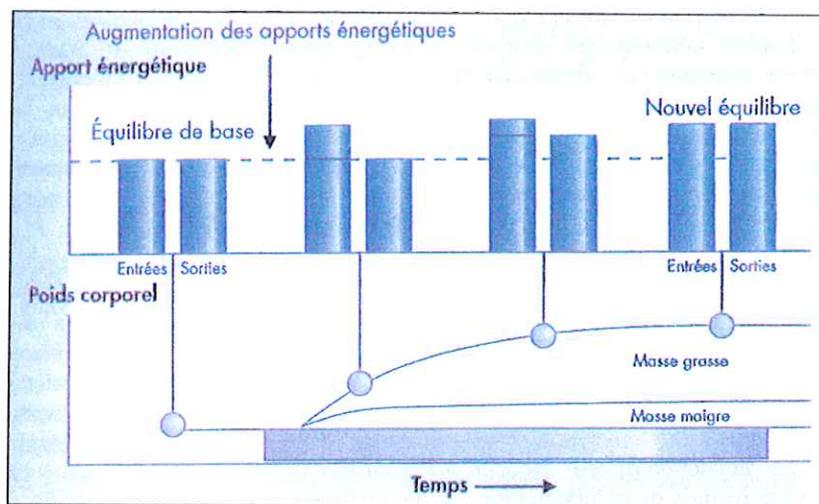
### 1.3. Processus conduisant à l'obésité [5, 88]

Les étapes naturelles de l'obésité se décomposent en trois phases distinctes chez l'homme : la phase dynamique de prise de poids, la phase statique d'entretien et les phases de fluctuation pondérale. Le bilan énergétique doit être analysé en fonction de l'histoire pondérale du sujet obèse : on tient donc compte du facteur temps.

- ❖ **La phase dynamique** ou phase de constitution résulte d'un bilan énergétique positif, c'est à dire que les apports sont supérieurs aux besoins (Figure 5). La prise de poids sera d'autant plus rapide que l'excès d'apport énergétique est important. Dans la plupart des cas, le déséquilibre énergétique est dû à une augmentation des apports alimentaires mais il peut également provenir d'une baisse de l'activité physique. Un excédent de 50 kcal/j soit moins de 2 % des apports énergétiques quotidien peut entraîner en 4 ans une augmentation de 10 kg de tissu adipeux.
- ❖ **La phase statique** ou phase d'état correspond à un bilan énergétique à nouveau équilibré mais à un niveau supérieur, l'augmentation de la corpulence cesse, le poids se stabilise (Figure 5).

- ❖ **La phase de fluctuations pondérales** correspond à la difficulté d'équilibrer la balance entrées/sorties. Ces fluctuations surviennent de façon plus ou moins fréquente à l'occasion d'interventions diététiques ou autres. La lutte contre l'excès de poids va rapidement s'accompagner de mécanismes de résistance à l'amaigrissement.

La Figure 5 représente la modification corporelle liée au bilan énergétique et au temps : lorsque les apports sont égaux aux dépenses, le bilan est équilibré et le poids reste stable. Si un déséquilibre apparaît (apports > besoins), les dépenses énergétiques liées au métabolisme de base augmentent (phase statique) jusqu'à un nouvel équilibre.



**Figure 5 : Bilan énergétique et modification de la composition corporelle : les différentes phases dans le temps [88]**

Ainsi, la prise alimentaire est le comportement homéostatique par lequel l'homme équilibre sa balance énergétique. Cependant, pour fonctionner, elle est l'objet de contrôles divers, à court-terme et à long-terme qui assurent sa régulation.

Mais avant d'expliquer ces contrôles, les notions physiologiques sont essentielles à la compréhension de la survenue de l'obésité.

## **2. LA PHYSIOLOGIE DU TISSU ADIPEUX**

### **2.1. Le tissu adipeux** [31, 88]

La peau est constituée de 3 couches : on rencontre tout d'abord la couche cornée de l'épiderme, puis le derme qui est un tissu conjonctif fibreux, constitué de collagène et d'élastine et enfin l'hypoderme. C'est l'hypoderme qui forme le tissu grasseux d'épaisseur variable, constitué de lobules chargés de stocker les adipocytes.

Ce tissu adipeux est constitué de :

- 60 à 80 % de lipides
- 2 à 3 % de protéines
- 1 % de substances minérales.

Il existe deux types de tissu adipeux couramment appelé « graisse » ; le tissu adipeux blanc, dont la principale fonction est le stockage d'énergie et le tissu adipeux brun (TAB) qui contrôle la thermogénèse. Il existe donc deux types d'adipocytes (ou cellules adipeuses) ; les adipocytes blancs et les adipocytes bruns.

### **2.2. Les adipocytes**

Les adipocytes se développent à partir de pré-adipocytes qui se différencient soit en adipocytes blancs, soit en adipocytes bruns. Au cours de ces dernières décennies, nos connaissances de l'adipocyte se sont accrues de façon importante, permettant de mettre en évidence des rôles distincts entre adipocytes blancs et bruns.

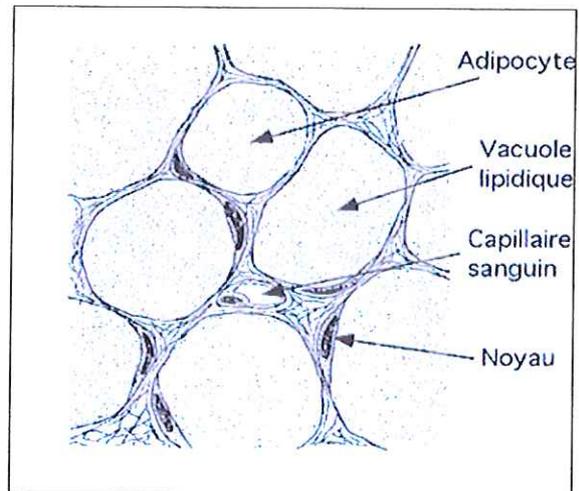
#### **2.2.1. La graisse blanche ; réserve énergétique la plus importante de l'organisme** [1, 31, 53, 54, 91]

Le tissu adipeux blanc, initialement, était considéré comme un simple isolant thermique et mécanique. Il a acquis récemment le statut de cellules sécrétrices capables de synthétiser et de libérer un grand nombre de molécules, d'accumuler et de mobiliser les triglycérides.

Les adipocytes blancs sont des cellules sphériques, de 100 micromètres de diamètre environ. Leur cytoplasme renferme une volumineuse vacuole lipidique unique (triglycérides), entourée par une mince couronne cytoplasmique (contenant un appareil de Golgi, du réticulum endoplasmique granulaire, du réticulum endoplasmique lisse et des mitochondries). Le noyau, aplati, est refoulé contre la membrane plasmique entourée d'une fine membrane basale. Le tissu adipeux blanc est représenté par la Figure 6.

Les adipocytes blancs peuvent être isolés au sein du tissu conjonctif lâche et dans la moelle osseuse ou être groupés pour constituer le tissu adipeux blanc qui représente 15 à 20 % du poids de l'adulte.

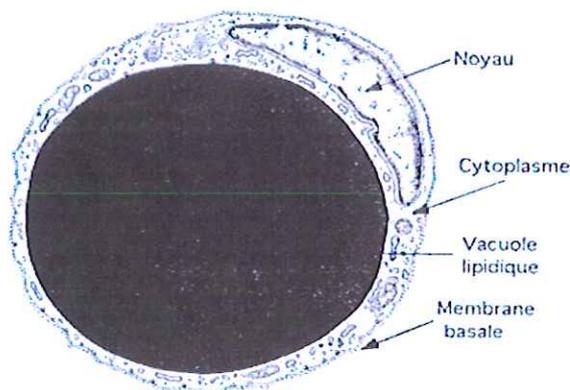
Les adipocytes dans le tissu adipeux blanc prennent une forme polyédrique car ils sont tassés les uns contre les autres.



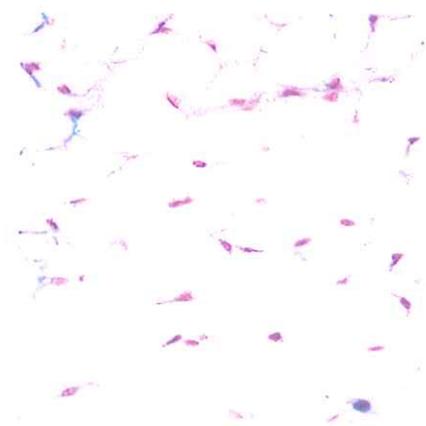
**Figure 6 : Tissus Blanc Adipeux [91]**

Ils sont séparés par des fibres de réticuline et de très nombreux capillaires sanguins ainsi que par des fibres sympathiques noradrénergiques.

Ces adipocytes sont groupés en petits lobules, visibles à l'œil nu, séparés par de fines cloisons conjonctives contenant des fibroblastes, des macrophages, des mastocytes et des fibrilles de collagène (Figures 7 et 8).



**Figure 7 : L'adipocyte blanc (microscopie électronique) [91]**



**Figure 8 : Le tissu adipeux blanc (microscopie optique) [91]**

La répartition du tissu adipeux blanc se fait dans 3 types de localisation ;

1. le pannicule adipeux sous-cutané, diffus et régulier chez le fœtus et le nouveau-né, prédominant sur la nuque et les épaules chez l'homme, sur la poitrine, les hanches et les fesses chez la femme
2. les régions profondes comme le mésentère, les épiploons, les régions rétropéritonéales
3. les orbites, les paumes et faces palmaires des doigts, les plantes et faces plantaires des orteils.

Les localisations 1. et 2. correspondent à des réserves énergétiques qui fondent lors du jeûne alors que la troisième localisation constitue un soutien et une protection mécanique et est peu sensible au jeûne.

L'adipocyte blanc possède une activité métabolique, comportant plusieurs étapes :

- la synthèse (ou lipogénèse) et le stockage des graisses sous forme de triglycérides, constituant les réserves énergétiques de l'organisme.
- la libération des lipides (ou lipolyse) permettant la libération d'énergie. Les acides gras s'accumulent dans le foie ou les muscles et constituent une substance oxydative pour ces tissus et leur utilisation permet l'épargne de glucose et limite une mobilisation excessive de protéines.

Les adipocytes blancs, depuis ces dernières années, possèdent aussi le statut de cellules sécrétrices, synthétisant et libérant un grand nombre de molécules peptidiques ou non peptidiques. Le tissu adipeux blanc représente par exemple la principale source d'œstrogènes plasmatiques après la ménopause. Il produit également la leptine, produit du gène *ob* dont le rôle sera développé plus loin.

### 2.2.2. Le tissu adipeux brun et la thermogénèse [31, 53, 62, 69, 78, 91]

Le tissu adipeux brun (TAB) jouerait un rôle non négligeable dans le contrôle de la thermogénèse. Une description de ce tissu, très différent du tissu adipeux blanc morphologiquement et fonctionnellement, est en premier lieu nécessaire afin de mieux appréhender ce mécanisme.

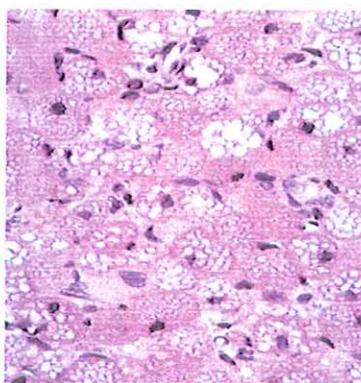
#### *a) Le tissu adipeux brun (TAB)*

Contrairement aux adipocytes blancs, les adipocytes bruns ont un noyau central et un cytoplasme rempli de petites vacuoles lipidiques (Figure 9).

Le tissu adipeux brun est constitué :

- Tout d'abord de petits adipocytes (ne contenant que de fines gouttelettes de graisse), couplés les uns aux autres par des jonctions canalaire (ou gap-junction) qui sont richement vascularisées.
- Ensuite de très nombreuses mitochondries, caractérisées par une membrane interne très développée. Ces mitochondries produisent de l'énergie, dissipée sous forme de chaleur autour de la cellule.

Le TAB est un organe thermogénique très développé chez les rongeurs et les mammifères nouveau-nés. Il est présent chez tous les mammifères de petite taille et chez les nouveau-nés des mammifères de grande taille comme l'homme, où il apparaît vers la 28<sup>ème</sup> semaine de vie fœtale. Chez l'homme adulte, ce tissu devient peu important puisqu'on l'estime à seulement 200 grammes soit 4% du poids corporel. Il se situe principalement à proximité de gros vaisseaux sanguins, autour de l'aorte, des carotides et des reins et les protège des chocs thermiques importants.



**Figure 9 : Le tissu adipeux brun (microscopie optique) [91]**

Il doit son nom à sa couleur brun-orange. En effet, plus l'adipocyte brun doit produire de la chaleur, plus le nombre de mitochondries augmente, c'est alors que l'adipocyte se colore. En revanche, lorsque les besoins en chaleur sont faibles, le nombre de mitochondries s'abaisse, les gouttelettes de graisse augmentent et l'adipocyte brun prend une couleur proche de l'adipocyte blanc.

*b) Action des catécholamines sur le TAB [31, 53]*

L'activation du tissu adipeux brun est sous forte influence du système nerveux sympathique, innervant chacun des adipocytes bruns, avec comme principal médiateur la noradrénaline. La noradrénaline agit par l'intermédiaire des récepteurs  $\alpha_1$  et  $\beta$  adrénergiques.

Il paraît particulièrement important d'insister sur les récepteurs  $\beta_3$ -adrénergiques qui représenteraient une forte proportion des  $\beta$ -récepteurs dans le TAB chez l'animal et qui font l'objet de nombreuses études cliniques actuellement. Dans ce tissu, la respiration cellulaire est couplée partiellement à la phosphorylation de l'ATP. Une proportion significative de la respiration mitochondriale n'est pas couplée à la synthèse d'ATP mais permet de dissiper l'énergie des oxydations sous forme de chaleur, conduisant au phénomène de thermogenèse, grâce à une protéine de la membrane interne mitochondriale appelée UCP (uncoupling protein ou protéine découplante).

L'administration d'agonistes sélectifs des récepteurs  $\beta_3$ -adrénergiques chez les rongeurs exerce des effets anti-obésité, avec une réduction de la masse grasse, sans effet notable sur la prise alimentaire et le muscle. Ces traitements conduisent en fait à une forte activation du TAB et de la thermogenèse en augmentant la dépense énergétique et la température corporelle.

Les effets anti-obésité des agonistes  $\beta_3$ -adrénergiques chez les rongeurs pourraient s'expliquer par :

1. la stimulation de la lipolyse dans les adipocytes blancs et bruns
2. l'activation de la thermogenèse et de la dépense énergétique
3. l'accroissement de la masse active du tissu adipeux brun et une réduction du développement du tissu adipeux blanc par des traitements chroniques.

Ces mécanismes ont été bien évidemment mis en évidence chez le rongeur, il reste donc à démontrer qu'ils sont similaires chez l'homme, mais les résultats d'études lancées dans ce but se révèlent décevantes. Chez l'homme, les agonistes  $\beta_3$ -adrénergiques n'ont pas montré (ou peu) d'effet sur la dépense énergétique. Il est donc important de comprendre les raisons de ces mauvais résultats chez celui-ci, afin d'expliquer le manque d'efficacité de ces agonistes. Tout d'abord, le TAB, bien développé chez le nouveau-né, est très involué et difficile à quantifier chez l'adulte et l'obèse : sa participation à la thermogenèse chez l'homme n'a jamais été quantifiée. Ensuite, le niveau d'expression des récepteurs  $\beta_3$ -adrénergiques dans les tissus cibles de l'homme semble bas dans l'adipocyte blanc et brun. Cependant, il n'existe pas à l'heure actuelle d'agonistes vraiment spécifiques des récepteurs  $\beta_3$ -adrénergiques permettant de quantifier avec précision ces récepteurs.

En conclusion, la découverte du  $\beta_3$ -récepteur et de son rôle dans le contrôle de la thermogenèse a fait naître des espoirs importants pour le traitement de l'obésité. Mais l'avenir des molécules agonistes chez l'homme est encore très incertain, malgré les résultats spectaculaires obtenus chez les rongeurs.

### **3. LE CONTRÔLE DU COMPORTEMENT ALIMENTAIRE**

La modulation de la prise alimentaire résulte d'un certain nombre de contrôles, qui ont fait l'objet de plusieurs théories. En réalité, la régulation de la prise alimentaire est sous l'influence de multiples médiateurs, qui agissent en réseau et en synergie.

#### **3.1. Rôle de l'hypothalamus dans l'homéostasie énergétique** [22, 68, 91]

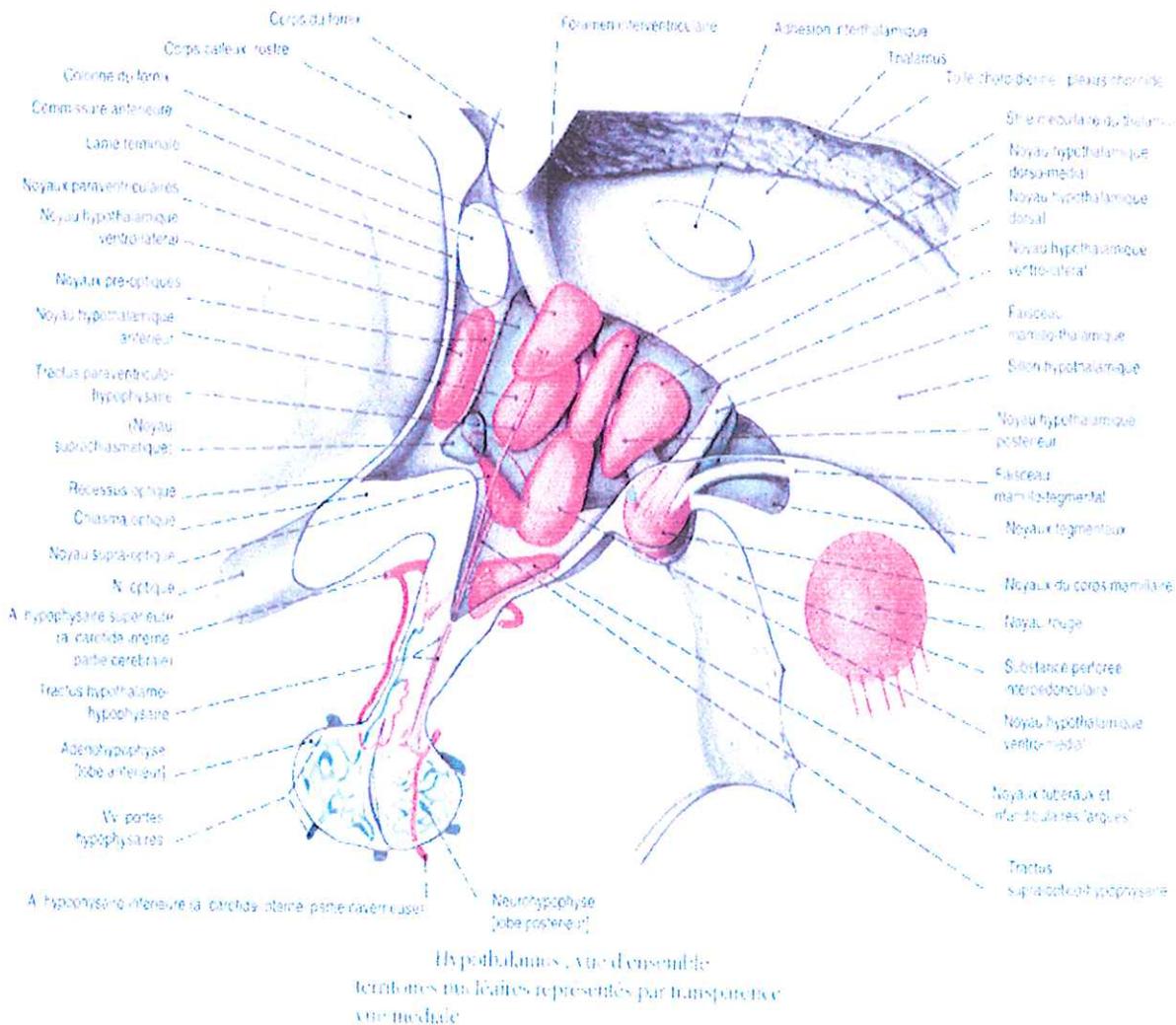
L'hypothalamus a un rôle de régulateur dans l'alternance faim/satiété. Les premières expérimentations dans les années 1940/1950 obtenues chez l'animal ont opposé deux centres :

- Le noyau hypothalamique ventro-médian (VMH) ou « centre de satiété », situé dans l'hypothalamus médio/basal, impliqué dans la satiété en inhibant la prise alimentaire.

Des lésions de ce noyau chez l'animal produisent une augmentation marquée de la prise alimentaire et le développement d'une obésité importante.

- Le noyau hypothalamique latéral (Hla) ou « centre de l'appétit » stimulant physiologiquement la prise alimentaire. La destruction de ce noyau chez l'animal provoque une diminution importante de la prise alimentaire et un amaigrissement.

De nombreuses autres structures hypothalamiques interviennent dans la régulation de la prise alimentaire et du poids, en particulier les noyaux paraventriculaires, arqués, et l'aire périfornicale (située à proximité de l'hypothalamus latéral). La Figure 10 représente l'hypothalamus et ses différents noyaux (en rouge sur le schéma).



**Figure 10 : Hypothalamus : vue d'ensemble [91]**

En réalité, ces centres ne sont que des zones de passage, d'intégration et de traitement des données et la régulation de la prise alimentaire est sous l'influence de nombreux médiateurs.

### **3.2. La théorie glucostatique ou régulation de la prise alimentaire à court terme** [68]

D'après cette théorie émise par J. MAYOR dans les années 1950, la sensation de faim est entraînée par une diminution de l'apport de glucose au niveau des cellules du centre de la faim (H1a). Cette théorie prend en considération les variations de glucose intracellulaire qui résultent de la différence glycémique artérioveineuse.

Chez le sujet normal, une hypoglycémie est associée à la sensation de faim. Chez le diabétique, la quantité de glucose captée par les cellules est faible (faible taux de glucose intracellulaire) ; il en résulte une sensation de faim même lorsque la glycémie est élevée, le diabétique ne parvient donc pas à saturer ses centres de satiété.

Malheureusement, cette théorie a été infirmée car elle ne peut expliquer toutes les circonstances physiologiques et pathologiques du déclenchement de la prise alimentaire. Les variations du taux de glucose sont plus la conséquence ou un corollaire du comportement alimentaire que sa cause.

### **3.3. La théorie lipostatique**

#### **3.3.1. Introduction** [10, 22, 62]

Chez le sujet sain, le poids corporel est relativement constant sur plusieurs années malgré la fluctuation de la prise alimentaire. Cette régulation nécessite une boucle de rétrocontrôle puissant et s'exerçant à long terme. Chez l'homme, le maintien d'un équilibre optimal entre la mise en réserve des lipides et leur utilisation nécessite des mécanismes physiologiques et moléculaires complexes. C'est le dérèglement de cet équilibre qui conduit à l'obésité.

La théorie lipostatique, émise vers les années 1950 postule que l'hypothalamus adapte la prise alimentaire et la dépense énergétique par l'intermédiaire de facteurs de satiété originaires du tissu adipeux.

Les éléments participant au contrôle de cet équilibre s'enchaînent par une succession de 3 mécanismes principaux :

- 1) Des mécanismes informent l'organisme sur la quantité de lipides stockée dans le tissu adipeux. Ainsi, ce dernier continue la mise en réserve ou au contraire les utilise suivant le stock. L'un de ces mécanismes est la sécrétion de leptine (encore appelée protéine OB), découverte en 1994.
- 2) Le taux de leptine synthétisé est ensuite « enregistré » pour être transmis aux organes effecteurs. Il est intégré au niveau du système nerveux central et plus particulièrement de l'hypothalamus.
- 3) Enfin, un comportement adapté est engendré de la part de nombreux organes et tissus, entraînant, soit la prise alimentaire soit la mise en réserve des lipides.

### 3.3.2. La leptine : la clé génétique de l'obésité ?

#### *a) Découverte [8, 10]*

Dans les années 60, des expériences sur des animaux parabiotiques (animaux qui vivent soudés de telle sorte que leur circulation est reliée par des vaisseaux périphériques) ont été réalisées en utilisant des souris de souche *ob/ob* et *db/db* obèses.

Les résultats obtenus furent les suivants :

- Une souris normale couplée à une souris *db/db* meurt par refus d'alimentation. On en déduit que les souris *db/db* présentent une quantité accrue d'une substance anorexigène à laquelle elles sont elles-mêmes résistantes.
- Une souris *ob/ob* anastomosée avec une souris normale perd du poids. Cela suggère qu'un facteur anorexigène présent dans le plasma des souris normales et capable de freiner son appétit et d'augmenter ses dépenses énergétiques lui faisait défaut.

Ainsi, ces souris obèses *ob/ob* et *db/db* seraient respectivement caractérisées par une absence de sécrétion d'un facteur de satiété et par une insensibilité ou une absence de réponse à ce facteur.

Le clonage des gènes *ob* et *db* en 1994 a permis de confirmer cette théorie :

- Le gène *ob* code pour la leptine, hormone produite principalement par le tissu adipeux. La souris *ob/ob* présente une mutation du gène *ob* et donc une déficience en leptine.
- Le gène *db* code pour le récepteur de la leptine *OB-R*, exprimé dans l'hypothalamus. La souris *db/db* présente une mutation au niveau du récepteur de cette hormone, ce dernier n'est donc pas fonctionnel.

*b) La leptine chez l'homme [41, 64]*

Tout d'abord, dans la majorité des cas, il n'existe pas de mutation du gène *ob*. On n'observe pas chez les sujets obèses de déficit qualitatif ni quantitatif en leptine par rapport aux sujets minces sauf pour quelques très rares cas d'obésité chez des individus appartenant à des familles à fort degré de consanguinité qui ont révélé des mutations sur le gène *ob* avec déficit congénital en leptine circulante.

**Par conséquent, cela suggère que les adipocytes ont une fonction normale chez la plupart des sujets obèses.**

Chez l'humain obèse, au contraire, les concentrations plasmatiques de leptine sont augmentées, comparées à un sujet de poids normal. Il existerait donc chez l'homme obèse un **phénomène de résistance** à l'action de la leptine endogène. Cette leptino-résistance pourrait résulter d'une diminution du transport de la leptine de la circulation générale vers le liquide céphalo-rachidien. Cette notion de résistance à la leptine est issue de l'étude des souris *db/db*, présentant une leptinémie très élevée.

La leptine est considérée comme une hormone permettant la diminution de la masse grasse en agissant sur la prise alimentaire à la fois grâce à ses propriétés anorexigènes mais aussi en augmentant la dépense énergétique.

*c) Boucle régulatrice entre le neuropeptide Y (NPY) et la leptine [8, 20, 22, 78]*

Au cours de ces dernières années, le concept selon lequel le maintien du poids corporel normal nécessite un dialogue adéquat entre le système nerveux central, qui régule la prise alimentaire, et les organes périphériques, qui renseignent sur l'état des réserves énergétiques, s'est renforcé.

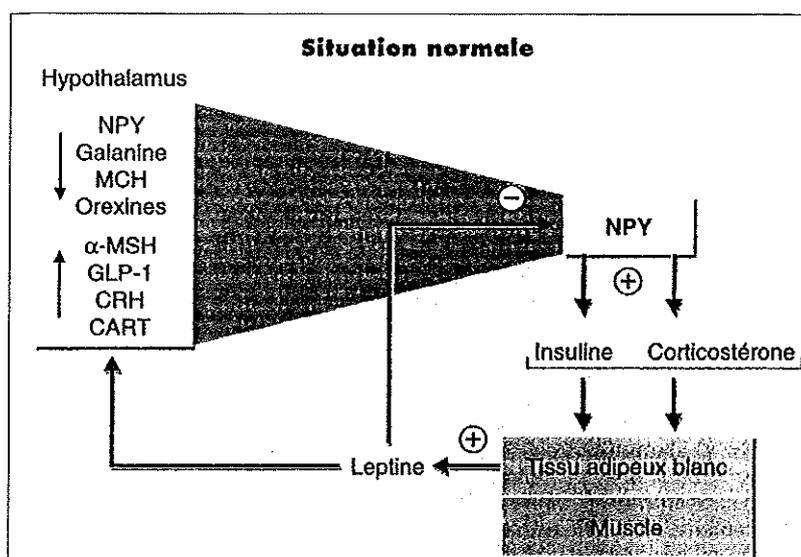
L'existence d'une boucle régulatrice reliant le système nerveux central et la périphérie s'est précisée par la découverte d'un neuropeptide hypothalamique, le neuropeptide Y (NPY), stimulateur de la prise alimentaire.

L'injection de NPY chez le rat normal stimule la prise alimentaire en conduisant à un syndrome d'obésité et produit aussi une augmentation des concentrations plasmatiques d'insuline, d'ACTH et de corticostérone en modulant l'activité du système nerveux sympathique et parasympathique. Les modifications hormono-métaboliques provoquées par ce neuropeptide favorisent ainsi la lipogénèse et le stockage des lipides au niveau du tissu adipeux blanc et donc le développement de l'obésité par la prise de poids.

#### i- Boucle régulatrice normale entre la leptine et le NPY

L'existence d'un lien entre la leptine, facteur de satiété, sécrété par un organe périphérique, le tissu adipeux, et le NPY hypothalamique, puissant stimulateur de la prise alimentaire, paraît logique. En effet, l'injection périphérique répétée de leptine chez le rongeur induit la diminution des concentrations hypothalamiques de NPY.

Les relations entre la leptine et le NPY à l'équilibre ont pour fonction de maintenir une prise alimentaire normale et un poids corporel adéquat ; la boucle régulatrice entre la leptine et le NPY est représentée schématiquement par la Figure 11.



**Figure 11: Boucle régulatrice normale entre le NPY et la Leptine [20]**

Lorsqu'un animal a faim, la concentration de NPY hypothalamique augmente, ce qui stimule la prise alimentaire, la sécrétion d'insuline (due à la stimulation du nerf vague) et de corticostérone (due à la stimulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien). Ces modifications hormonales entraînent des modifications de la répartition des nutriments en faveur de leur dépôt dans le tissu adipeux aux dépens de leur utilisation par les muscles notamment. Elles entraînent également la sécrétion de leptine, qui, se liant à son récepteur hypothalamique, effectue un rétrocontrôle négatif, provoquant alors une diminution de la concentration de NPY.

Ce système-boucle fonctionne harmonieusement chez l'animal normal. En revanche, il est dérégulé chez le rongeur obèse.

### ii- Altération de la boucle régulatrice dans l'obésité

Dans l'hypothalamus des rongeurs génétiquement obèses comme les souris *ob/ob* ou *db/db*, une augmentation de l'expression du NPY est mesurée résultant soit d'une déficience en leptine (chez la souris *ob/ob*), soit d'une concentration accrue de leptine présentant une mutation au niveau de son récepteur et ne pouvant donc pas agir au niveau de l'hypothalamus (chez la souris *db/db*). L'altération de la boucle NPY/leptine est représentée par la Figure 12.

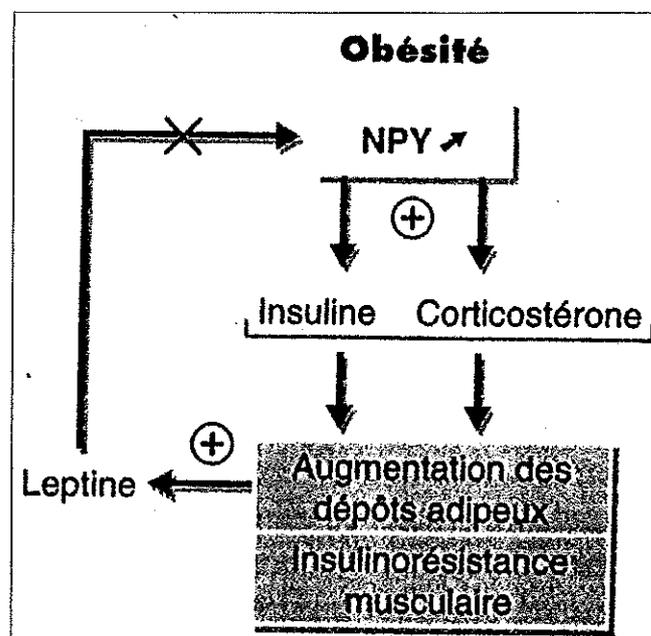


Figure 12 : Boucle régulatrice altérée entre le NPY et la leptine [20]

### 3.4. Autres peptides médiateurs de la prise alimentaire [22, 78, 85, 86]

Actuellement, le rôle d'une vingtaine de peptides a été mis en évidence dans le contrôle de la prise alimentaire. Ils sont rassemblés dans le Tableau III.

**Tableau III : Principaux peptides modulant la prise alimentaire [22]**

<b>Peptides stimulant la prise alimentaire</b>	<b>Peptides inhibant la prise alimentaire</b>
NPY	Insuline
MCH (Melanin-concentrating hormon)	CCK (Cholecystokinine)
Galanine	CRH (Corticotrophin releasing hormon)
Orexines	Amyline
Peptides opiacées	Bombésine
GHRF (Growth hormon releasing factor)	Ocytocine
AgRP (Agouti related peptid)	Neurotensine
	Somatostatine
	Urocortine
	GLP-1 (Glucagon-like peptide 1)
	$\alpha$ MSH ( $\alpha$ -melanocyte stimulating hormon)
	CART (Cocain-amphetamin regulated transcript)
	TRH (thyrotrophin releasing hormon)
	Calcitonin-gene related peptid

La plupart de ces neuropeptides sont régulés par la leptine et (ou) l'insuline et constituent vraisemblablement les effecteurs de l'action de ces hormones sur la prise alimentaire et le poids.

La localisation des neurones qui les synthétisent, leurs sites, cibles d'action à l'intérieur de l'hypothalamus et leurs inter-relations neuro-anatomiques et fonctionnelles restent encore mal définis.

### 3.5. Les Monoamines impliquées dans la prise alimentaire [17, 53]

Les monoamines modulant la prise alimentaire peuvent être classées en deux catégories suivant qu'elles stimulent ou inhibent la prise alimentaire.

#### 3.5.1. Les monoamines à action ANOREXIGENE

##### *a) Transmission $\beta$ -adrénergique*

Des injections de noradrénaline dans l'hypothalamus latéral où sont présents des récepteurs  $\beta$ -adrénergiques inhibent la prise alimentaire selon un effet dose-dépendant.

La salbutamol (agoniste  $\beta_2$  adrénergique spécifique) en injection systémique entraîne une réduction de la prise alimentaire.

Ainsi, la noradrénaline possède une action anorexigène par stimulation des récepteurs  $\beta$ -adrénergiques dans l'hypothalamus latéral.

##### *b) Transmission $\alpha_1$ -adrénergique post-synaptique et $\alpha_2$ -adrénergique pré-synaptique*

Deux mécanismes adrénergiques distincts sont identifiés pour expliquer l'action anorexigène de la phénylpropanolamine dans le noyau paraventriculaire ;

- La phénylpropanolamine, *via* les récepteurs  $\alpha_1$ -adrénergiques post-synaptiques, possède une action anorexigène dans le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus. Elle agit préférentiellement sur les récepteurs  $\alpha_1$ -adrénergiques.
  
- La phénylpropanolamine agit aussi sur les récepteurs  $\alpha_2$ -adrénergiques pré-synaptiques en induisant une inhibition de la libération de noradrénaline dans l'espace inter-synaptique. Par conséquent, elle lève l'effet inhibiteur adrénergique sur les mécanismes post-synaptiques satiétogènes. Ainsi, il se produit une suppression de la fonction inhibitrice adrénergique post-synaptique dans le noyau.

### *c) Transmission dopaminergique*

La dopamine est connue pour sa dualité d'action au niveau de la prise alimentaire. La région périfornicale de l'hypothalamus latéral est le site d'action privilégié de la dopamine pour son effet anorexigène. L'injection de dopamine ou de L-Dopa à ce niveau inhibe en effet la prise alimentaire. Ceci peut être relié à l'effet anorexigène connu de l'amphétamine (agoniste  $\beta$ -adrénergique et dopaminergique).

Cependant, un effet inverse à celui obtenu dans l'hypothalamus latéral a été mis en évidence dans le noyau accubens ; l'administration d'agoniste dopaminergique dans cette zone stimule de façon non négligeable la prise alimentaire.

Les récepteurs dopaminergiques ont été classés plus précisément en 2 catégories :

- Les agonistes D1 (D1 et D5) diminuent la faim et prolongent la satiété.
- Les agonistes D2 (D2, D3, D4), pour lesquelles les données sont moins claires, sont subdivisées en 2 groupes :
  - la plupart d'entre eux réduit la prise alimentaire
  - certains agonistes, comme la bromocriptine inhibent la prise alimentaire à dose élevée mais la stimulent à faible dose.

### *d) Transmission sérotoninergique*

La sérotonine possède une activité anorexigène au niveau du noyau paraventriculaire par diminution de la prise énergétique et abaissement du seuil de rassasiement.

A ce niveau, l'administration de tryptophane, précurseur de la sérotonine, provoque une diminution de la prise alimentaire. L'alimentation conduit à un accroissement des taux de sérotonine dans le noyau paraventriculaire.

Un inhibiteur de la synthèse de sérotonine, le parachlorophénylalanine ou PCPA, stimule la prise alimentaire. La destruction des fibres sérotoninergiques par la dihydroxytryptamine a le même effet.

Cet effet s'exerce via les récepteurs 5 HT1b, 5 HT2a et 5 HT2c. De plus, des interactions de la sérotonine avec des peptides comme le CCK, CRH ou NPY ont été mises en évidence récemment. Ces interactions semblent médiées par les récepteurs 5 HT2a pour le CRH et le NPY et par les récepteurs 5 HT2c pour le CCK.

### 3.5.2. Les monoamines à action OREXIGENE

#### *a) Transmission dopaminergique*

Comme vu précédemment, une augmentation de la prise alimentaire a été révélée dans le noyau accubens par l'administration d'agoniste dopaminergique.

#### *b) Transmission $\alpha_2$ -adrénergique post-synaptique*

La stimulation de la prise alimentaire par la noradrénaline semble être médiée par les récepteurs  $\alpha_2$ -adrénergiques du noyau paraventriculaire. L'injection dans ce noyau de clonidine (agoniste  $\alpha_2$ -adrénergique) accroît la prise de nourriture des rats. En revanche, cet effet est inhibé par un antagoniste  $\alpha_2$ -adrénergique comme la yohimbine.

De plus, la stimulation physiologique des récepteurs  $\alpha_2$  des adipocytes du tissu adipeux sous-cutané de sujets obèses empêche la lipolyse et la mobilisation lipidique lors d'un exercice. Chez le sujet normopondéral, un exercice induit une mobilisation des lipides du tissu adipeux sous-cutané contrairement à ce même exercice chez le sujet obèse. L'administration d'un antagoniste  $\alpha_2$ -adrénergique restaure une réponse normale du tissu adipeux de l'obèse, démontrant ainsi le rôle physiologique joué par les récepteurs  $\alpha_2$ -adrénergique.

### 3.5.3. Conclusion

Les monoamines jouent donc un rôle clé mais complexe dans la régulation centrale de la prise alimentaire. Leur action est récapitulée dans le Tableau IV ci-dessous.

**Tableau IV: Les monoamines et leur action sur la prise alimentaire.**

ACTION	MONOAMINES		
	Noradrénaline	Dopamine	Sérotonine
<i>Inhibition de la prise alimentaire</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Par les récepteurs <math>\beta</math>-adrénergique dans l'hypothalamus latéral</li> <li>- Par les récepteurs <math>\alpha_1</math>-adrénergique dans le noyau paraventriculaire</li> <li>- Par les récepteurs <math>\alpha_2</math>-adrénergique pré-synaptique à forte dose dans le noyau paraventriculaire</li> </ul>	A doses élevées dans l'hypothalamus latéral	Dans le noyau paraventriculaire
<i>Stimulation de la prise alimentaire</i>	- Par les récepteurs $\alpha_2$ -adrénergique post-synaptique à faible dose	Dans le noyau accubens	

## **PARTIE 2 :**

### **PRISE EN CHARGE DE L'OBESITE**

L'obésité est une maladie chronique et récidivante qui relève d'un traitement au long cours et dont la prise en charge fait appel à différentes étapes, mises en place graduellement. L'éducation diététique est la première étape et la clé du traitement. Le régime, s'il est insuffisant doit être associé aux étapes suivantes, c'est à dire l'activité physique, le soutien psychologique. En cas d'échec des méthodes précédentes, ou pour les patients présentant un risque de morbidité élevé et en cas de pathologies associées (diabète, hypertension artérielle...), le traitement pharmacologique est instauré. La chirurgie reste exceptionnelle et ne s'adresse qu'à des cas d'obésité morbide, résistant aux traitements traditionnels et exposant à des complications importantes.

## **CHAPITRE 1 : LA DIETETIQUE : LES DIFFERENTS TYPES DE REGIME**

Le régime diététique est la première étape du traitement médical et représente la base du traitement chez l'obèse. Les attitudes varient en fonction du degré d'obésité, allant des régimes très restrictifs à bas niveau calorique voire à très basse teneur calorique (VLCD pour Very Low Calory Diet) à des régimes beaucoup moins sévères.

### **1. LES REGIMES PEU RESTRICTIFS [23, 77]**

Les régimes peu restrictifs permettent une observance au long cours et sont mieux supportés sur le plan psychologique. Ils comportent 1200 à 2200 kilocalories par jour c'est à dire environ 2/3 de la dépense énergétique quotidienne usuelle.

Leur base commune est la suppression des aliments gras et à haute teneur calorique, la réduction des apports sodés.

Les patients présentant une obésité massive, généralement hyperphages, obtiennent de bons résultats sous ce régime et maigrissent sous 1600 à 2200 calories.

Ces régimes donnent en moyenne les résultats suivants ; perte de 2 à 3 kg en début de restriction et de 5 à 10 kg en 12 semaines.

## 2. LES REGIMES A TRES BASSE TENEUR CALORIQUE (VLCD) [23, 58, 77]

Ce régime est encore appelé diète protéinée. Il limite l'apport de 300 à 800 kilocalories par jour et les apports protéiques doivent atteindre 0,8 à 1,5 g/kg de poids idéal sous forme liquide le plus souvent. Une supplémentation en minéraux, vitamines et acides gras essentiels peut être nécessaire pour éviter les carences. Cette haute teneur protéique permet d'éviter la perte de masse maigre. Le régime VLCD permet une perte de poids très rapide et une amélioration des désordres métaboliques. Cependant, cette méthode n'est applicable que pendant quelques semaines (4 à 12 semaines en moyenne) et seulement sous contrôle médical.

La mise en œuvre du régime comporte plusieurs étapes :

- Début : pendant 1 à 4 semaines, régime hypocalorique équilibré (1200 à 1500 kilocalories par jour)
- Ensuite : pendant 4 à 12 semaines, diète protéinée
- Réalimentation pendant 4 à 5 semaines avec des aliments solides (1000 kilocalories par jour)
- Stabilisation : régime équilibré (1200 à 1500 kilocalories par jour).

L'objectif est un effet « starter » encourageant ; en 12 semaines, on peut obtenir une perte pondérale de 15 à 20 kg.

Cependant, les diètes protéinées à long-terme se soldent souvent par un rebond rapide dès le retour à une alimentation normale ce qui explique leurs sévères critiques à notre époque.

Ainsi, ce type de régime n'est recommandé que dans trois cas de figure :

- A titre de dépannage occasionnel en substitut de repas lorsqu'une formule équilibrée est impossible
- Pour induire une petite perte de poids lorsque d'autres mesures semblent inaccessibles transitoirement (quelques jours) ou également transitoirement à la suite d'une petite reprise de poids liée à des excès
- Pour lutter contre l'insulinorésistance dans le diabète de type 2 évoluant vers le diabète de type 1 en hospitalisation.

### **3. LES AUTRES REGIMES** [58]

Les plats hypocaloriques (comportant moins de 300 kilocalories), les produits allégés (apport lipidique réduit de 25 à 30 % par rapport au produit de référence) et les édulcorants (produits de synthèse à fort pouvoir sucrant) constituent une aide, en complément du régime alimentaire.

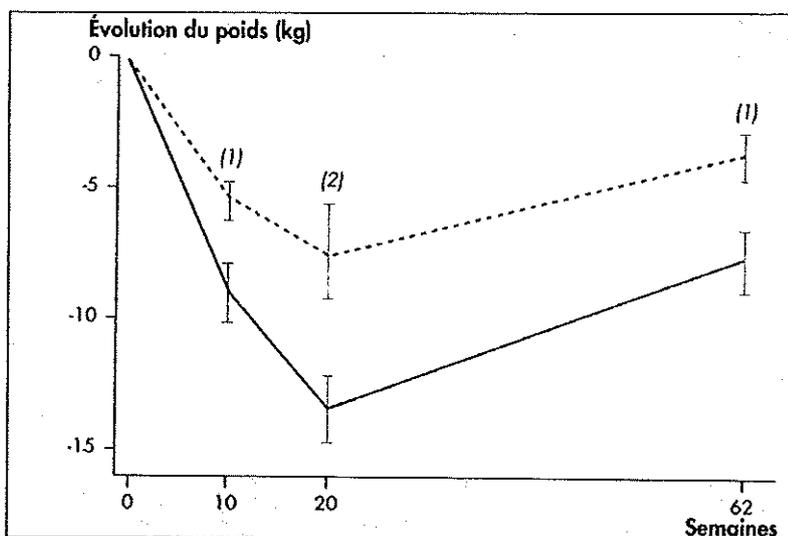
## CHAPITRE 2 : L'ACTIVITE PHYSIQUE

L'exercice physique joue sans aucun doute un rôle positif sur la perte de poids en améliorant la répartition des graisses corporelles, le tonus musculaire, en limitant les comorbidités (maladies cardiovasculaires, amélioration de la pression artérielle, des lipides sanguins, de la capacité respiratoire) et en favorisant la détente et l'évacuation du stress.

L'activité recommandée est la marche à pied, à pas régulier et soutenu, la natation, le cyclisme, le ski de fond ou le jogging.

L'activité doit être régulière et avoir une durée suffisante c'est à dire de 30 à 45 minutes trois à cinq fois par semaine.

Une étude a comparé l'évolution de poids, pendant 62 semaines, de patients suivant un régime diététique seulement, ou une diététique associée à de l'exercice physique. Les résultats sont illustrés par la Figure 13. La perte de poids lors d'une activité physique associée est significativement supérieure au régime diététique seul. [19, 58, 77]



**Figure 13 : Evolution du poids à 10, 20 et 62 semaines chez des patients suivant une diététique seulement (---) ou une diététique associée à de l'exercice physique (—) [58]**

- (1)  $p < 0,01$
- (2)  $p < 0,001$

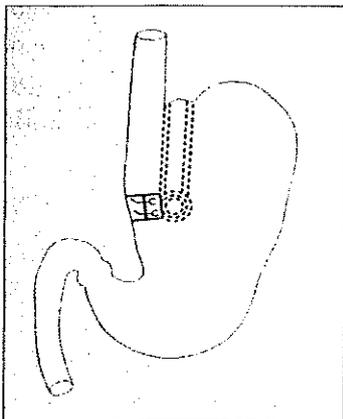
## CHAPITRE 3 : LA CHIRURGIE

La chirurgie est une indication exceptionnelle car il s'agit d'une intervention à haut risque. Le but est de limiter le volume de la prise alimentaire par différentes procédures. Hormis la fixation de la mâchoire qui n'est plus pratiquée, trois types d'intervention sont couramment pratiqués aujourd'hui, qui reposent toutes sur la réalisation d'une poche gastrique de capacité réduite.

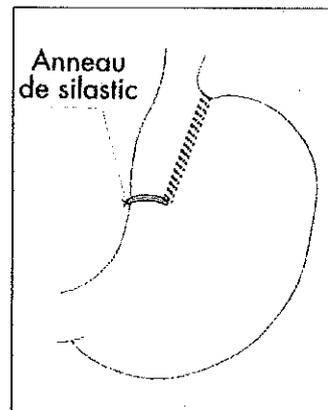
### 1. LA GASTROPLASTIE VERTICALE CALIBREE [19, 31, 58, 80]

La gastroplastie divise l'estomac en deux parties. Elle consiste en un agrafage des parois antérieure et postérieure de l'estomac délimitant une poche gastrique de 15 à 25 mL, qui s'évacue par un orifice de 1 cm de diamètre à l'aide d'un anneau inextensible, ce qui retarde l'évacuation et la prise alimentaire. De nombreuses variations de cette intervention ont été décrites.

Les Figures 14 et 15 représentent la gastroplastie verticale à la pince mécanique et la gastroplastie verticale calibrée avec un anneau de silastic.



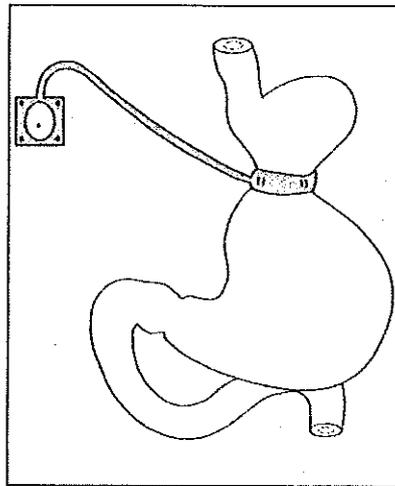
**Figure 14 : Gastroplastie verticale à la pince mécanique [58]**



**Figure 15: Gastroplastie verticale calibrée avec un anneau de silastic [58]**

## **2. LE CERCLAGE PERIGASTRIQUE AJUSTABLE** [19, 31, 58, 80]

Il repose sur le même principe : un anneau ajustable est mis en place autour de la partie supérieure de l'estomac, de manière à former une poche gastrique de petite taille qui s'évacue au travers de l'étranglement réalisé. Cette technique est ajustable grâce à la présence d'un ballonnet situé à la face interne de l'anneau et relié par un cathéter à une chambre sous-cutanée qui permet, par injection, de modifier le degré de serrage de l'anneau. Cette intervention a l'avantage d'être réversible. La Figure 16 illustre cette technique.



**Figure 16 : Anneau gastrique ajustable [58]**

Quelle que soit la technique chirurgicale, l'efficacité à court-terme sur la perte de poids est réelle : de 20 à 50 kg en un an, selon les études. Cependant, elle est mal documentée à long-terme et ses complications sont souvent fréquentes et sous-évaluées ; elles sont liées soit à la technique chirurgicale, soit à des complications nutritionnelles.

## **CHAPITRE 4 : LES TRAITEMENTS PHARMACOLOGIQUES DE L'OBESITE**

Actuellement, deux traitements médicamenteux de l'obésité sont disponibles : l'orlistat (Xénical®) et la sibutramine (Sibutral®). De nombreuses molécules, notamment les anorexigènes centraux, ont nui à l'approche médicamenteuse et ont été retirées pour cause d'effets indésirables graves.

Dans ce chapitre, une approche pharmacologique des différents traitements contre l'obésité, actuels (hormis la sibutramine) ou utilisés autrefois, sera réalisée.

Trois mécanismes d'action différents permettent de classer les molécules utilisées pour traiter l'obésité ;

- Les médicaments qui réduisent la prise de nourriture
- Les médicaments qui augmentent la dépense énergétique
- Les médicaments du tractus gastro-intestinal.

A l'exception de l'orlistat, qui inhibe les lipases digestives, les médicaments développés contre l'obésité agissent par un mécanisme central. Bien que plus aucun anorexigène central ne soit actuellement sur le marché avec l'AMM du traitement de l'obésité, il semble intéressant de rappeler ce qui a fait l'intérêt puis la suspension de la dispensation de ces anorexigènes centraux.

### **1. LES MEDICAMENTS QUI REDUISENT LA PRISE ALIMENTAIRE**

La prise alimentaire est contrôlée par de nombreux mécanismes mettant en jeu les neuromédiateurs comme les catécholamines et la sérotonine. Les centres nerveux régulant cette prise alimentaire se situent dans l'hypothalamus au niveau des aires hypothalamiques latérales (centre de la faim) et des noyaux ventro-médians et paraventriculaires.

On distingue les médicaments qui agissent sur la transmission noradrénergique et adrénérergique, dopaminergique, sérotoninergique ou qui affectent les différents systèmes.

### **1.1. Les médicaments agissant sur la transmission noradrénergique et dopaminergique : les AMPHÉTAMINES** [7, 71, 73]

Les amphétamines ont été développées lors de la seconde guerre mondiale pour améliorer la vigilance et la performance des pilotes d'avion. Rapidement, les effets anorexigènes de ces molécules ont été reconnus, amenant à proposer ces médicaments dans le traitement de l'obésité. Pour réduire les effets secondaires de l'amphétamine, en particulier au niveau central et cardiovasculaire, d'autres molécules ont été développées à partir du noyau  $\beta$ -phényléthylamine, excepté le mazindol.

Les dénominations communes internationales des anorexigènes étaient les suivantes :

- Amphétamine
- Phentermine (Linyl<sup>®</sup>)
- Amfépramone (Anorex<sup>®</sup>, Préfamone<sup>®</sup>, Ténuate Dospan<sup>®</sup>, Modéran<sup>®</sup>)
- Clobenzorex (Dinintel<sup>®</sup>)
- Fenproporex (Fenproporex Deglaude<sup>®</sup>)
- Méfénorex (Incital<sup>®</sup>)
- Diéthylpropion.

Pharmacologiquement, ces molécules entraînent une augmentation de la synthèse et de la libération des catécholamines endogènes dopaminergiques et adrénérgiques, par les terminaisons nerveuses. Ainsi, ces substances réduisent la sensation de faim en diminuant la prise alimentaire et en raccourcissant la durée des repas. En outre, ces molécules agissent par voie centrale par activation du centre de l'éveil, en provoquant un état d'excitation physique et intellectuelle. Par conséquent, cette action psychostimulante provoquait de nombreux effets indésirables notamment :

- Des états d'euphorie, d'anxiété et de dépendance
- Des hypertensions pulmonaires, des tachycardies voire des arythmies cardiaques.

L'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) a annoncé, le 2 septembre 1999, la suspension des AMM de ces dérivés amphétaminiques.

En France, même si aucun anorexigène n'est plus commercialisé, il est utile de connaître leur existence car de nombreux patients se les procurent parfois à l'étranger.

Il paraît aussi important de souligner que d'autres molécules, interdites en France en tant qu'anorexigène, sont en vente libre aux USA comme la phénylpropanolamine. En France, cette molécule était disponible jusqu'en début 2001 dans la spécialité Fervex rhume<sup>®</sup> pour ses propriétés décongestionnantes de la muqueuse nasale, en association avec un antihistaminique et/ou un antipyrétique. Fervex rhume<sup>®</sup> a été supprimé depuis car il pouvait élever la tension artérielle, sa formule a depuis été modifiée.

## **1.2. Les médicaments agissant sur la transmission sérotoninergique : les ANOREXIGENES SEROTONINERGIQUES** [28, 33, 71, 73]

Les anorexigènes sérotoninergiques, développés dans les années 1970, ont été retirés du marché français en septembre 1997, à cause d'effets indésirables graves observés comme des insuffisances valvulaires aortiques ou des fibroses pulmonaires, le risque augmentant avec la durée de traitement (3 mois). Les principales molécules étaient :

- La fenfluramine (Pondéral<sup>®</sup>, Fentrate retard<sup>®</sup>)
- La dexfenfluramine (Isoméride<sup>®</sup>), isomère actif de la fenfluramine.

Ils augmentent la libération intra-synaptique de la sérotonine et diminuent la recapture neuronale de ce neurotransmetteur.

D'autres molécules, inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, ont été évaluées comme agent anti-obésité ; c'est le cas de la fluoxétine (Prozac<sup>®</sup>), de la fluvoxamine (Floxyfral<sup>®</sup>) et de la sertraline (Zoloft<sup>®</sup>). Contrairement à la fenfluramine, ces molécules ne stimulent pas la libération de la sérotonine donc ne provoquent pas d'hypertension artérielle pulmonaire ou de valvulopathie cardiaque. Pour la fluoxétine, les doses utilisées pour provoquer la satiété (60 mg/kg) sont plus élevées que celles utilisées pour traiter la dépression (10 à 20 mg/kg). De plus, la satiété obtenue avec cette molécule a permis de conclure à un effet transitoire puisqu'un regain de poids a été constaté 6 à 12 mois après avoir débuté le traitement en chronique. Il en est de même pour la fluvoxamine et la sertraline. Ainsi, ces molécules n'ont pas obtenu l'AMM comme agent anti-obésité.

### **1.3. Les médicaments agissant sur la transmission noradrénergique et sérotoninergique** [71]

Certaines spécialités agissant sur la transmission sérotoninergique et noradrénergique étaient disponibles notamment aux USA avec une association fenfluramine/phentermine et dans certains pays européens comme en Belgique avec une association amfépramone /fenfluramine. Le but était d'améliorer l'efficacité sur la perte de poids tout en minimisant les effets indésirables par diminution du dosage de chaque agent anorexigène. Ces associations donnaient de bons résultats mais ont été retirées du marché car de nombreux patients ont présenté une hypertension pulmonaire et des complications valvulaires cardiaques.

La sibutramine, qui fera l'objet d'une étude plus détaillée en troisième partie est un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline.

## **2. LES MEDICAMENTS QUI AUGMENTENT LA DEPENSE ENERGETIQUE**

La stimulation pharmacologique de la thermogénèse intervient de façon importante dans la perte de poids et son maintien. De nombreuses molécules, interdites pour certaines maintenant dans le traitement de l'obésité, ont été utilisées pour leurs propriétés thermogéniques comme le dinitrophénol, les hormones thyroïdiennes, l'éphédrine et les xanthines.

### **2.1. Le dinitrophénol** [28]

Le dinitrophénol a été la première molécule synthétique thermogénique utilisée pour traiter l'obésité. Malheureusement, lors de ses essais cliniques dans les années 1930, de nombreux effets indésirables graves ont été notifiés, ce qui a conduit la molécule vers le retrait du marché.

## **2.2. Les hormones thyroïdiennes** [28, 73]

Les hormones thyroïdiennes (thyroxine et triiodothyronine) augmentent le métabolisme basal et la thermogénèse ; en effet, les patients souffrant d'une hyperproduction d'hormones thyroïdiennes perdent fréquemment du poids par un mécanisme pas totalement élucidé qui augmente l'activité de la sodium/potassium ATPase et le métabolisme mitochondrial. Mais ces molécules ne sont pas utilisées en pratique dans le traitement de l'obésité puisqu'elles provoquent des troubles du rythme et des infarctus du myocarde, des effets secondaires neuromusculaires, osseux (par augmentation des pertes calciques). En outre, ces hormones provoquent une perte de la masse maigre.

## **2.3. Ephédrine et xanthines** [28, 71]

L'éphédrine et les xanthines comme le café augmentent le métabolisme basal. Les xanthines retardent la dégradation de la noradrénaline en inhibant le rétrocontrôle négatif de la libération de la noradrénaline. L'éphédrine, quant à elle, possède des effets  $\alpha$  et  $\beta$  mimétiques et stimule en particulier les récepteurs  $\beta_3$ -adrénergiques.

La caféine et l'éphédrine agissent de façon synergique. Dans un essai comparant l'effet de l'association caféine/éphédrine avec la dexfenfluramine, les résultats concernant la perte de poids furent les mêmes pour les deux groupes après quinze jours de traitement mais de nombreux effets indésirables sur le système nerveux central ont été rapportés. Ces molécules ne sont donc pas utilisées en France pour traiter l'obésité.

### **3. LES MEDICAMENTS REDUISANT LA METABOLISATION DES GRAISSES**

Les graisses alimentaires jouant un rôle essentiel dans la physiopathologie de l'obésité, la réduction des graisses susceptibles d'être métabolisées par l'organisme constitue une cible afin de diminuer le poids corporel. C'est dans ce but que l'orlistat (Xenical®), inhibiteur puissant et sélectif des lipases intestinales, a été commercialisé. Avant d'en détailler son mécanisme d'action, il paraît important de rappeler succinctement le rôle des lipases dans la digestion des lipides.

#### **3.1. Rôle des lipases dans la digestion des lipides** [13]

Les lipases pancréatiques et gastriques sont des enzymes clés de l'hydrolyse des triglycérides. Après émulsification des globules lipidiques alimentaires par les sels biliaires, les lipases (enzymes hydrosolubles), agissent sur les triglycérides disponibles sur les gouttelettes lipidiques. Les triglycérides sont dégradés en molécules d'acides gras libres et de monoglycérides qui sont les constituants lipidiques de base. Ils sont maintenus en solution sous forme de micelles et se scindent régulièrement, laissant échapper des molécules qui diffusent librement à travers la membrane des cellules épithéliales intestinales.

Dans l'entérocyte, les acides gras et les monoglycérides se reconstituent en triglycérides qui, combinés aux phospholipides, au cholestérol et aux apolipoprotéines forment des chylomicrons (contenant 90 % de triglycérides).

Ces chylomicrons sont alors emportés dans le courant lymphatique, de l'intestin grêle jusqu'au système veineux. Une fois dans la circulation générale, les lipoprotéines lipases circulantes cèdent des acides gras libres qui vont soit dans les cellules musculaires qui les utilisent immédiatement, soit dans l'adipocyte qui les stocke. La Figure 17 représente le mécanisme de l'absorption des graisses.

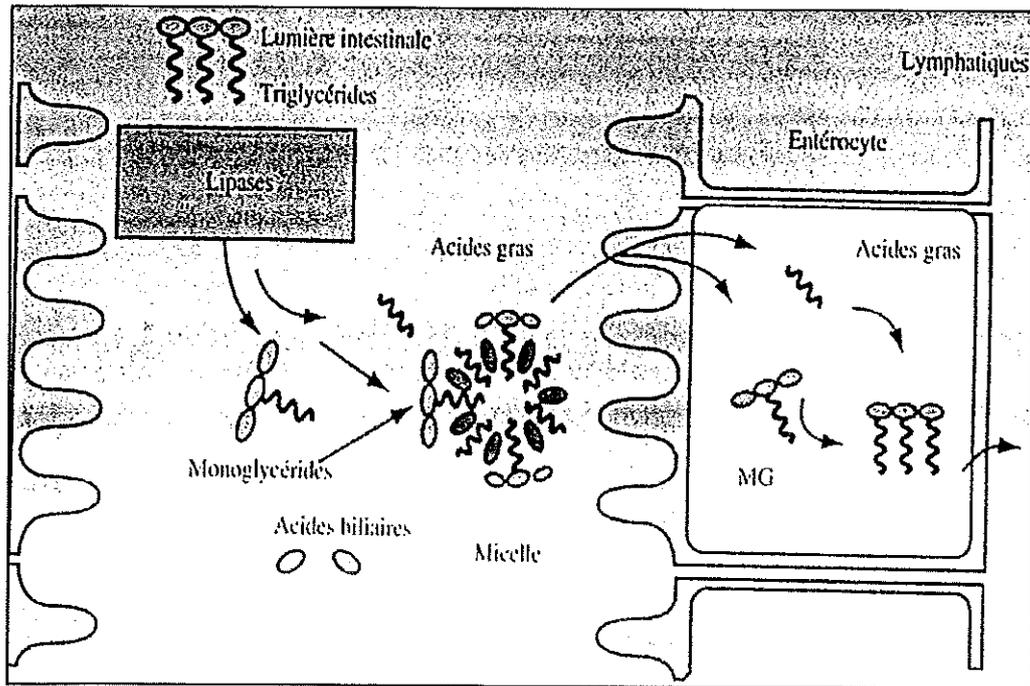


Figure 17 : Physiologie de l'absorption des graisses [13]

Chez l'homme, quatre enzymes lipolytiques interviennent dans la digestion des lipides alimentaires :

- Les lipases gastriques
- Les lipases pancréatiques
- Les carboxylestérases
- Les phospholipases A2.

### 3.2. Mécanisme d'action de l'orlistat [13]

L'orlistat inhibe les lipases digestives (gastriques et pancréatiques).

#### 3.2.1. Relation structure/activité

L'orlistat ou tétrahydrolipstatine est un dérivé synthétique stable de la lipstatine, molécule sécrétée naturellement par une bactérie, *Streptomyces Toxytricini*. Sa formule brute,  $C_{29}H_{53}NO_5$ , associe un cycle  $\beta$ -lactone, représentant le site actif de la molécule à une chaîne aliphatique (Figure 18). La structure de l'orlistat est similaire aux acides gras des triglycérides, substrats naturels des lipases.

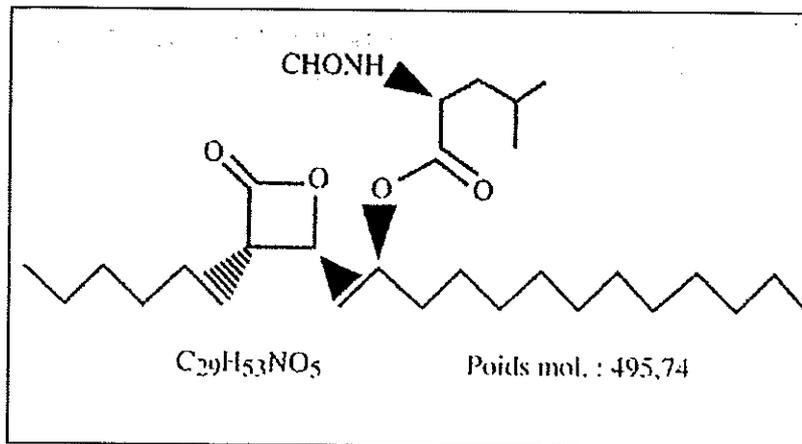


Figure 18 : Représentation de la molécule d'orlistat [13]

### 3.2.2. Mécanisme d'action

Du fait de sa configuration proche des triglycérides, l'orlistat joue un rôle de « leurre » de substrat pour les lipases gastro-intestinales. Les lipases se fixent par leur site catalytique au cycle  $\beta$ -lactone de l'orlistat qu'elles ouvrent par hydrolyse (Figure 19). Ainsi, cette fixation orlistat/lipase inhibe l'activité enzymatique *in vitro* et conduit à un déficit d'absorption de 30 % des triglycérides ingérés qui sont alors éliminés dans les selles (Figure 20).

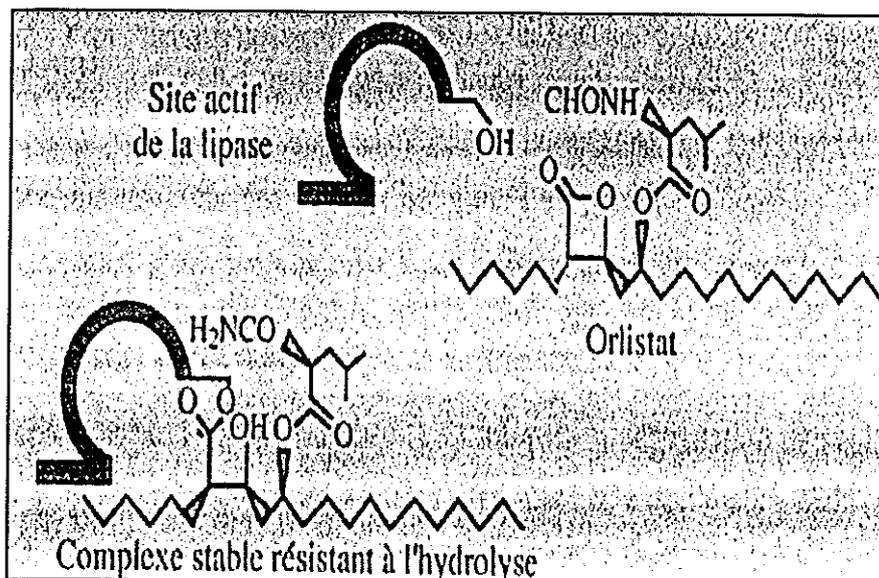
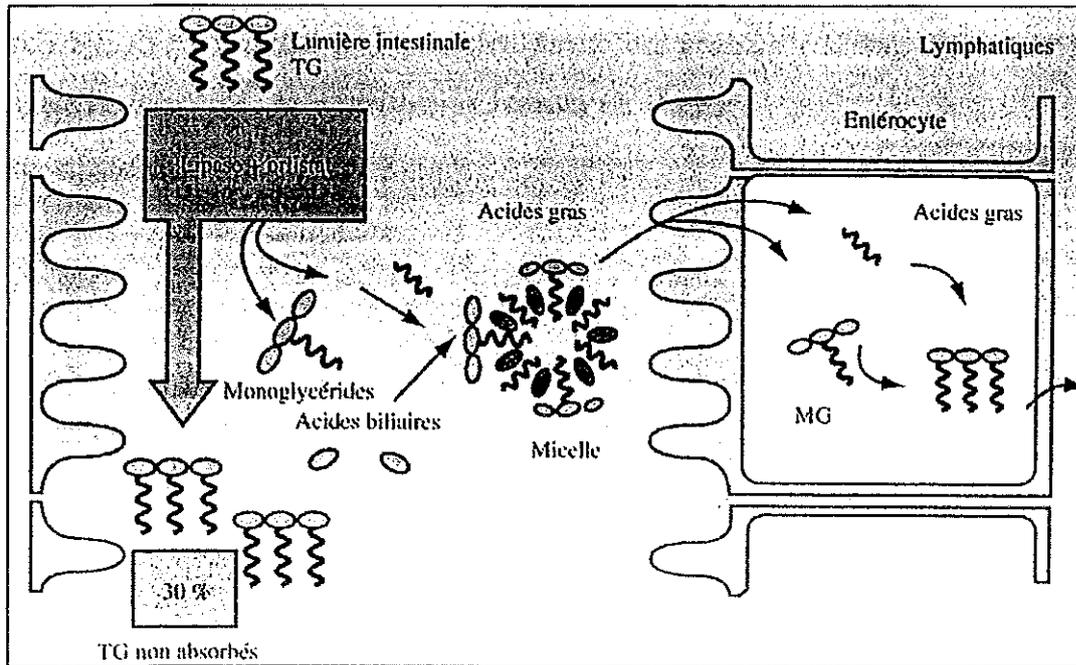


Figure 19 : Inhibition de l'action des lipases par l'orlistat [13]



**Figure 20 : Mécanisme d'action de l'orlistat [13]**

### **3.3. Indications de l'orlistat [13, 25, 49]**

Selon l'AMM, l'orlistat est utilisé dans le traitement de l'obésité pour les patients ayant un IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> ou un IMC  $\geq 28$  kg/m<sup>2</sup> associé à des facteurs de risque, en particulier cardiovasculaires. Il doit être associé à un régime alimentaire modérément hypocalorique.

Ce traitement doit être entrepris uniquement si un régime seul a précédemment induit une perte de poids d'au moins 2,5 kg en 4 semaines consécutives et doit être arrêté après 12 semaines si le patient n'a pas perdu au moins 5 % du poids mesuré au début du traitement.

La durée maximale de traitement par orlistat ne doit pas dépasser 2 ans car aucune donnée sur la tolérance et l'efficacité n'est disponible au delà de cette période.

### **3.4. Pharmacocinétique** [25, 49]

#### **3.4.1. Relation dose/effet**

D'après les études cliniques, la posologie optimale est de 120 mg d'orlistat trois fois par jour, avant, pendant ou jusqu'à une heure après chacun des principaux repas. Si un repas est sauté ou ne contient pas de graisses, la prise d'orlistat doit être supprimée.

Le traitement par orlistat n'est pas remboursé par la sécurité sociale.

#### **3.4.2. Absorption**

L'absorption systémique est minime. La bioéquivalence est de 5 % au maximum (moins de 5 % de la dose totale atteint la circulation systémique).

Pour une administration de 120 mg d'orlistat trois fois par jour, on obtient des concentrations plasmatiques maximales C<sub>max</sub> de 0,2 à 8,3 µg/L pour un T<sub>max</sub> de 2 à 4 heures. La demi-vie est de 1 à 2 heures.

#### **3.4.3. Métabolisme**

Deux métabolites M1 et M3 sont formés :

- M1 est formé suite à l'hydrolyse du noyau β-lactone de la molécule
- M3 est formé lors d'une deuxième hydrolyse (de la chaîne aliphatique).

Les demi-vies de M1 et M3 sont respectivement de 2 heures et 13,5 heures.

Ces deux métabolites ont une activité d'inhibition de la lipase extrêmement faible car l'intégrité du noyau β-lactone est indispensable pour l'activité d'inhibition enzymatique.

#### **3.4.4. Elimination**

Après administration par voie orale, 97 % de la dose administrée est retrouvée dans les selles dont 83 % sous forme inchangée. Il existe en plus une faible élimination rénale et biliaire.

### 3.5. Efficacité thérapeutique [49, 50, 74]

#### 3.5.1. Evolution de la perte de poids

L'orlistat entraîne en moyenne une perte de poids de 10% en huit mois de traitement alors qu'un traitement par placebo permet d'obtenir une perte de poids de 6% au bout de 6 mois.

A long terme, la reprise de poids sous placebo est constatée au bout de 1 an alors que celle-ci est ralentie sous orlistat. Les études ont montré que deux fois plus de patients sous orlistat réussissent à perdre 10 % de leur poids, comparativement aux patients suivant un régime seul.

Une synthèse des essais disponibles par l'institut NICE (National Institute for Clinical Excellence), publiée en décembre 2000, a conclu que la perte de poids due à l'orlistat en complément du régime alimentaire, est de 3,2 kg en moyenne en 2 ans.

La réponse thérapeutique apparaît au bout de 2 semaines environ.

#### 3.5.2. Effet sur les paramètres métaboliques [50]

Un essai randomisé a été réalisé en double aveugle incluant 382 obèses suivant un régime diététique associé soit à l'orlistat (120 mg 3 fois par jour), soit au placebo, durant 1 an. Ces patients avaient au moins un facteur de risque cardiovasculaire en plus de l'obésité ; 75 % étaient hypertendus, 40 % avaient une hypercholestérolémie, 26 % un diabète de type 2. Sous orlistat, les patients ont perdu en moyenne 1,3 kg de plus que sous placebo. De plus, les résultats suivants ont été constatés :

- Le LDL-cholestérol a diminué de 0,25 mmol/L sous orlistat *versus* 0,07 mmol/L sous placebo
- Le taux d'hémoglobine glyquée a diminué de 0,25 % sous orlistat *versus* 0,05 % sous placebo d'où l'intérêt de l'orlistat chez les patients présentant un surpoids et atteints d'un diabète de type 2
- Le taux de triglycérides et la pression artérielle n'ont pas évolué différemment entre les deux groupes. D'autres études ont mis en évidence une amélioration de la pression artérielle

### 3.6. Tolérance [25, 49]

De façon générale, les effets systémiques sont réduits du fait d'une absorption systémique minimale de la molécule (inférieure à 3 %).

#### 3.6.1. Les effets indésirables

##### *a) Les effets secondaires au niveau de la sphère digestive*

Les effets indésirables les plus souvent signalés sont surtout d'origine gastro-intestinale :

- 26,6 % : pertes huileuses par l'anus
- 23,9 % : flatulences et émissions intempestives de gaz
- 22,1 % : impériosités fécales
- Autres cas : diarrhées, selles molles, douleurs abdominales, incontinence fécale (7,7 %).

Ces signes sont fréquents, surtout en début de traitement. Les effets secondaires, dose-dépendants, diminuent après la deuxième semaine de traitement, leur incidence est même très réduite après 12 semaines de traitement. Cette tolérance intestinale est corrélée à la quantité de graisse dans l'alimentation.

Parfois, des malabsorptions des vitamines liposolubles A, D, E, K ont été observées ; le résumé officiel des caractéristiques du produit conseille donc une alimentation riche en légumes et en fruits, voire une supplémentation vitaminique (à prendre à distance des repas).

##### *b) Autres effets indésirables*

Les effets indésirables survenus avec une fréquence supérieure à 2 % et supérieure d'au moins 1 % par rapport au placebo sont :

- Appareil respiratoire : infection respiratoire haute ou basse
- Système immunitaire : grippe
- Système nerveux central : céphalées
- Appareil reproducteur : règles irrégulières

- Troubles psychiques : anxiété
- Asthénie
- Appareil urinaire : infection
- Rares cas d'hypersensibilité : prurit, rash cutané, urticaire, réactions anaphylactiques.

### 3.6.2. Grossesse et allaitement

Chez l'animal, aucun effet tératogène n'a été observé.

En absence d'effet tératogène chez l'animal, aucune malformation n'est attendue chez l'homme. Actuellement, les données disponibles chez la femme enceinte sont insuffisantes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou foetotoxique de l'orlistat. L'utilisation de l'orlistat n'est donc pas recommandée pendant la grossesse.

En outre, le passage dans le lait maternel n'étant pas connu, l'orlistat est contre-indiqué pendant l'allaitement.

### 3.6.3. Contre-indications

Les contre-indications à l'usage de l'orlistat sont :

- Le syndrome de malabsorption chronique
- Les cholestases
- L'hypersensibilité à la molécule
- Les causes organiques d'obésité (hypothyroïdie...)

### 3.6.4. Précautions d'emploi

Elles concernent les patients ayant des carences en vitamines A, D, E, K et en  $\beta$  carotène ainsi que les patients présentant une maladie gastro-intestinale comme des diarrhées chroniques.

### **3.7. Interactions médicamenteuses**

Une surveillance rapprochée de l'INR (International Normalised Ratio) doit être réalisée en cas d'association de l'orlistat avec un anticoagulant oral, du fait d'un risque hémorragique accru.

Aucune interaction avec la digoxine, les fibrates, la phénytoïne, les contraceptifs oraux, la nifédipine retard ou l'alcool n'a été observée.

Par contre, une réduction des concentrations sanguines de ciclosporine (Néoral<sup>®</sup>, Sandimmun<sup>®</sup>) lors de son association avec orlistat a été rapportée ; une surveillance régulière de la ciclosporinémie doit donc être recommandée. Il en est de même avec les vitamines et les  $\beta$  carotènes ; la diminution de l'absorption doit être prise en compte.

#### **4. LES PRESCRIPTIONS ABUSIVES : MEFIANCE !** [19, 52]

A côté des médicaments susceptibles de contribuer favorablement au traitement de l'obésité, diverses classes peuvent faire l'objet de prescriptions abusives. Certains médecins ont imaginé recourir à diverses associations médicamenteuses interdites, en préparations magistrales, afin de bénéficier d'un effet synergique.

La formulation des préparations magistrales associant anorexigènes, diurétiques, psychotropes et hormones thyroïdiennes est interdite depuis le décret d'application du 25 février 1982 de la loi Talon du 7 juillet 1980 ainsi que celle d'une substance anorexigène, même isolément (arrêté du 25 octobre 1995 portant interdiction d'exécution et de délivrance de certaines préparations magistrales). Les diurétiques provoquent une perte en eau et en électrolytes et non pas une diminution de la masse grasse avec en outre des effets secondaires importants (hypokaliémie, hypomagnésémie) : ils sont donc contre-indiqués pour obtenir une perte de poids.

Avant ces textes de loi, des pilules dites « arc-en-ciel » combinant un anorexigène amphétaminique, des extraits thyroïdiens, un diurétique, un digitalique et un sédatif ont provoqué des effets indésirables graves avec arythmies cardiaques et même quelques décès.

D'autres préparations, n'ayant jamais fait l'objet d'une évaluation scientifique sérieuse, contenant pour la plupart de l'amfépramone, de la fenfluramine, des plantes à visée sédative (valériane et passiflore) et des extraits thyroïdiens, ont aussi été largement prescrites et parfois responsables de décès.

A l'heure actuelle, des préparations magistrales à visée amincissante sont encore prescrites par certains médecins comme l'illustre l'ordonnance suivante (Figure 21). Il s'agit d'une prescription recueillie dans une officine de Loire-Atlantique. Elle associe un anxiolytique (clorazépatate de potassium), un acide aminé (L-phénylalanine) et de l'éphédrine. L'ordonnance comporte la mention N.R (non remboursé) ce qui signifie que cette prescription de l'éphédrine est hors AMM.

Docteur

12/7/2002

1 gelule { 1mg de CHLOROZEPATE DE K  
200mg de L PHENYLALANINE  
12mg de CHLORHYDRATE DE ÉPHÉDRINE

préparation  
no

N . R

2/5 } gelules à  
prendre 1<sup>h</sup> avant les  
repas

Q.S.P. = 1 mois

VISITES A DOMICILE A DEMANDER AVANT 18H SAUF URGENCES

**Figure 21 : Ordonnance d'une préparation magistrale à visée amincissante (recueillie dans une officine de Loire Atlantique)**

Parfois, le bon usage des spécialités pharmaceutiques, dans le cadre des indications thérapeutiques bien validées, n'est pas toujours respecté par les prescripteurs et des écarts entre les motifs de prescriptions et les indications officielles de ce médicament peuvent être retrouvés. C'est le cas de certaines molécules comme le benfluorex (Médiator®), prescrit parfois hors indications officielles, en traitement à visée amincissante. En effet, le Médiator®, commercialisé en France depuis 1976, est proche d'autres substances anorexigènes dont la fenfluramine. D'après ses indications officielles, il est prescrit comme « adjuvant au régime dans le diabète asymptomatique avec surcharge pondérale » et comme « adjuvant au régime adapté dans les hypertriglycéridémies ».

Pour mettre en évidence certaines prescriptions abusives du Médiator®, une enquête a été réalisée par l'union régionale des caisses d'assurance maladie de Bourgogne (URCAM Bourgogne) portant sur la totalité des ordonnances présentées pour remboursement aux caisses d'assurance maladie pendant 5 jours consécutifs durant le mois d'avril 1997, un médecin conseil pour chaque prescription de Médiator® a rempli un questionnaire anonyme portant sur le patient et le prescripteur en relevant le poids et la taille des patients (pour détecter les surcharges pondérales) et les résultats des examens biologiques disponibles (triglycérides et glycémie).

Sur 568 prescriptions, 7 d'entre elles (1,2 %) portaient la mention N.R (non remboursé) signalant une prescription hors indication officielle. L'analyse des questionnaires montre que les indications thérapeutiques officielles ne sont pas respectées dans 35 % des cas. Dans 15 % des cas (près de la moitié des prescriptions hors indication officielle), la prescription de Médiator® accompagne un traitement à visée amaigrissante. En ce qui concerne les patients ayant un traitement à visée amaigrissante, 20 % de leurs médecins ne peuvent fournir d'informations sur le poids et la taille de leur patient ni sur leurs bilans biologiques. Pour ceux dont on a pu calculer l'IMC, 66 % ne présentaient pas d'obésité avérée. Il s'agit donc d'un mésusage de la molécule.

## **5. LES NOUVELLES VOIES DE RECHERCHE [58]**

Parmi les nouvelles voies de recherche, les molécules agonistes des récepteurs  $\beta_3$ -adrénergiques constituent un espoir, malgré des résultats chez l'homme encore décevants.

Les recherches s'étendent aussi sur les neuropeptides tels que les agonistes de la cholecystokinine (CCK), les agonistes du récepteur MC4R (Melanocortin receptor 4) pour la MSH, les antagonistes de la galanine, en raison de leur rôle dans le contrôle de l'homéostasie pondérale.

La leptine peut se révéler aussi intéressante en cas de déficit en leptine .

Enfin, les thérapeutiques hormonales sont actuellement à l'étude avec l'hormone de croissance (possédant des effets thermogéniques) et le RU 486, susceptible de bloquer l'action des glucocorticoïdes impliqués dans la genèse de l'obésité.

## PARTIE 3

Un nouveau médicament pour lutter contre  
l'obésité :

LA SIBUTRAMINE

# CHAPITRE 1 : PRESENTATION DU MEDICAMENT

## 1. INTRODUCTION – DECOUVERTE

La sibutramine est un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN).

Sa dénomination chimique est la suivante : BTS 54524 ; N-[1-(1-(4-chlorophényl)cyclobutyl)-3-méthylbutyl]-N,N-diméthylamine monohydraté. Elle a pour formule brute  $C_{17}H_{29}Cl_2NO$ .

### 1.1. Structure chimique [45]

La sibutramine est une amine tertiaire possédant un cycle arylcyclobutylalkylamine. Sa structure moléculaire comporte une sous-structure de type  $\beta$ -phényléthylamine commune à d'autres molécules actives sur le système nerveux central comme l'amphétamine ou la fenfluramine (Figure 23). Cependant, la sibutramine est distincte des autres molécules par sa structure plus volumineuse en position  $\alpha$  et  $\beta$  (Figure 24).

La sibutramine est représentée par la Figure 22 :

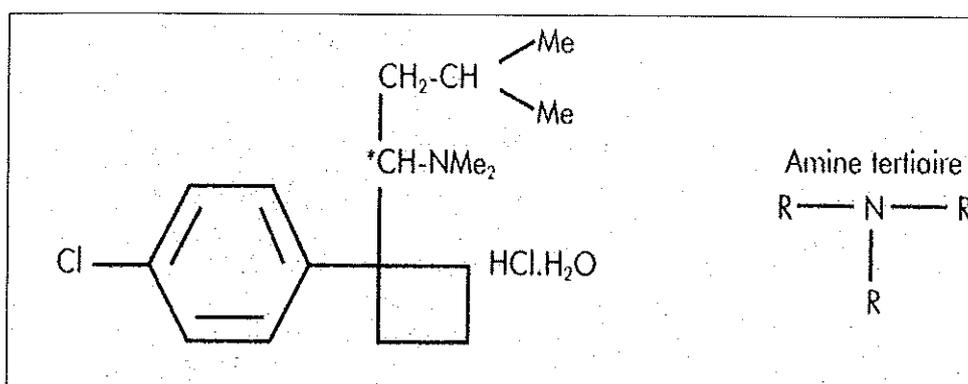
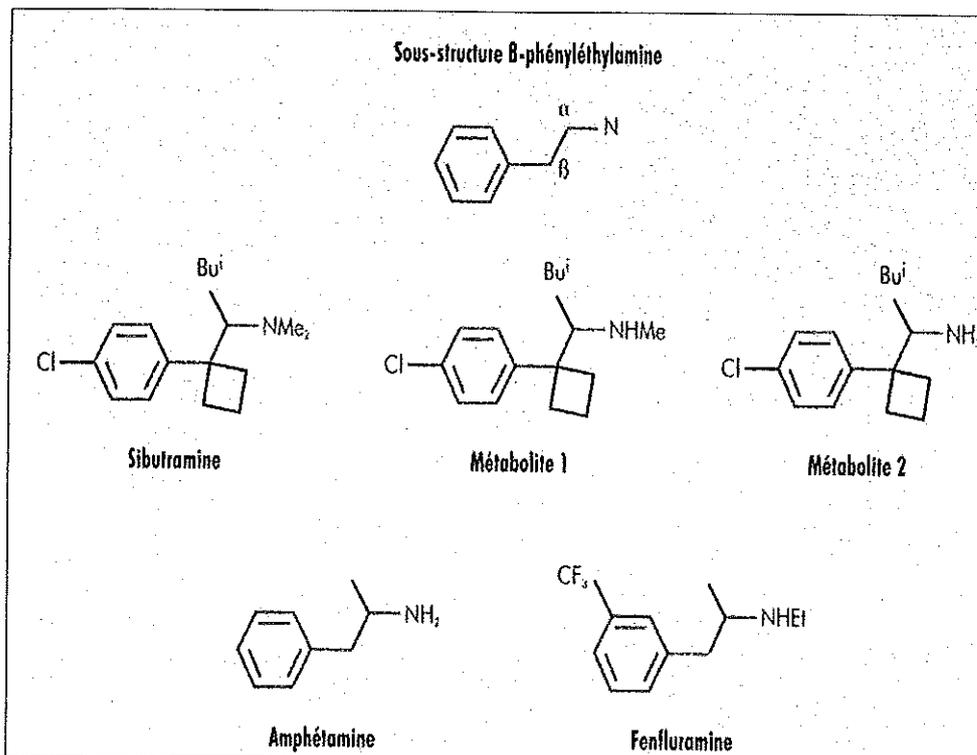
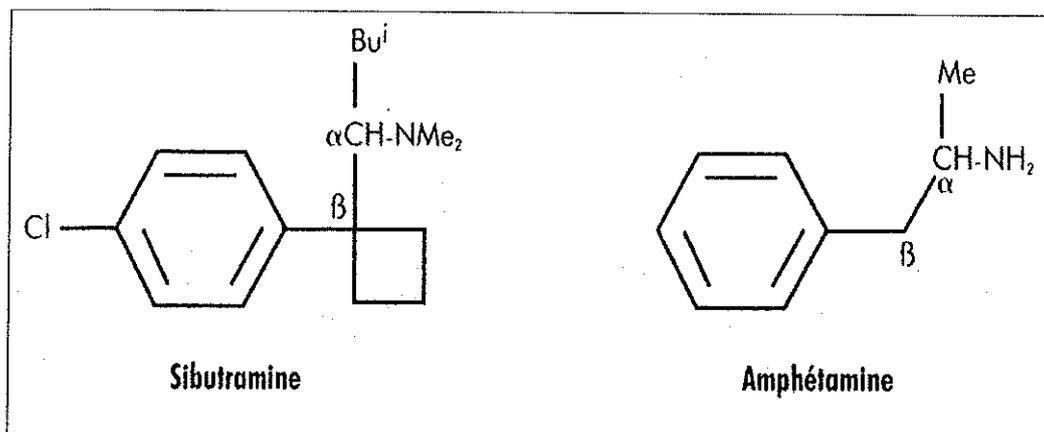


Figure 22 : Structure chimique de la sibutramine [45]



**Figure 23: Structure moléculaire de la sibutramine, de l'amphétamine et de la fenfluramine [45]**



**Figure 24: Différences structurales en positions  $\alpha$  et  $\beta$  de la sibutramine et de l'amphétamine [45]**

## **1.2. Caractères physico-chimiques** [45]

La sibutramine se présente sous forme d'une poudre cristalline de couleur blanche à crème, dont le point de fusion est de 197°C. Elle est facilement soluble en milieu acide et faiblement soluble à  $\text{pH} \geq 5$ .

## **1.3. Historique de la molécule** [40]

La sibutramine a été synthétisée pour la première fois en 1975 dans le but de développer un nouvel antidépresseur, inhibiteur de la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine. Des études pré-cliniques avaient révélé une activité antidépresseur potentielle de la molécule ; or, contrairement à cette attente, les essais cliniques de phase III n'ont pu démontrer son efficacité dans cette indication. En revanche, l'observation chez les patients dépressifs traités par cette molécule d'une perte de poids significative dose-dépendante a conduit à un nouveau développement de celle-ci en tant que drogue anti-obésité plutôt qu'antidépresseur.

La sibutramine est commercialisée depuis février 1998 aux Etats-Unis sous le nom de Méridia®. Ce médicament est disponible en Allemagne mais aussi en Suisse depuis janvier 1999 sous la désignation de Réductil®. La sibutramine, en France, a obtenu son autorisation de mise sur le marché en mai 2001 sous le nom commercial de Sibutral®, développé par la firme pharmaceutique Knoll.

## **1.4. Présentation galénique** [45]

La sibutramine (Sibutral®) en France se présente sous forme de gélules contenant 10 mg (gélule bleue et jaune) ou 15 mg (gélule bleue et blanche) de principe actif.

## 2. PHARMACOLOGIE

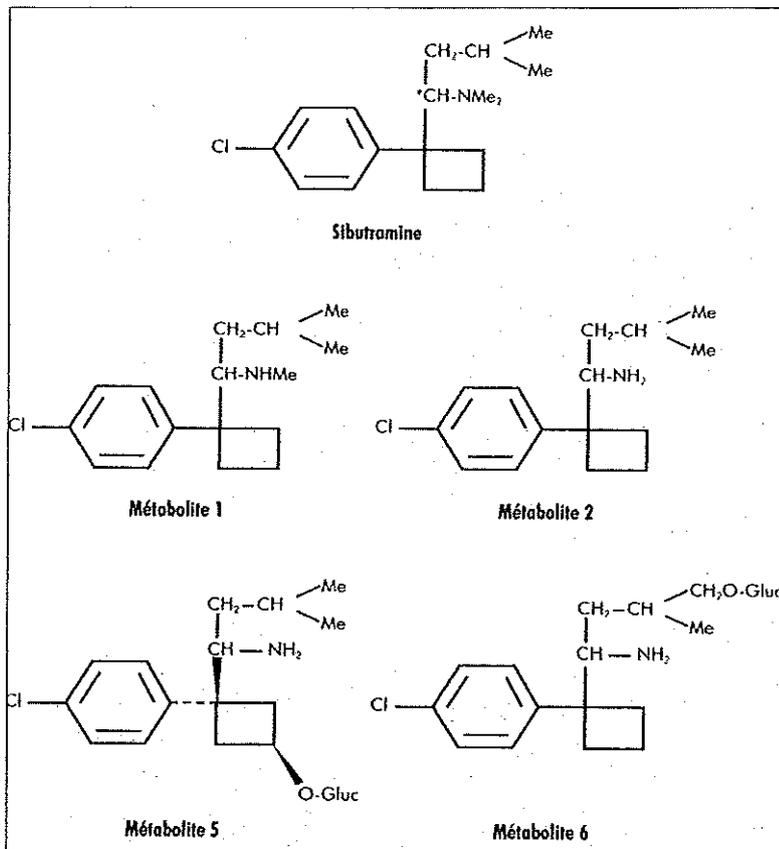
### 2.1. Mode d'action

#### 2.1.1. Les métabolites de la sibutramine [45]

La sibutramine, administrée chez l'animal et chez l'homme, est rapidement déméthylée en deux métabolites au niveau du foie ;

- Le métabolite 1 (M1) est une amine secondaire : le desméthylsibutramine ou BTS 54354.
- Le métabolite 2 (M2) est une amine primaire : le didesméthylsibutramine ou BTS 54505.

Par effet de premier passage hépatique, la sibutramine est transformée en métabolites actifs 1 et 2 par N-déméthylation. A leur tour, ceux-ci seront métabolisés en métabolite 5 et 6, pharmacologiquement inactifs par hydroxylation et glucuronocnjugaison (Figure 25)



**Figure 25: Structure de la sibutramine et de ses métabolites chez l'homme. [45]**

### 2.1.2. Inhibition de la recapture des monoamines [34. 40, 47]

D'après le Tableau V, *in vitro*, chez l'homme et chez l'animal, la sibutramine se révèle être un faible inhibiteur de la recapture des monoamines.

Les métabolites, quant à eux, ont une importante activité inhibitrice équivalente sur les deux neurotransmetteurs (noradrénaline et sérotonine) chez l'homme, et préférentiellement sur la noradrénaline chez le rat.

*In vitro*, les métabolites 1 et 2 inhibent la recapture de la dopamine mais de façon un peu moins marquée que pour la noradrénaline et la sérotonine. Cependant, la sibutramine ne présenterait pas ces effets *in vivo*.

Le Tableau V révèle aussi que l'action des métabolites 1 et 2 est équipotente à celle de la nisoxétine (inhibiteur de la recapture de la noradrénaline) et de la fluoxétine (inhibiteur de la recapture de la sérotonine). Ainsi, les métabolites sont plus efficaces que la sibutramine sur la recapture des neurotransmetteurs.

**Tableau V : Inhibition de la recapture des monoamines *in vitro* de la sibutramine et de ses métabolites actifs 1 et 2 dans le cerveau humain et celui du rat [40]**

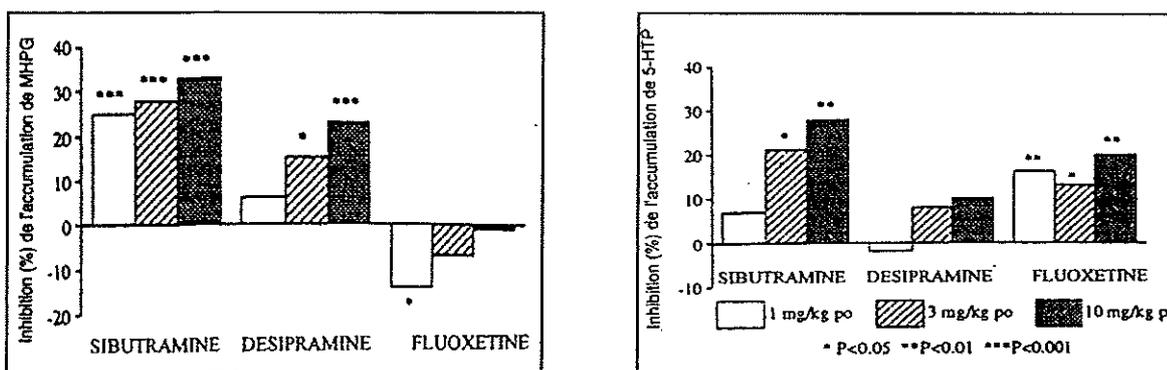
Inhibition de la recapture (K <sub>i</sub> , nM)*	NA	5-HT	DA
<b>Homme</b>			
Sibutramine	5451	298	943
Métabolite 1	20	15	49
Métabolite 2	15	20	45
<b>Rat</b>			
Sibutramine	283	3131	2309
Métabolite 1	2,7	18	24
Métabolite 2	4,9	26	31
Nisoxétine (NA)	2,1	296	279
Fluoxétine (5-HT)	320	11	2025

\* K<sub>i</sub> = constante d'inhibition, concentration de produit nécessaire pour inhiber 50% de la recapture  
nM = nanomole, 10<sup>-9</sup> M

Pour démontrer les effets de la sibutramine sur la recapture des monoamines, les taux du métabolite de la noradrénaline (le 3-méthoxy-4-hydroxyphénylglycol (MHPG)) et du précurseur de la sérotonine (le 5-hydroxytryptophane (5-HTP)) ont été mesurés, après administration de sibutramine par voie orale à 1, 3 ou 10 mg/kg chez le rat. Les résultats obtenus avec la sibutramine sont comparés avec ceux obtenus avec la désipramine et la fluoxétine, respectivement inhibiteurs de la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine, administrés par voie orale et à des doses de 1, 3 ou 10 mg/kg.

La Figure 26 montre que la sibutramine inhibe l'accumulation de MHPG (de 25 à 35 % selon les doses de sibutramine administrées) et donc inhibe la recapture de noradrénaline ; elle possède ainsi une action proche de la désipramine ( inhibition de la MHPG de 5 à 25 % selon les doses). Il en est de même pour l'inhibition de la recapture de la sérotonine ; la sibutramine inhibe l'accumulation de 5-HTP de 8 à 30 % et la fluoxétine de 12 à 20 % selon les doses administrées.

Cependant, le choix de la désipramine pour cette étude peut être critiqué car il s'agit d'un inhibiteur non sélectif des monoamines ; il inhibe préférentiellement la recapture de la noradrénaline et de façon moindre la recapture de la sérotonine.



**Figure 26: Comparaison des effets de la sibutramine, de la désipramine et de la fluoxétine sur la noradrénaline et la sérotonine [47]**

Glick et al en 2000, dans une étude effectuée chez des rats naïfs males « Long-evans » a comparé l'action des métabolites 1 et 2 et de leurs énantiomères ; (R)-Desméthylsibutramine, (S)-Desméthylsibutramine, (R)-Didesméthylsibutramine, (S)-Didesméthylsibutramine, avec la sibutramine (RS-Sibutramine) sur la recapture de la noradrénaline (norépinéphrine), la sérotonine et la noradrénaline.

Les résultats mis en évidence sont les suivants :

*a) Action sur la noradrénaline [34]*

L'IC 50 (c'est à dire la concentration nécessaire pour inhiber 50 % de la recapture de la noradrénaline) est :

- Pour la sibutramine : 350 nM
  - Pour la (R)-Desméthylsibutramine : 4 nM
  - Pour la (S)-Desméthylsibutramine : 870 nM
  - Pour la (R)-Didesméthylsibutramine : 13 nM
  - Pour la (S)-Didesméthylsibutramine : 62 nM.
- } Métabolite 1  
} Métabolite 2

Ainsi, les énantiomères (R) de la desméthylsibutramine et de la didesméthylsibutramine (métabolites 1 et 2) sont plus actifs que la sibutramine sur l'inhibition de la recapture de la noradrénaline marquée. Les énantiomères (S) et la sibutramine semblent moins efficaces.

*b) Action sur la sérotonine [34]*

Les valeurs d'IC 50 pour la recapture de la sérotonine sont :

- Pour la sibutramine : 2800 nM
  - Pour la (R)-Desméthylsibutramine : 44 nM
  - Pour la (S)-Desméthylsibutramine : 9200 nM
  - Pour la (R)-Didesméthylsibutramine : 140 nM
  - Pour la (S)-Didesméthylsibutramine : 4300 nM
- } Métabolite 1  
} Métabolite 2

Comme pour la noradrénaline, les énantiomères (S) des deux métabolites et la sibutramine sont peu efficaces. En outre, les deux énantiomères (R) sont plus actifs sur l'inhibition de la recapture de la noradrénaline que la sibutramine.

*c) Action sur la dopamine [34]*

Les IC 50 établies pour la dopamine sont les suivantes :

- Pour la sibutramine : 1200 nM
  - Pour la (R)-Desméthylsibutramine : 12 nM
  - Pour la (S)-Desméthylsibutramine : 180 nM
  - Pour la (R)-Didesméthylsibutramine : 8.9 nM
  - Pour la (S)-Didesméthylsibutramine : 12 nM
- } Métabolite 1  
} Métabolite 2

Les résultats obtenus pour la dopamine semblent superposables à ceux obtenus pour les autres neurotransmetteurs.

Par conséquent, l'étude de Glick et al (2000) permet de conclure que les deux métabolites 1 et 2 sont énantiosélectifs ; les énantiomères (R) sont plus puissants que les énantiomères (S). De plus, les (R)-Desméthylsibutramine et (R)-Didesméthylsibutramine étant plus efficaces, l'action de la sibutramine est donc réalisée par ses métabolites.

D'après cette étude, la sibutramine ou plus précisément l'énantiomère (R) de la sibutramine, possède une action sur l'inhibition de recapture de la dopamine chez les rats. Or, ces effets semblent être occultés dans un certain nombre de données bibliographiques sur la molécule. L'action dopaminergique pourrait être responsable de certains effets indésirables qui ont été la cause du retrait du marché des molécules anorexigènes.

### 2.1.3. Absence de libération du neurotransmetteur [40]

Des études de microdialyse intracérébrale menées *in vivo* chez le rat ont permis de comparer les effets de la sibutramine, de la fluoxétine (inhibiteur de la recapture de la sérotonine) et de la d-fenfluramine (qui stimule la libération de la sérotonine) sur le taux de sérotonine dans l'hypothalamus.

La sibutramine, la fluoxétine et la d-fenfluramine sont injectés à 1, 3 et 10 mg/kg en intrapéritonéal. Les mesures de la 5-HT (sérotonine) commencent 60 minutes avant l'injection et jusqu'à 180 minutes après. L'action de la d-fenfluramine, comme le montre la Figure 27, est rapide et dose-dépendante ; elle atteint un maximum 20 à 40 minutes après l'injection (2100 % du taux de base de sérotonine à 40 minutes et à la dose de 10 mg/kg). La fluoxétine augmente lentement et modérément le taux de sérotonine ; maximum d'amplitude 416 % (à la dose de 10 mg/kg). La sibutramine, en comparaison, n'augmente quasiment pas le taux de sérotonine, elle ne stimule donc pas la libération de sérotonine *in vivo* chez le rat.

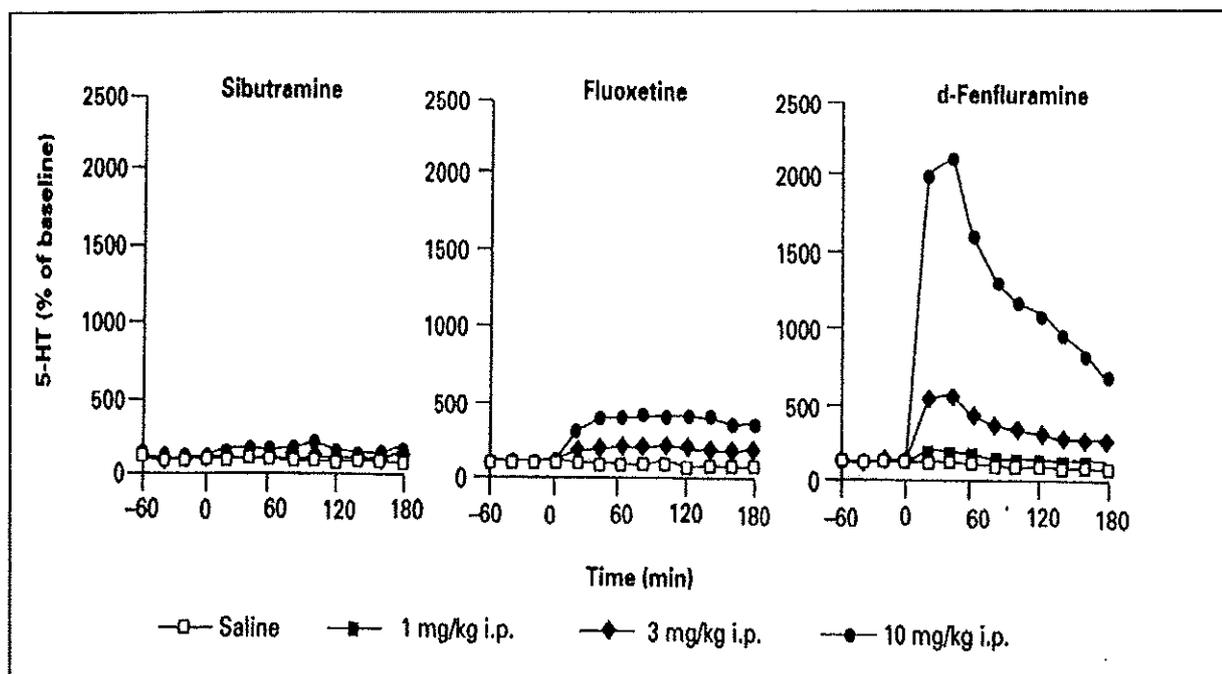


Figure 27: Comparaison des effets de la sibutramine, de la fluoxétine et de la d-fenfluramine, *in vivo*, sur la taux de sérotonine dans l'hypothalamus chez le rat (technique de microdialyse intracérébrale) [40]

En outre, les études de Heal et al (1998) ont montré que les actions pharmacologiques de la sibutramine et de ses métabolites s'exercent uniquement via l'inhibition de la recapture des monoamines sans entraîner la libération de neurotransmetteur.

#### 2.1.4. Effet sur les récepteurs [59]

Ni la sibutramine, ni ses métabolites n'inhibent les monoamines oxydases.

D'autre part, la sibutramine et ses métabolites n'ont aucune activité :

- Pour les récepteurs sérotoninergiques 5 HT<sub>1</sub>, 5 HT<sub>1A</sub>, 5 HT<sub>1B</sub>, 5 HT<sub>2A</sub> et 5 HT<sub>2C</sub>.
- Pour les récepteurs dopaminergiques D<sub>1</sub> et D<sub>2</sub>.
- Pour les récepteurs muscariniques.
- Pour les récepteurs histaminiques H<sub>1</sub>.
- Pour les récepteurs des benzodiazépines.
- Pour les récepteurs au NMDA (N-méthyl-D-aspartate). Cependant, Scott et al en 1994 aurait émis l'hypothèse qu'un métabolite de la sibutramine pourrait être lié au R NMDA, d'autres études sont donc nécessaires pour clarifier cette activité.

Au niveau des récepteurs adrénergiques, la sibutramine provoque une « down-regulation » des récepteurs  $\alpha_2$ -adrénergiques et des récepteurs  $\beta_1$ -adrénergiques au niveau pré et post-synaptique dans le cerveau. En effet, l'administration quotidienne de 3 mg/kg de sibutramine chez le rat réduit le nombre total de récepteurs  $\beta$  (surtout  $\beta_1$ ) de 23 % après 3 jours et de 38 % après 10 jours.

## 2.2. Inhibition de la prise alimentaire

Différentes études ont été menées chez l'animal puis chez l'homme afin de démontrer les effets de la sibutramine sur la prise alimentaire.

### 2.2.1. Etudes chez l'animal

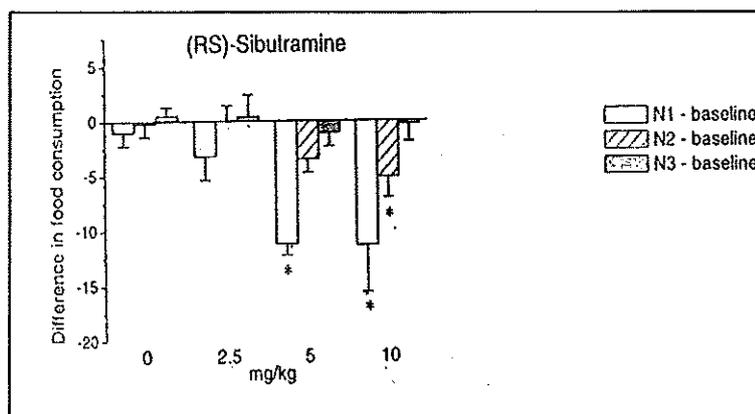
#### *a) Mise en évidence de la réduction de la prise alimentaire chez l'animal*

La prise alimentaire après administration de sibutramine a été étudiée tout d'abord chez le rat normopondéral puis chez le rat obèse.

- Chez les rats normopondéraux. [34]

Une étude, réalisée par Stanley D Glick et al en 2000, a permis d'observer le comportement alimentaire de rats naïfs males « Long-Evans », après injection de sibutramine à 2,5 ; 5 et 10 mg/kg par voie intrapéritonéale. Pour cela, l'évolution de la consommation alimentaire et du poids corporel des animaux a été suivie ; avant l'injection de sibutramine (mesures moyennes des deux nuits précédant l'administration) puis chaque nuit suivant l'administration (N1, N2, N3). Les résultats sont exprimés en terme de différence par rapport aux valeurs de base du départ (avant administration de sibutramine).

Les mesures révèlent, comme le montre la Figure 28, que la sibutramine diminue significativement la consommation alimentaire à des doses de 5 mg/kg et 10 mg/kg la nuit suivant l'administration (en N1 sur le schéma) et à des doses de 10 mg/kg la deuxième nuit suivant l'administration (en N2 sur le schéma).



**Figure 28: Effets de la sibutramine sur la prise alimentaire en terme de différence avec les valeurs de base et pendant trois nuits (N1, N2 et N3) [34]**

Ainsi, la diminution de prise alimentaire provoquée par la sibutramine chez des rats normopondéraux est dose-dépendante et temps-dépendante.

Le poids des rats n'est diminué significativement qu'à des doses de 5 à 10 mg/kg la nuit suivant l'administration.

- Chez des rats rendus obèses par un régime hyperlipidique [11]

Il paraît aussi intéressant d'observer les effets de la sibutramine sur la prise alimentaire chez des rats obèses. L'étude de Brown et al (2001) a soumis deux groupes de rats males « Wistar » à deux régimes différents :

- Le premier groupe appelé DIO pour « Dietary-Obese-rats » est soumis à un régime hyperlipidique constitué de 13 % d'apport lipidique. Les rats développent alors, après 12 semaines de ce régime, une obésité.
- Le deuxième groupe appelé « Chow-fed » se nourrit librement et possède une nourriture standard équilibrée constituée de 4.3 % d'apport lipidique.

L'étude consiste en l'administration pour chaque groupe, soit de la sibutramine à 3 mg/kg/j pendant 21 jours par voie orale (gavage), soit d'un véhicule (témoins) par cette même voie et pendant la même durée.

Les mesures de prise alimentaire et de poids corporel sont alors effectuées immédiatement après l'administration de la sibutramine et pendant toute la durée du traitement.

Les schémas suivants (Figure 29) comparent la prise de nourriture chez les rats obèses traités (DIO) par rapport aux rats obèses témoins et la prise de nourriture chez les rats « chow » témoins et traités.

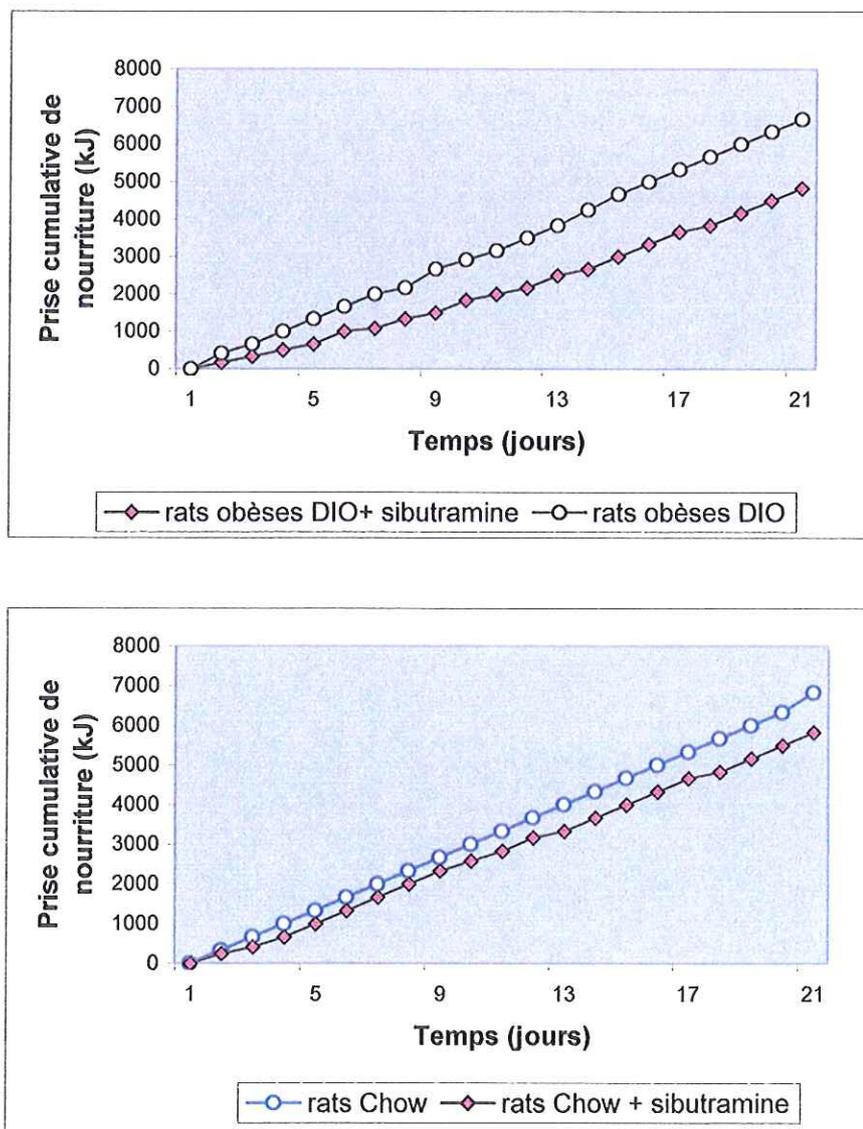


Figure 29: Prise cumulative de nourriture chez les rats DIO et Chow traités oralement par la sibutramine à 3 mg/kg/j ou par un véhicule [11]

Le traitement par la sibutramine pendant 21 jours, comme l'illustre la Figure 29, diminue la prise de nourriture chez les rats DIO et les rats Chow-fed. Cependant, les effets sont plus marqués chez les rats DIO obèses ; la sibutramine produit en effet une diminution de prise de nourriture dès le 2<sup>ème</sup> jour de traitement et l'écart s'amplifie jusqu'à la fin de la période expérimentale alors que chez les rats Chow-fed, la baisse de prise alimentaire est moins marquée en comparaison avec le témoin.

De plus, le poids corporel des rats des deux groupes est étudié en parallèle : les résultats révèlent une diminution du poids corporel de 9 % dans le groupe des rats obèses DIO par rapport aux rats DIO témoins et de 7 % dans le groupe des rats Chow-fed par rapport aux témoins. Cette perte de poids met en plus en évidence une diminution du rapport masse maigre/masse grasse de 23.7 % dans le groupe de rats obèses traités.

*b) Mise en évidence de l'effet satiétogène de la sibutramine chez le rat [47]*

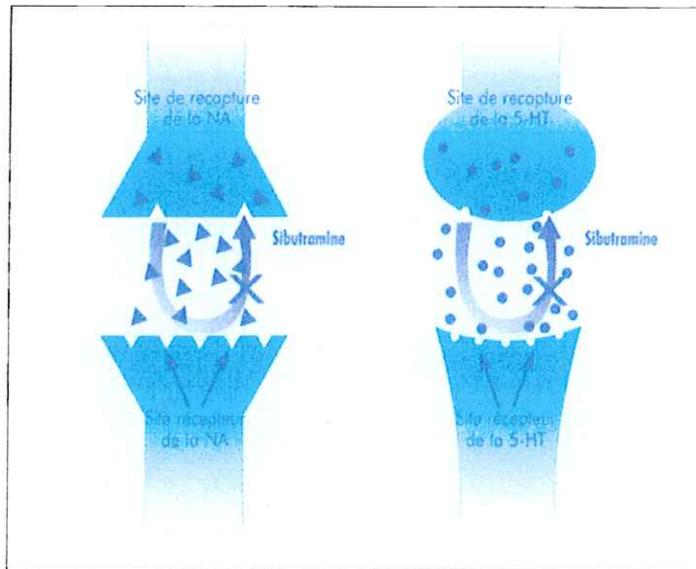
Le phénomène de satiété chez les rats « normaux » se traduit par une diminution de l'alimentation, une période de repos et de toilette prolongée.

Pour mettre en évidence l'effet satiétogène de la sibutramine, on administre à un groupe de rats de la sibutramine par voie orale à 2 mg/kg. Pour cela, auparavant, les rats sont privés de nourriture sur une longue période puis on leur autorise un libre accès à la nourriture. On observe alors l'effet de la molécule sur les comportements associés à la satiété.

Les deux Figures ci-dessous (Figure 30) permettent de comparer les rats témoins avec ceux traités par la sibutramine. On remarque que les rats traités se nourrissent moins par rapport aux témoins et leur période de repos est augmentée.

c) *Mode d'action de la sibutramine sur la prise alimentaire* [40, 45, 81]

Les effets de la sibutramine sur la prise de nourriture sont dus à l'action synergique des deux neuromédiateurs, sérotonine et noradrénaline, au niveau du système nerveux central. En effet, la molécule inhibe la recapture dans la fente synaptique de ces deux neuromédiateurs, comme l'illustre la Figure 31.

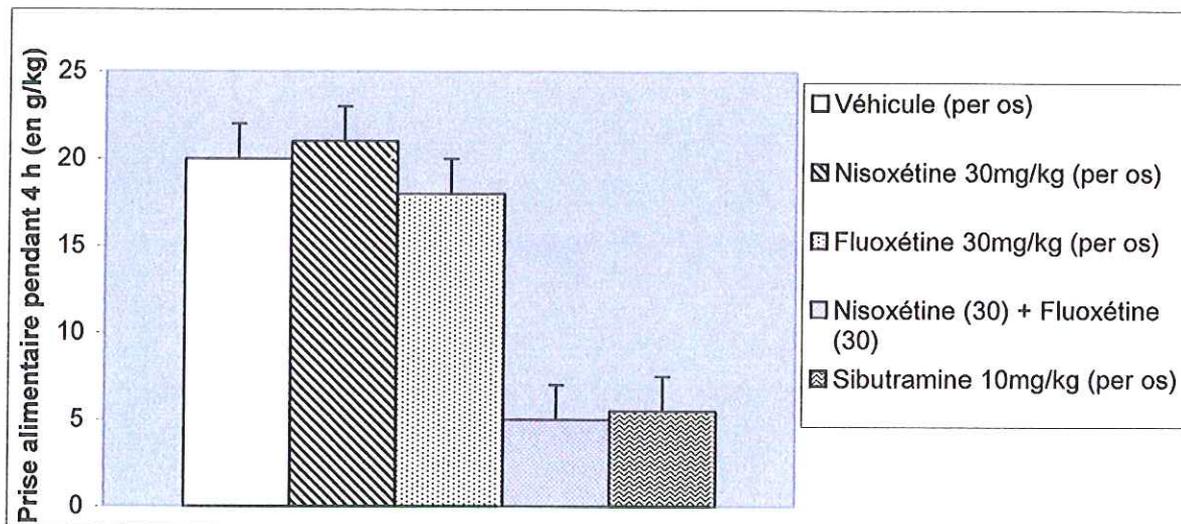


**Figure 31: Inhibition de la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine par la sibutramine [45]**

Chez le rat, on administre, par voie orale, différents agents pharmacologiques afin de mettre en évidence l'action synergique de ces deux neuromédiateurs sur la prise alimentaire. Les résultats sont les suivants :

- Traitement par la nisoxétine, inhibiteur sélectif de la recapture de la noradrénaline, à la dose de 30 mg/kg par voie orale ; pas d'inhibition de la prise alimentaire 4 heures après l'administration.
- Traitement par la fluoxétine, inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine, à la dose de 30 mg/kg par voie orale ; pas d'inhibition de la prise alimentaire 4 heures après l'administration.
- Administration combinée de nisoxétine et de fluoxétine à 30 mg/kg par voie orale ; inhibition de la prise alimentaire 4 heures après l'administration (la prise alimentaire passe d'environ 20 g/kg à 5 g/kg).
- Traitement par la sibutramine à 10 mg/kg par voie orale ; inhibition de la prise alimentaire 4 heures après l'administration.

Les résultats de cette étude sont représentés par la Figure 32 :



**Figure 32: Effet synergique sur la consommation de nourriture de l'inhibition de la recapture de la noradrénaline associée à celle de la sérotonine [40]**

Ainsi, la diminution de la prise alimentaire est comparable avec la sibutramine et l'association fluoxétine/nisoxétine.

Pour supporter cette théorie de synergie entre les deux neuromédiateurs, des études utilisant des antagonistes à différents récepteurs ont été réalisées. Ces expériences ont consisté en fait à prétraiter des rats par des antagonistes des récepteurs  $\alpha_1$ -adrénergiques (prazosine),  $\beta_1$ -adrénergiques (métoprolol), sérotoninergiques non spécifiques (métergoline), sérotoninergiques spécifiques 5 HT<sub>2A/2C</sub> et 5 HT<sub>2B/2C</sub> (respectivement ritansérine et SB 200 646),  $\beta_2$ -adrénergiques (ICI 118 551),  $\alpha_2$ -adrénergiques (RX 821 002) et dopaminergiques (renoxipride) puis d'administrer la sibutramine par voie injectable.

Les résultats sont exprimés dans le Tableau VI:

**Tableau VI: Activité de la sibutramine sur la prise alimentaire après prétraitement des rats par des antagonistes [81]**

Antagoniste des récepteurs		Activité de la sibutramine sur la prise alimentaire altérée
métoprolol	$\beta_1$ adrénergique	<i>oui</i>
prazosine	$\alpha_1$ adrénergique	<i>oui</i>
metergoline	sérotoninergique non spécifique	<i>oui</i>
ritansérine	sérotoninergique spécifique (5HT <sub>2A/2C</sub> )	<i>oui</i>
SB200646	sérotoninergique spécifique (5HT <sub>2B/2C</sub> )	<i>oui</i>
ICI118,551	$\beta_2$ adrénergique	<i>non</i>
RX821002	$\alpha_2$ adrénergique	<i>non</i>
remoxipride	dopaminergique	<i>non</i>

Les antagonistes  $\beta_1$  et  $\alpha_1$ -adrénergiques ainsi que les antagonistes sérotoninergiques non spécifiques et spécifiques des récepteurs 5 HT<sub>2A/2C</sub> et 5 HT<sub>2B/2C</sub> altèrent l'activité de la sibutramine en empêchant la réduction de prise alimentaire après l'administration de sibutramine.

**Par conséquent, l'action de la sibutramine sur la prise alimentaire se fait par l'intermédiaire des récepteurs  $\alpha_1$ ,  $\beta_1$ -adrénergiques et par les récepteurs sérotoninergiques (5 HT<sub>2A/2C</sub> et 5 HT<sub>2B/2C</sub>).**

Cependant, les antagonistes  $\beta_2$  et  $\alpha_2$ -adrénergiques ainsi que les antagonistes dopaminergiques n'ont pas d'effet sur la prise alimentaire après administration de sibutramine.

### 2.2.2. Etude chez l'homme [21, 70]

L'étude de Rolls et al, en 1998, a mis en évidence, chez 12 femmes obèses traitées par 10 ou 30 mg/jour de sibutramine, une prise alimentaire significativement réduite et proportionnelle à la dose de sibutramine administrée par rapport au placebo après 14 jours de traitement.

L'étude « Latin square Crossover Study », réalisée en double aveugle pendant 12 semaines a consisté en l'administration de trois traitements différents (placebo, sibutramine à 10 mg/kg ou sibutramine à 30 mg/kg) pendant deux semaines, séparés par deux semaines sans traitement. Les résultats obtenus par l'étude après les deux semaines de traitement sont représentés dans le Tableau VII.

**Tableau VII: Résultats de l'étude « Latin square Crossover Study » [21]**

<b>Traitement</b>	<b>sibutramine 10 mg/jour</b>	<b>sibutramine 30 mg/jour</b>
<b>Prise énergétique en kJ par rapport au placebo</b>	Diminution de 18 %	Diminution de 26,1 %
<b>Prise alimentaire en g par rapport au placebo</b>	Diminution de 13,9 %	Diminution de 27,7 %

L'absorption de lipides et de protéines est réduite significativement par 30 mg/jour de sibutramine après 7 jours de traitement et par 10 et 30 mg/jour de sibutramine après 14 jours de traitement. D'après cette étude, aucune action de la molécule sur l'absorption glucidique ne fut démontrée. Cependant, une autre étude portant sur 505 obèses traités par 10 mg de sibutramine par jour pendant 6 mois (associé à un régime diététique) a révélé une réduction de la prise de glucides de 4,8 %, de celle des protéines de 36 % et de celle des lipides de 7,8 %.

Pour conclure, toutes ces données, observées chez l'homme et chez l'animal, démontrent que la sibutramine agit, au moins en partie, en réduisant l'appétit et la prise alimentaire.

### 2.3. Action de la sibutramine sur la thermogénèse [15, 59]

Initialement, l'aptitude de la sibutramine à provoquer une perte de poids corporel chez les animaux et chez l'homme a été attribuée à ses effets, décrits précédemment, sur la diminution de prise alimentaire. Connoley et al en 1995, lors d'une étude effectuée chez des rats obèses Zucker traités par la sibutramine, ont révélé un effet seulement transitoire de la molécule sur la prise alimentaire ; après les deux semaines de l'expérience, la prise alimentaire n'était pas significativement plus faible pour le groupe traité par la sibutramine que pour le groupe de rats témoins. Néanmoins, tout au long de cette période, l'étude a mis en évidence une diminution conséquente du poids corporel pour le groupe ayant reçu la sibutramine. Cela suggère donc que la molécule agisse selon un autre mécanisme, au niveau de la balance énergétique, en augmentant les dépenses énergétiques.

Pour démontrer l'action de la sibutramine sur la thermogénèse, des expériences chez l'animal ont tout d'abord été réalisées.

#### 2.3.1. Chez l'animal

##### *a) Mise en évidence de l'effet de la sibutramine sur la dépense énergétique* [16]

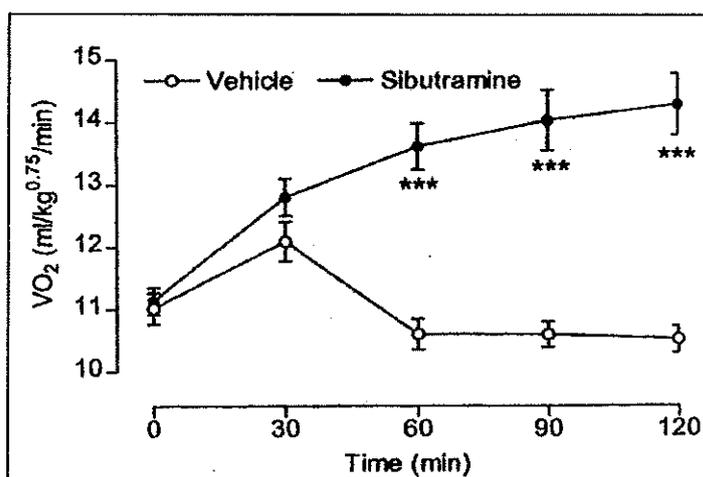
Les effets thermogéniques de la molécule ont été révélés par les mesures de consommation d'oxygène, de température corporelle et d'utilisation de glucose par les tissus chez des rats « Wistar » mâles, lors de l'étude de Connoley et al (1999).

La consommation d'oxygène est déterminée grâce à des respiromètres en circuit fermé, maintenus à une température constante de 29°C (température neutre pour les rats). Pour chaque rat, les mesures d'O<sub>2</sub> consommé sont effectuées 1 à 2 heures avant administration de 0,3 ; 1 ; 3 et 10 mg/kg de sibutramine ou de véhicule (mesure de base) par voie orale et jusqu'à 2 à 4 heures après administration. Deux heures après l'administration, les données obtenues sont relevées dans le Tableau VIII : la consommation d'O<sub>2</sub> est augmentée pour des doses de 3 et 10 mg/kg. Les résultats de cette étude révèlent donc une élévation importante dose-dépendante de la consommation d'O<sub>2</sub> après administration de sibutramine.

**Tableau VIII: Consommation d'oxygène et température rectale 2 heures après administration de sibutramine par voie orale [16]**

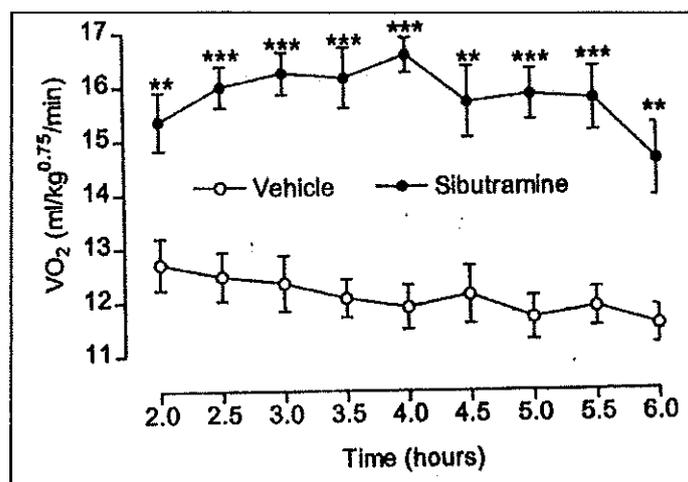
Dose de Sibutramine	Consommation d'O <sub>2</sub>	Température rectale
0,3 mg/kg	Non affectée	Non affectée
1 mg/kg	Non affectée	Non affectée
3 mg/kg	Augmentation de 15 %	Non affectée
10 mg/kg	Augmentation de 23 %	Augmentation de 1°C

Comme l'illustre la Figure 33, représentant les effets de la sibutramine sur la consommation d'O<sub>2</sub> à la dose de 10 mg/kg, la consommation d'O<sub>2</sub> est très significativement supérieure à celle du témoin à 60, 90 et 120 minutes après administration.



**Figure 33: Effet de la sibutramine sur la consommation d'O<sub>2</sub> à 10 mg/kg de 0 à 120 minutes après l'administration par voie orale [16]**

Deux heures après l'administration, les rats ayant reçu 10 mg/kg de sibutramine ont un volume d'O<sub>2</sub> supérieur d'environ 23 % par rapport aux rats témoins. Cette VO<sub>2</sub> atteint alors un plateau et reste élevée jusqu'à 5H30 à 6H après l'administration où elle commence alors à décliner (Figure 34).



**Figure 34: Effet de la sibutramine sur la consommation d'O<sub>2</sub> à 10 mg/kg de 2 à 6 heures après l'administration par voie orale [16]**

En parallèle, la température rectale de ces mêmes rats a été mesurée dans les mêmes conditions que pour la mesure de consommation d'O<sub>2</sub> ; seule la dose de 10 mg/kg provoque une légère augmentation de la température 2 heures après l'administration de sibutramine (Tableau VIII).

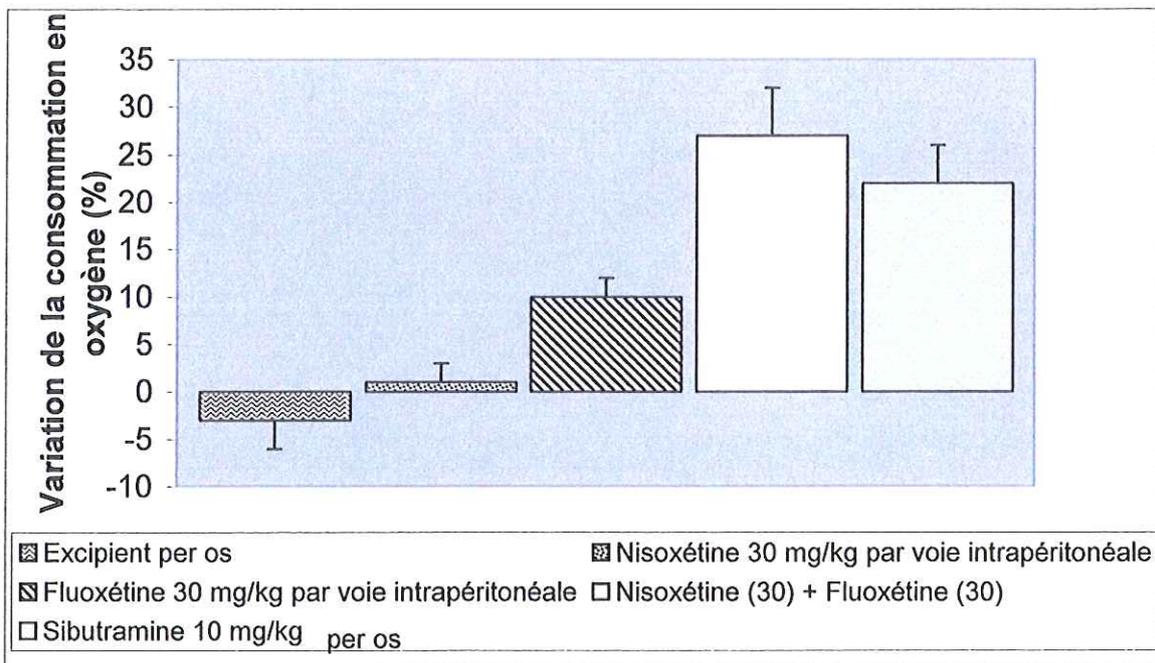
Ainsi, la dose de 10 mg/kg de sibutramine semble la plus efficace sur la thermogénèse. Or, cette dose provoque aussi une diminution de prise de nourriture conséquente.

On en déduit que les effets obtenus de la sibutramine sur la prise alimentaire et sur la consommation d'O<sub>2</sub> sont en accord et suggèrent que l'activation de la thermogénèse et l'inhibition de la prise alimentaire agissent en synergie.

Comme pour l'activité anorexigène, il existe une synergie entre les systèmes noradrénergiques et sérotoninergiques, expliquant les effets de la sibutramine sur la thermogénèse.

b) *Effet de la noradrénaline et de la sérotonine sur l'action thermogénique de la sibutramine [40, 45]*

Comme l'illustre la Figure 35, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la noradrénaline (nisoxétine) et de la sérotonine (fluoxétine), à 30 mg/kg, injectés en intrapéritonéal chez le rat sont quasiment sans effet sur les variations de la thermogénèse s'ils sont administrés séparément. Par contre, administrés ensemble, ils augmentent la thermogénèse (la variation de consommation d'O<sub>2</sub> s'élève à 27 %) avec une amplitude quasiment similaire à la réponse induite par la sibutramine (la variation de consommation en O<sub>2</sub> s'élève à 23 %).



**Figure 35: Effet synergique sur la thermogénèse de l'inhibition de la recapture de la sérotonine associée à celle de la noradrénaline chez le rat [40]**

Ainsi, l'action thermogénique de la sibutramine résulterait de l'augmentation concomitante de la fonction noradrénergique et sérotoninergique dans le système nerveux central.

*c) Importance du tissu adipeux brun et des récepteurs  $\beta_3$ -adrénergiques [16, 59, 81]*

Un mécanisme impliqué dans la thermogenèse semble être une activation indirecte des récepteurs  $\beta_3$ -adrénergiques du tissu adipeux brun. Il paraît donc tout d'abord essentiel de rappeler l'importance du tissu adipeux brun sur l'action thermogénique de la sibutramine.

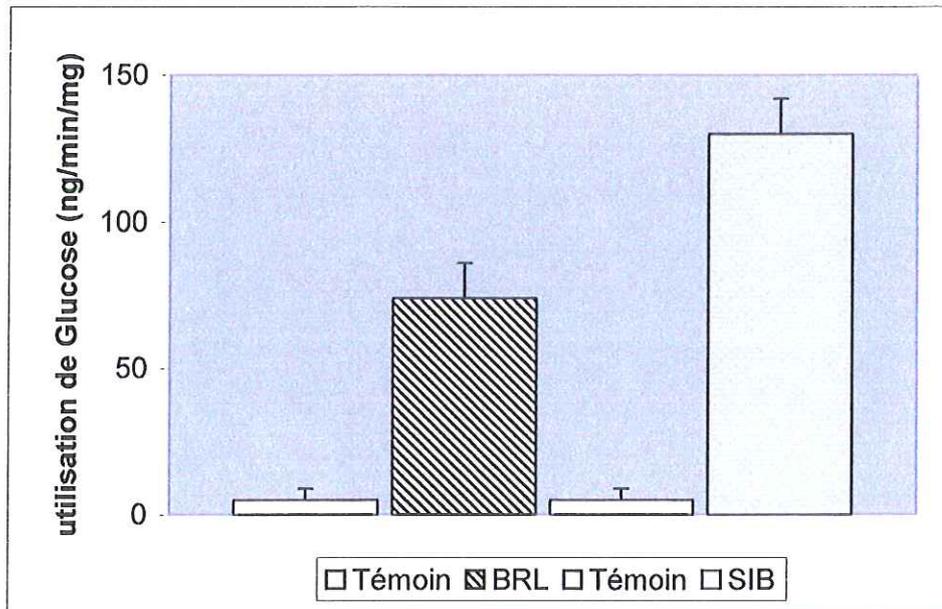
Pour cela, l'expérience de Connoley et al (1999) a consisté à injecter, chez des rats « Wistar » anesthésiés, ayant reçu précédemment de la sibutramine à 10 mg/kg en intrapéritonéal ou un véhicule, du 2-déoxy-[ $H_3$ ]-glucose (2 DG) dans la veine jugulaire. Une série d'échantillons de sang est ensuite prélevée afin de déterminer l'utilisation de glucose et donc de mettre en évidence la dépense énergétique, dans différents tissus sous innervation sympathique.

Les résultats révèlent que la sibutramine n'a pas d'effet significatif sur l'utilisation de glucose dans les différents tissus étudiés sauf ;

- Dans le diaphragme où l'on constate une élévation modeste de l'utilisation du glucose
- Dans le tissu adipeux brun interscapulaire où l'utilisation de glucose est 18 fois plus élevée que pour le rat témoin (véhicule).

La thermogenèse induite par la sibutramine pourrait donc résulter essentiellement d'une action sur le tissu adipeux brun.

L'activation des récepteurs  $\beta_3$ -adrénergiques pourrait être la cause possible des effets de la molécule sur la dépense énergétique par l'activation du système sympathique efférent. En effet, chez ces mêmes rats anesthésiés, l'augmentation de l'utilisation de glucose dans le tissu adipeux brun provoquée par la sibutramine est comparée avec les résultats obtenus chez d'autres rats avec un agoniste sélectif des récepteurs  $\beta_3$ -adrénergiques (BRL 61135) à la même dose. Comme le montre la Figure 36, l'agoniste  $\beta_3$ -adrénergique augmente 12 fois l'utilisation de glucose par rapport au témoin ; celui-ci active de façon sélective les récepteurs  $\beta_3$ -adrénergiques du tissu adipeux brun. En comparaison, la sibutramine augmente 18 fois l'utilisation de glucose par rapport au témoin.

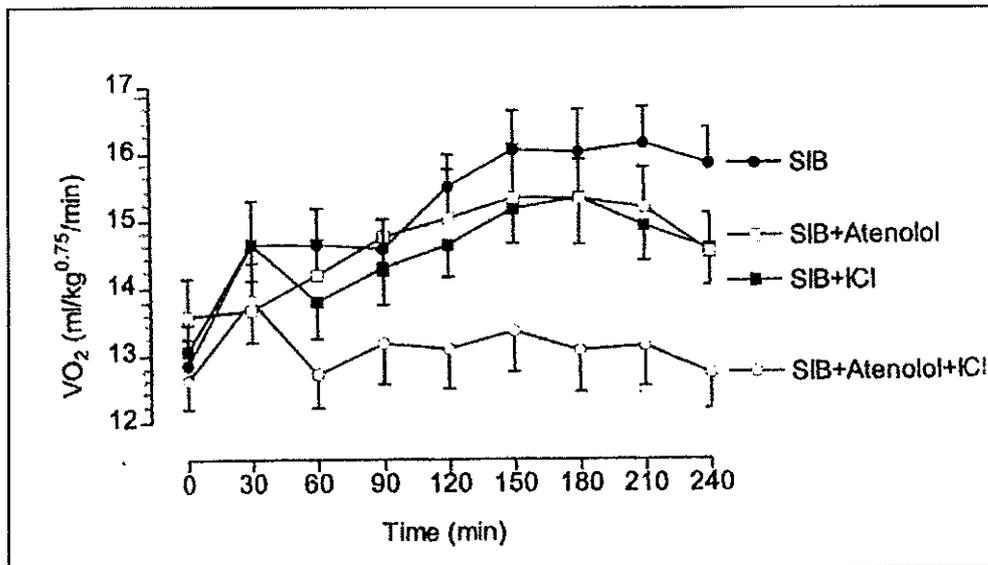


**Figure 36 : Comparaison des effets de la sibutramine et de l'agoniste  $\beta_3$ -adrénergique(BRL 35135) sur l'utilisation de glucose dans le tissu adipeux brun [16]**

Par conséquent, les effets de la sibutramine sur l'utilisation de glucose pourraient être en relation avec les récepteurs  $\beta_3$ -adrénergiques.

L'action des autres sous-types  $\beta$ -adrénergiques sur l'augmentation de la thermogénèse induite par la sibutramine a aussi été approfondie. C'est donc dans ce but que des rats ont reçu en prétraitement des injections à faible dose (1 mg/kg) d'antagoniste  $\beta_1$ -adrénergique (aténolol), d'antagoniste  $\beta_2$ -adrénergique (ICI 118 551). D'autres ont reçu ces deux antagonistes  $\beta_1$  et  $\beta_2$ -adrénergiques en combiné et à forte dose (20 mg/kg) pour agir à la fois sur les récepteurs  $\beta_1$  et  $\beta_2$  et secondairement sur les récepteurs  $\beta_3$ -adrénergiques. Cinq minutes après, la dose orale de sibutramine à 10 mg/kg est administrée aux rats. Un échantillon, recevant exclusivement la sibutramine à 10 mg/kg, sans traitement préalable, sert de témoin.

Les résultats de cette expérience montrent, comme l'illustre la Figure 37, que les antagonistes  $\beta_1$  et  $\beta_2$  à forte dose, réduisent l'effet de la sibutramine sur la consommation d' $O_2$ . Ces mêmes antagonistes, administrés à faible dose et séparément, qui bloquent sélectivement les récepteurs  $\beta_1$  et  $\beta_2$  respectivement, ne contrent pas l'action thermogénique de la sibutramine. En effet, la consommation d' $O_2$  à la fin des 4 heures est légèrement inférieure, mais non significativement, à celle obtenue avec la sibutramine témoin.



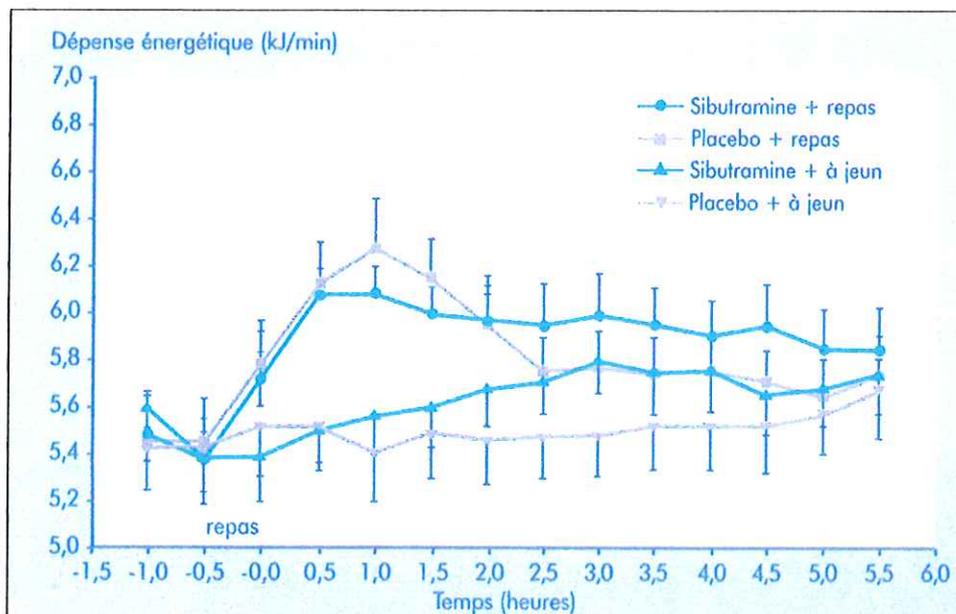
**Figure 37: Effet des antagonistes  $\beta$ -adrénergiques sur la consommation d' $O_2$  après administration de 10 mg/kg de sibutramine par voie orale [16]**

Par conséquent, l'inhibition de la réponse thermogénique de la sibutramine après prétraitement combiné et à des doses élevées des deux antagonistes  $\beta_1$  et  $\beta_2$ -adrénergiques révèle que l'effet thermogénique est lié à un récepteur adrénergique. Mais, la thermogénèse n'étant pas affectée avec les doses d'antagoniste  $\beta_1$  et  $\beta_2$ -adrénergiques administrés séparément et à faible dose, cette action n'est pas due aux récepteurs  $\beta_1$  et  $\beta_2$ . Ainsi, cette étude permet d'établir l'hypothèse que la thermogénèse est associée à une stimulation des récepteurs  $\beta_3$ -adrénergiques.

### 2.3.2. Chez l'homme [37, 38, 45, 59]

Lors de l'étude de Hansen et al en 1998, la dépense énergétique a été mesurée chez 11 hommes sains, normopondéraux, au cours d'une étude en double aveugle sibutramine *versus* placebo, par calorimétrie indirecte. Le but était d'évaluer l'effet d'une prise unique de sibutramine à 30 mg par voie orale sur la dépense énergétique. Les mesures sont effectuées pendant 5h30 heures après la prise de sibutramine ou de placebo soit chez des sujets à jeun, soit chez des sujets ayant pris un repas.

La Figure 38 représente l'effet de la sibutramine chez les sujets normopondéraux sur la dépense énergétique. Au cours des 3 premières heures après la prise de sibutramine, l'effet thermogénique de la molécule ne semble pas très différent par rapport au placebo aussi bien chez les sujets à jeun que chez les sujets ayant pris un repas. A partir de la 3<sup>ème</sup> heure, la différence entre le groupe placebo et sibutramine est plus marquée aussi bien après un repas qu'à jeun. L'effet thermogénique de la sibutramine n'apparaît donc vraisemblablement qu'à partir de la 3<sup>ème</sup> heure, puisqu'au cours des trois premières heures suivant la prise, cet effet n'est pas significatif.



**Figure 38: Effet de la sibutramine en prise unique per os à 30 mg chez des volontaires normopondéraux sur la dépense énergétique [45]**

Chez des sujets obèses (32 sujets, étude de Hansen et al, 1998), la dépense énergétique des 24 heures a été mesurée, dans une chambre calorimétrique, après 8 semaines de traitement, soit par placebo, soit par sibutramine 15 mg/jour, dans le cadre d'une étude randomisée en double aveugle et en groupes parallèles.

Comme attendu, **la perte de poids est associée à une diminution de la dépense énergétique des 24 heures**. Cependant, malgré la perte de poids plus importante observée chez les patients traités par sibutramine, la diminution de la dépense des 24 heures est comparable entre les deux groupes de traitement. Mais, lorsque l'on rapporte la dépense énergétique à la perte de poids, il ressort que la dépense énergétique des 24 heures diminue moins sous sibutramine que sous placebo. Ceci démontrerait que la sibutramine possède **des propriétés thermogéniques limitant le déclin de la dépense énergétiques des 24 heures** qui survient habituellement chez les sujets obèses lors d'une restriction énergétique et d'une perte de poids.

Toutefois, de nombreuses autres études, effectuées chez l'homme, remettent en cause cette augmentation de la thermogénèse lors d'un traitement par la sibutramine.

C'est le cas de l'étude de Seagle et al, effectuée en 1998, qui mesure la dépense énergétique chez 44 femmes obèses en régime. Trois heures après avoir reçu 10 ou 30 mg de sibutramine ou un placebo aux mêmes doses et par voie orale, les résultats ne révèlent pas d'élévation de la dépense énergétique pour les doses de 10 et 30 mg de sibutramine par rapport au placebo.

Plus récemment, un petit groupe de 15 femmes obèses, préménopausées, africaines et américaines, a participé à une étude (Starling et al en 2001) en double-aveugle, en recevant une dose unique de 30 mg de sibutramine ou de placebo par voie orale. Les mesures de la dépense énergétique et de la consommation d'O<sub>2</sub> ont été effectuées 2,5 heures après l'administration du placebo ou de la sibutramine. Les résultats n'expriment aucune différence entre la sibutramine et le placebo au niveau de la thermogénèse et de la consommation d'O<sub>2</sub>.

Cependant, toutes ces études ne sont pas comparables car elles utilisent des groupes différents de sujets (hommes sains normopondéraux et femmes obèses).

**Par conséquent, ces expériences suggèrent mais ne prouvent pas l'effet thermogénique de la sibutramine chez l'homme.**

### 3. PHARMACOCINETIQUE [45, 47]

#### 3.1. Pharmacocinétique chez le sujet sain

Après administration orale, la sibutramine est absorbée rapidement dans le tractus gastrointestinal. Elle est métabolisée par la suite au niveau du foie principalement par le CYP3A4, isoenzyme du cytochrome P450 qui le transforme en métabolites 1 et 2, pharmacologiquement actifs. Ces derniers seront à leur tour métabolisés par hydroxylation et glucuroconjugaison en métabolites 5 et 6, pharmacologiquement inactifs, qui sont excrétés principalement dans les urines (77 %) et les fèces (8 %).

Le pic plasmatique est atteint en 1,2 heures, après une dose orale unique de 20 mg de sibutramine, sa demi-vie est de 1,1 heure.

Les métabolites 1 et 2 apparaissent dans la circulation systémique 30 minutes après l'administration, leur concentration plasmatique est maximale en 3 heures et leur demi-vie d'élimination est de 14 heures pour le métabolite 1 et de 16 heures pour le métabolite 2.

Lors d'une étude détaillée, la relation effet-dose des deux métabolites actifs (1 et 2) a été étudiée après administration orale de 10, 20 et 30 mg de sibutramine chez 20 volontaires sains. Les paramètres pharmacocinétiques de ces deux métabolites sont présentés dans le Tableau IX.

**Tableau IX: Paramètres pharmacocinétiques moyens des métabolites 1 et 2 [47]**

Paramètre	Métabolite 1			Métabolite 2		
	Dose de Sibutramine			Dose de Sibutramine		
	10 mg	20 mg	30 mg	10 mg	20 mg	30 mg
<b>C<sub>max</sub> (en ng/mL)</b>	2,2	5,1	67	5,3	10,2	15,4
<b>T<sub>max</sub> (h)</b>	3,5	3,4	3,4	3,2	3,5	3,6
<b>ASC (en ng.h/mL)</b>	27,6	65,7	92,6	83,3	174,5	249,6
<b>T<sub>1/2</sub> (h)</b>	14,1	14,3	14,6	13,8	15,0	14,5
<b>K<sub>ei</sub> (/h)</b>	0,050	0,055	0,052	0,053	0,054	0,052

C<sub>max</sub> : concentration plasmatique maximum

T<sub>max</sub> : temps correspondant à C<sub>max</sub>

ASC : Aire Sous la Courbe (concentration plasmatique en fonction du temps)

T<sub>1/2</sub> : demi-vie d'élimination

Aux doses allant de 10 à 30 mg, la cinétique est linéaire, sans modification de la demi-vie, il existe une augmentation dose-dépendante des concentrations plasmatiques. La  $C_{max}$  et l'aire sous la courbe (ASC) pour les deux métabolites sont proportionnels à la dose.

L'état d'équilibre des concentrations plasmatiques de M1 et M2 est atteint en quatre jours en moyenne.

La sibutramine et ses deux métabolites 1 et 2 se lient aux protéines plasmatiques respectivement à 97 %, 94 % et 94 %.

### 3.2. Pharmacocinétique chez des populations particulières de patients

[45, 47]

Le Tableau X représente les caractéristiques pharmacocinétiques des métabolites 1 et 2 chez des populations particulières de patients.

**Tableau X: Paramètres pharmacocinétiques des métabolites 1 et 2 chez des populations particulières [45]**

Nombre et type de sujets	Dose quotidienne de sibutramine Durée de traitement	$C_{max}$ (ng/ml)		$T_{max}$ (h)		ASC (ng.h/mL)		$T_{1/2}$ (h)	
		M1	M2	M1	M2	M1	M2	M1	M2
20 volontaires sains	10 mg prise unique	2,2	5,3	3,5	3,2	27,6	83	14,1	3,8
12 sujets jeunes (âge moyen=24 ans)	15 mg prise unique	3,2	7,8	2,5	3,2	22,6	135,0	Nd	19,0
12 sujets âgés (âge moyen =70,3 ans)	15 mg prise unique	3,2	8,1	2,8	3,0	22,5	148	Nd	22,4
18 sujets obèses (IMC = 30-42 kg/m <sup>2</sup> )	15 mg prise unique	4,0	6,4	3,6	3,5	25,5	92,1	Nd	17,2
	15 jours	4,9	12,0	3,6	3,9	48,1	142,2	Nd	18,6

Nd : non déterminé

*a) Chez l'obèse*

La cinétique a été étudiée chez 18 volontaires obèses (IMC de 30 à 42 kg/m<sup>2</sup>), après une dose orale unique de 15 mg de sibutramine et après la dose finale d'un traitement quotidien de 15 jours à la dose de 15 mg/j. Les résultats, illustrés dans le tableau XVI ont montré une pharmacocinétique de la molécule relativement similaire à celle observée chez le sujet normopondéral.

*b) Chez les sujets jeunes et âgés*

L'effet de l'âge sur la cinétique des deux métabolites a été étudié chez 12 sujets jeunes (24 ans en moyenne) et 12 sujets âgés (70,3 ans en moyenne), après administration orale de 15 mg de sibutramine en prise unique. Les différences pharmacocinétiques entre les deux types de population ne sont pas significatives ; ainsi, sur le plan clinique, une même posologie peut être prescrite, que le sujet soit jeune ou âgé.

*c) Chez l'insuffisant hépatique*

L'effet de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique des métabolites de la sibutramine a été étudié après administration orale de 15 mg de sibutramine chez 12 patients présentant une insuffisance hépatique modérée. Les résultats ont révélé des taux plasmatiques du métabolite 1 plus élevés, ainsi qu'une C<sub>max</sub> et une aire sous la courbe supérieures dans le groupe des insuffisants hépatiques. Pour le métabolite 2, la vitesse d'élimination est réduite, entraînant une aire sous la courbe supérieure.

Par conséquent, une insuffisance hépatique chez un sujet entraîne une élévation légère (de 24 %) de la biodisponibilité combinée des deux métabolites actifs de la sibutramine ; **la sibutramine est donc à utiliser avec précaution chez l'insuffisant hépatique.**

#### *d) Chez l'insuffisant rénal*

Les effets de la sibutramine ont été étudiés chez 18 volontaires normopondéraux présentant des atteintes légères à modérées de la fonction rénale, après administration d'une dose unique de sibutramine à 15 mg. On révèle une augmentation des taux plasmatiques de M5 et M6, métabolites inactifs excrétés par voie rénale.

Bien qu'il s'agisse de métabolites inactifs, **la sibutramine doit tout de même être utilisée avec précaution chez les insuffisants rénaux légers à modérés.**

## **4. EFFICACITE CLINIQUE**

### **4.1. Effet-dose** [45, 47, 57]

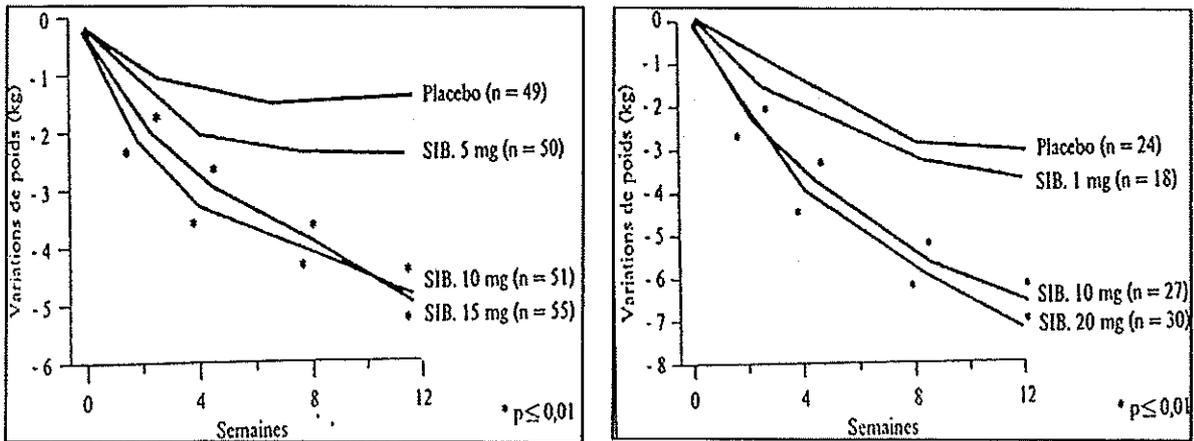
Les études dose-effet ont pour objectif de déterminer les posologies de sibutramine optimales permettant d'obtenir une perte de poids, associée à une bonne tolérance.

Pour cela, trois études ont été réalisées dans trois pays différents, en utilisant des doses de sibutramine comprises entre 1 et 30 mg en 1 seule prise et pendant une durée variant de 8 à 24 semaines.

- Tout d'abord, deux études réalisées en France et au Royaume-Uni chez des patients obèses sur 12 semaines de traitement ont révélé des résultats similaires (respectivement étude SB 1043 et SB 1042).
- Au Royaume-Uni, 206 individus obèses ont été étudiés, divisés en 4 groupes ; l'un recevant un placebo, les autres recevant la sibutramine à 1, 10 ou 20 mg par jour par voie orale.
- En France, 236 individus obèses ont été étudiés, divisés en 4 groupes recevant soit le placebo, soit la sibutramine à 5, 10 ou 15 mg par jour par voie orale.

Les résultats de ces deux études permettent de conclure *que la perte de poids obtenue avec les doses de 1 et 5 mg de sibutramine n'est pas significative par rapport au placebo.*

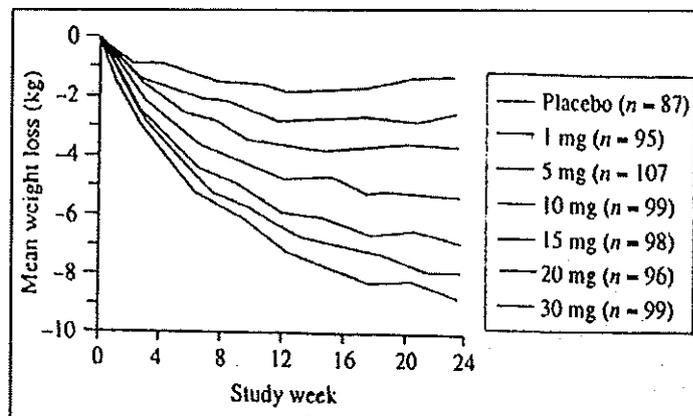
*Pour les doses de 10, 15 et 20 mg/j de sibutramine, les résultats obtenus en terme de réduction pondérale sont significatifs par rapport au placebo et dès la 2<sup>ème</sup> semaine de traitement (Figure 39).*



**Figure 39: a): Etude française SB 1043 (à gauche)  
b): Etude anglaise SB 1042 (à droite) [57]**

➤ L'étude américaine SB 1047, incluant 1047 individus obèses répartis en 7 groupes recevant soit le placebo, soit la sibutramine à 1, 5, 10, 15, 20 ou 30 mg/j, en association avec des conseils hygiéno-diététiques, confirme également les résultats observés chez l'animal sur l'effet dose-dépendant de la sibutramine sur la réduction pondérale.

Comme l'illustre la Figure 40, la perte de poids est maintenue jusqu'à la 24<sup>ème</sup> semaine de traitement avec une réduction pondérale maximum de 8,9 kg (par rapport à 1,3 kg dans le groupe placebo) dans le groupe traité par 30 mg/j de sibutramine. D'après ce graphique, les doses de 20 et 30 mg/j semblent plus efficaces que les doses de 10 et 15 mg/j mais les effets indésirables de la molécule (développés plus loin) se sont révélés plus fréquents à des doses élevées pour des effets thérapeutiques peu supérieurs.



**Figure 40: Etude américaine SB1047 versus placebo [57]**

Ainsi, les doses journalières de 10 et 15 mg de sibutramine ont été retenues comme optimales car elles présentent le meilleur rapport bénéfice/risque. L'efficacité de la dose journalière de 15 mg est supérieure à la dose de 10 mg et pour une tolérance relativement identique.

#### **4.2. Les études cliniques à long-terme** [2, 27, 42, 45, 59, 75]

Parmi les nombreuses études réalisées, nous n'en présenterons ici que les plus significatives ;

- L'étude Fanghanel et al (2000)
- L'étude Cuellar et al (2000)
- L'étude d'Apfelbaum et al (1999)
- L'étude de Smith et Goulder (2001)
- L'étude de James et al (ou étude STORM) (2000)

##### **4.2.1. Méthodologie**

▪ L'étude de Fanghanel et al correspond à une étude réalisée en double-aveugle, *versus* placebo, menée en groupes parallèles sur 6 mois. Elle évalue l'efficacité et la tolérance de la sibutramine à 10 mg/kg par voie orale chez 109 patients obèses mexicains (IMC>30 kg/m<sup>2</sup>) de 16 à 65 ans. Tout au long de l'étude, un régime constitué de 50 % de glucides, 30 % de lipides et 20 % de protéines était dispensé à chaque patient soit 30 kcal/kg. L'essai a consisté alors à mesurer la perte de poids corporel, l'IMC, le rapport taille/hanche et le tour de taille de chaque patient.

▪ L'étude de Cuellar et al est une étude similaire, incluant 69 patients obèses recevant soit un placebo, soit de la sibutramine à 15 mg/j *per os* pendant 6 mois. Un régime diététique est suivi tout au long du traitement.

- L'étude d'Apfelbaum et al est une étude multicentrique réalisée en France, *versus* placebo, en groupes parallèles pendant 1 an. Elle évalue l'efficacité de la sibutramine à 10 mg/j chez des patients obèses (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>), à maintenir et améliorer la perte de poids obtenue grâce à un régime très basse calorie. Après sélection, les patients obèses suivaient un régime à très basse teneur calorique (220 à 800 kcal/j) pendant 4 semaines. Les patients ayant perdu au moins 6 kg au cours de ce préambule étaient ensuite inclus dans l'un des 2 groupes de traitement.

- L'étude Smith et Goulder correspond à une étude effectuée en double-aveugle, *versus* placebo, étudiant les effets de 1 an de traitement par la sibutramine à 10 ou 15 mg/kg chez 485 patients obèses soumis à un régime diététique.

- L'étude de James et al, encore appelée étude STORM (Sibutramine Trial of Obesity Reduction and Maintenance) est une étude multicentrique (conduite de l'automne 1995 au printemps 1999 dans 8 centres européens) permettant l'évaluation de l'efficacité et de la tolérance de la sibutramine à long terme, c'est à dire pendant 2 ans chez 605 patients obèses (IMC compris entre 30 et 45 kg/m<sup>2</sup>). Cette étude, comprenant une phase initiale de 6 mois de traitement sous sibutramine 10 mg en ouvert, associée à un régime hypocalorique, est suivie d'une phase de traitement en double-aveugle de 18 mois *versus* placebo. Après les 6 mois de traitement en ouvert, les patients inclus dans la phase en double-aveugle étaient ceux qui avaient perdu au moins 5 % de leur poids initial (467 patients) ; ils étaient alors divisés en plusieurs groupes selon qu'ils recevaient le placebo ou la sibutramine à 10 mg/j.

Entre le 6<sup>ème</sup> et le 7<sup>ème</sup> mois, les doses étaient adaptées en fonction du profil du patient ; si le patient prenait du poids, la dose était augmentée de 5 en 5 mg (tous les 2 mois) jusqu'à une dose maximale de 20 mg de sibutramine journalière (ou de placebo).

## 4.2.2. Résultats

### a) Effet sur le poids

#### ➤ Perte de poids

Les résultats concernant la perte de poids des patients traités au cours de ces différentes études sont résumés dans le Tableau XI ci-dessous.

**Tableau XI: Résumé des essais cliniques de la sibutramine *versus* placebo à long-terme [59]**

Références	Traitement	Dosage de sibutramine (mg/j)	Régime alimentaire associé	Perte de poids en kg		Différence sibutramine-placebo en kg
				Sibu	Placebo	
Fanghanel et al (2000)	6 mois	10 mg	30 kcal/kg	7,52	3,56	3,96
Cuellar et al (2000)	6 mois	15 mg	30 kcal/kg	10,27	1,26	9,01
Apfelbaum et al (1999)	1 an	10 mg	220 à 800 kcal/j	5,2	0,5	4,7
Smith et Goulder (2001)	1 an	10 et 15 mg	Conseils diététiques	10mg : 4,4 15mg : 6,4	1,6	10 mg : 2,8 15 mg : 4,8
Etude STORM (James et al) (2000)	2 ans	10 à 20 mg	Déficit journalier de 600 kcal par rapport à dépense calorique basale	10,2	4,7	5,5

Sibu : sibutramine

*Notion de bon répondeur :*

Les différents auteurs des études cliniques ont défini un pronostic d'efficacité en déterminant le caractère répondeur du patient à la molécule. On considère qu'un patient est « bon répondeur » lorsque celui-ci a perdu au moins 5 et 10 % de son poids initial à la fin du traitement.

La perte de poids au cours des premières semaines de traitement est le meilleur facteur de l'évolution à long-terme (1 an) ; la perte d'au moins 2 kg au cours du premier mois peut être retenue comme critère pertinent.

Le Tableau XII représente la proportion de patients ayant perdu plus de 5 % et plus de 10 % de leur poids initial au cours des précédentes études.

**Tableau XII: Proportion de patients ayant perdu plus de 5 et 10 % de leur poids initial au cours de différentes études [45, 59, 76]**

Référence	Traitement	Dosage	Perte moyenne de poids : % répondeurs					
			≥5%			≥10%		
			Placebo	10 mg	15 mg	Placebo	10 mg	15 mg
Fanghanel et al	6 mois	10 mg	40,4 %	72,5 %		7,7 %	37,5 %	
Cuellar et al	6 mois	15 mg	9,7 %		75 %	Pas de patients		55,9 %
Apfelbaum et al	1 an	10 mg (poids initial=poids avant régime basse calorie)	55 %	86 %		23 %	54 %	
		10 mg (poids initial=poids après régime basse calorie)	12 %	46 %		6 %	26 %	
Smith et Goulder	1 an	10 mg 15 mg	20 %	39 %	57 %	7 %	19 %	34 %

Référence	Traitement	Dosage	Perte moyenne de poids : % répondeurs			
			≥5 %		≥10 %	
			Sibu 10mg-placebo (1)	Sibu 10 mg-Sib dose variable (2)	Sibu 10mg-placebo (1)	Sibu 10 mg-Sib dose variable (2)
Etude STORM (James et al) (2000)*	2 ans	10 à 20 mg	49 %	67 %	19 %	37 %

\*Entre M0 et M6, tous les patients sont traités en ouvert par sibutramine (10mg/j), puis au cours des 18 mois menés en double-aveugle, les patients reçoivent soit le placebo ( cf(1) : sibutramine 10mg M0 à M6 – placebo), soit la sibutramine à dose variable (adaptation de la dose) ( cf(2) : sibutramine 10mg M0 à M6 – sib dose variable).

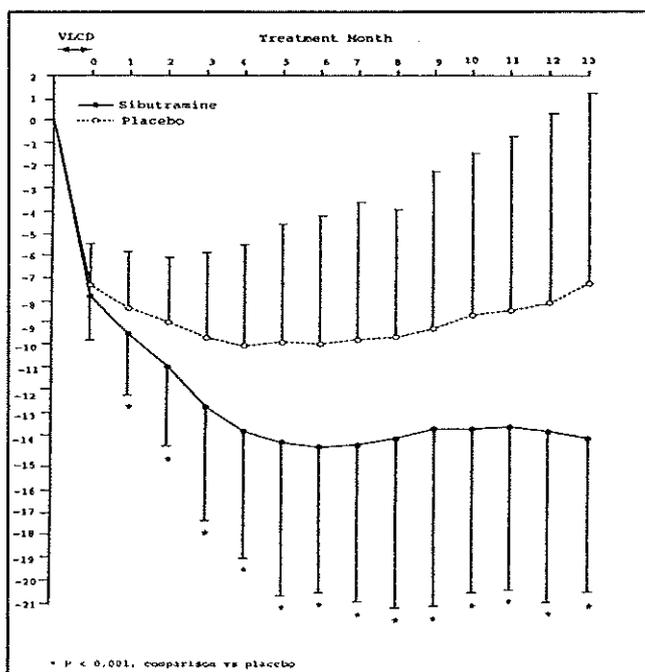
Sibu : Sibutramine

### Interprétation des résultats :

Les expériences permettent d'affirmer que les patients traités par la sibutramine perdent plus de poids que le placebo.

Cependant, dans l'étude de Fanghanel et al par exemple, on remarque que les patients ayant perdu plus de 5 % de leur poids initial dans le groupe placebo sont nombreux (40,4 %) ; ces résultats s'expliquent par le régime diététique draconien effectué avant et tout au long de l'expérience.

La réduction pondérale obtenue avec la sibutramine est maximale au bout de 6 mois de traitement. L'intérêt de poursuivre la sibutramine au-delà de ces 6 mois est de maintenir le poids perdu ; l'étude d'Apfelbaum et al met en évidence ces résultats. Après 6 mois, les patients traités cessent de perdre du poids mais ce dernier se stabilise plus ou moins en plateau jusqu'au terme de l'essai, comme représenté sur la Figure 41 (perte de poids en fonction de la durée de traitement). Ce graphique peut être contesté car l'écart-type n'est représenté que d'un côté ; en répercutant l'écart-type de l'autre côté, les résultats entre groupe sibutramine et placebo se croisent. De plus, en 4 semaines de régime seul (VLCD), la perte de poids obtenue est plus importante qu'en 6 mois de traitement avec la sibutramine.

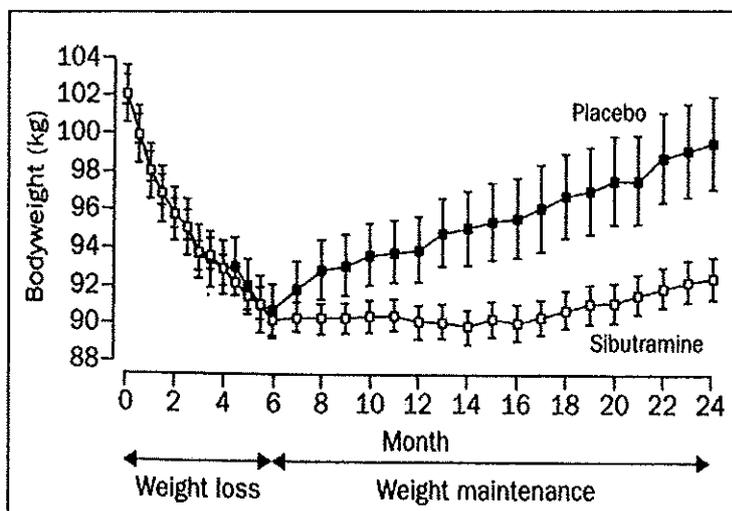


**Figure 41: Perte de poids (en kg) à long-terme sibutramine versus placebo d'après l'étude d'Apfelbaum et al [2]**

VLCD : Very-low-calorie-diet.

L'étude STORM est intéressante par sa durée: elle évalue l'efficacité de la sibutramine à induire et maintenir une perte de poids sur une période de 2 ans. La sibutramine exerce indiscutablement un effet favorable sur le maintien de la perte de poids initiale, comme l'illustre la Figure 42.

Néanmoins, une tendance à la reprise pondérale est observée au long cours, ce qui lors de l'étude a obligé d'augmenter la dose de sibutramine (la moitié des patients ont dû recevoir une dose double de sibutramine soit 20 mg par rapport à la dose initiale), ce qui a augmenté les effets indésirables notifiés (développés plus loin). A la fin de l'étude, 43 % des patients traités par la sibutramine ont maintenu au moins 80 % de la perte de poids initiale alors que seulement 16 % des patients sous placebo ont atteint cet objectif principal.



**Figure 42: Variation de poids par groupe de traitement d'après l'étude STORM [42]**

De M0 à M6, tous les patients sont traités par sibutramine 10 mg/j (un seul groupe de patients)

A partir de M6, traitement en double-aveugle, avec groupe placebo et groupe sibutramine

A M12, M18 et M24, variation moyenne de poids par rapport à M6 :  $p < 0.001$ , comparaison versus placebo.

➤ **Evolution du poids après l'arrêt du traitement [45]**

Dans tous les cas, on note une reprise légère de poids à l'arrêt du traitement.

Cette reprise pondérale peut s'expliquer de deux façons :

- Elle serait due à l'arrêt du traitement pharmacologique
- Un arrêt du traitement diététique souvent mis en évidence chez les patients après les traitements anti-obésité.

La reprise de poids est d'autant plus marquée que la perte de poids a été rapide et importante.

➤ **Bilan de l'ensemble des données cliniques [45]**

L'effet maximal de la sibutramine apparaît en 3 à 6 mois.

Pour toutes ces études, le nombre de bons répondeurs est 2 à 3 fois plus important dans le groupe sibutramine que dans le groupe placebo.

L'ampleur de la perte de poids dépend considérablement des mesures associées à la prescription de sibutramine (activité physique, régime diététique strict).

L'objectif du traitement de l'obésité est certes la perte de poids, mais celle-ci doit correspondre aussi à une modification corporelle (périmètre de taille, hanche).

b) Effet sur le périmètre de taille, de hanche et sur l'indice de masse corporelle [42, 45]

La sibutramine entraîne, en même temps qu'une perte de poids, une réduction de l'indice de masse corporelle ainsi qu'une baisse du périmètre de la taille et des hanches.

Par exemple, les résultats de l'étude STORM *versus* placebo sont résumés dans le Tableau XIII.

**Tableau XIII: Effet de la sibutramine sur le périmètre de la taille et rapport taille/hanche, *versus* placebo, au 24<sup>ème</sup> mois d'après l'étude STORM [42]**

	<b>Sibutramine</b>	<b>Placebo</b>	<b>Différence</b>
<b>Diminution de la circonférence de la taille en cm</b>	9,2	4,5	4,7
<b>Rapport taille/hanche</b>	-1,2	0,8	-1,9

**4.3. Effet de la sibutramine sur les facteurs de risque de l'obésité et sur les comorbidités**

La sibutramine induit une perte de poids accompagnée de modifications des facteurs de risque associés à l'obésité.

**4.3.1. Métabolisme lipidique [42, 45]**

Une méta-analyse, réalisée à partir de 6 études et portant sur environ 2000 patients a permis de démontrer que le traitement par sibutramine à 10 ou 15 mg pendant 12 mois améliore le profil lipidique plasmatique (*versus* placebo).

Le Tableau XIV résume les informations recueillies ;

**Tableau XIV: Variation moyenne en % du profil lipidique par catégorie de perte de poids ( $\geq 5$  % ou  $\geq 10$  % du poids initial) [45]**

Catégorie de perte de poids	Variation moyenne de poids en kg	Triglycérides (%)	Cholestérol (%)		
			Total	LDL	HDL
<b>Placebo (n=111)</b>	-3,4	-5,9	+2,5	+7,2	+14,3
<b>Sibu 10 mg (n=286)</b>	-9,0	-15,0*	+0,7	+1,7	+21,9*
<b>Perte <math>\geq 5</math>% (n=191)</b>	-12,6	-21,2*	-1,8	+0,9	+21,6*
<b>Perte <math>\geq 10</math> % (n=101)</b>	-17,1	-27,7*	-1,3	+1,9	+28,1*
<b>Placebo (n=301)</b>	-2,5	+6,5	-0,2	-2,6	+3,7
<b>Sibu 15 mg (n=711)</b>	-7,6	-5,0*	-0,2	-1,4	+10,7*
<b>Perte <math>\geq 5</math>% (n=450)</b>	-10,9	-8,8*	-0,8	-2,3	+11,9*
<b>Perte <math>\geq 10</math> % (n=221)</b>	-15,0	-14,2*	-1,6	-3,7	+14,9*

Sibu = sibutramine

\* résultats significatifs par rapport au placebo

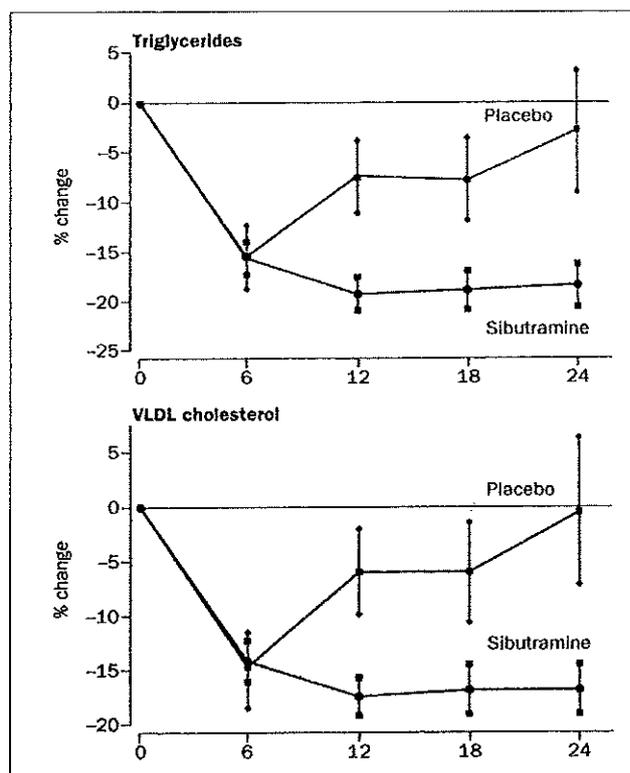
L'amélioration du profil lipidique est d'autant plus sensible que la perte de poids est importante. En observant le tableau, on remarque que les patients traités par un placebo voient leur profil lipidique légèrement amélioré ; ceci est dû à l'amaigrissement en lui-même et donc au régime associé.

Les modifications les plus significatives concernent les triglycérides dont le taux diminue d'environ 15 % pour des doses journalières de sibutramine 10 mg. Le HDL cholestérol se trouve aussi amélioré par le traitement par la sibutramine.

Par contre, la sibutramine n'améliore pas les taux de cholestérol total et de LDL cholestérol.

L'étude STORM a évalué les réponses métaboliques des patients au traitement ; elle a permis de conclure que :

- Les concentrations de triglycérides et de VLDL cholestérol diminuent jusqu'au 12<sup>ème</sup> mois sous sibutramine et ce profil lipidique est maintenu jusqu'au terme de l'essai (24 mois) (Figure 43)

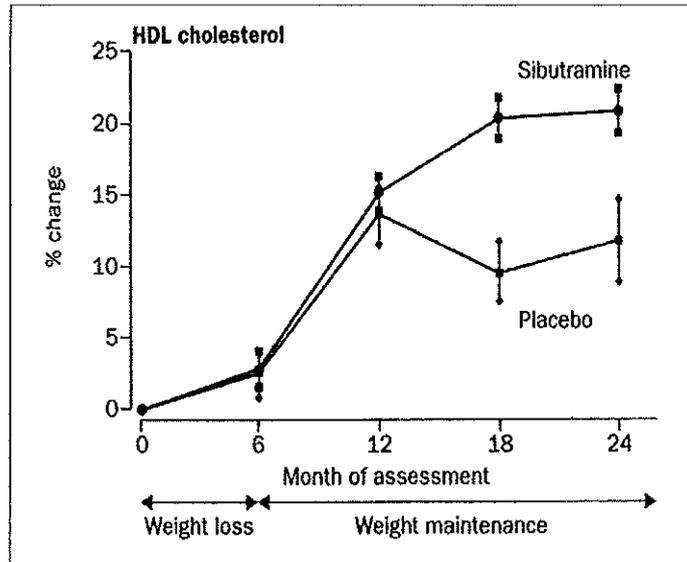


De M0 à M6, tous les patients sont traités par sibutramine 10 mg/j (un seul groupe de patients)

A partir de M6, traitement en double-aveugle, avec groupe placebo et groupe sibutramine

**Figure 43: Profil lipidique des patients traités concernant les concentrations de triglycérides et de cholestérol VLDL, sibutramine *versus* placebo, d'après l'étude STORM [42]**

- Le HDL cholestérol augmente de façon marquée après le 6<sup>ème</sup> mois de traitement. (Figure 44). Cette augmentation est équivalente pour les 2 groupes entre le 6<sup>ème</sup> et le 12<sup>ème</sup> mois. A partir du 12<sup>ème</sup> mois, la concentration de HDL cholestérol continue de s'élever pour le groupe sibutramine alors qu'elle diminue pour le groupe placebo.



**Figure 44: Modification de concentration du cholestérol HDL de 0 à 24 mois, sibutramine *versus* placebo d'après l'étude STORM [42]**

- Le cholestérol LDL n'a pas diminué lors de l'étude STORM chez les patients étudiés.

### 4.3.2. Métabolisme glucidique

➤ *Chez le patient diabétique de type 2 [29, 59]*

Il est souvent difficile d'obtenir une perte de poids chez les patients diabétiques de type 2.

Une étude (Finer et al, 2000), réalisée en double-aveugle pendant 12 semaines *versus* placebo a évalué l'effet de la sibutramine à 15 mg/j chez 91 patients obèses diabétiques de type 2 depuis plus de 6 mois, traités ou non, ayant un IMC compris entre 26 et 35 kg/m<sup>2</sup> et une glycémie à jeun entre 7 et 12 mmol/L.

La perte de poids, lors de cette étude, s'est révélée relativement faible (2,4 kg dans le groupe sibutramine contre 0,1 kg dans le groupe placebo). La proportion de patients ayant perdu plus de 5 % de leur poids initial s'est élevée à 19 % pour le groupe sibutramine et 0 % pour le groupe placebo. Le taux d'hémoglobine glycosylée (HbA1c) chez les patients traités a diminué de 0,4 % en moyenne alors qu'il est resté inchangé dans le groupe placebo. Chez 33 % des patients traités, une baisse de 1 % du taux d'HbA1c a même été constatée.

Cette étude montre qu'un amaigrissement modéré peut avoir un effet sensible sur le contrôle glycémique et que la sibutramine peut aider, en diminuant légèrement le taux d'HbA1c, à atteindre cet objectif chez le sujet diabétique.

➤ *Chez le sujet non diabétique [42]*

L'étude STORM décrit les mêmes effets favorables sur le métabolisme glucidique chez les sujets non diabétiques ; les taux de glycémie à jeun sont légèrement diminués et le taux d'hémoglobine glyquée est abaissé au terme de l'étude.

- *Chez des sujets diabétiques de type 2 traités soit par la metformine ou par des sulfamides hypoglycémiants [45]*

Dans l'étude SB 6085, on administre 15 mg de sibutramine par jour ou un placebo pendant 12 mois à des patients traités par la metformine.

Dans l'étude SB 5075, d'une durée de 6 mois, des patients traités par des sulfamides hypoglycémiants sont suivis et reçoivent 15 mg de sibutramine par jour ou un placebo en plus de leur traitement habituel.

Les résultats concernant la perte de poids moyenne et les variations du taux d'hémoglobine HbA1c de ces deux études sont résumés dans le Tableau XV.

**Tableau XV: Variation de poids et taux d'HbA1c lors des études SB 6085 et SB 5075 [45]**

Etude	Traitement	Durée (mois)	Variation moyenne de poids (en kg)	Diminution du taux d'HbA <sub>1c</sub> (en %)
SB 6085	Metformine + Placebo	12	-0,2	-
	Metformine + Sibutramine 15mg		-5,5	-1,9
SB 5075	Sulfamides + Placebo	6	-0,2	-
	Sulfamides + Sibutramine 15 mg		-0,8	-1,8

Sibu=sibutramine

La perte de poids induite par la sibutramine chez des patients présentant un diabète de type 2 traités par un antidiabétique est associée à une légère diminution du taux d'HbA1c.

### 4.3.3. Hypertension artérielle [39, 45, 59, 60]

Un certain nombre d'effets indésirables (développés plus loin), notamment sur la tension artérielle, a été constaté lors de la prise de sibutramine. Les études suivantes ont été réalisées afin de clarifier l'action de la molécule, chez des patients modérément hypertendus, traités ou non, sur la tension artérielle.

L'étude d'Hazenbergh (1996) s'est déroulée dans le cadre d'un essai multicentrique mené en double-aveugle chez 113 patients obèses (IMC entre 27 et 40 kg/m<sup>2</sup>) modérément hypertendus (pression artérielle diastolique de repos entre 90 et 120 mm de Hg). Pendant 12 semaines, ils ont reçu soit de la sibutramine à 10 mg/kg ou un placebo. Certains (37 d'entre eux) prenaient en même temps un traitement antihypertenseur.

Les résultats obtenus après 12 semaines de traitement ont révélé une perte de poids significative, accompagnée d'une diminution non significative de la pression artérielle. La sibutramine, lors d'une administration à court terme, permettrait donc une perte de poids sans affecter ou peu) l'équilibre tensionnel, même en cas de traitement antihypertenseur associé. Cette étude, pour 100 de ces patients a été prolongée de 12 semaines supplémentaires dans les mêmes conditions. Les résultats montrent à la fin des 24 semaines une pression artérielle identique à celle obtenue après 12 semaines.

Ainsi, le contrôle tensionnel chez des obèses modérément hypertendus traités par la sibutramine ne serait pas altéré par la molécule après 6 mois de traitement.

Une étude américaine (Mac Mahon et al en 2000), menée en double-aveugle, a évalué l'effet d'un traitement par la sibutramine pendant 52 semaines chez des patients obèses hypertendus blancs et afro-américains. Les 224 patients, dont l'hypertension artérielle était contrôlée par des antagonistes calciques, ont reçu soit le placebo, soit la sibutramine à dose initiale de 5 mg et dont les doses ont été augmentées toutes les 2 semaines jusqu'à 20 mg par jour (doses de 20 mg/j de la 8<sup>ème</sup> à la 52<sup>ème</sup> semaine).

Après 52 semaines, des augmentations significatives de la pression artérielle diastolique (2 mm de Hg) et de la fréquence cardiaque (4,9 battements/min) en comparaison avec le groupe placebo (-1,3 mm de Hg de PAD et 0 battement /min) ont été observées chez les patients traités par la sibutramine.

Les conclusions concernant d'autres études, utilisant des patients hypertendus traités par des IEC (inhibiteurs de l'enzyme de conversion) sont du même ordre (augmentation de la PAD de 2,4 mm de Hg et de la fréquence cardiaque de 5,7 battements/min dans le groupe sibutramine).

Ces observations permettent de confirmer l'effet de la sibutramine sur l'augmentation de tension artérielle et de la fréquence cardiaque. La molécule est donc contre-indiquée dans l'hypertension artérielle insuffisamment contrôlée. De simples précautions seront à prendre en cas d'hypertension artérielle contrôlée.

#### 4.3.4. Uricémie [45]

Un traitement par sibutramine à 10 ou 15 mg réduit de façon significative par rapport au placebo le taux plasmatique d'acide urique, comme le rapporte le Tableau XVI.

**Tableau XVI : Variation moyenne en pourcentage de l'uricémie lors d'un traitement par sibutramine à 10 et 15 mg *versus* placebo [45]**

	Nombre de patients	Perte moyenne de poids en Kg	Variation moyenne de l'uricémie en %
<b>Placebo</b>	807	-2	-0,9
<b>Sibutramine 10 mg</b>	693	-5,3	-5,5
<b>Sibutramine 15 mg</b>	403	-5,8	-6,2

Cependant, le mécanisme et les effets de cette diminution de l'uricémie sur le risque cardiovasculaire restent à l'heure actuelle inconnus.

#### 4.3.5. Répartition du tissu adipeux et composition corporelle [36, 45]

L'objectif d'un traitement anti-obésité est de diminuer la masse grasse tout en préservant la masse maigre. L'effet de la sibutramine sur la répartition masse grasse/masse maigre a été évalué par un certain nombre d'études.

Griffiths et al, en 1995, ont étudié les variations de composition corporelle par absorptiométrie biphotonique chez des sujets diabétiques de type 2 traités par 15 mg/j de sibutramine. Après 3 mois de traitement, les résultats obtenus sont résumés dans le Tableau XVII.

**Tableau XVII: Variation de la composition corporelle dans l'étude de Griffiths et al [36]**

<b>Composante</b>	<b>Perte de poids par sibutramine 15 mg/j</b>	<b>Perte de poids par placebo</b>
<b>Masse grasse en kg</b>	1,8	0,2
<b>Masse maigre en kg</b>	0,8	0,3

On peut noter une perte préférentielle de masse grasse dans le groupe sibutramine. En revanche, la diminution des deux types de masses est à peu près équivalente dans le groupe placebo.

En outre, d'après Fitchet et al (1997), la réduction de masse grasse est plus importante au niveau du tronc qu'au niveau des membres (le tour de taille diminue de 2,1 cm sous placebo, 5,2 cm sous 10 mg de sibutramine et 6,5 cm sous 15mg de sibutramine).

Enfin, l'étude de Wauters a mesuré la masse grasse viscérale grâce au CT-scanner (computerized-tomography scanning). Lors de cet essai, 50 obèses ont perdu en moyenne 11,2 kg associés à une réduction de 18% de la masse grasse totale.

En conclusion la sibutramine opérerait une bonne répartition de la perte de poids en privilégiant la perte de masse grasse.

## 5. EFFETS INDESIRABLES [12, 45]

Les effets indésirables rapportés dans les études randomisées contre placebo sont relativement nombreux. Ils sont le plus souvent d'intensité modérée et réversibles à l'arrêt du traitement. Dans la plupart des cas, ils sont rarement suivis de l'arrêt prématuré du traitement. Ces effets indésirables surviennent pour la plupart en début de traitement (les quatre premières semaines) et diminuent en intensité et en fréquence au cours du temps. Les essais cliniques ont montré une bonne tolérance générale de la molécule.

Les événements indésirables survenus sous sibutramine au cours d'études contrôlées versus placebo avec une incidence supérieure ou égale à 1% et dont la comparaison avec le placebo est significative sur le plan statistique ( $p < 0,05$  versus placebo) sont représentés dans le tableau XVIII.

**Tableau XVIII: Evènements indésirables survenus sous sibutramine versus placebo**

	<b>Placebo (%)</b> <b>(nombre de patient : 1627)</b>	<b>Sibutramine (%)</b> <b>(nombre de patients : 3044)</b>
<b>Système nerveux</b>		
Bouche sèche	3,9	18
Insomnie	4,3	10,5
Vertiges	3,5	6,7
Anxiété	2,8	4,7
Paresthésie	1,0	2,0
<b>Système digestif</b>		
Constipation	5,8	12,6
Perte d'appétit	2,4	9,9
nausées	2,8	5,9
<b>Système cardiovasculaire</b>		
Tachycardie	0,5	2,8
Hypertension	1,2	2,7
Bouffées de chaleur	1,0	2,5
Palpitations	0,9	2,0

### **5.1. Effets indésirables cardiovasculaires** [12, 45]

Sur le plan cardiovasculaire on peut noter des effets de nature noradrénergique ; la sibutramine étant un inhibiteur de la recapture de la noradrénaline, elle entraîne donc pharmacologiquement une élévation de la pression artérielle. D'un autre côté, la perte de poids a aussi un effet bénéfique sur la réduction de cette pression artérielle.

Les effets les plus souvent répertoriés sont l'hypertension artérielle et la tachycardie.

En moyenne, on peut noter :

- Une augmentation de 2 à 3 mm de Hg de la pression artérielle systolique et diastolique au repos.
- Une augmentation de 3 à 7 battements cardiaques par minutes.

Des élévations plus importantes de ces paramètres ont été rapportées, mais ce sont des cas isolés pour lesquels un arrêt de traitement s'impose immédiatement.

Ces effets sont dose-dépendants et surviennent généralement au cours des quatre à douze premières semaines de traitement.

Les données relatives aux variations de pression artérielle au repos et de la fréquence cardiaque chez des patients obèses traités par 10 et 15 mg de sibutramine sont résumées dans le Tableau XIX.

**Tableau XIX: Variation de pression artérielle systolique et diastolique et de la fréquence cardiaque lors d'un traitement par sibutramine [45]**

<b>Traitement</b>	<b>Nombre de patients</b>	<b>Perte de poids en Kg</b>	<b>Variation de pression artérielle systolique (mm de Hg)</b>	<b>Variation de pression artérielle diastolique (mm de Hg)</b>	<b>Variation de fréquence cardiaque (Battement par minute)</b>
<b>Placebo</b>	1021	-2,7	-1,6	-1,6	-0,3
<b>Sibutramine 10mg</b>	1281	-6,5	+0,1	+0,1	+3,6
<b>Placebo</b>	1127	-2,1	-0,2	-0,2	+0,2
<b>Sibutramine 15mg</b>	1731	-6,8	+1	+1	+4,6

Un arrêt de traitement est survenu dans 1,1% des cas pour cause d'hypertension artérielle (contre 0,6% pour le placebo) et dans 0,5% des cas pour cause de tachycardie (contre 0,04% pour le placebo).

Suite à ces observations, il est conseillé de surveiller étroitement ces paramètres au cours du traitement ( tous les 15 jours pendant les trois premiers mois de traitement puis tous les mois entre le 4<sup>ème</sup> et le 6<sup>ème</sup> mois et ensuite régulièrement au moins tous les 3 mois).

## **5.2. Effets indésirables sur le système nerveux** [45, 51]

D'après les études effectuées, la sibutramine est vraisemblablement dépourvue d'effets cholinergiques et d'effets anticholinergiques (cf Partie 3, chapitre 1 : 2.1.4). Or, les événements indésirables affectant le système nerveux chez les patients traités par la sibutramine sont très fréquents. Ces phénomènes sont probablement liés, pour la plupart, à une stimulation centrale et périphérique résultant du mécanisme d'action de la sibutramine.

Les 6 effets indésirables les plus fréquents observés sous sibutramine sont des événements affectant le système nerveux :

- Céphalées (32,7% sous sibutramine versus 21,7% sous placebo)
- Sécheresse buccale (18% versus 3,9%)
- Insomnie (10,5% versus 4,3%)
- Paresthésie (2% versus 1%)
- Sensation vertigineuse (6,7% versus 3,5%)
- Nervosité (5,7% versus 3,6%)

L'activité pharmacologique de la molécule peut également expliquer les cas d'insomnie et de nervosité observés sous sibutramine.

### **5.3. Effets indésirables sur le système digestif** [45]

12,6% des patients se plaignent de constipation et 1,2% de pathologies hémorroïdaires (l'aggravation hémorroïdaire est associée à l'élévation de l'incidence de la constipation).

### **5.4. Effets indésirables cutanés** [45]

Plus rarement, des sueurs (2,8%) et une sécheresse cutanée ont été répertoriées parmi les effets indésirables possibles pendant le traitement. Des rashes cutanés sont apparus chez 3,8% des patients.

### **5.5. Evaluation de l'effet de la sibutramine sur la dépendance et le risque d'usage abusif** [79]

Aux doses thérapeutiques, la sibutramine n'entraînerait pas à priori de risque de dépendance ou d'usage abusif. Ceci s'explique par son mécanisme d'action : la sibutramine agit en inhibant la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, elle n'interfère donc pas avec la libération des neurotransmetteurs comme le fait la dexfenfluramine. De plus, elle présente peu d'action dopaminergique, impliquée dans les phénomènes de dépendance.

Une étude, réalisée par Schuh et al (2000) a comparé les effets de la sibutramine à des doses subthérapeutiques (25 mg et 75 mg) avec la d-amphétamine (20 mg) versus placebo. L'objectif de cet essai était d'étudier les effets abusifs potentiels de la sibutramine.

#### **5.5.1. Méthodologie**

Il s'agit d'une étude effectuée en double-aveugle chez 12 volontaires ayant déjà utilisé, dans le passé, des substances pouvant entraîner des dépendances (alcool, cannabis, hallucinogènes, nicotine, opioïdes, benzodiazépines).

Ces volontaires participent à 4 essais en recevant par voie orale et en aveugle 25 mg de sibutramine, 75 mg de sibutramine, 20 mg de d-amphétamine (contrôle positif) et un placebo (contrôle négatif). A chaque session, les volontaires reçoivent une molécule différente et après chaque administration, ils ont le choix entre abandonner l'étude ou accepter la molécule suivante.

Les effets de chaque molécule sont évalués par les volontaires à l'aide d'une échelle subjective ; 0,5h avant administration, au moment de l'administration, puis toutes les demi-heures jusqu'à 4 heures après administration et enfin 6 heures après administration. L'étude est donc répartie sur plus de 6 heures et à la fin de cette période, suivant leur décision, ils attendent 5 jours avant de recevoir la molécule suivante ou décident d'arrêter.

Les échelles d'évaluation sont subdivisées en 4 parties :

- "Profile of Mood States" (POMS) pour évaluer leur humeur et leur état après administration,
- "Visual Analog Scales"(VAS) pour évaluer leur impression générale vis à vis de la molécule : sensation agréable ou désagréable ("good or bad drug"), drogue stimulante ("stimulated drug"), sensation de shoot ("high drug").
- "Addiction Research Center Inventory"(ARCI) pour évaluer l'effet toxicomanogène de la molécule administrée en les classant en 4 groupes suivant l'effet ressenti :
  - effet stimulant-like (Amphétamine ou Benzedrine Group (BG))
  - euphorie (Morphine-Benzedrine Group (MBG))
  - dysphorie (Lysergic Acid Diethylamine Group (LSD))
  - sédation (Phenobarbital-Chlorpromazine-Alcohol Group (PCAG))
- "End of Session Questionnaire"(EOSQ) : les volontaires tentent d'identifier la molécule administrée à la fin de chaque session.

## 5.5.2. Résultats

### 5.5.2.1. Effet sur l'humeur (POMS)

D'après les volontaires, la sibutramine 25 mg et l'amphétamine diminuent significativement la sensation de fatigue par rapport au placebo. Par contre, seule l'amphétamine possède un effet de stimulation et d'éveil par rapport au placebo.

### 5.5.2.2. Impression générale (VAS)

Comme l'illustre la Figure 45, la d-amphétamine à 20 mg est considérée comme une molécule agréable « Good Drug Effect », stimulante (« stimulated ») et entraînant une sensation de « shoot » (« high »).

Les patients perçoivent la sibutramine 75 mg comme un médicament désagréable (« bad drug »), relativement stimulant et entraînant un effet « shoot » mais ces 2 dernières sensations sont moins caractéristiques que pour l'amphétamine. En revanche, à 25 mg, la sibutramine ne possède aucun de ces effets.

La Figure 45 représente les impressions générales des sujets après administration de chaque molécule.

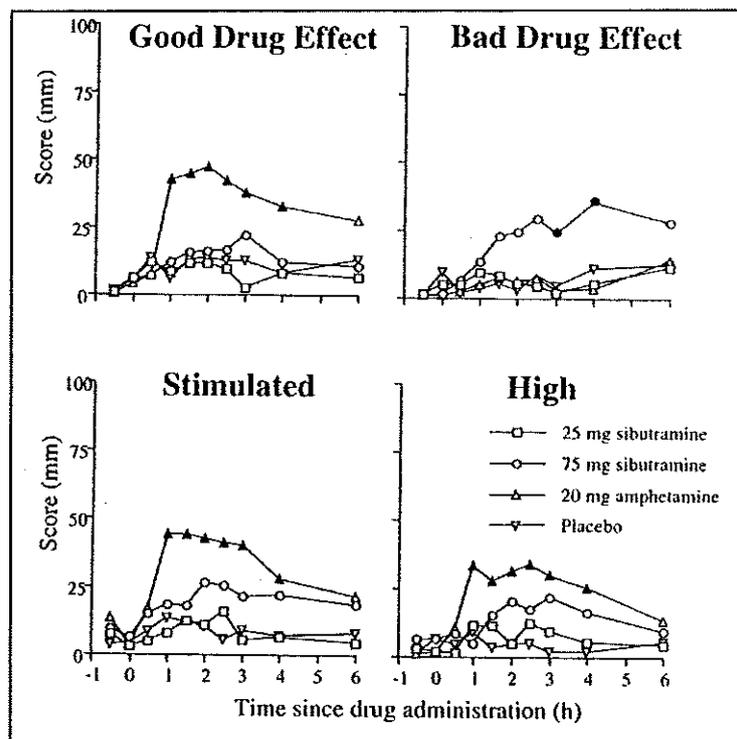
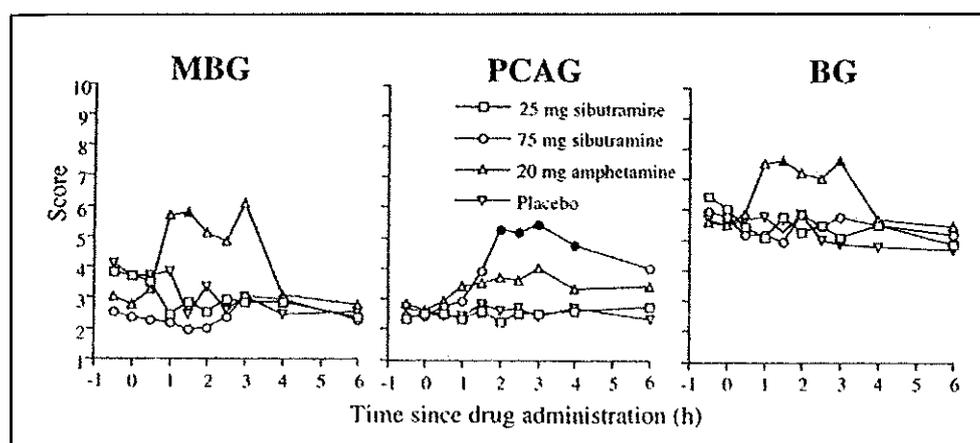


Figure 45 : Impression générale ressentie après administration de 25 mg de sibutramine, 75 mg de sibutramine, de 20 mg de d-amphétamine ou de placebo [79]

### 5.5.2.3. Effet toxicomanogène (ARCI)

Les sujets ont ensuite évalué chaque molécule en fonction de l'effet toxicomanogène ; ils ont déterminé le pouvoir des molécules sur l'état d'euphorie, de sédation ou de stimulation entraîné.

D'après les volontaires, la d-amphétamine, à 20 mg, possède des effets caractéristiques sur l'euphorie (MBG pour « Morphine-Benzedrine Group »), des effets stimulants (BG pour « Benzedrine Group ») et dans une mesure moindre des effets sur la sédation (PCAG pour « Phenobarbital- Chlorpromazine-Alcohol Group) comme le montre la Figure 46 par rapport au placebo. La sibutramine, quant à elle, possède peu d'effets sur l'euphorie ni de propriétés stimulantes par rapport au placebo. En revanche, à 75 mg, elle renforce la sédation par rapport au placebo.



**Figure 46: Mesure de l'effet toxicomanogène de la sibutramine (25 et 75 mg), de la d-amphétamine et du placebo suivant leur effet sur l'euphorie (MBG), la sédation (PCAG) et les effets stimulants (BG) [79]**

#### 5.5.2.4. *Questionnaire final : identification des molécules administrées*

Les volontaires, à la fin de l'essai, ont tenté d'identifier les différentes molécules ;

- 9 personnes sur 12 ont identifié correctement le placebo
- 10 personnes sur 12 ont classé la d-amphétamine en molécule stimulante
- Chez 7 personnes sur 12, la sibutramine à 25 mg a été identifiée comme un placebo. 2 volontaires l'ont identifiée comme une molécule stimulante et 3 comme une molécule sédatif
- Chez 9 personnes sur 12, la sibutramine à 75 mg a été identifiée comme stimulante et chez les 3 autres personnes, elle a été considérée comme sédatif.

#### 5.5.2.5. *Interprétation*

D'après le questionnaire final, les doses de sibutramine (25 mg) ont été identifiées majoritairement comme le placebo. En revanche, de fortes doses (75 mg), largement supérieures à celles indiquées par l'AMM, ont été identifiées comme stimulantes et ont produit des effets indésirables par activation du système nerveux sympathique, comme la d-amphétamine. Ces résultats semblent contradictoires avec la Figure 46 qui évalue l'effet toxicomanogène de la molécule : la sibutramine 75 mg, d'après les volontaires, possède des effets sédatifs (Figure 46 « PCAG »).

En comparant la sibutramine avec l'amphétamine (drogue psychostimulante), la sibutramine possède un faible risque de dépendance et d'usage abusif aux doses usuelles. Cependant, ceux-ci ne peuvent pas totalement être écartés, étant donné le caractère subjectif de ces appréciations et variable d'un individu à l'autre.

## 5.6. Résumé des effets indésirables en fonction de la fréquence [48]

Tableau XX: Principaux effets indésirables de la sibutramine (très fréquent > 10%,  
1% < fréquent < 10% ) [48]

Système corporel	Incidence	Effets indésirables
<b>Système cardiovasculaire</b>	Fréquent	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Tachycardie</li> <li>❖ Palpitations</li> <li>❖ Augmentation de la pression artérielle</li> <li>❖ Vasodilatation (bouffées de chaleur)</li> </ul>
<b>Système gastro-intestinal</b>	Très fréquent	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Perte d'appétit</li> <li>❖ Constipation</li> </ul>
	Fréquent	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Nausées</li> <li>❖ Aggravation de la symptomatologie hémorroïdaire</li> </ul>
<b>Système nerveux central</b>	Très fréquent	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Sécheresse de la bouche</li> <li>❖ Insomnie</li> </ul>
	Fréquent	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Sensation de tête vide</li> <li>❖ Paresthésies</li> <li>❖ Céphalées</li> <li>❖ Anxiété</li> </ul>
<b>Peau</b>	Fréquent	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Sueurs</li> </ul>
<b>Organes des sens</b>	Fréquent	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Perturbation du goût</li> </ul>

## **6. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES** [45, 93]

La sibutramine et ses métabolites actifs sont éliminés par métabolisme hépatique, la principale enzyme impliquée est l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450 (les isoenzymes CYP2C9 et CYP1A2 peuvent aussi jouer un rôle).

Ainsi, des interférences sont possibles avec des médicaments agissant sur l'activité du cytochrome P450.

### **6.1. Inducteur du cytochrome P450** [93]

Une attention particulière doit être portée en cas d'administration concomitante de la sibutramine avec des inducteurs enzymatiques tels que :

- La rifampicine
- La phénytoïne
- La carbamazépine
- Le phénobarbital
- La dexaméthasone.

Ces interactions n'ont pas fait l'objet d'études d'interactions spécifiques mais ces inducteurs peuvent accélérer le métabolisme de la sibutramine.

### **6.2. Inhibiteurs du cytochrome P450** [45, 93]

Les inhibiteurs enzymatiques du cytochrome P450 diminuent le métabolisme de la sibutramine. Ces molécules sont notamment :

- Le kétoconazole
- L'itraconazole
- L'érythromycine
- La clarithromycine
- La troléandomycine
- La ciclosporine
- La cimétidine.

Lors d'une étude d'interaction, les résultats de l'administration simultanée de sibutramine à 20 mg par jour avec de l'érythromycine à 500 mg trois fois par jour pendant sept jours chez douze sujets obèses ont mis en évidence une modification des paramètres pharmacocinétiques de la molécule. En effet, l'aire sous la courbe (ASC) a augmenté de 14% pour M1 et M2 (les deux métabolites actifs de la sibutramine). La concentration maximale (Cmax) a augmenté de 10% pour M1 et de 11% pour M2. En conséquence, une élévation modérée de la fréquence cardiaque a été constatée lors de cette association.

L'administration de cimétidine chez 12 volontaires pendant 7 jours à 400 mg deux fois par jour associée à de la sibutramine 15 mg entraîne une élévation de la Cmax de 3,4% et de l'aire sous la courbe de 7,3% pour M1 et M2. La signification clinique de cette association est donc faible.

Ainsi, la bioéquivalence de la sibutramine est augmentée lors de ces coadministrations. Cependant, l'ajustement thérapeutique n'est pas nécessaire car les significations cliniques sont mineures.

### **6.3. Le syndrome sérotoninergique [93]**

Ce syndrome apparaît lors de l'administration concomitante de plusieurs molécules qui augmentent les taux intracérébraux de sérotonine. Les signes caractérisant un syndrome sérotoninergique sont ; la fatigue, l'hyperthermie, les tremblements, les troubles mentaux, une myoclonie et une hyperréflexie.

Ce syndrome sérotoninergique n'a pas été observé jusque là avec la sibutramine mais est susceptible de se produire lors de l'utilisation simultanée de la sibutramine avec :

- Un inhibiteur de la recapture de la sérotonine
- Des antimigraineux comme le sumatriptan, la dihydro-ergotamine
- Certains opiacées comme la pentazocine, la péthidine, le fentanyl, le dextrométorphane
- Un agoniste sérotoninergique
- Du tryptophane

- Du lithium
- Un inhibiteur de la monoamine oxydase : la sibutramine est contre-indiquée en cas d'utilisation concomitante. Il faut respecter un intervalle de deux semaines entre l'administration d'un IMAO et la sibutramine et inversement.

#### **6.4. Médicaments augmentant la fréquence cardiaque et la pression artérielle**

L'utilisation de ces molécules en association concomitante avec la sibutramine n'a pas été étudiée de manière systématique. Ces médicaments concernent notamment certaines spécialités contre la toux, le rhume et les allergies (éphédrine, pseudo-éphédrine) et certains décongestionnants sympathomimétiques (comme la xylométazoline).

Ainsi, l'association de la sibutramine avec ces médicaments doit être réalisée avec prudence.

#### **6.5. Autres**

##### **6.5.1. Association à l'alcool [84]**

Lorsqu'on administre de la sibutramine à dose unique chez des volontaires sains avec de l'alcool (2 heures après), les fonctions cognitives et psychomotrices ne sont pas modifiées. Ainsi, la sibutramine ne potentialise pas les effets de l'alcool.

Cependant, en règle générale, il convient d'être prudent et de ne pas consommer d'alcool avec ce traitement, d'autant plus que l'alcool n'est pas compatible avec les mesures diététiques recommandées lors d'un régime.

##### **6.5.2. Contraceptifs oraux [45]**

Douze femmes volontaires, sous contraceptifs oraux, reçoivent ;

- Soit un placebo
- Soit 15 mg de sibutramine

Pendant huit semaines.

L'association ne révèle aucune altération de l'efficacité du contraceptif; il n'y a donc pas besoin d'alternative contraceptive.

## **7. CONSEQUENCES POUR LE RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

### **7.1. Contre-indications** [46, 93]

La sibutramine est contre-indiquée dans les situations suivantes :

- Hypersensibilité connue à la sibutramine
- Obésité d'origine organique
- Antécédents de troubles majeurs du comportement alimentaire
- Troubles psychiatriques
- Maladie de Gilles de la Tourette
- Utilisation simultanée ou dans les deux semaines précédant le début du traitement par sibutramine d'un IMAO, antidépresseur, antipsychotique ou médicaments destinés à favoriser une perte de poids ou utilisation de tryptophane dans les troubles du sommeil
- Antécédents de pathologie coronarienne, insuffisance cardiaque congestive, tachycardie, pathologie artérielle oblitérante périphérique ou pathologie vasculaire cérébrale (accident vasculaire cérébral ou accident ischémique cérébral)
- Hypertension artérielle insuffisamment contrôlée
- Hyperthyroïdie
- Insuffisance rénale ou hépatique sévère
- Hyperplasie bénigne de la prostate avec rétention urinaire
- Phéochromocytome
- Glaucome à angle fermé
- Antécédents de toxicomanie, pharmacodépendance et alcoolisme
- Grossesse et allaitement
- Sujets de moins de 18 ans et de plus de 65 ans en absence de données suffisantes.

## **7.2. Mise en garde et précautions d'emploi** [46, 93]

Tout au long du traitement, une surveillance de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque doit être effectuée car la sibutramine peut entraîner des élévations de la pression artérielle. Ces paramètres doivent être mesurés :

- Pendant les trois premiers mois, tous les quinze jours
- Entre le quatrième et le sixième mois, tous les mois
- A intervalles réguliers par la suite (ne dépassant pas trois mois).

Il faudra arrêter le traitement si la pression artérielle est augmentée de 10 mm de Hg et la fréquence cardiaque de 10 battements par minute lors de deux examens consécutifs.

De plus, une vigilance particulière doit être apportée aux patients ayant des antécédents d'hypertension artérielle.

Les patients présentant un syndrome d'apnée du sommeil seront surveillés de manière particulière.

La sibutramine doit être utilisée avec prudence chez les patients épileptiques.

Les insuffisants hépatiques et rénaux légers devront subir une attention particulière pendant le suivi du traitement.

La surveillance doit aussi être accentuée en cas d'insuffisance cardiaque.

La sibutramine peut altérer la capacité des patients à conduire des véhicules, utiliser des machines comme tout médicament à effet central.

## **7.3. Grossesse et allaitement**

### ➤ Grossesse

Chez le rat femelle, la sibutramine ne modifie pas la fertilité. Aucun effet embryotoxique ou tératogène n'a été mis en évidence au cours des études de tératogénèse menées chez le rat et le lapin.

Chez la femme, il n'existe évidemment pas d'étude contrôlée ; la sibutramine est donc contre-indiquée en cas de grossesse.

De toute façon, les agents anti-obésité pendant la grossesse sont considérés comme inappropriés. Les femmes doivent donc utiliser une méthode contraceptive efficace pendant le traitement.

#### ➤ Allaitement

L'allaitement est contre-indiqué lors d'un traitement par la sibutramine en l'absence de données sur le passage dans le lait maternel de la molécule.

### 7.4. Surdosage

Il n'existe pas d'antidote de la sibutramine. Peu de données sont disponibles sur les effets liés au surdosage.

En cas de surdosage, les mesures générales doivent être utilisées tel que l'administration précoce de charbon activé (pour retarder l'absorption), un lavage gastrique. L'utilisation de  $\beta$ -bloquants peut être indiquée en cas d'élévation de la pression artérielle ou de tachycardie.

### 7.5. Administration

#### 7.5.1. Indications

La sibutramine est indiquée dans le traitement :

- De l'obésité chez les patients ayant un IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>
- Du surpoids chez les patients ayant un IMC  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> associé à des facteurs de risque tels que le diabète de type 2, l'hypertension artérielle ou une dyslipidémie.

Il est prescrit chez les patients **n'ayant pas répondu à un régime seul correctement suivi pendant trois mois.**

Le traitement doit être associé à un régime hypocalorique et à une augmentation de l'activité physique.

### 7.5.2. Posologie et mode d'administration

La posologie initiale est de 10 mg par jour de sibutramine le matin, à avaler avec suffisamment de liquide, pendant ou en dehors des repas.

Chez les patients ayant perdu moins de 2 kg après quatre semaines de traitement et tolérant la sibutramine à 10 mg, la dose est augmentée à 15 mg par jour.

Si la perte de poids n'est toujours pas satisfaisante, le traitement est arrêté car le patient est considéré comme non répondeur, le risque d'effets indésirables est augmenté.

Des doses supérieures à 15 mg par jour ne sont pas recommandées.

La sibutramine est contre-indiquée dans l'insuffisance rénale et hépatique sévère. En cas d'insuffisance rénale et hépatique modérée, des ajustements posologiques ne sont pas nécessaires.

Le traitement est réservé à l'adulte.

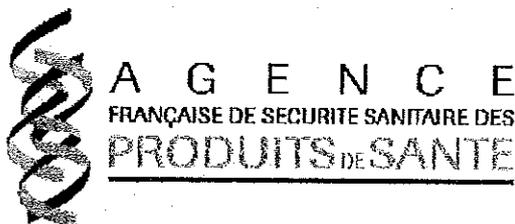
Concernant la durée de traitement, il ne doit pas dépasser un an. Au-delà de cette période, les données ne sont pas suffisantes.

La sibutramine n'est pas remboursée par la sécurité sociale.

## CHAPITRE 2 : SIBUTRAMINE : UNE MOLECULE SOUS SURVEILLANCE

### 1. COMMUNIQUES DE PRESSE DE L'AFSSAPS [92, 94]

Le document ci-dessous (Figure 47) correspond au communiqué envoyé par l'AFSSAPS lors de la suspension de l'autorisation de mise sur le marché de la sibutramine en Italie en mars 2002.



#### COMMUNIQUE DE PRESSE

12 mars 2002

#### **SIBUTRAL® (Sibutramine) Suspension de l'autorisation de mise sur le marché en Italie**

SIBUTRAL® (sibutramine) est un agent anti-obésité, inhibiteur de la recapture de la noradrénaline, de la sérotonine et de la dopamine.

Ce médicament a obtenu, en France, une autorisation de mise sur le marché le 13 juin 2001, dans le cadre d'une procédure européenne de reconnaissance mutuelle. Début mars 2002, l'Italie a signalé 7 cas d'effets indésirables graves dont 2 décès parmi les 50 observations de pharmacovigilance recueillies sur son territoire. Les autorités sanitaires italiennes ont décidé de suspendre la commercialisation de la **sibutramine** le 7 mars 2002.

L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) a mis en place depuis juillet 2001, un suivi national de pharmacovigilance. Au 15 février 2002, 99 cas d'effets indésirables ont été notifiés dont 10 graves. Aucun décès n'a été signalé. Les effets indésirables rapportés sont des effets connus (angor, tachycardie) et mentionnés dans l'autorisation de mise sur le marché.

L'Afssaps poursuit l'analyse de ces cas. Une procédure d'évaluation a été engagée au niveau européen, auprès du Comité des spécialités Pharmaceutiques, pour une réévaluation du rapport bénéfice/risque.

**Figure 47: Communiqué de presse concernant la suspension de l'autorisation de mise sur le marché de la sibutramine en Italie [92]**

En outre, à compter du 2 décembre 2002, l'AFSSAPS renforce les modalités de prescription et de délivrance du Sibutral®. En effet, la sibutramine sera dorénavant soumise à une prescription initiale annuelle restreinte, qui émanera d'un spécialiste en endocrinologie et maladies métaboliques, en cardiologie et en médecine interne. L'ordonnance de renouvellement pourra être effectuée par tous les médecins. Lors d'un renouvellement, le pharmacien ne pourra délivrer le Sibutral® qu'avec une ordonnance de renouvellement qui devra être accompagnée de l'ordonnance initiale datant de moins d'un an. [94]

N'ayant que peu de recul face à cette molécule et ses effets indésirables en dehors des études réalisées pour son obtention de mise sur le marché, nous nous sommes intéressés aux notifications répertoriées sur le Sibutral® dans quelques centres de pharmacovigilance depuis juillet 2001.

## **2. ETUDE DES CAS NOTIFIES SUR LA SIBUTRAMINE DANS QUELQUES CENTRES DE PHARMACOVIGILANCE DE FRANCE**

### **2.1. Fonctionnement de la pharmacovigilance** [9]

La pharmacovigilance a pour mission l'évaluation du risque potentiel d'un médicament et son suivi après sa commercialisation.

Ces observations reflètent la prescription du médicament en dehors du cadre rigoureux de l'essai clinique.

Cette évaluation se fait grâce au recueil des effets indésirables notifiés par les professionnels de santé de façon spontanée.

Le but de la pharmacovigilance est donc de repérer un effet indésirable, une population cible plus ou moins vulnérable, et d'améliorer la prise en charge thérapeutique des patients en affinant les connaissances sur le médicament à partir du terrain.

Lors des réunions du comité technique, chaque centre de pharmacovigilance fait état des cas nouveaux sur l'ensemble de sa région. La décision consensuelle des centres de pharmacovigilance et de l'autorité administrative est alors prise pour faire le point sur les données du système national. Un centre recueille ces données et les présente aux autres.

Si un problème de santé publique est mis à jour, une enquête est alors décidée : l'AFSSAPS demande alors à l'industriel de fournir au centre référent officiellement nommé responsable de cette enquête, les cas nationaux et internationaux en sa possession.

En ce qui concerne le Sibutral<sup>®</sup>, le suivi national de pharmacovigilance est mis en place depuis juillet 2001.

De ce fait, pour réaliser notre travail, l'accord des centres régionaux de pharmacovigilance et de l'AFSSAPS a été sollicité afin d'utiliser les données de l'application nationale de pharmacovigilance. En raison du suivi en cours, nous avons masqué l'origine des observations. Treize centres de pharmacovigilance ont fourni des cas anonymes, présentés dans les tableaux ci-après et classés par effets indésirables principaux indiqués dans les notifications.

## **2.2. Les notifications de certains centres de pharmacovigilance concernant la sibutramine**

Pour chaque cas, l'âge et le sexe du patient ont été indiqués, ainsi que le poids et la taille. On en a déduit l'indice de masse corporelle. Les antécédents et les traitements associés ont été relevés afin de déterminer les facteurs de risque. De plus, chaque notification précise la durée d'administration, le délai d'apparition des effets indésirables ainsi que le type d'effet indésirable déclaré et éventuellement un commentaire concernant le patient, les effets indésirables ou les examens complémentaires. Le centre de pharmacovigilance a enfin classé l'événement indésirable selon la gravité et l'évolution de l'événement.

## ***Liste des abréviations contenues dans les tableaux***

***(1) La GRAVITE d'un événement indésirable selon l'OMS est classée en 6 degrés :***

- 1 : Gravité inconnue
- 2 : Non grave
- 3 : Hospitalisation ou prolongation
- 4 : Séquelles ou invalidité
- 5 : Mise en jeu du pronostic vital
- 6 : Décès

Cette gravité ne préjuge pas de la sévérité d'une atteinte clinique en dehors d'un contexte d'hospitalisation.

***(2) L'EVOLUTION de l'événement indésirable est symbolisée par des lettres :***

- A : Favorable, guérison sans séquelles
- B : Guérison avec séquelles
- C : Effet ayant pu entraîner le décès
- D : Décès du à l'effet
- F : Sujet non encore rétabli
- N : Décès sans rapport avec l'effet
- U : Inconnu

***Abréviations des termes utilisés dans les tableaux ci-dessous :***

- ATCD : Antécédents
- F : Sexe féminin, M : Sexe masculin
- VO : Voie orale
- HTA : Hypertension artérielle
- PAS : Pression artérielle systolique
- FDR : Facteur de risque
- THS : Traitement hormonal substitutif
- AVC : Accident vasculaire cérébral

## EFFETS INDESIRABLES MAJEURS CARDIOVASCULAIRES

Cas	Sexe/ Age	Poids/ Taille/ IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Traitements associés / ATCD	Durée d'admini- stration	Délai d'apparition des effets indésirables	Effets Indésirables	Gravité (1)	Evolution/ Arrêt du traitement (2)	Commentaires
n° 1	F/ 63 ans	-	- Diabète type II - Traitement par <b>Isoméride</b> <sup>®</sup> (dexfenfluramine) VO pendant 1 an il y a 10 ans - Troubles dépressifs - Hypertension essentielle, dyspnée - Fibrillation et flutter auriculaire - Apnée du sommeil, sténose artérielle rénale	3 mois	5 mois	- Hypertension pulmonaire ; - Insuffisance mitrale ; - Dyspnée	3	F/ OUI	Un bilan complet ne permet pas de retrouver une origine thromboembolique à cette hypertension ni une origine hypoxique
n° 2	F/ 37 ans	120 kg	- HTA limite - Intolérance au glucose - Traitement chronique par : <b>Vastarel</b> <sup>®</sup> (trimétazidine) 3/j <b>Nasonex</b> <sup>®</sup> (mométasone fluoroate) 3 pulv/j <b>Célestamine</b> <sup>®</sup> (bétaméthasone) 1/j <b>Bioestim</b> <sup>®</sup> (glycoprotéine Klebsiella pneumoniae) 2/j <b>Euphytose</b> <sup>®</sup> (aubépine, passiflore, valériane) 3 fois 2/j <b>Lectil</b> <sup>®</sup> (bétahistine) 3/j <b>Sélénium</b> <sup>®</sup> 2/j	6 semaines	6 semaines	- Fibrillation auriculaire paroxystique	3	A/ OUI	Cœur sain ; Facteurs déclenchants possibles : repas alcoolisé, kaliémie limite ou traitement par sibutramine

Cas	Sexe/ Age	Poids/ Taille/ IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Traitements associés / ATCD	Durée d'administration	Délai d'apparition des effets indésirables	Effets Indésirables	Gravité (1)	Evolution/ Arrêt du traitement (2)	Commentaires
n° 3	F/ 31 ans	IMC 22 kg/m <sup>2</sup>	-	10 jours	10 jours	-HTA	2	A/ OUI	HTA à 19 mmHg après 10 j de traitement et normalisation à l'arrêt
n° 4	F/ 52 ans	75 kg/ 155 cm/ 31,2kg/m <sup>2</sup>	- HTA mal équilibrée sous <b>Aldactazine</b> <sup>®</sup> (spironolacto ne-altizide) <b>Médiator</b> <sup>®</sup> (benfluorex)	16 jours	6 jours	-HTA -Céphalée	2	A/ OUI	A l'arrêt du sibutral <sup>®</sup> disparition des symptômes et retour de PAS à 15/16 mmHg
n° 5	M/55 ans	100kg/ 182 cm/ 30,2kg/m <sup>2</sup>	<b>Valium</b> <sup>®</sup> (diazépam) 10mg <b>Eupantol</b> <sup>®</sup> (pantoprazole) 20mg	12 semaines	10 semaines	-Cardio- myopathie ; -Fibrillation auriculaire ; -Dyspnée	3	F/ OUI	Amélioration partielle de la dyspnée ; Fatigabilité persistante
n° 6	F/42 ans	84 kg	<b>Prozac</b> <sup>®</sup> (fluoxétine) 1/j	4 semaines	15 jours	-Palpitation -Insomnie	2	A/ OUI	Disparition des symptômes à l'arrêt du traitement
n° 7	F/ 40 ans	-	-	3 semaines	3 semaines	-Douleur musculaire -HTA	2	F/ OUI	TA à 23/11 mmHg

Cas	Sexe/ Age	Poids/ Taille/ IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Traitements associés / ATCD	Durée d'administ ration	Délai d'apparition des effets indésirables	Effets Indésirables	Gravité (1)	Evolution/ Arrêt du traitement (2)	Commentaires
n° 8	F/ 42 ans	75 kg/ 165 cm/ 27,5kg/m <sup>2</sup>	-	3 semaines	3 semaines	-Tachycardie paroxystique	2	A/ OUI	-
n° 9	F/35ans	88kg/ 148 cm/ 40,2kg/m <sup>2</sup>	Stress Hyperactivité épisodique	8 jours	8 jours	Hypotension	2	A/ OUI	Asthénie Hypotension artérielle(100 /55mmHg)
n° 10	F/63 ans	72 kg/ 155 cm/ 30kg/m <sup>2</sup>	-Arthrose et affections apparentées -Traitement : Chondrosulf®(chondroiti ne sulfate) Spasmine®(aubépine, valériane)	12 mois	12 mois	-Arrêt cardiaque -détresse respiratoire	5	C/ NON	Pas ATCD cardiovasculaires ; Pas de FDR sauf obésité ; Bilan biologique normal
n° 11	F/60 ans	82 kg/ 152 cm/ 35,5kg/m <sup>2</sup>	-HTA -Hypercholestérolémie -Tabac -Obésité -Traitement : Lipur®(gemfibrozil) 1/j Estraderm® 50(estradiol) 2 patchs semaine Nidrel®(nitrendipine) 20 2/j Utrogestan®(progestéro ne) 2/j	6 jours	10 jours	-Angine de poitrine -Douleur angineuse -Urticaire	2	A/ OUI	-

Cas	Sexe/ Age	Poids/ Taille/ IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Traitements associés / ATCD	Durée d'admini- stration	Délai d'apparition des effets indésirables	Effets Indésirables	Gravité (1)	Evolution/ Arrêt du traitement (2)	Commentaires
n° 12	F/ 34ans	58 kg	Lutenyl® (nomégestrel) VO	-	-	-Tachycardie -Hypokaliémie -Dyspnée -Malaise	3	A/ OUI	Obésité pas évidente ; Mésusage probable de la sibutramine
n° 13	F/ 63ans	-	Elisor® (pravastatine) 10 mg VO	2 jours	1 jour	-HTA -Tachycardie -Agitation	2	F/ OUI	-
n° 14	F/ 54 ans	Normal	-THS : Estréva® (estradiol) Utrogestan® (progestérone) -Rhume : Actifed® (phénylpropano- lamine+diphényldramine +paracétamol) 3/j -Tabac 5/j -Parésie faciale, troubles moteurs	-	-	-AVC -Hémiplégie	4	F/ OUI	-
n° 15	F/ 17 ans	105 kg	-	8 semaines	8 semaines	-Hypertension intracranienne	3	A/ OUI	Hospitalisation en neurologie -Edème papillaire bilatéral sévère ; -Céphalées depuis 15 j ; -Troubles visuels depuis 1mois

**EFFETS INDESIRABLES MAJEURS SUR LE SYSTEME NERVEUX CENTRAL**

Cas	Sexe/ Age	Poids/ Taille/ IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Traitements associés / ATCD	Durée d'administration	Délai d'apparition des effets indésirables	Effets Indésirables	Gravité (1)	Evolution/ Arrêt du traitement (2)	Commentaires
n° 16	F/ 49 ans	-	-	4 semaines	4 semaines	-Céphalées -Hypoesthésie -HTA	2	A/ OUI	-Céphalées résistant au Diantalvic® (Dextropropoxyph ène-paracétamol) -Malaise hospitalisation aux urgences
n° 17	F/22 ans	90 kg/ 170 cm/ 31,1kg/m <sup>2</sup>	-	2 jours	1 jour	-Céphalées avec crampes musculaires et courbatures -Palpitations -Nausées	2	A/ OUI	-
n° 18	F/43 ans	78 kg	-	11 jours	1 jour	- Céphalées	2	A/ OUI	-Traitement Sibutral® 10mg perte de 2 kg -Traitement Sibutral® 15mg fortes céphalées réversibles à l'arrêt du traitement

Cas	Sexe/ Age	Poids/ Taille/ IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Traitements associés / ATCD	Durée d'administration	Délai d'apparition des effets indésirables	Effets Indésirables	Gravité (1)	Evolution/ arrêt du traitement (2)	Commentaires
n° 19	M/ 38ans	140 kg/ 185 cm/ 40,9kg/m <sup>2</sup>	-	4 semaines	4 semaines	-Irritabilité -Réaction paranoïde -Modification du comportement	2	U/ NON	-Accès de colère dépression excessive -Icée de persécution -Notion d'un épisode semblable lors d'une prise d'extraits thyroïdiens pour perte de poids
n° 20	F/ 42ans	10 kg à perdre	Temesta <sup>®</sup> (lorazépam) 4 mg/j	2 jours	1 jour	- Insomnie	2	A/ NON	-Insomnie spontanément régressive malgré la poursuite du traitement

Cas	Sexe/ Age	Poids/ Taille/ IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Traitements associés / ATCD	Durée d'administration	Délai d'apparition des effets indésirables	Effets Indésirables	Gravité (1)	Evolution/ Arrêt du traitement (2)	Commentaires
n° 21	F/ 39 ans	77 kg	ATCD psychique suspecté	4 semaines	4 semaines	-Syndromes anxieux majeurs -Hypokaliémie	3	A/ OUI	-Perte de 15 kg sous Sibutramine® 10mg -Augmentation à 15 mg/j malgré la perte de poids -Majoration de l'anxiété hospitalisation en psychiatrie -Kaliémie 3,3mmol/L
n° 22	F/50 ans	75 kg/ 172 cm/ 25,3kg/m <sup>2</sup>	-	-	11 jours	-Insomnie -Nervosité	2	F/ NON	-Insomnie avec réveil nocturne -Nervosité dans la journée -traitement poursuivi

Cas	Sexe/ Age	Poids/ Taille/ IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Traitements associés / ATCD	Durée d'adminis- tration	Délai d'apparition des effets indésirables	Effets Indésirables	Gravité (1)	Evolution/ Arrêt du traitement (2)	Commentaires
n° 23	F/ F/40 ans	114 kg 176 cm/ 26,1kg/m <sup>2</sup>	HTA	17 jours	2 semaines	-Paresthésie -Insomnie	2	A/ OUI	-Paresthésie membres supérieurs -Amélioration après l'arrêt
n° 24	F/40 ans	81 kg/ 176 cm/ 26,1kg/m <sup>2</sup>	Hypotension	4 semaines	4 semaines	-Vertiges -Sensations ébrieuses	2	A/ OUI	Persistance des symptômes pendant 4 j après arrêt du traitement puis disparition
n° 25	F/41 ans	-	Lexomil® (bromazépam) Prozac® (fluoxétine) Levothyrox® (lévothyro- xine sodique) 150 Daflon® (flavonoïdes) Médiator® (benfluorex)	-	3 mois	-Malaise sans perte de connaissance -Vertiges -Hypokaliémie -Hyponatrémie	3	A/ OUI	-Malaise précédé de flou visuel + paresthésie -Insuffisance aortique -Interaction avec Prozac® ?
n° 26	F/59 ans	-	-Anorexie mentale	4-5 mois	A l'arrêt du traitement	-Syndrome de sevrage (malaise asthénie hypotension)	2	A/ OUI	-

## EFFETS INDESIRABLES MAJEURS CUTANES

Cas	Sexe/ Age	Poids/ Taille/ IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Traitements associés / ATCD	Durée d'administ ration	Délai d'apparition des effets indésirables	Effets Indésirables	Gravité (1)	Evolution/ Arrêt du traitement (2)	Commentaires
n° 27	F/28 ans	72 kg	Contraception oestroprogestative: Méliane® (gestodène, éthinyloestradiol)	5 jours	5 jours	-Eruption maculopapuleuse -Sécheresse buccale	2	F/ OUI	Disparition de la sécheresse buccale depuis l'arrêt, mais persistance des lésions cutanées sans régression
n° 28	F/21 ans	-	Médiator® (benfluorex)	1 mois	-	-Prurit -Eruption érythémateuse -Troubles respiratoires	2	U/ ?	-Sibutral® 1j/2 pendant 1 mois
n° 29	F/29 ans	-	-	-	13 jours	Œdème de la face	2	U/ NON	Œdème de la face précédé de prurit ; poursuite du traitement

## EFFETS INDESIRABLES DIVERS

Cas	Sexe/ Age	Poids/ Taille/ IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Traitements associés / ATCD	Durée d'administration	Délai d'apparition des effets indésirables	Effets Indésirables	Gravité (1)	Evolution/ arrêt du traitement (2)	Commentaires
n° 34	F/69 ans	55kg/ 160 cm/ 21,5kg/ m <sup>2</sup>	-	3 jours	1 jour	-Troubles visuels	2	A/ OUI	-Nuit du 2 <sup>ème</sup> jour de traitement, voile devant les yeux, rideau opaque -Lendemain impossibilité de lire sauf avec des loupes ou des lunettes -Bilan ophtalmologique : normal -Vision revenue à la normale en 3 jours
n° 35	F/62 ans	82kg/ 163 cm/ 30,9kg/ m <sup>2</sup>	Lanzor <sup>®</sup> (lans oprazole) 15mg 1/j	3 mois	15 jours	-Dysgueusie -Sensation de gorge serrée	1	A/ OUI	-Mauvais goût buccal et sensation d'œdème dans la gorge (déglutition fréquente et gêne à la respiration) -Sibutral <sup>®</sup> 10mg puis Sibutral <sup>®</sup> 15mg -Réapparition des symptômes à la reprise du traitement

Cas	Sexe/ Age	Poids/ Taille/ IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Traitements associés / ATCD	Durée d'administration	Délai d'apparition des effets indésirables	Effets Indésirables	Gravité (1)	Evolution/ arrêt du traitement (2)	Commentaires
n° 36	F/68 ans	-	-	8 jours	8 jours	-Mydriase	2	A/ OUI	-Trouble de la vue mydriase aréactive -Disparition de la mydriase 24h après arrêt du traitement -Le médecin a été confronté à un autre cas de mydriase et 2 cas d'insomnies chez d'autres patients traités par le Sibutral®
n° 37	M/48 ans	-	Lanzor® (lansoprazole)	3 semaines	3 semaines	-Cytolyse modérée -Douleur abdominale basse	2	A/ OUI	-Disparition de la sensibilité hépatique à l'arrêt

Cas	Sexe/ Age	Poids/ Taille/ IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Traitements associés/ antécédents	Durée d'administration	Délai d'apparition des effets indésirables	Effets Indésirables	Gravité (1)	Evolution/ Arrêt du traitement (2)	Commentaires
n° 38	M/67 ans	112kg	Goutte	3 semaines	3 semaines	-Dysurie -Pollakiurie	2	U/ OUI (discordance entre l'évolution U (inconnue) et le commentaire « régression à l'arrêt du traitement)	-Régression à l'arrêt du traitement -Découverte d'un adénome prostatique à cette occasion

### SIBUTRAMINE ET GROSSESSE

Cas	Sexe/ Age	Poids/ Taille/ IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Traitements associés/ antécédents	Durée d'administration	Délai d'apparition des effets indésirables	Effets Indésirables	Gravité (1)	Evolution/ Arrêt du traitement (2)	Commentaires
n° 39	F/29 ans	90kg/ 170cm/ 31,1kg/ m <sup>2</sup>	Grossesse ; diabète gestationnel traité par insuline	11 semaines	7 mois	-Hydrocéphalie -Malformation des membres du foetus	6	D/ OUI	26 <sup>ème</sup> semaine ; hydrocéphalie majeure à l'échographie ; interruption médicale de grossesse

### 2.3.Détermination d'une imputabilité [9]

L'analyse des notifications de pharmacovigilance fait intervenir une méthode d'imputabilité [9]. Elle étudie au cas par cas le lien de causalité entre la prise du médicament et la survenue d'un événement indésirable.

Les méthodes d'imputabilité servent à harmoniser et standardiser la démarche d'évaluation, à la rendre reproductible d'un évaluateur à l'autre. Elles tentent, avec un score calculé, de chiffrer la probabilité de relation entre la molécule et l'effet indésirable.

En ce qui concerne la méthode française d'imputabilité, on distingue deux types d'imputabilité ; l'imputabilité intrinsèque et l'imputabilité extrinsèque.

#### 2.3.1. L'imputabilité intrinsèque

L'imputabilité intrinsèque du médicament (ou de l'acte) en cause est définie par les critères chronologiques (C) et les critères sémiologiques (S) qui évaluent la probabilité de relation de cause à effet.

##### *2.3.1.1. Les critères chronologiques*

Ils comprennent :

- Le délai entre le début du traitement ou de l'acte médical et la survenue de l'effet indésirable
- L'évolution de l'effet indésirable en fonction de l'arrêt éventuel du produit suspect et d'un traitement curatif
- L'effet produit par une réadministration éventuelle

Les résultats de la combinaison de ces trois critères chronologiques constituent une imputation chronologique intermédiaire (C) avec quatre résultats possibles :

- C3 : chronologie vraisemblable
- C2 : plausible
- C1 : douteuse
- C0 : incompatible.

### 2.3.1.2. Les critères sémiologiques

Ils concernent :

- La sémiologie proprement dite de l'effet indésirable, pour laquelle il faut entendre l'action pharmacologique du médicament, expliquant le mécanisme des effets indésirables
- Les facteurs favorisants éventuels et validés
- La possibilité d'une autre explication non médicamenteuse
- Les éventuels examens complémentaires spécifiques et fiables de la responsabilité du médicament dans la survenue de l'effet indésirable.

Les résultats de la combinaison de ces quatre critères sémiologiques constituent également une imputation intermédiaire dite sémiologique (S) avec seulement trois résultats possibles :

- S3 : sémiologie vraisemblable
- S2 : plausible
- S1 : douteuse

Les résultats de ces deux tables de décision servent d'entrée à une troisième table finale qui donne l'imputabilité intrinsèque avec cinq scores possibles de I0 à I4.

Elle est en effet le fruit du croisement des scores chronologiques et sémiologiques, comme l'illustre le Tableau XXI :

**Tableau XXI: Table de décision de l'imputabilité intrinsèque d'après Royer et Lagier [9]**

	<b>Sémiologie S1</b>	<b>S2</b>	<b>S3</b>
<b>Chronologie C0</b>	I0	I0	I0
<b>C1</b>	I1	I1	I2
<b>C2</b>	I1	I2	I3
<b>C3</b>	I3	I3	I4

- I4 : imputabilité intrinsèque très vraisemblable
- I3 : vraisemblable
- I2 : plausible
- I1 : douteuse
- I0 : paraissant exclue

### 2.3.2. L'imputabilité extrinsèque

L'imputabilité extrinsèque est représentée par une cotation de la bibliographie concernant la relation de causalité existant entre le médicament et l'événement indésirable.

La bibliographie est cotée selon qu'il existe plus ou moins souvent la description de l'événement indésirable dans les différents ouvrages, c'est donc une notion de « notoriété » de l'effet indésirable.

Cette cotation en quatre degrés est donc utile pour qualifier le degré de nouveauté de l'effet inattendu ou toxique médicamenteux au moment de sa constatation. Par exemple, un score B3 correspond à un effet notoire bien décrit dans les livres usuels de référence comme le Vidal ou le Martindale et un score B0 caractérise un événement jamais rapporté après une recherche exhaustive incluant les bases de données bibliographiques anglo-saxonnes, françaises...

### 2.4. Interprétation des résultats

Dans le cadre de ce travail, nous avons été autorisés à utiliser 39 notifications rapportées aux centres de pharmacovigilance. Ces cas, détaillés dans les tableaux précédents, permettent de déduire, en fonction des renseignements fournis, les imputabilités intrinsèques et extrinsèques.

Ces différentes notifications, classées selon l'importance des principaux effets indésirables entraînés par la molécule, sont réparties ainsi :

- Effets sur le système cardiovasculaire : 15 cas sur 39
- Effets sur le système nerveux central : 11 cas
- Effets cutanés : 3 cas
- Effets hématologiques : 4 cas
- Troubles divers : 5 cas

Deux notifications feront l'objet d'une attention particulière, en raison de l'état physiologique du patient (femme enceinte) pour l'une et d'une évolution vers un décès pour l'autre.

### 2.4.1. Commentaires généraux sur la population concernée

Tout d'abord, il est important de préciser que les patients concernés sont en majorité des femmes : en effet, seulement 4 notifications sur 39 concernent les hommes. L'âge moyen des patients de notre cohorte est de 45,4 ans  $\pm$  14 ans. L'indice de masse corporelle est variable selon les classes d'effets indésirables, variant de 21 à 41 kg/m<sup>2</sup>. Cependant, pour de nombreux cas, les données rapportées par les fiches de pharmacovigilance sont insuffisantes pour le déterminer (taille ou poids non renseignés).

La durée d'administration moyenne de Sibutral<sup>®</sup> est de 53,8 jours. Néanmoins, on constate une grande hétérogénéité de durée, variant entre 2 jours et 1 an de traitement. Le délai d'apparition des divers symptômes varie de la même façon que la durée d'administration, entre 1 jour et 1 an. En moyenne, les symptômes observés apparaissent à partir du 45<sup>ème</sup> jour de traitement mais l'hétérogénéité des résultats ne permet pas de conclusions précises.

La majeure partie des notifications s'est révélée « non grave ». Seules trois notifications répondent à la définition de gravité avec le cas d'une femme enceinte pour laquelle une interruption médicale de grossesse s'est révélée nécessaire, une mise en jeu du pronostic vital suivie d'un décès et enfin l'apparition de séquelles irréversibles dans un dernier cas, à type d'hémiplégie.

Parmi notre cohorte, 25 cas ont évolué favorablement. L'arrêt du médicament a été nécessaire dans 23 cas sur 25 et 5 patients ont dû bénéficier d'un traitement correcteur. Cependant, nous disposons d'un certain nombre de données insuffisantes et 8 notifications sont classées « en cours » (F) au moment de notre évaluation.

**En observant ces différents cas, on remarque que l'AMM n'est pas toujours respecté.** En effet, la sibutramine étant indiquée pour les patients ayant un IMC  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup> ou en surpoids avec un IMC  $\geq$  27 kg/m<sup>2</sup> associé à d'autres facteurs de risque liés à l'obésité, 7 notifications ne correspondent pas à ces critères (cas n° 3, 8, 12, 14, 22, 24 et 31). De plus, la sibutramine est formellement contre-indiquée chez les personnes de plus de 65 ans. Or, 3 cas concernent des patients de plus de 65 ans (cas n°34, 36, 38). La sibutramine ne doit pas être prescrite chez la femme enceinte et chez les patients atteints d'antécédents cardiaques, d'hypertension artérielle insuffisamment contrôlée, de troubles psychiatriques. Toutefois, un certain nombre de patients, parmi notre cohorte, présente ces antécédents (9 notifications) et le cas n°39 concerne une femme enceinte.

Une étude plus détaillée par classe d'effets indésirables majeurs paraît maintenant intéressante afin d'analyser les différentes notifications de pharmacovigilance.

#### 2.4.2. Effets indésirables majeurs cardiovasculaires

Parmi les 15 notifications entraînant majoritairement des effets indésirables cardiovasculaires, 14 cas concernent des femmes. L'âge moyen des patients présentant ces signes est de 45,9 ans  $\pm$  14 ans. Le délai d'apparition de ces symptômes est variable puisqu'il oscille entre 1 jour et 12 mois soit un délai moyen de 59,6 jours.

La plupart de ces patients présentent des antécédents, permettant ainsi de déterminer les facteurs de risque cardiovasculaires associés. Parmi les pathologies observées, on distingue :

- Des troubles du métabolisme glucidique (intolérance au glucose, diabète) dans 2 cas sur 15
- De l'hypertension artérielle dans 4 cas sur 15 dont 2 cas sont sous traitement médicamenteux
- Des troubles du rythme dans 1 cas sur 15
- Des traitements hormonaux (contraception, ménopause) dans 3 cas sur 15 (risque accru d'accidents thromboemboliques lié à la prise de traitement hormonal) [25]
- Des troubles lipidiques dans 1 cas sur 15

Le tabagisme, facteur de risque cardiovasculaire important, est relevé chez 2 patientes.

Les troubles à type de dépression et d'anxiété constatés chez 5 patientes ne constituent pas un facteur de risque cardiovasculaire.

Les 15 évènements cardiovasculaires observés sont, par ordre de fréquence décroissant : 5 cas d'hypertension artérielle, survenue ou aggravée par le traitement ; 4 cas de tachycardie ; 2 cas de fibrillation auriculaire ; 1 cas de crise d'angor ; 1 cas de cardiomyopathie ; 1 cas d'accident vasculaire cérébral et 1 cas d'hypotension.

6 patients ont fait l'objet d'une hospitalisation ; pour l'un d'entre eux, des séquelles à type d'hémiplégie (suite d'un accident vasculaire cérébral) ont été notifiées. Enfin, le pronostic vital du patient a été mis en jeu dans 1 cas puisqu'un arrêt cardiaque suivi d'un décès a été constaté chez une femme de 63 ans ( ce cas sera détaillé page 162).

Dans ces 15 observations, l'imputabilité de la sibutramine apparaît I1 « douteuse ». Toutefois, il faut relativiser ce score faible essentiellement lié à la méthode qui prend en compte la mise en route du traitement correcteur, ou l'absence d'examen complémentaires permettant d'exclure d'autres causes.

Pour 5 notifications, il a été possible d'obtenir un score C2S1 avec une régression de l'événement coïncidant avec l'arrêt du traitement.

Un score C1S2 a été attribué pour 3 des notifications, ce qui signifie que l'événement a régressé sous traitement ou que des explorations ont permis d'éliminer une autre cause. Aucun des médicaments associés n'a obtenu un score d'imputabilité supérieur à celui de la sibutramine. En revanche, un score C2S1, identique à la sibutramine, a été attribué à la fluoxétine, dans la survenue de palpitations associées à une insomnie.

Selon le RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) de la sibutramine, les effets indésirables sur le système cardiovasculaire observés, répertoriés dans le tableau XX (et décrits Partie 3, Chapitre 1, paragraphe 5), sont relativement fréquents (entre 1 et 10 %) [25]. C'est pour cette raison que l'imputabilité extrinsèque B3, correspondant à un effet notoire déjà décrit, a été retenue six fois et l'imputabilité B2 (effet non notoire, publié seulement une ou deux fois ou avec une sémiologie relativement différente) trois fois. Dans 3 notifications, un médicament associé a obtenu un score bibliographique supérieur ou égal à celui de la sibutramine :

- La fluoxétine : score B3 (identique à celui obtenu pour la sibutramine) dans la survenue de palpitations et d'insomnie
- La nitrendipine (Nidrel<sup>®</sup>) et l'estradiol (Estraderm<sup>®</sup>) : score B3 (supérieur au score B2 obtenu pour la sibutramine) dans la survenue d'angine de poitrine et de douleur angineuse. Le Nidrel<sup>®</sup> peut entraîner chez les coronariens des douleurs thoraciques, 15 à 30 minutes après la prise médicamenteuse. Ces symptômes, très rares, imposent l'arrêt du traitement [25].
- L'estradiol (Estréva<sup>®</sup>) : score B3 et l'Actifed<sup>®</sup> (phénylpropanolamine+diphényldramine+paracétamol) : score B2 (supérieur au score B1 obtenu pour la sibutramine) dans la survenue d'une hémiplegie. Les spécialités à base de phénylpropanolamine, commercialisées dans l'indication décongestionnant nasal, sont sur prescription médicale depuis le 31/07/01 (liste I, non renouvelable) car ils pourraient être à l'origine d'une augmentation du risque d'hémorragie cérébrale [25].

### 2.4.3. Effets indésirables majeurs sur le système nerveux central

11 notifications, dont 10 touchent des individus de sexe féminin, sont concernées par des effets atteignant majoritairement le système nerveux central. L'âge moyen est de 42,3 ans  $\pm$  9 ans. Le délai d'apparition de ces symptômes est hétérogène puisqu'il oscille entre 1 jour et 3 mois soit un délai d'apparition moyen de 23 jours.

Il est important de prendre en compte les antécédents et les traitements associés de ces patients, afin de déterminer les patients à risque :

- Des symptômes de dépression, des troubles du comportement (anorexie mentale) et d'anxiété ont été observés chez 4 patients. Un reçoit un antidépresseur et un anxiolytique.
- 1 patient souffre d'hypertension artérielle et un autre d'hypotension artérielle mais les notifications ne relèvent pas de traitement correcteur.
- Une patiente est traitée par du Lévothyrox<sup>®</sup>(lévothyroxine), du Daflon<sup>®</sup>(flavonoïdes) et du Médiator<sup>®</sup>(benfluorex).

Les troubles les plus fréquemment rapportés sont des insomnies (3 fois) ; des troubles du comportement (3 fois) avec irritabilité, réactions paranoïdes, syndrome anxieux majeur, nervosité ; des céphalées (3 fois) ; des malaises et des vertiges (3 fois) et des paresthésies (2 fois). Un syndrome de sevrage a aussi été observé à l'arrêt du traitement par Sibutral<sup>®</sup>, entraînant des troubles tels que malaise, asthénie et hypotension. Les données ne précisent pas le délai entre l'arrêt du traitement et l'apparition de ces signes de sevrage.

Parmi ces 11 notifications, 9 ont été classées comme étant « non graves ». L'état du patient a nécessité une hospitalisation pour 2 d'entre elles, ce qui ne correspond pas forcément à une atteinte clinique sévère. L'évolution s'est révélée favorable pour 9 de ces observations après arrêt du traitement (8 cas). Dans 1 cas, la régression a été spontanée malgré la poursuite du traitement. Un sujet n'est pas encore rétabli le jour de la notification et pour un autre, l'évolution est restée inconnue pour le centre de pharmacovigilance, toutefois, le traitement est poursuivi dans ces 2 cas.

En ce qui concerne l'imputabilité, un score d'imputabilité I3 « vraisemblable » a été attribué à 2 notifications (score C3S2) et I2 « plausible » à 3 notifications (score C2S2), ce qui laisse supposer une relation causale non négligeable entre la sibutramine et la survenue de ces événements. Pour 2 notifications, il a été possible d'obtenir un score C2S1 avec une régression de l'événement indésirable coïncidant avec l'arrêt du traitement. Aucun médicament associé n'a obtenu un score d'imputabilité intrinsèque supérieur à celui de la sibutramine.

L'imputabilité extrinsèque B3 a été retenue dans 9 cas sur 11. En effet, selon le RCP, les effets indésirables observés sur le système nerveux central se révèlent très fréquents (supérieurs à 10 %) pour l'insomnie et fréquents (entre 1 et 10 %) pour les paresthésies, les céphalées et l'anxiété [25].

Dans une notification, la fluoxétine (Prozac<sup>®</sup>) a obtenu un score bibliographique B3, supérieur à la sibutramine (B1) dans la survenue de vertige, de flou visuel et de paresthésies : il pourrait s'agir d'une possible interaction entre le Prozac<sup>®</sup> et le Sibutral<sup>®</sup>, puisque l'administration concomitante de ces 2 molécules augmente les taux intracérébraux de sérotonine [25].

Un cas de syndrome de sevrage à l'arrêt d'un traitement de 4 à 5 mois par Sibutral<sup>®</sup> avec malaise, asthénie, oppression thoracique et hypotension a été mis en évidence. Les examens complémentaires n'apportent aucun élément de diagnostic et cette patiente ne prend pas de traitement associé et ne présente pas de facteurs de risque particuliers. Le RCP relève de rares cas de symptômes de sevrage, tels que céphalées et augmentation de l'appétit. En revanche, aucun syndrome de sevrage ou d'abstinence, ni aucun trouble de l'humeur n'a été mis en évidence à l'arrêt du traitement [25]. Par conséquent, cette notification, de score I2 « plausible » est en désaccord avec le RCP.

#### 2.4.4. Effets indésirables cutanés

Dans notre cohorte, la sibutramine a été suspectée d'avoir entraîné des troubles cutanés dans 3 cas sur 39, touchant des femmes de 26 ans en moyenne ( $\pm$  4 ans). Le délai d'apparition des symptômes est de 9 jours environ après le début du traitement.

Parmi ces 3 cas, 2 femmes ont un traitement associé : une association oestoprogestative (Méliane<sup>®</sup>) pour l'une et un traitement par Médiator<sup>®</sup> (benfluorex) qui a été poursuivi malgré les troubles cutanés pour l'autre.

Les troubles observés sont variés puisque l'on rapporte une éruption maculo-papuleuse, une éruption érythémateuse, un prurit, un œdème de la face. Ces événements se sont révélés « non graves ». Le traitement a été interrompu chez une patiente seulement. Au moment de la notification, l'évolution est inconnue dans 2 cas et le sujet n'est pas encore rétabli pour l'autre.

L'imputabilité de la sibutramine apparaît « douteuse » (I1), toutefois, il a été possible d'obtenir un score C1S2 pour une notification de type éruption maculo-papuleuse associée à une sécheresse buccale. Dans ce cas, un traitement oestroprogestatif (Méliane<sup>®</sup>) est associé à la sibutramine : d'ailleurs, ce traitement a obtenu une imputabilité I2 « plausible » (avec un score C1S3) supérieure à celle de la sibutramine dans la survenue de l'éruption maculo-papuleuse. L'imputabilité extrinsèque de ce traitement oestroprogestatif dans la survenue de ces signes paraît pourtant tout à fait nouveau et n'a jamais été publié par le RCP (score B0).

Un score d'imputabilité B3 a été retenu dans les 2 autres cas (prurit, éruption érythémateuse, œdème de la face), indiquant que ces effets ont déjà été décrits dans le RCP.

#### 2.4.5. Effets indésirables hématologiques

Sur les 39 notifications, 4, concernant des femmes de 48 ans d'âge moyen ( $\pm 11$  ans), révèlent des modifications du bilan sanguin. Le délai d'apparition est hétérogène puisqu'il varie entre 5 semaines et 4 mois de traitement, soit un délai moyen de 75 jours.

Parmi ces patientes, 2 ont une pathologie associée :

- Troubles glucidiques, traités par metformine
- Migraines traitées par Zomig<sup>®</sup> ou Naramig<sup>®</sup> et épisode infectieux probable au moment de la notification (Solupred<sup>®</sup> et Augmentin<sup>®</sup> coprescrits).

Les troubles observés sont relativement variés : purpura thrombocytopénique, anémie hémolytique, vibices (hémorragies cutanées se présentant sous forme de sillons ou de stries), leucopénie et acrocyanose.

Ces notifications se sont révélées « non graves » sauf pour le cas n°30 ( purpura thrombocytopénique et anémie hémolytique) dont l'état a nécessité une hospitalisation avec un traitement approprié (échange plasmatique).

L'évolution a été favorable chez 3 de ces patientes. Le sujet, présentant une acrocyanose n'est pas encore rétabli au moment de notre évaluation. La régression de l'événement a nécessité un arrêt du traitement dans 3 cas. Les vibices mis en évidence dans le cas 31 ont régressé à l'arrêt du traitement et ne sont pas réapparues après réadministration de la sibutramine.

Pour une notification, l'imputabilité I2 a été attribuée avec un score C2S2, correspondant à une chronologie et une sémiologie vraisemblable en ce qui concerne le lien de causalité entre les symptômes (purpura thrombocytopénique) et le Sibutral®. Pour les autres cas, l'imputabilité de la sibutramine apparaît I1 « douteuse » avec une notification C2S1 correspondant à la régression de l'événement avec l'arrêt du traitement. Les autres médicaments associés n'ont pas obtenu de score d'imputabilité supérieur à celui de la sibutramine.

En ce qui concerne l'imputabilité extrinsèque, un score d'imputabilité B2 a été attribué au zolmitriptan (et naratriptan) et à la sibutramine dans la survenue d'une acrocyanose.

Dans le RCP de la sibutramine, des effets cutanés « rares » de purpura et de thrombopénie sont signalés. [25]

#### 2.4.6. Effets indésirables divers

Pour le système neurosensoriel (cas n° 34-35-36), 3 observations sont recensées, touchant des femmes, de 66 ans en moyenne ( $\pm 3,8$  ans). Des troubles visuels sont apparus le 2<sup>ème</sup> jour de traitement avec régression des symptômes en trois jours, après arrêt du traitement. Une mydriase aréactive a aussi été constatée chez une patiente, une semaine après le début du traitement et régressive 24 heures environ après l'arrêt du traitement. Des troubles du goût (dysgueusie et sensation de gorge serrée) ont été observés dans les 15 premiers jours de traitement, régressifs à l'arrêt du traitement et avec réapparition en cas de réadministration.

Les symptômes se sont révélés « non graves » et l'évolution a été favorable dans tous les cas après arrêt de la sibutramine.

L'imputabilité I3 « vraisemblable » a été retenue pour la patiente présentant des troubles du goût avec un score C3S1 correspondant à une régression des symptômes à l'arrêt et une réapparition de ces événements en cas de réadministration de la molécule.

Pour les troubles visuels, l'imputabilité de la sibutramine paraît douteuse (I1) avec l'obtention d'un score C2S1 pour ces 2 notifications, pour lesquelles les événements régressent à l'arrêt du traitement, soit de façon spontanée (mydriase) ou après un traitement symptomatique (gouttes apaisantes pour les troubles visuels).

Le RCP relate des troubles du goût fréquents (1 à 10 %) lors de la prise de Sibutral®. Quelques rares cas de troubles visuels ont aussi été rapportés lors de la surveillance post-marketing.[25]

Des troubles urinaires tels que dysurie et pollakiurie sont apparus chez un homme de 67 ans, 3 semaines après la mise en route d'un traitement par Sibutral®. A cette occasion, un adénome prostatique a été découvert chez cet homme. L'imputabilité intrinsèque I1 « douteuse » a été retenue avec un score C2S1 puisque ces troubles, classés « non graves », ont rapidement régressé à l'arrêt du traitement.

Les mydriases et les troubles urinaires recensés apparaissent en désaccord avec les données pharmacologiques sur la sibutramine, qui, en théorie, ne présente pas d'effets anticholinergiques.

Un cas de cytolysse modérée, avec augmentation des enzymes hépatiques et des gamma-GT a été notifié, 3 semaines après le début du traitement, chez un homme de 38 ans, atteint d'une oesophagite traitée par Lanzor®(lansoprazole). A l'arrêt du traitement, la douleur hépatique a disparu. Une imputabilité I1 « douteuse » a été retenue, pour laquelle il a été possible d'obtenir un score C2S1. Un score identique a été attribué au médicament associé, le Lanzor® puisque l'arrêt des deux molécules a permis la régression des symptômes. Ces symptômes ont été relatés dans de très rares cas et notés dans le résumé des caractéristiques de la sibutramine. Toutefois, le lansoprazole peut aussi être la cause de l'élévation réversible des transaminases, observée dans de rares cas, ce qui explique le score d'imputabilité B3 attribué [25].

#### 2.4.7. Sibutramine et grossesse

Une interruption de grossesse à la 29<sup>ème</sup> semaine a été nécessaire chez une patiente de 29 ans traitée par Sibutral<sup>®</sup> pour un surpoids (90 kg pour 1,70 cm) pendant 11 semaines au début de sa grossesse.

L'examen foetopathologique indique une hydrocéphalie majeure avec macrocéphalie et malformation des membres. Pendant cette grossesse, la mère a présenté un diabète gestationnel et a été traitée par insuline.

Chez le Rat, la sibutramine ne modifie pas la fertilité. De plus, aucun effet embryotoxique ou tératogène n'a été mis en évidence au cours des études de tératogénèse menées chez le Rat et le Lapin. Nous ne disposons évidemment pas d'étude chez l'Homme ; il paraît donc difficile d'établir de façon catégorique un lien de causalité entre le Sibutral<sup>®</sup> et la malformation à l'origine de l'interruption médicale de grossesse. L'imputabilité de la sibutramine apparaît douteuse (I1) avec un score C2S1 en raison de la copathologie. En effet, le diabète gestationnel, malgré un dépistage précoce, constitue un facteur de risque non négligeable pour le fœtus en raison des risques d'hypoglycémie prolongée et de macrosomie fœtale.

#### 2.4.8. Etude particulière du cas n°10

Un décès chez une femme de 63 ans, traitée par la sibutramine depuis environ 1 an pour une obésité (IMC 29,9 kg/m<sup>2</sup>) a été recensé. Cette patiente n'avait aucun antécédent cardiovasculaire ni aucun facteur de risque en dehors de son obésité. Le décès est survenu lors d'un second arrêt cardio-respiratoire, à une heure d'intervalle avec le premier, par passage en fibrillation ventriculaire. Le bilan biologique des facteurs de risque cardiovasculaire récent s'est révélé normal. En copathologie, la patiente souffrait d'arthrose traitée par le Chondrosulf<sup>®</sup>. L'imputabilité intrinsèque retenue est douteuse (I1) avec un score C1S1, ce qui laisse supposer que le Sibutral<sup>®</sup> n'est pas lié au décès.

## CONCLUSION

Les recherches bibliographiques effectuées dans le cadre de ce travail nous ont permis de faire un point actualisé sur la question importante de l'obésité et de sa prise en charge, notamment médicamenteuse.

L'obésité nécessite une approche thérapeutique complexe, personnalisée, à long-terme, appréhendant l'individu dans sa globalité et incluant une éducation multidisciplinaire (mesures diététiques, activité physique, soutien psychologique). En cas d'échec de ces mesures, une thérapeutique médicamenteuse peut alors s'imposer en traitement adjuvant de l'obésité, afin d'améliorer la pathologie elle-même et de maîtriser les comorbidités fréquemment associées.

A l'heure actuelle, la pharmacothérapie de l'obésité est limitée à deux médicaments : le xénical (Orlistat<sup>®</sup>) et une nouvelle molécule : la sibutramine (Sibutral<sup>®</sup>). Ce travail a permis d'étudier en détail cette dernière, de son mécanisme original à ses effets indésirables, en insistant particulièrement sur son statut actuel et les données récentes de pharmacovigilance répertoriées depuis sa commercialisation. La sibutramine permet une perte de poids significative mais en moyenne modeste, et favorise son maintien. Elle possède donc un rapport bénéfice/risque favorable. Cependant, il faut retenir que l'efficacité de ces moyens médicamenteux, sans diététique associée, n'est qu'illusoire et que la solution pharmacologique miracle n'est, à l'heure actuelle, qu'un espoir.

Ainsi, l'obésité suscite désormais un intérêt croissant et une recherche foisonnante, étant donné l'enjeu économique et épidémiologique. Le corps médical, et notamment le pharmacien, possède un rôle-conseil déterminant dans l'éducation nutritionnelle de manière à prévenir le développement de l'obésité. Des actions d'information doivent être menées afin de sensibiliser le grand public en encourageant l'activité physique et en favorisant l'équilibre alimentaire.

« C'est la maladie qui tue les hommes, l'ignorance qui accroît les dangers, l'éducation qui peut les sauver ». Cette phrase du Professeur Bosh Marin met l'accent sur le rôle d'éducation et de mobilisation des professionnels de santé, afin de faire reconnaître l'obésité comme une maladie.

## BIBLIOGRAPHIE

- 1 AILHAUD G**  
*L'adipocyte, cellule sécrétrice et endocrine*  
Médecine et Sciences ; 1998, **8-9**, vol14 : 858-862.
- 2 APFELBAUM M, VAGUE P, ZIEGLER O, HANOTIN C, THOMAS F, LEUTENEGER E**  
*Long-term Maintenance of Weight Loss after a Very-Low-Calory Diet : A Randomized blinded Trial of the Efficacy and Tolerability of Sibutramine*  
The American J of Medicine ; 1999, **106** : 179-184.
- 3 BAILLET J, NORTIER E**  
*Précis de physiologie humaine : comportement d'ingestion*  
Tome 1 (Paris), Edition Marketing ; 1992 : 759-767.
- 4 BASDEVANT A**  
*Obésité : épidémiologie et santé publique*  
Annales d'Endocrinologie ; 2000, **61**, Suppl. 6 : 6-11.
- 5 BASDEVANT A**  
*Clinique des obésités de l'adulte*  
Médecine et Sciences ; 1998, **14**, 8-9 : 925-934.
- 6 BASDEVANT A, CASSUTO D, PANOTOPOULOS G, GUY-GRAND B**  
*Traitements des obésités massives*  
La Revue du Praticien (Paris) ; 1993, **43**, 15 : 1943-1949.
- 7 BASDEVANT A, GUY-GRAND B,**  
*Les médicaments du comportement alimentaire,*  
La Revue du Praticien (Paris) ; 1989, **38**, 5 : 377-380.
- 8 BECK B**  
*Messagers hormonaux du tissu adipeux et systèmes de régulation du comportement alimentaire*  
Le Concours Médical ; 1997, **119**, 29 : 2154-2158.
- 9 BEGAUD B, EVREUX J.C, JOUGLARD J, LAGIER G**  
*Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments*  
Thérapie ; 1985, **40** : 111-118.
- 10 BRICHARD S.M, REUL B, HALLEUX C**  
*La leptine...ou quand la souris accouche d'une montagne*  
Rev. Franç. Endocrinol. Clin ; 1997, **38**, 6 : 523-531.
- 11 BROWN M, BING C, PICKAVANCE L, HEAL D, WILDING J**  
*Sibutramine reduces feeding, body fat and improves insulin resistance in dietary-obese male Wistar rats independently hypothalamic neuropeptide Y*  
Br J of Pharmacology ; 2001, **132** : 1898-1904.

- 12 BUXERAUD J**  
*La sibutramine : une nouvelle molécule pour traiter l'obésité*  
Actualités Pharmaceutiques ; 2001, **399** : 6-9.
- 13 CHASSANY O**  
*Orlistat : premier inhibiteur des lipases pancréatiques dans le traitement de l'obésité*  
La Lettre du Pharmacologue ; 1999, **13**, Suppl. 6 : 18-24.
- 14 CHEVASSUS-AU-LOUIS N**  
*De l'obésité comme une maladie*  
La Recherche ; 2000, **330** : 40-42.
- 15 CONNOLEY I.P, HEAL D.J, STOCK M.J**  
*A study in rats of the effects of sibutramine on food intake and thermogenesis*  
Br J of Pharmacology ; 1995, **114** : 388.
- 16 CONNOLEY I.P, LIU Y.L, FROST I, RECKLESS I.P, HEAL D.J, STOCK M.J**  
*Thermogenic effects of Sibutramine and its metabolites*  
Br J of Pharmacology ; 1999, **126** : 1487-1495.
- 17 COSTENTIN J**  
*Aspects pharmacologiques et moléculaires de la régulation des comportements alimentaires*  
Rev. Med. Interne ; 1988, **IX**, 3 : 307-312.
- 18 CREFF A.F, HERSCHBERG A.D**  
*Obésité*  
2ème édition, Edition MASSON (Paris) ; 1998.
- 19 COMITE SCIENTIFIQUE**  
*La prise en charge médicale*  
Le Moniteur des Pharmacies ; 1999, Cahier II, **2295** : 2-15.
- 20 CUSIN I, ROHNER-JEANRENAUD F**  
*Boucle régulatrice entre le neuropeptide Y et la leptine et son altération chez le rongeur obèse*  
Médecine et Sciences ; 1998, **14**, 8-9 : 907-913.
- 21 CWEELY W**  
*Sibutramine : a review of its contribution to the management of obesity*  
Drugs ; 1998, **56**, 6 : 1093-1124.
- 22 DADOUN F**  
*De la neurobiologie à la pharmacologie du comportement alimentaire*  
La Revue du Praticien (Paris) ; 2000, **50** : 512-520.
- 23 DAVIDSON, HASLETT C, CHILVERS E.R, HUNTER J.A.A, BOON N.A**  
*Diabète sucré, troubles nutritionnels et métaboliques*  
In : Médecine interne : Principes et pratiques  
Edition MALOINE (Paris) ; 2000 : 526-529

- 24 DELPEUCH F**  
*Un indicateur simple et objectif*  
La Recherche ; 2000, **330** : 37-38.
- 25 DICTIONNAIRE VIDAL**  
Edition 2002.
- 26 DUJOVNE C.A, ZAVORAL J.H, ROWE E, MENDEL C.M**  
*Effects of sibutramine on body weight and serum lipids : a double-blind, randomized, placebo-controlled study in 322 overweight and obese patients with dyslipidemia*  
Am Heart Journal ; 2001, **142** : 489-496.
- 27 FANGHÄNEL G, CORTINAS L, SANCHEZ-REYES L, BERBER A**  
*A clinical trial of the use of Sibutramine for the treatment of patients suffering essential obesity*  
Int J of Obesity ; 2000, **24** : 144-150.
- 28 FINER N**  
*Present and future pharmacological approaches*  
British Medical Bulletin ; 1997, **53, 2** : 409-432.
- 29 FINER N, BLOOM S.R, FROST G.S, BANKS, GRIFFITH J**  
*Sibutramine is effective for weight loss and diabetic control in obesity with type 2 diabetes : a randomized, double-blind, placebo-controlled study*  
Diabetes Obes. Metab.; 2000, **2** : 105-112.
- 30 FRELUT M.L, NAVARRO J**  
*Obésité de l'enfant*  
La Presse Médicale ; 2000, **29, 10** : 572-577.
- 31 FRICKER J**  
*Abrégés d'obésité*  
Edition MASSON (Paris) ; 1995.
- 32 FRICKER J**  
*Prise en charge d'une obésité massive : définition et explorations*  
Le Concours Médical ; 1998, **120-01** : 19-22.
- 33 GLAZER G**  
*Long-term pharmacotherapy of obesity 2000, a review of efficacy and safety*  
Arch Intern Med ; 2001, **161** : 1814-1822.
- 34 GLICK S.D, HASKEW R.E, MAISONNEUVE I.M, CARLSON J.N, JERUSSI T.P**  
*Enantioselective behavioral effects of Sibutramine metabolites*  
Eur J of Pharmacology ; 2000, **397** : 93-102.
- 35 GODEAU T, KREMPF M**  
*Données actuelles sur la physiopathologie de l'obésité massive*  
La Revue du Praticien (Paris) ; 1993, **43, 15** : 1895-1899.

- 36 **GRIFFITH J, BLOOM S.R, FINER N, JONES S.P, ROMANEC F.M**  
*Body composition changes following weight loss induced by sibutramine*  
Int J of Obesity ; 1995, **19**, Suppl.2 : 144.
- 37 **HANSEN D.L, TOUBRO S, STOCK M, MACDONALD J.A, ASTRUP A**  
*The effect of Sibutramine on energy expenditure and appetite during chronic treatment without dietary restriction*  
Int J of Obesity ; 1999, **23** : 1019-1024.
- 38 **HANSEN D.L, TOUBRO S, STOCK M.J, MACDONALD J.A, ASTRUP A**  
*Thermogenic effects of Sibutramine in humans*  
Am J Clin Nutr ; 1998, **68** : 1180-1186.
- 39 **HAZENBERG B.P, JOHNSON S.G, KELLY F**  
*Sibutramine in the treatment of obese subject with hypertension*  
Int J of Obesity ; 1996, **20**, Suppl.4 : 156.
- 40 **HEAL DJ, ASPLEY S, PROW MR, JACKSON HC, MARTIN KF, CHEETHAM SC**  
*Sibutramine : a novel anti-obesity drug. A review of the pharmacological evidence to differentiate it from d-amphétamine and d-fenfluramine*  
Int J of Obesity ; 1998, **22**, suppl.1 : S18-28.
- 41 **HERNANDEZ-MORIN N, PERLEMUTER L**  
*Leptine : une solution génétique de l'obésité*  
La Presse Médicale ; 1997, **26**, **16** : 770-773.
- 42 **JAMES W.P, ASTRUP A, FINER N, HILSTED J, KOPELMAN P, RÖSSNER S, SARIS W, VAN GAAL L**  
*Effect of Sibutramine on weight maintenance after weight loss : a randomised trial*  
The Lancet ; 2000, **356**, **23/30** : 2119-2125.
- 43 **JUNG R.T**  
*Obesity as a disease*  
British Medical Bulletin ; 1997, **53**, **2** : 307-321.
- 44 **KESSLER R**  
*Obésité : attention aux troubles respiratoires*  
La Revue du Praticien (Paris) ; 2001, **15**, **521** : 16-18.
- 45 **KNOLL (laboratoires)**  
*Dossier scientifique Sibutral®* ; 2001.
- 46 **KNOLL (laboratoires)**  
*Fiche Produit*, 2001.
- 47 **KNOLL (laboratoires)**  
*Informations confidentielles destinées aux investigateurs Sibutral®*, 1995.

- 48 KNOLL (laboratoires)**  
*Prise en charge de l'obésité : Sibutraf® Mode d'emploi*  
Plaquette Sibutraf® ; 2001.
- 49 L.R.P (La Revue Prescrire)**  
*Orlistat®, gare à la précipitation*  
La Revue Prescrire ; 1999, **19, 194** : 243-249.
- 50 L.R.P**  
*Tout au plus une petite aide aux mesures diététiques*  
La Revue Prescrire ; 2001, **21, 222** : 740-743.
- 51 L.R.P**  
*Un peu de pression artérielle en plus pour quelques kilos en moins*  
La Revue Prescrire ; 2001, **21, 218** : 405-409.
- 52 L.R.P**  
*URCAM, Médiator® à la loupe*  
La Revue Prescrire ; 1999, **19, 191** : 66-67.
- 53 LAFONTAN M, BERLAN M, GALITZKY J**  
*Mobilisation des lipides et dépense énergétique : apports des développements cellulaires et moléculaires dans le traitement de l'obésité*  
Annales d'Endocrinologie ; 2000, **61, Suppl.6** : 56-69.
- 54 LAFONTAN M, LANGIN D**  
*Régulation neuro-humorale de la lipolyse : aspects physiologiques et physiopathologiques*  
Médecine et Sciences ; 1998, **14, 8-9** : 865-874.
- 55 LAVILLE M**  
*L'obésité en 2000*  
Annales d'Endocrinologie ; 2001, **62, 4, cahier 2** : 19-22.
- 56 LAVILLE M**  
*Définition et épidémiologie des obésités massives*  
La Revue du Praticien (Paris) ; 1993, **43, 15** : 1905-1907.
- 57 LEAN MEJ**  
*Sibutramine, a review of clinical efficacy*  
Int J of Obesity ; 1997, **21** : S30-36.
- 58 LECERF J.M**  
*Conduite thérapeutique*  
In : Poids et Obésité  
Edition John Libbey Eurotest ; 2001 : 151-193.
- 59 LUQUE C.A, REY J.A**  
*The discovery and status of sibutramine as an anti-obesity drug*  
Eur J of pharmacology ; 2002, **440** : 119-128.

- 60 MAC MAHON G, FUJIOKA K, SINGH B, MENDEL M, ROLSTON K, JOHNSON F, MOORADIAN D**  
*Efficacy and Safety of Sibutramine in Obese White and African American Patients With Hypertension*  
Arch Intern Med ; 2000, **160** : 2185-2190.
- 61 MAISONNEUVE O**  
*Origine, physiopathologie et prise en charge de l'obésité chez l'adulte*  
Thèse de Pharmacie, Nantes ; 2001.
- 62 MICHALIK L, DESVERGNE B, WAHLI W**  
*Les bases moléculaires de l'obésité : vers de nouvelles cibles thérapeutiques*  
Médecine et Sciences ; 2000, **10**, vol**16** : 1030-1037.
- 63 OPPERT J.M**  
*Obésité : de multiples complications*  
La Revue du Praticien (Paris) ; 1999, **13**, **465** : 1133-1136.
- 64 OPPERT J.M**  
*Que faut-il savoir sur la leptine chez l'homme ?*  
Le Concours Médical ; 1998, **12-43** : 16-19.
- 65 RACCAH D**  
*Obésité : épidémiologie, diagnostic, complications*  
La Revue du Praticien ; 2000, **50** : 549-552.
- 66 RAISON J**  
*Conséquences cardiovasculaires de l'obésité associée à l'hypertension artérielle*  
La Presse Médicale ; 1992, **21**, **32** : 1522-1525.
- 67 RAISON J, PANNIER B, BLACHER J, SAFAR M**  
*Hypertension artérielle et corpulence*  
Archives des maladies du cœur et des vaisseaux 2000, **93**, Suppl.11 : 1423-1428.
- 68 RAPIN J.R**  
*Les mécanismes de la faim et de la satiété*  
Actualités Innovations Médecine ; 1999, **57** : 47-49.
- 69 RICQUIER D, BOUILLAUD F**  
*Les protéines découplantes mitochondriales,*  
Médecine et Sciences ; 1998, **8-9**, vol**14** : 889-896.
- 70 ROLLS B.J, SHIDE D.J, THORWART M.L, ULBRECHT J.S**  
*Sibutramine reduces food intake in non-dieting women with obesity*  
Obes. Research ; 1998, **6**, **1** : 1-11.
- 71 SCHEEN A.J, LEFEBVRE P.J**  
*Pharmacological treatment of obesity : present status*  
Int J of Obesity ; 1999, **23**, Suppl. **1** : 47-53.

- 72 SCHEEN A.J, RORIVE M, LETIEXHE M**  
*L'exercice physique pour prévenir l'obésité, favoriser l'amaigrissement et maintenir la perte pondérale*  
Rev Med Liège ; 2001, **56**, **4** : 244-247.
- 73 SCHEEN A.J**  
*Haro sur les anorexigènes centraux*  
Rev Med Liege ; 1997, **52**, **9** : 613-615.
- 74 SCHEEN A.J**  
*Etudes cliniques à long-terme avec l'Orlistat<sup>®</sup>, nouveau médicament pour le traitement de l'obésité*  
Rev Med Liège ; 1999, **54**, **8** : 707-709.
- 75 SCHEEN A.J**  
*Après la tempête sur les anorexigènes centraux, l'étude "STORM" avec la Sibutramine*  
Rev Med Liège ; 2001, **56**, **1** : 56-58.
- 76 SCHEEN A.J**  
*Le médicament du mois : la sibutramine*  
Rev Med Liège ; 2001, **56**, **9** : 656-659.
- 77 SCHEEN A.J**  
*Results of obesity treatment*  
Annales d'Endocrinologie ; 2002, **63**, **2**, **cahier 1** : 163-170.
- 78 SCHLIENGER J.L, PRADIGNAC A, GOICHOT B**  
*Obésité : éléments physiopathologiques actuels*  
Rev Fr d'Endocrinologie Clinique ; 1997, **38**, **1** : 65-73.
- 79 SCHUH L.M, SCHUSTER C.R, HOPPER J.A, MENDEL C.M**  
*Abuse liability assessment of Sibutramine, a novel weight control agent*  
Psychopharmacology ; 2000, **147** : 339-346.
- 80 SIMON C, CHABRIER G**  
*La chirurgie de l'obésité*  
Annales d'Endocrinologie ; 2001, **62**, **4**, **cahier 2** : 31-36.
- 81 STOCK M.J,**  
*Sibutramine : a review of the pharmacology of a novel anti-obesity agent*  
Int J of Obesity ; 1997, **21**, **supp.1** : S25-29.
- 82 TAPPY L, GUENAT E**  
*Dépenses d'énergie, composition corporelle et activité physique chez l'homme*  
Médecine et Sciences ; 2000, **10**, **vol16** : 1063-1067.
- 83 VIGER C**  
*Les nouvelles perspectives thérapeutiques dans le traitement de l'obésité*  
Thèse de Pharmacie, Paris V ; 1999.

**84 WESNER A**

*Effects of sibutramine alone and with alcohol on cognitive function in healthy volunteers*  
British Journal of Clinical Pharmacology ; 2000, **49** : 110-117.

**85 WILDING J, WIDDOWSON P, WILLIAMS G**

*Neurobiology*  
British Medical Bulletin, 1997, **53, 2** : 286-306.

**86 WOODS S.C, SEELY R.J, PORTE D, SCHWARTZ M.W**

*Signals that regulate food intake and energy homeostasis*  
Science ; 1998, **280** : 1378-1382.

**87 ZIEGLER O, QUILLIOT D, GUERCI B**

*Physiopathologie de l'obésité : Facteurs nutritionnels et régulation de la balance énergétique*  
Annales d'Endocrinologie ; 2000, **61, Suppl.6** : 12-21.

## DOCUMENTS ELECTRONIQUES

### 88 Physiologie du tissu adipeux

[http://perso.infonie.fr/physiology/PHYSIOLOGIE/TISSU\\_ADIPEUX/PHYSIO-GRAS.h...](http://perso.infonie.fr/physiology/PHYSIOLOGIE/TISSU_ADIPEUX/PHYSIO-GRAS.h...)  
VERSON T

### 89 About obesity

<http://obesité.chaire.ulaval.ca/IOTF.htm>  
IOTF (International Obesity Task Force)  
Donald B BROWN

### 90 Complications de l'obésité

<http://www.obesity-diet.com/complications/complications.htm>  
Association pour la Coordination et la Recherche en Obésité et Nutrition (ACRON)

### 91 Obésité

<http://www.chups.jussieu.fr>  
Faculté de médecine Pitié-Salpêtrière- université ParisVI

### 92 Communiqué de presse AFSSAPS sur le Sibutral®

<http://agmed.sante.gouv.fr/htm/10/filcoprs/020302c.htm>  
Henriette CHAIBRIANT

### 93 Sibutral®

file ://C:\Clikadoc\User\print,htm, *Clikadoc, OCP, Sibutral*  
OCP

### 94 Communiqué de presse AFSSAPS sur le Sibutral®

<http://agmed.sante.gouv.fr/htm/10/filcoprs/021005.htm>  
Henriette CHAIBRIANT

## LISTE DES ABREVIATIONS

5 HT	5 HydroxyTryptamine ou Sérotonine
ACTH	Adrénocorticotrophic Hormon (Hormone corticotrope)
AFSSAPS	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AgRP	Agouti Related Peptid
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ASC	Aire Sous la Courbe (concentration plasmatique en fonction du temps)
BG	Benzedrine Group
BMI	Body Mass Index (= IMC)
CART	Cocain-Amphetamin Regulated Transcript
CCK	CholeCystoKinine
C <sub>max</sub>	Concentration plasmatique Maximum
CRH	Corticotrophin Releasing Hormon
CT-scanner	Computer Tomography Scanning
DIO	Dietary-Obese-Rats
GHRF	Growth Hormon Releasing Factor
GLP-1	Glucagon-like peptide 1
HbA1c	Hémoglobine Glycosylée
HDL cholesterol	High Density Cholesterol
Hla	Noyau Hypothalamique Latéral
HTA	Hypertension Artérielle
IC 50	Concentration nécessaire pour inhiber 50 % de la recapture de la noradrénaline
IEC	Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion
IMAO	Inhibiteur de la Monoamine Oxydase
IMC	Indice de Masse Corporelle
INR	International Normalised Ratio
IRSN	Inhibiteur de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline
Ki	Constante d'inhibition
LDL cholesterol	Low Density Cholesterol
MBG	Morphine-Benzedrine Group

MC4R	Melanocortin-4 Receptor
MCH	Melanin-Concentrating Hormon
MHPG	Methoxy Hydroxy Phényl Glycol
N.R	Non Remboursé
ND	Non Déterminé
NICE	National Institute for Clinical Excellence
NMDA	N-Méthyl-D-Aspartate
NPY	NeuroPeptide Y
PAD	Pression Artérielle Diastolique
PAS	Pression Artérielle Systolique
PCAG	Phenobarbital- Chlorpromazine-Alcohol Group
PCPA	ParaChloroPhénylAlanine
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
STORM	Sibutramine Trial of Obesity Reduction and Maintenance
T <sub>1/2</sub>	Demi-vie d'élimination
TAB	Tissu Adipeux Brun
Tmax	Temps correspondant à Cmax (Concentration plasmatique Maximum)
TRH	Thyrotrophin Releasing Hormon
UCP	Uncoupling protein ou protéine découplante
URCAM	Union Régionale des Caisses d'Assurance Maladie
VLCD	Very Low Calory Diet
VLDL cholesterol	Very Low Density Cholesterol
VMH	Noyau Hypothalamique Ventro-Médian
α-MSH	α-Melanocyte Stimulating Hormon

---

**Nom - Prénoms :** GAIGNET Sabine, Marie-Josèphe  
**Titre de la Thèse :** Place de la sibutramine dans le traitement de l'obésité

---

**Résumé de la Thèse :**

L'obésité se caractérise par un déséquilibre de la balance énergétique, entraînant de nombreuses complications. Sa prise en charge pharmacologique est mise en place en deuxième intention en cas d'échec des règles hygiéno-diététiques.

La sibutramine, nouvelle molécule originale, inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, diminue le poids par un double mécanisme, en renforçant la satiété et en augmentant la dépense énergétique. Un suivi national de pharmacovigilance est mis en place depuis juillet 2001 afin de répertorier ses effets indésirables. Elle possède un rapport bénéfice/risque favorable mais son efficacité, sans diététique associée, n'est qu'illusoire.

Il est donc important d'agir sur la prévention de l'obésité : le pharmacien, par son rôle d'éducation, fait partie intégrante de la stratégie thérapeutique.

---

**MOTS CLES :**

Sibutramine, obésité, traitements, satiété, dépense énergétique

---

**JURY :**

**PRESIDENT :** Monsieur PINEAU A., Professeur de Toxicologie

**ASSESEURS :** Madame BOBIN-DUBIGEON C., Maître de Conférences de Pharmacie

Madame CHIFFOLEAU A., Docteur en Médecine au Centre Régional de  
Pharmacovigilance

Monsieur GUILLET J., Docteur en Pharmacie

---

**Adresse de l'auteur :** 24, rue de Crucy  
44000 NANTES

---

**Nom - Prénoms :** GAINET Sabine, Marie-Josèphe  
**Titre de la Thèse :** Place de la sibutramine dans le traitement de l'obésité

---

**Résumé de la Thèse :**

L'obésité se caractérise par un déséquilibre de la balance énergétique, entraînant de multiples complications. Sa prise en charge pharmacologique est mise en place en deuxième intention, en cas d'échec des règles hygiéno-diététiques.

La sibutramine, nouvelle molécule originale, inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, diminue le poids par un double mécanisme, en renforçant la satiété et en augmentant la dépense énergétique. Un suivi national de pharmacovigilance est mis en place depuis juillet 2001 afin de répertorier ses effets indésirables. Elle possède un rapport bénéfice/risque favorable mais son efficacité, sans diététique associée, n'est qu'illusoire.

Il est donc important d'agir sur la prévention de l'obésité : le pharmacien, par son rôle d'éducation, fait partie intégrante de la stratégie thérapeutique.

---

**MOTS CLES :**

Sibutramine, obésité, traitements, satiété, dépense énergétique

---

**JURY :**

**PRESIDENT :** Monsieur PINEAU A., Professeur de Toxicologie

**ASSESEURS :** Madame BOBIN-DUBIGEON C., Maître de Conférences de Pharmacologie  
Madame CHIFFOLEAU A., Docteur en Médecine au Centre Régional de  
Pharmacovigilance  
Monsieur GUILLET J., Docteur en Pharmacie

---

**Adresse de l'auteur :** 24, rue de Crucy  
44000 NANTES