

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER  
FACULTE DE SANTE  
DEPARTEMENT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2023

THESE 2023/TOU3/2112

# THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement  
par

BATAILLE LAURA

MEDICAMENTS INDIQUES POUR LA PERTE DE POIDS ET MEDICAMENTS  
DETOURNES POUR UTILISATION DANS LA PERTE DE POIDS :  
HISTORIQUE ET ACTUALITES EN FRANCE ET EN EUROPE

Date de soutenance : Vendredi 1<sup>er</sup> décembre 2023

Directrice de thèse : Dr BAGHERI Haleh

## JURY

Présidente : Pr MULLER-STAUMONT Catherine

1<sup>er</sup> assesseur : Dr BAGHERI Haleh

2<sup>ème</sup> assesseur : Dr JOUANJUS Emilie

PERSONNEL ENSEIGNANT  
du Département des Sciences Pharmaceutiques  
de la Faculté de santé  
au 08 mars 2023

**Professeurs Emérites**

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

**Professeurs des Universités**

**Hospitalo-Universitaires**

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B. (Directrice-adjointe)	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

**Universitaires**

Mme BERNARDES-GENISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COSTE A.	Parasitologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Doyen-directeur)	Physiologie
Mme DERA EVE C.	Chimie Thérapeutique
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAU MONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATT OUX K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
Mme WHITE-KONING M.	Mathématiques

## Maîtres de Conférences des Universités

### Hospitalo-Universitaires

M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
Mme KELLER L.	Biochimie
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A.S.	Biophysique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

### Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C. (*)	Biophysique
M. BOUJILA J. (*)	Chimie Analytique
M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS C. (*)	Immunologie
Mme ECHINARD-DOUIN V. (*)	Physiologie
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
Mme GADEA A.	Pharmacognosie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A-C. (*)	Pharmacognosie
M. LE NAOUR A.	Toxicologie
M. LEMARIE A.	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MONFERRAN S	Biochimie
M. PILLOUX L.	Microbiologie
M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie

(\*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

## Enseignants non titulaires

### Assistants Hospitalo-Universitaires

M. AL SAATI A	Biochimie
Mme BAKLOUTI S.	Pharmacologie
Mme CLARAZ P.	Pharmacie Clinique
Mme CHAGNEAU C.	Microbiologie
Mme DINTILHAC A.	Droit Pharmaceutique
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie
Mme RIGOLOT L.	Biologie Cellulaire, Immunologie
Mme STRUMIA M.	Pharmacie Clinique

### Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Mme HAMZA Eya	Biochimie
Mme MALLI Sophia	Pharmacie Galénique
M. TABTI Redouane	Chimie Thérapeutique

## Remerciements

A Mme Catherine Muller-**Staumont**, merci de me faire l'honneur de présider ce jury. Merci pour la qualité de votre enseignement à la faculté et pour votre pédagogie.

A **Mme Haleh Bagheri**, merci d'avoir accepté d'encadrer ma thèse. Merci pour votre réactivité et vos précieux conseils.

A **Mme Emilie Jouanjus**, merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Vos enseignements ont toujours retenu mon attention et ont contribué à accroître mon intérêt pour la pharmacie.

A Axel, merci pour ton amour, ton soutien, ta joie de vivre, ton humour, tes qualités de cuisinier diététique et merci pour ton aide essentielle dans cette période studieuse.

A mes parents, merci **d'être toujours** là pour moi, pour avoir toujours cru en moi et pour **m'avoir** soutenue tout au long de ces études, notamment en me préparant des petits plats pour la semaine pour survivre en PACES. Maman, merci pour la relecture de ma thèse.

**A mon frère et à ma sœur**, merci pour avoir forgé à peu près toute ma personnalité. **Malgré la distance, il nous suffit encore d'un regard pour nous comprendre ou ne pas** pouvoir nous empêcher de rire. Manon, merci pour ton aide sur le résumé en anglais. Fanny, merci pour ton expertise Word et ton soutien. Cherule, thank you for trying to **laugh at my puns, they'll always be bad but, thanks to you, maybe in a better English.**

A Zaza, Seb, Emmy, Léo et Lilou, merci pour les après-midis goûter et jeux de société, apportant toujours de la bonne humeur et une petite pause dans mes révisions.

A Bénédicte, merci pour ton attention et ta bienveillance.

A toute ma famille, merci pour votre soutien et les moments partagés ensemble. Merci à Pirate pour sa présence réconfortante, notamment lors des dures périodes de révisions.

**A Fabienne, Christophe, Serge et Fernande, merci de m'avoir accueillie à bras ouverts dans votre famille.**

A Florine et Léna, merci pour votre amitié précieuse, votre confiance et votre qualité de bon public à mes blagues **depuis le lycée et pour toujours je l'espère.**

**A Mélanie, la bouffée d'air frais de mon concours PACES, l'hôte sans égale de nombreuses soirées tisanes. Merci de m'avoir accueillie à plusieurs reprises dans le Tarn pour y découvrir des gens au grand cœur et la triple bise, de m'avoir traînée à un camp itinérant à vélo, d'avoir été ma partenaire d'intégration et de désintégration et surtout d'avoir été toujours à mes côtés, pour le meilleur et pour le pire, sur les bancs de la fac et ailleurs. Et merci à ta maman de m'avoir nourrie à plusieurs reprises sans même le savoir.**

A Paul-Henry, une de mes premières rencontres à la faculté, merci pour ce partage de moments musicaux, de moments de doute et de moments moins sérieux. Merci à toi et Virginie de maintenir ce lien malgré la distance.

A Lydie, merci **d'être toujours là et de garantir des soirées qualitatives.**

**A Greg et Sacha, merci d'avoir créé l'association PharMusuC qui rythme mes semaines depuis maintenant 9 ans. Merci aux membres successifs du groupe pour les répètes parfois douteuses, les concerts à la Chunga et aux galas de pharmacie, les AG rarement sérieuses, les soirées pizzas, jeux, crêpes et bières, vous allez me manquer !**

A mes autres rencontres de la faculté de pharmacie : ma binôme de TP Alexandra, mon acolyte de danses à 2 et de WED Marie, Nanou, Aurélia, Yann ; merci pour toutes ces années partagées.

A Adé, Samir, Camille, Angela, Brice et Kiady, merci pour ces beaux voyages qui resteront **parmi les meilleurs souvenirs de mes années d'étude.**

A Elaine, mon amie de toujours, merci pour ton amitié inconditionnelle malgré les **chemins différents qu'ont pris nos vies.**

**A mes amis d'enfance et de lycée, j'espère ne jamais vous perdre de vue :** Titou, Daoudi, David, Manoune, Bridounette, Martin, Gaganou, Anesi, Alex et Pierre.

**A ceux avec qui nos chemins se sont séparés mais sans lesquels mes années d'études n'auraient pas eu la même saveur :** Zoé, Elo, Mél, Flo, Ben et Hugo.

**Et enfin, à l'équipe de la pharmacie des Carmes : merci de m'avoir accueillie malgré le** contexte difficile de la pandémie de COVID-19 **et de m'avoir formée avec** rigueur et patience. Merci pour tous ces bons moments passés à la pharmacie et en-dehors.

# TABLE DES MATIERES

Remerciements .....	4
Table des figures et des tableaux .....	10
Liste des abréviations .....	12
Introduction.....	14
I. Mise en contexte : culte de la minceur, obésité, mécanismes de régulation de l'appétit .....	15
A) Le culte de la minceur .....	15
1. Définition et constat en France .....	15
2. Rôle des médias et des réseaux sociaux .....	17
3. Différences culturelles .....	20
B) <b>Le surpoids et l'obésité</b> .....	22
1. Définition.....	22
2. Epidémiologie .....	24
3. Objectifs de traitement .....	25
C) <b>Physiologie de la régulation de l'appétit et de la perte de poids</b> .....	25
1. Les hormones et neurotransmetteurs orexigènes .....	27
2. Les hormones et neurotransmetteurs anorexigènes.....	28
3. Synthèse .....	30
II. Médicaments indiqués pour la perte de poids en France en 2023 .....	31
A) Analogues du GLP-1 .....	31
1. <b>Mécanisme d'action</b> .....	32
2. <b>Présentation et mode d'administration</b> .....	32
3. Les différents analogues de GLP-1 disponibles en France.....	33
4. Efficacité sur la perte de poids .....	37
5. Effets indésirables, contre-indications et interactions médicamenteuses .	39
B) Orlistat .....	40
1. <b>Mécanisme d'action</b> .....	41
2. Présentation et posologie .....	41
3. Efficacité .....	41
4. Effets indésirables .....	42
5. Contre-indications et interactions médicamenteuses.....	44

6.	Orlistat sans ordonnance : Alli® .....	45
C)	Setmélanotide dans des obésités rares .....	46
1.	<b>Mécanisme d'action</b> .....	47
2.	Présentation et posologie .....	48
3.	Efficacité .....	48
4.	Effets indésirables .....	49
5.	Contre-indications et interactions médicamenteuses .....	50
D)	<b>Pistes de nouveaux médicaments pour traiter l'obésité</b> .....	51
1.	Tirzépatide (Mounjaro®) .....	51
2.	Sémaglutide par voie orale (Rybelsus®) .....	52
3.	Retatrutide .....	54
4.	Sémaglutide + cagrilintide (CagriSema®) .....	55
5.	Orforglipron .....	55
6.	Analogue du GLP-1 et du glucagon : BI456906 .....	56
7.	Tesofensine .....	57
III.	Médicaments indiqués pour la perte de poids retirés du marché en France et/ou non commercialisés en France au XXIème siècle .....	59
A)	Médicaments pour la perte de poids qui ont été commercialisés en France puis retirés du marché : le défilé des amphétaminiques anorexigènes .....	59
1.	Phendimétrazine .....	60
2.	Phentermine .....	61
3.	Diéthylpropion/Amfépramone .....	63
4.	Benfluorex (Mediator®) .....	64
5.	Sibutramine .....	66
6.	Rimonabant .....	68
B)	<b>Médicaments indiqués dans le surpoids ou l'obésité à l'étranger, jamais commercialisés en France</b> .....	69
1.	Naltrexone + Bupropione .....	70
2.	Phentermine + Topiramate .....	73
3.	Benzphétamine .....	75
4.	Lorcaserine .....	76
IV.	Médicaments détournés de leur indication pour perdre du poids au XXIème siècle .....	79



A)	Médicaments détournés de leur indication à des fins amaigrissantes, surtout par les athlètes .....	79
1.	Clenbutérol .....	79
2.	Dinitrophénol (DNP) .....	82
3.	Diurétiques .....	85
4.	Hormones thyroïdiennes .....	87
5.	L-carnitine .....	91
B)	Autres médicaments détournés de leur indication pour perdre du poids ....	93
1.	Sémaglutide (Ozempic®) et autres analogues du GLP-1 .....	93
2.	Baclofène .....	98
3.	Fluoxétine .....	101
4.	Topiramate .....	103
5.	Laxatifs .....	106
C)	Des compléments alimentaires dangereux.....	107
1.	<b>Définition d'un complément alimentaire et réglementation</b> .....	107
2.	Des analyses de compléments alimentaires « minceur » qui font froid dans le dos .....	109
3.	<b>Comment limiter les risques lors de l'utilisation de compléments alimentaires ?</b> .....	112
D)	Mesures mises en place et <b>pistes d'amélioration</b> .....	113
1.	Le rôle des instances sanitaires françaises et européennes.....	113
2.	Mesures déjà mises en place pour assurer la sécurité des patients et limiter <b>le détournement d'usage des médicaments</b> .....	114
3.	<b>Pistes d'amélioration et rôles des professionnels de santé</b> .....	117
	Conclusion .....	120
	BIBLIOGRAPHIE.....	121
	ANNEXES.....	129

## Table des figures et des tableaux

Tableau 1 : Corpulence idéale et corpulence réelle pour les Français en 2001.....	16
Figure 1 : Brigitte Bardot, icône du "summer body" en France, sur une plage cannoise en 1953.....	18
Figure 2 : Résultats de l'enquête Feeleat de juin 2020 .....	19
Figure 3 : Les différentes silhouettes proposées lors de l'enquête ISSP 2007 .....	20
Figure 4 : Idéaux de minceur selon le sexe et le pays .....	21
Tableau 2 : Les multiples hormones et neurotransmetteurs orexigènes.....	27
Tableau 3 : Les multiples hormones et neurotransmetteurs anorexigènes.....	30
Figure 5 : Hormones de régulation de l'appétit : les principaux acteurs .....	30
Tableau 4 : Les différents analogues du GLP-1 disponibles en France et leurs caractéristiques.....	34
Tableau 5 : Les effets indésirables très fréquents de l'orlistat.....	<b>43</b>
Figure 6 : Capture d'écran du site allifrance.fr en août 2023-1 .....	45
Figure 7 : Capture d'écran du site allifrance.fr en août 2023-2.....	46
Figure 8 : Capture d'écran du site allifrance.fr en août 2023-3.....	46
Figure 9 : Inhalateur de benzédrine.....	60
Figure 10 : Structure chimique de l'amphétamine.....	60
Figure 11 : Structure chimique de la phentermine.....	61
Figure 12 : Structure chimique de l'amfépramone.....	63
Figure 13 : Structure chimique de la fenfluramine.....	64
Figure 14 : Structure chimique du benfluorex.....	65
Figure 15 : Structure chimique de la norfenfluramine.....	65
Figure 16 : Structure chimique de la sibutramine.....	66
Figure 17 : Sibutramine en vente libre sur lecorpsshop.fr.....	68
Figure 18 : Structure chimique du bupropion.....	70
Figure 19 : Structure chimique de la benzphétamine.....	75
Figure 20 : Photo d'un flacon de sirop Ventipulmin® (clenbutérol).....	80
Figure 21 : Exemple de message posté sur le forum thinksteroids.com.....	81
Figure 22 : Capture d'écran du site st4all.net - 1.....	82
Figure 23 : Capture d'écran du site st4all.net - 2.....	82

Figure 24 : Schéma représentant le découplage mitochondrial.....	83
Figure 25 : Description du mode opératoire pour préparer des gélules de DNP.....	<b>85</b>
Figure 26 : Exemple de message sur le site forum.all-steroids.com, vantant les résultats de la prise de DNP.....	<b>85</b>
Figure 27 : Les symptômes de l'hyperthyroïdie.....	<b>89</b>
Figure 28 : Capture d'écran du site lecorpsshop.fr.....	<b>90</b>
Figure 29 : Description des effets du produit "T3 Cytomel" sur le site lecorpsshop.fr .....	<b>90</b>
Figure 30 : Exemples de compléments alimentaires à base de L-carnitine vendus sur le site toutelanutrition.com.....	<b>92</b>
Figure 31 : Capture d'écran des résultats obtenus en réponse à la recherche "Ozempic" sur TikTok en juillet 2023-1.....	94
Figure 32 : Capture d'écran des résultats obtenus en réponse à la recherche "Ozempic" sur TikTok en juillet 2023-2.....	<b>94</b>
Figure 33 : <b>Ordonnance d'Ozempic® falsifiée rencontrée au comptoir en mars 2023</b> dans la pharmacie où je travaille.....	<b>96</b>
Figure 34 : <b>Ordonnance d'Ozempic® falsifiée signalée par le CEIP-Addictovigilance</b> en octobre 2023 .....	<b>96</b>
Figure 35 : Ordonnance de Victoza® falsifiée signalée par le CEIP-Addictovigilance en octobre 2023 .....	<b>97</b>
Figure 36 : Ordonnance de Trulicity® falsifiée signalée par le CEIP-Addictovigilance en septembre 2023.....	<b>97</b>
Figure 37 : Capture d'écran du site dokteronline.com en juillet 2023.....	98
Figure 38 : Les effets indésirables du baclofène.....	100
Figure 39 : Les avantages miraculeux de la prise de baclofène selon achat-baclofene.com.....	<b>101</b>
Figure 40 : Fluoxétine en vente libre sur le site phmall.org.....	103

## Liste des abréviations

AAP : autorisation <b>d'accès précoce</b>	DCI : dénomination commune internationale
ACTH : hormone adrénocorticotrope	DGCCRF : direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes
AG : acides gras	DNP : dinitrophénol
AgRP : agouti-related protein	DT2 : diabète de type 2
AMA : agence mondiale antidopage	ECG : électrocardiogramme
AMM : autorisation de mise sur le marché	GIP : glucose-dependent insulinotropic peptide
Anses : agence nationale de sécurité <b>sanitaire de l'alimentation, de l'environnement</b> et du travail	GLP-1 : glucagon-like peptide 1
ANSM : agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé	HbA1c : hémoglobine glyquée
ARS : agence régionale de santé	HPP : hypophyse
ASMR : amélioration du service médical rendu	HPT : hypothalamus
ATV : aire tegmentale ventrale	HTA : hypertension artérielle
AVK : anti-vitamines K	HTAP : HTA pulmonaire
CART : cocaine- and amphetamine-regulated transcript	INR : international normalized ratio
CCK : cholécystokinine	Insee : institut national de la statistique et des études économiques
CEIP-Addictovigilance : centre <b>d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance et d'addictovigilance</b>	IMC : indice de masse corporelle
CHMP : committee for medicinal products for human use	ISSP : international social survey program
CRPV : centre régional de pharmacovigilance	MSH : melanocyte stimulating hormon
	MTE : marge thérapeutique étroite
	NPV : noyau paraventriculaire
	NPY : neuropeptide Y
	NTS : noyau du tractus solitaire
	OMS : organisation mondiale de la santé

OXM : oxyntomoduline  
POMC : pro-opiomélanocortine  
PP : polypeptide pancréatique  
PRAC : pharmacovigilance risk  
assessment committee  
PYY : polypeptide YY  
RCP : résumé des caractéristiques du  
produit  
RGO : reflux gastro-oesophagien  
SAOS : syndrome **d'apnée obstructive**  
du sommeil

SMR : service médical rendu  
SNC : système nerveux central  
TC : tronc cérébral  
TCA : troubles du comportement  
alimentaire  
TD : tube digestif  
TG : triglycérides  
UE : Union Européenne

## Introduction

**Le XXIème siècle est révélateur d'une** dualité entre un culte de la minceur quasi omniprésent dans les pays occidentaux et une incidence croissante du surpoids et de **l'obésité dans le** monde. La perte de poids est devenue, **plus qu'un objectif de santé,** un objectif de réussite sociale et une obsession pour de nombreuses personnes. Le développement **d'internet et** des réseaux sociaux contribue à la promotion et à la mise à disposition de pratiques dangereuses pour perdre du poids, notamment le **détournement d'usage de certains médicaments, dont l'efficacité et les risques n'ont** jamais été évalués dans cette indication. Après avoir exploré les médicaments qui sont ou qui ont été indiqués pour traiter l'obésité, nous examinerons les médicaments utilisés de manière détournée dans la perte de poids et évaluerons leurs risques.

# I. Mise en contexte : culte de la minceur, obésité, mécanismes de régulation de l'appétit

## A) Le culte de la minceur

### 1. Définition et constat en France

Le culte de la minceur est un phénomène sociétal consistant à considérer une silhouette mince comme la seule morphologie acceptable et à en faire un objectif à atteindre à tout prix. Ce modèle est très répandu au XXI<sup>ème</sup> siècle dans les sociétés occidentales, notamment en France, à **tel point qu'un corps mince peut être considéré** comme un marqueur de réussite personnelle et sociale, **en plus d'un** atout de séduction. En découle alors une discrimination des personnes ne correspondant pas à cet idéal. Ce modèle **de beauté ne date pas d'hier**, ainsi, en 1981, Kim Chernin, une écrivaine américaine, déclarait : « **En cette époque où l'inflation a pris des proportions alarmantes, où la menace d'une guerre nucléaire apparaît comme un danger très sérieux, où la criminalité est à la hausse et où le chômage constitue un phénomène persistant, on a demandé à cinq cents personnes, lors d'un sondage, ce qu'elles craignaient le plus au monde, et cent quatre-vingt-dix ont répondu que leur plus grande crainte était de grossir"** (1). Il est à noter que le culte de la minceur est plus présent chez les femmes. Les hommes, eux, sont confrontés à un idéal de corps athlétique, le volume musculaire est privilégié plutôt que la minceur. **Il n'en a pas toujours été ainsi et ce n'est pas le cas** dans toutes les cultures (nous le verrons plus tard). Les critères de beauté ont évolué avec les changements sociaux et économiques et ont privilégié à plusieurs reprises les rondeurs qui étaient associées à une bonne santé physique et financière et à la fertilité, **à des périodes où l'accès à une nourriture** suffisante était un luxe en Europe. **Aujourd'hui** en France, le corps mince peut être perçu comme un marqueur de temps libre pour prendre soin de soi et une preuve de contrôle sur soi-même **face à l'offre** omniprésente de nourriture industrielle ultra-transformée, notamment dans les fast-foods, généralement plus abordable que la nourriture saine et équilibrée.

En 2001, l'Insee a réalisé l'enquête « Conditions de vie des ménages » (2) dans laquelle des français devaient indiquer leur taille, leur poids<sup>1</sup> réel, ainsi que le poids qu'ils souhaiteraient avoir dans l'idéal. A partir du poids et de la taille, l'indice de masse corporelle (IMC) a été calculé grâce à la formule suivante :  $IMC = \text{poids (kg)}/\text{taille}^2(\text{m})$ . Un IMC est considéré comme normal entre 18,5 et 25kg/m<sup>2</sup>, le surpoids est associé à un  $IMC \geq 25\text{kg/m}^2$  et l'obésité à un  $IMC \geq 30\text{kg/m}^2$ .

Dans chaque groupe socio-professionnel (milieu urbain/rural, cadre/profession intermédiaire/employé/agriculteur/ouvrier) l'IMC idéal moyen était systématiquement inférieur à l'IMC réel moyen, que ce soit chez les femmes ou chez les hommes, de 0,7 point à 1,9 point. La différence entre l'IMC idéal et l'IMC réel était quand même plus marquée chez les femmes (0,9 à 1,9) que chez les hommes (0,7 à 1). Les corpulences réelles et souhaitées étaient plus élevées en milieu rural qu'en milieu urbain. Cela peut peut-être être lié au fait qu'il y a moins d'interactions sociales en milieu rural qu'en milieu urbain et que donc le regard des autres y est moins important.

	Femmes			
	Milieu urbain		Milieu rural	
	IMC idéal	IMC réel	IMC idéal	IMC réel
Cadres, professions libérales et chefs d'entreprise	21,7	22,8	22,2	23,1
Professions intermédiaires	22,0	23,2	22,5	23,6
Employés	22,3	23,9	22,9	24,3
Agriculteurs, artisans-commerçants	22,5	23,9	23,0	24,3
Ouvriers	23,0	24,9	23,6	25,3

	Hommes			
	Milieu urbain		Milieu rural	
	IMC idéal	IMC réel	IMC idéal	IMC réel
Cadres, professions libérales et chefs d'entreprise	23,8	24,5	24,3	25,0
Professions intermédiaires	24,4	25,2	24,9	25,7
Employés	24,5	25,5	25,0	26,0
Agriculteurs, artisans-commerçants	24,6	25,3	25,1	25,8
Ouvriers	24,7	25,5	25,2	26,0

Ce tableau reporte la moyenne des IMC idéaux et des IMC réels déclarés par les individus de l'enquête « Condition de vie des ménages 2001 », ventilés par sexe, CSP et lieu de résidence. L'IMC idéal est construit en divisant le poids que l'individu déclare vouloir avoir par le carré de sa taille effective.

Tableau 1 : Corpulence idéale et corpulence réelle pour les Français en 2001 (2)

<sup>1</sup> A noter que le terme de poids utilisé ici et dans le reste du document est un abus de langage qui désigne en réalité la masse.



En 2013, une enquête est conduite auprès de 405 adolescents et jeunes adultes (277 filles et 128 garçons) de 15 à 26 ans dans une université et un internat de la région toulousaine (3). **L'IMC moyen est de  $20,7 \pm 2,5$  kg/m<sup>2</sup> pour les filles, de  $21,9 \pm 2,9$  kg/m<sup>2</sup> pour les garçons, et 78% ont un IMC normal (filles = 77,6% ; garçons = 79%). Le but est d'étudier l'« insatisfaction corporelle », en comparant le poids idéal exprimé au poids réel. 70% des filles (78% de celles avec un IMC normal & 67% de celles sans troubles du comportement alimentaire ou TCA) et 35% des garçons (31% de ceux avec un IMC normal et 29% de ceux sans TCA) souhaitent perdre du poids. Cependant, les garçons souhaitent majoritairement (43%) prendre du poids et cela est aussi un marqueur d'« insatisfaction corporelle » par rapport à l'idéal masculin très musclé. En somme, seulement 19,5 % des participants sont satisfaits de leur poids (18 % des filles et 22 % des garçons).**

Viser la perte de poids pour améliorer sa santé et sa forme physique est bénéfique, étant donné les risques associés au surpoids et à l'obésité. Cependant, chercher à maigrir pour imiter des modèles de magazines ou des influenceurs, peut conduire à des comportements extrêmes, comme les TCA ou l'utilisation de substances dangereuses (médicaments détournés de leur indication), et engendrer une insatisfaction chronique, y compris chez des personnes ayant un IMC dans la norme.

## 2. Rôle des médias et des réseaux sociaux

**Les médias et les réseaux sociaux jouent un rôle majeur dans l'entretien de ce culte de la minceur. Ils véhiculent des standards de beauté et des attentes concernant l'apparence qui sont souvent restrictifs et inatteignables pour la majorité des individus. Les corps des femmes représentés sont minces, sans cellulite ni vergeture, tandis que les corps masculins présentent des muscles saillants et dessinés toute l'année, à grand renfort de retouches des images. La multiplicité des supports fait que l'on est confrontés partout à ces idéaux : publicités dans les transports, sur les panneaux d'affichage municipaux, à la télévision, magazines de mode ou « lifestyle », influenceuses et influenceurs sur les réseaux sociaux,...** **Malgré l'apparition récente du courant « body positive » qui met en valeur la célébration et l'acceptation de toutes**

les morphologies, le culte de la minceur reste prépondérant dans l'esprit de la majorité de la population.

On ne peut pas parler de l'influence des médias sur le désir de maigrir des individus sans parler du « summer body » qu'on pourrait traduire par « corps pour l'été ». Cette expression aurait été employée pour la première fois dans la presse américaine des années 60, on peut trouver une publicité dans le Washington Post et le New York Times en 1961 qui vante : « une poitrine haute et ferme, une taille fine et ferme, des hanches fines et gracieuses, un corps prêt pour le bikini : un summer body » (4).



Figure 1 : Brigitte Bardot, icône du "summer body" en France, sur une plage cannoise en 1953

Ce concept se développe donc après la Seconde Guerre mondiale lorsque les loisirs se développent, les vacances et week-ends à la plage s'ouvrent à un public un peu plus large que la bourgeoisie (les congés payés ont fait leur apparition en 1936) et les corps se dévoilent avec le bikini qui s'impose peu à peu comme la tenue de plage des femmes (contrairement aux tenues de bain très couvrantes d'avant). Dans un premier temps, cette pression médiatique s'exerce surtout sur les femmes, car en bikini on ne peut pas « tricher » avec un corset ou une gaine pour avoir la silhouette idéale, le but étant de promouvoir ce modèle de corps qui sera prêt à consommer une mode d'été dans le contexte du développement exponentiel de la société de consommation dans laquelle s'inscrit la saisonnalité des modes. En 1959, on peut lire dans Elle : "pincez-vous, vous saurez ainsi si vous avez droit à votre costume de bain" (5). Autrement dit, si les femmes n'arrivent pas à maîtriser leur corps et n'affichent pas la silhouette idéale, c'est qu'elles ne sont pas dignes de l'exhiber au regard des autres. Le corps est encore une fois un moyen de montrer sa réussite sociale car si l'on découvre un corps sculpté dans un bikini, cela signifie que l'on a le temps et les moyens de faire du sport pour l'entretenir et de s'alimenter sainement, ce qui est encore impossible pour une bonne partie de la population française appartenant aux classes sociales les moins favorisées. Dès 1957, le magazine Marie-Claire parle de la notion de « complexe saisonnier ». C'est l'occasion

pour les laboratoires pharmaceutiques de vendre leurs amphétamines utilisées par les soldats comme psychostimulants durant la Seconde Guerre mondiale, cette fois en tant que coupe-faim à ces femmes, allant plus tard jusqu'à nier l'existence d'un lien de parenté entre l'amphétamine et leur médicament suite à la découverte des nombreux risques de l'usage des amphétamines. Certains dérivés amphétaminiques (notamment les fenfluramines), seront prescrits par des médecins ignorant leur vraie nature et leurs risques, parfois en-dehors de leurs indications, jusqu'en 2009 à des femmes désireuses de perdre quelques kilos (7).

60 ans plus tard, le phénomène du « summer body » s'est étendu aux hommes qui doivent montrer un corps athlétique sur la plage et est omniprésent, entretenu par la presse féminine, les magazines de mode, les publicités pour les salles de sport ou pour une pilule minceur « miracle » et les influenceurs et influenceuses avec des invitations voire injonctions au régime dès fin mars pour préparer son corps pour la plage.

En juin 2020, l'application et blog Feeleat pour aider les personnes atteintes de TCA, de troubles digestifs, d'obésité ou de cancer à se réconcilier avec leur alimentation a réalisé une étude sur 1200 français (6). 95% avaient déjà entendu parler du terme « summer body » ou « objectif bikini ». Le reste des résultats de l'étude sont présentés sur l'image ci-contre. Il semble donc que ce concept datant du siècle dernier impacte encore le quotidien d'une bonne partie des français à l'approche de l'été.

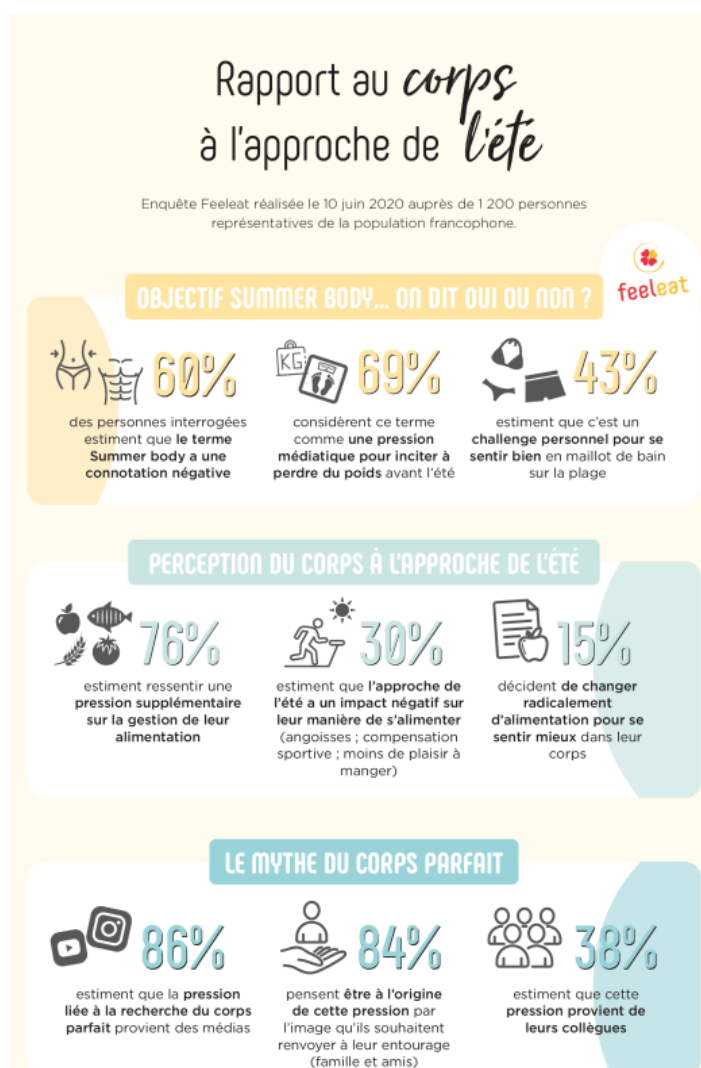


Figure 2 : Résultats de l'enquête Feeleat de juin 2020 (6)

### 3. Différences culturelles

Le diktat de la minceur est très répandu dans le monde mais il n'est pas universel.

En 2007, une enquête de l'International Social Survey Program (ISSP), dans sa section « Loisirs & sports », a comparé les idéaux de minceur selon le sexe et le pays chez les adultes de 13 pays situés sur 4 continents différents : 19 450 observations ont été recueillies (8). **Aucun pays d'Afrique n'a été inclus dans l'enquête**, ce qui est dommage car les idéaux de beauté de la plupart des pays africains sont différents des idéaux occidentaux. Les interrogés devaient situer leur idéal féminin et masculin sur une échelle constituée par deux jeux de quatre silhouettes, un pour chaque sexe. **Les silhouettes présentent l'avantage d'être génériques et applicables à tous les pays et visent à cerner des différences de corpulence, à taille fixe :**

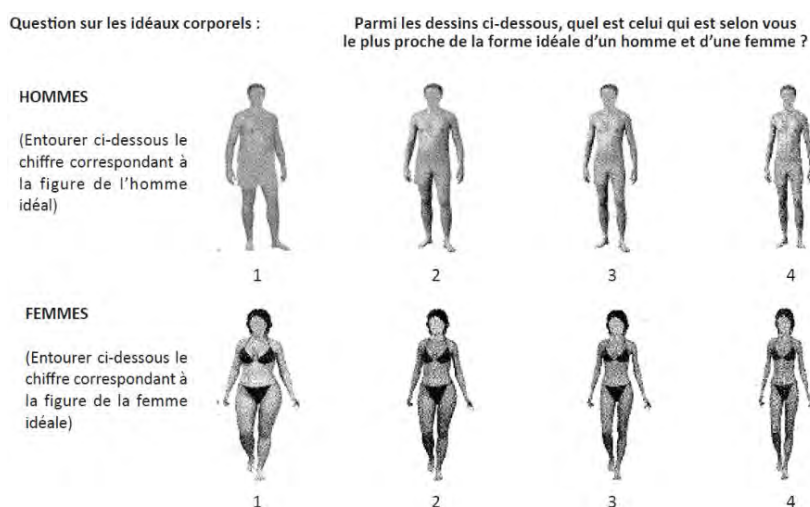


Figure 3 : Les différentes silhouettes proposées lors de l'enquête ISSP 2007 (8)

Toutefois, les répondants n'ont le choix qu'entre quatre variations, la figure la plus corpulente ne correspond pas aux obésités les plus massives et le volume musculaire n'y est pas vraiment représenté, ne permettant pas d'analyser ce critère, notamment pour les hommes.

Après analyse de la proportion de personnes choisissant comme idéal corporel l'une des deux silhouettes les plus minces dans chaque sexe, le graphique suivant est obtenu :

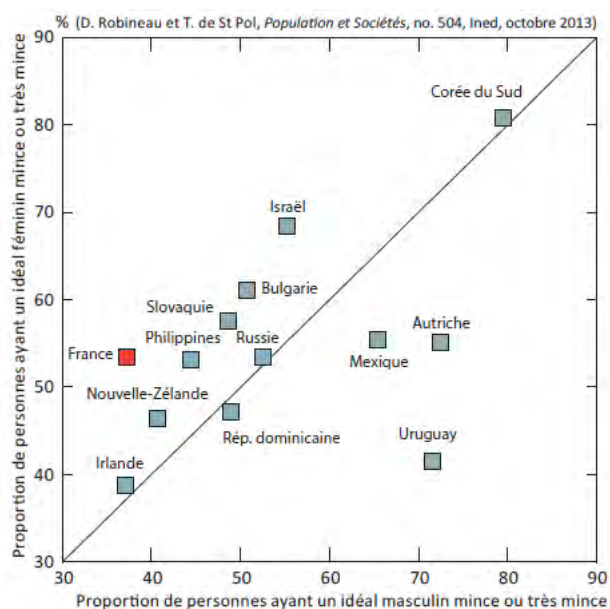


Figure 4 : Idéaux de minceur selon le sexe et le pays (8)

Les pays situés à gauche de la diagonale, les plus nombreux, sont ceux qui attachent plus d'importance à la minceur des femmes qu'à la minceur des hommes. A droite de la diagonale, 3 pays se distinguent : le Mexique, l'Autriche et l'Uruguay. Dans ces pays, la proportion de personnes ayant un idéal masculin mince ou très mince est plus forte que celle ayant un idéal féminin mince ou très mince. En Uruguay, la forte corpulence est valorisée pour les femmes (52%), alors que la minceur est préférée pour les hommes (62%).

Une part non négligeable des personnes préfère également un idéal masculin très mince (10%), ainsi qu'un idéal féminin très corpulent (7%). Cette tendance est inverse en France : la silhouette de l'homme corpulent est la plus choisie (62%) par rapport aux silhouettes mince à très mince choisies à 37% tandis que la minceur est préférée chez les femmes (52%), avec une proportion très marginale de personnes sélectionnant les silhouettes « extrêmes » 1 et 4 pour les deux sexes (1 à 2% par silhouette et par sexe). On observe donc un fort écart entre les idéaux corporels féminins et masculins des français. La Corée du Sud quant à elle se singularise par une minceur fortement appréciée pour les deux sexes.

On ne peut pas l'affirmer à partir de cette étude, on peut d'ailleurs s'interroger sur la pertinence du choix des pays participants, mais, globalement dans le monde actuel, minceur et niveau socio-culturel s'associent dans les pays « riches », alors qu'elle est synonyme de misère dans les pays en développement (1). En Afrique, même si l'idéal de minceur gagne l'Afrique du Nord, les régions équatoriales continuent d'associer rondeurs avec opulence et beauté. La forte corpulence s'inscrit dans une symbolique de puissance pour les plus pauvres, le corps mince dans une symbolique de réussite

pour les plus riches. Tandis que les européens et les **américains sont prêts à s'injecter de l'Ozempic®, un antidiabétique (alors qu'ils ne sont pas diabétiques)**, pour perdre du poids, certaines femmes africaines prennent de la Periactine®, un anti-histaminique, pour prendre du poids. Une étude observationnelle réalisée en 2011 dans deux quartiers de Kinshasa, en République Démocratique du Congo, a montré que parmi 500 personnes de 13 à 55 ans interrogées, un peu plus de 70% utilisaient de la cyproheptadine (Periactine®) pour stimuler leur appétit. Cet usage était surtout rapporté par les adolescentes et jeunes femmes, beaucoup moins par les hommes et les femmes plus âgées, et était dans plus de la moitié des cas associé à une prise de corticoïde (dexaméthasone) dans le but de prendre du poids. Ce détournement **d'usage a depuis gagné la France au travers des réseaux sociaux où l'on peut trouver des publications de transformations physiques vantant les mérites de la Periactine® pour ressembler à certains modèles de beauté tels que Kim Kardashian ou Beyoncé (10). La cyproheptadine est effectivement orexigène (stimule l'appétit) via son action antagoniste sur les récepteurs 5-HT<sub>2c</sub> à la sérotonine (11)**, elle était même indiquée **dans les cas d'une diminution de l'appétit accompagnée d'une perte de poids** en France de 1974 à 1994, mais il est évidemment impossible de diriger la prise de poids vers les fesses et la poitrine qui sont les zones généralement visées. En janvier 2022, **l'ANSM** (Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé) a publié **une mise en garde contre l'utilisation non conforme de la cyproheptadine** comme orexigène à des fins esthétiques (12), en rappelant son indication unique (les allergies) et ses risques (somnolence, baisse de la vigilance, rétention d'urine, constipation, palpitations cardiaques, mydriase).

## B) Le surpoids et l'obésité

### 1. Définition

**Le surpoids et l'obésité sont définis comme une** accumulation anormale ou excessive de graisse qui nuit à la santé (13).

**Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), chez les adultes :**

- le surpoids est défini par un IMC compris entre 25 et 30 kg/m<sup>2</sup>
- l'obésité modérée par un IMC compris entre 30 et 35 kg/m<sup>2</sup>

- l'obésité sévère par un IMC compris entre 35 et 40 kg/m<sup>2</sup>
- l'obésité massive, dite morbide, par un IMC supérieur à 40 kg/m<sup>2</sup>

Chez les enfants, la définition de l'obésité n'est pas consensuelle (les courbes de corpulence que l'on trouve dans les carnets de santé français sont issues de données statistiques et ne sont pas vraiment des normes).

L'IMC est un outil très répandu mais imparfait. En effet, il ne différencie pas masse graisseuse, masse osseuse et masse musculaire, il ne prend pas en compte le sexe et l'âge des personnes. Le rapport entre IMC et masse grasse varie en fonction de la corpulence et de la morphologie (14). Ces seuils d'IMC ne sont donc pas applicables chez les enfants, les femmes enceintes, les personnes âgées et les personnes très musclées. C'est dans ce cadre que la Haute Autorité de Santé (HAS) recommande de prendre d'autres éléments en compte en plus de l'IMC :

- la mesure du tour de taille ou périmètre abdominal (mesure à mi-distance entre le bord inférieur de la dernière côte palpable et le sommet de la crête iliaque, avec un mètre ruban placé à l'horizontale, à la fin d'une expiration normale, bras le long du corps) : un risque pour la santé est présent si la mesure du tour de taille est  $\geq 94\text{cm}$  chez l'homme et  $\geq 80\text{cm}$  chez la femme (en-dehors d'une grossesse)
- la morphologie de la personne, la répartition du tissu adipeux
- le volume musculaire de la personne (sportifs)
- le ressenti de la personne : bien-être ou mal-être physique et/ou psychique

L'apparition et la persistance d'un surpoids ou d'une obésité ont des déterminants multiples : il y a des facteurs génétiques (il peut y avoir une prédisposition génétique ou neuroendocrinienne à la prise de poids), hormonaux (hypothyroïdie), psychiques, sociaux, comportementaux (alimentation hypercalorique, manque d'activité physique, arrêt du tabagisme), environnementaux (exposition à des perturbateurs endocriniens) et médicamenteux (de nombreux médicaments ont comme effet indésirable la prise de poids via l'augmentation de l'appétit, la diminution du métabolisme ou autre).

L'obésité est une maladie chronique qui augmente le risque d'accidents cardiovasculaires en favorisant de nombreuses comorbidités : diabète de type 2, hypertension artérielle (HTA), dyslipidémies, syndrome d'apnée du sommeil (SAOS),... Elle augmente aussi, entre autres, le risque d'arthrose, de dorsalgies et de difficultés

psychologiques et sociales. Elle semble également associée à une augmentation de **l'incidence de certains cancers (sein, endomètre, ovaires, prostate et colorectal)** et diminue **l'espérance de vie. Les complications de l'obésité augmentent avec son ancienneté et l'importance de la surcharge pondérale** (15). Il est donc essentiel de la prévenir, de la dépister et de la traiter.

## 2. Epidémiologie

**D'après une** étude analysant des données de plus de 19 millions de personnes de 186 pays différents (couvrant 99% de la population mondiale), il y avait en 2014 environ **641 millions d'adultes** obèses dans le monde **dont 266 millions d'hommes et 375 millions de femmes**, soit environ 13% de la population adulte mondiale. Une **augmentation globale de l'IMC moyen a aussi été observée chez les hommes et les femmes depuis 1975** (16).

**En France, l'obésité est également un problème majeur de santé publique** : en 2015, la prévalence du surpoids chez les adultes était de 49% (54% chez les hommes et 44% chez les femmes) et **l'obésité, identique chez les hommes et les femmes**, était de 17%. **Les trois quarts de ces 17% étaient en obésité modérée et l'obésité massive concernait 2,1% des femmes contre 1% des hommes.** Une augmentation de la **prévalence de l'obésité avec l'âge** a été observée : elle était deux fois plus élevée chez les 55-74 ans que chez les 18-39 ans. Cependant, il semblerait que la prévalence du **surpoids et de l'obésité ait montré peu d'évolution en France entre 2006 et 2015**, ce qui est positif (13).

Auparavant, le surpoids et l'obésité étaient considérés comme des problèmes spécifiques aux pays à hauts revenus, mais leurs fréquences augmentent désormais fortement dans les pays disposant de faibles ou moyens revenus, surtout en milieu urbain. Il reste cependant une notion qui est constante : **l'obésité** est corrélée au gradient socio-économique. En effet, elle est presque quatre fois plus fréquente pour les populations défavorisées socialement par rapport aux populations les plus favorisées (en termes de profession, **de niveau d'études et de revenus du foyer**), et **c'est encore plus marqué** chez les femmes (13).

**Tout ceci s'observe dans le** contexte particulier du XXIème siècle : il existe une **augmentation globale de l'apport énergétique** suite au changement de nos habitudes



alimentaires (alimentation industrielle ultra-transformée et hypercalorique) et une diminution des dépenses énergétiques de la population qui se sédentarise de plus en plus.

### 3. Objectifs de traitement

**L'objectif premier de la prise en charge des personnes en surpoids ou obèses** va être la stabilisation du poids puis dans un second temps on va viser une perte de poids progressive et réalisable (généralement une réduction pondérale de 5 à 15% du poids initial permet déjà une réduction **du risque de complications liées à l'obésité, ainsi qu'une** réduction de tour de taille pour arriver à  **$\leq 102$ cm** pour les hommes et  **$\leq 88$ cm** pour les femmes), le but étant que la personne se sente bien dans son corps et dans sa tête, et enfin aider la personne à maintenir ce poids de forme et une bonne condition physique sur le long terme. Quelle que soit la corpulence, on vise en priorité **l'accompagnement du changement des habitudes de vie (alimentation saine et équilibrée et augmentation de l'activité physique régulière)** afin de promouvoir la santé et le bien-être et de réduire le risque cardiovasculaire (13).

#### C) Physiologie de la régulation de l'appétit et de la perte de poids

Afin de comprendre **les mécanismes d'action des** médicaments présentés par la suite, il est essentiel de se pencher sur les mécanismes régulant l'appétit et la perte de poids en temps normal.

Pour qu'il y ait une perte de poids, il faut que la dépense énergétique excède l'apport énergétique. On peut ainsi agir en augmentant la dépense énergétique (augmentation de l'activité physique, augmentation du métabolisme basal) et/ou en diminuant l'apport énergétique (restriction de l'apport en calories via un régime alimentaire, diminution de l'appétit, malabsorption). Il est toujours plus efficace d'agir simultanément sur ces deux axes que sur un seul des deux.

Durant l'ingestion d'un repas, des mécanismes se mettent déjà en place : ils vont déterminer la taille du repas. A la fin du repas, la satiété apparaît et empêche le **retour de la faim et donc l'ingestion d'aliments pour une certaine durée. Globalement,** des récepteurs présents en périphérie vont transmettre des signaux (nerveux ou hormonaux) **concernant l'état des stocks énergétiques du corps et le niveau de**

remplissage du tube digestif au **centre régulateur de l'appétit**, qui est constitué principalement **d'aires de l'hypothalamus** (HPT) et du tronc cérébral (TC). Le cerveau pourra ensuite déclencher un message de faim ou de satiété. Ce sont des mécanismes complexes qui ne sont pas encore totalement expliqués par la science. Il semblerait que les signaux hormonaux **soient transmis au noyau arqué de l'hypothalamus** (qui est une zone non protégée par la barrière hémato-encéphalique, certaines hormones ne traversant pas la barrière hémato-encéphalique) et que les signaux nerveux viscéraux soient transmis au noyau parabrachial et au complexe dorsal vagal (composé du noyau dorsal moteur du nerf vague, du noyau du tractus solitaire ou NTS et de **l'area postrema**) du **tronc cérébral**. Par exemple, des mécanorécepteurs sont présents **au niveau de l'estomac et envoient un signal au tronc cérébral via le nerf vague lorsqu'ils captent une distension gastrique**, ce qui contribuera à déclencher une sensation de satiété. Des mécanorécepteurs et chémorécepteurs sont également présents dans la cavité buccale et dans le reste du tractus gastro-intestinal. En effet, tout au long du tractus gastro-intestinal, on retrouve des cellules entéro-endocrines possédant des récepteurs (du côté de la lumière gastro-intestinale) qui sont sensibles à certains nutriments, ce qui conduit à la **sécrétion d'hormones ou de peptides qui contrôlent les sécrétions digestives et la motilité intestinale et peuvent jouer un rôle dans la régulation de l'appétit**. Il est probable que notre microbiote intestinal joue également un rôle dans la sensation de satiété, en effet il nous aide à digérer les fibres qui ont un fort effet satiétogène.

Les hormones contribuant aux signaux de satiété ou de faim sont quant à elle mieux connues et peuvent être classées en deux catégories : les hormones orexigènes qui stimulent la faim, et les hormones anorexigènes qui contribuent à la satiété.

**Dans le noyau arqué de l'hypothalamus, on retrouve deux groupes de neurones impliqués dans la régulation de l'appétit :**

- Les neurones NPY/AgRP impliqués dans la sensation de faim
- Les neurones POMC/CART impliqués dans la satiété

Ces neurones vont recevoir des signaux hormonaux et plus ou moins sécréter des neurotransmetteurs en réponse à ces stimulations ou inhibitions. Ces deux groupes de neurones **s'inhibent aussi réciproquement**.

## 1. Les hormones et neurotransmetteurs orexigènes

Molécules	Lieu de synthèse	Site(s) d'action	Effets
Ghréline	Estomac	Récepteur GHS-R sur neurones NPY HPT Mécanorécepteurs estomac	Accélération vidange gastrique + envoi le signal que <b>l'estomac est vide ou peu distendu</b> + stimulation GH (hormone de croissance) + diminution dépense énergétique + stimulation prise alimentaire
Neuropeptide Y (NPY)	Neurones NPY du noyau arqué HPT	Noyau paraventriculaire (NPV) HPT HPT latéral Noyaux liés au système nerveux autonome	Régulation du métabolisme énergétique périphérique + <b>diminution de l'activation</b> sympathique du tissu adipeux brun + sensation de faim + augmentation prise de nourriture
Agouti-related peptid (AgRP)	Neurones AgRP du noyau arqué HPT	Les mêmes que NPY + MC3-R & MC4-R : antagoniste compétitif	Sensation de faim + augmentation prise de nourriture
Opiïdes endogènes : enképhalines, dynorphines, $\beta$ -endorphine	HPT & hypophyse (HPP). $\beta$ -endorphine libérée lors clivage POMC	Récepteurs opioïdes : $\mu$ (thalamus, striatum et aire tegmentale ventrale ou ATV), $\kappa$ ( <b>cortex, HPT, striatum et ATV</b> ) et $\delta$ (cortex et striatum)	Stimulation palatabilité des aliments (les aliments avec un goût et une texture agréables vont être favorisés) + circuit de la récompense (effet plaisir de <b>l'alimentation</b> ) + <b>stimulation</b> prise alimentaire + auto-inhibition POMC $\rightarrow$ réduction satiété
Orexines (ou hypocrétines)	HPT latéral suite à stimulation par NPY ou AgRP	Récepteurs OX1R et OX2R : amygdale, noyau accumbens, noyaux du septum & neurones monoaminergiques du TC (noradrénergiques du locus coeruleus, sérotoninergiques du noyau dorsal du raphé et dopaminergiques <b>de l'ATV</b> )	Stimulation appétit + <b>stimulation état d'éveil</b> + baisse libération sérotonine

Tableau 2 : Les multiples hormones et neurotransmetteurs orexigènes (17, 18, 19, 20, 21)

## 2. Les hormones et neurotransmetteurs anorexigènes

Molécules	Lieu de synthèse	Sites d'action	Effets
Insuline	Pancréas : <b>cellules <math>\beta</math></b> des îlots de Langerhans	Adipocytes, hépatocytes, cellules musculaires, neurones POMC (activation), neurones NPY (inhibition)	Homéostasie du glucose : fait rentrer glucose dans tissu adipeux, foie & muscle squelettique + empêche libération de glucose dans sang par foie → diminution glycémie. Sensation de satiété
Leptine	Tissu adipeux sous- cutané & viscéral	Récepteurs LepR neurones POMC : stimulation production POMC + inhibition neurones NPY/AgRP	Indication état réserves énergétiques du corps au cerveau : si réserves hautes → sensation de satiété et augmentation dépense énergétique Homéostasie du glucose : augmentation absorption glucose dans muscles, baisse production glucagon, baisse production glucose par foie
Sérotonine	Cellules entéro- chromaffines (tube digestif ou TD) Neurones sérotoninergiques (noyaux du raphé du TC)	Récepteurs 5- HT1a (SNC), 5- HT2 (SNC & muscles lisses TD), 5- HT3 & 5-HT4 (SNC & système nerveux entérique)	Ralentissement vidange gastrique + stimulation péristaltisme intestinal (intestin grêle & côlon) + diminution appétit
Cholécystokini ne (CCK)	Duodénum & jéjunum (cellules I) surtout en réponse aux lipides & protéines	Récepteurs CCK1 & CCK2 : Estomac Pancréas Vésicule biliaire NTS via nerf vague	Contraction vésicule biliaire & sécrétion acides biliaires + ralentissement vidange gastrique + sécrétion enzymes pancréatiques + augmentation motilité intestinale + satiété
Polypeptide YY (PYY)	Iléon & côlon (cellules L) surtout en réponse aux lipides & glucides	Récepteurs Y2 : intestins, nerf vague, hippocampe	Ralentissement vidange gastrique & sécrétion acide gastrique + réduction motilité intestinale + réduction fonction exocrine pancréas + augmentation absorption eau & ions au niveau côlon →ralentissement transit & stimulation satiété

Molécules	Lieu de synthèse	Sites d'action	Effets
GLP-1 (glucagon-like peptide 1)	Iléon & côlon (cellules L) surtout en réponse aux lipides & glucides	Récepteurs GLP-1 : Pancréas ( <b>cellules <math>\beta</math></b> ) Estomac (nerf vague) SNC : HPT & TC Muscles <b>Cœur</b> Reins	Stimulation sécrétion insuline + diminution sécrétion glucagon + ralentissement vidange gastrique + diminution sécrétion gastrique + augmentation satiété + augmentation captation glucose et sensibilité à insuline dans muscles
GIP (glucose-dependent insulintropic polypeptide)	Duodénum & jéjunum (cellules K)	Récepteurs GIP : HPT Pancréas ( <b>cellules <math>\beta</math></b> ) Adipocytes Muscles	Suppression appétit + stimulation différenciation, croissance & prolifération <b>des cellules <math>\beta</math> pancréatiques</b> → stimulation sécrétion insuline + diminution sécrétion acide gastrique + stimulation sécrétion glucagon + augmentation lipogénèse et diminution lipolyse + augmentation captation glucose dans muscles
POMC (pro-opiomélanocortine)	Noyau arqué HPT Cellules corticotropes HPP antérieure Mélanocytes		Précurseur mélanocortines (dont $\alpha$ -MSH), $\beta$ -endorphine & ACTH (hormone adrénocorticotrope)
$\alpha$ -MSH (melanocyte stimulating hormon)	Noyau arqué HPT HPP antérieure Mélanocytes	Récepteurs : MC3R & MC4R du noyau paraventriculaire HPT MC1R des mélanocytes (peau & cheveux)	Sensation de satiété et donc diminution de la prise alimentaire Synthèse de mélanine → pigmentation peau & cheveux
Oxyntomoduline (OXM)	Iléon & côlon	Récepteurs GLP-1 & récepteurs glucagon Neurones POMC (manque de données)	Ralentissement vidange gastrique + diminution sécrétion ghréline Suppression appétit + augmentation dépense énergétique
Polypeptide pancréatique (PP)	<b>Cellules <math>\gamma</math> îlots</b> Langerhans pancréas (sous effet du nerf vague)	Pancréas (manque de données)	Inhibition fonction exocrine pancréas + stimulation écoulement bile + contrôle appétit

Molécules	Lieu de synthèse	Sites d'action	Effets
CART (cocaïne amphetamine-regulated transcript)	Neurones CART noyau arqué HPT (en réponse à leptine) & NTS	NPV HPT HPP Estomac Intestins	Diminution vidange gastrique & sécrétion gastrique Diminution prise alimentaire

Tableau 3 : Les multiples hormones et neurotransmetteurs anorexigènes (17, 18, 22, 24, 25, 26, 27)

### 3. Synthèse

Le schéma qui suit résume les principaux mécanismes et acteurs de la régulation de l'appétit. Beaucoup de choses restent encore à éclaircir pour comprendre la finesse de ces mécanismes et de leurs interactions réciproques.

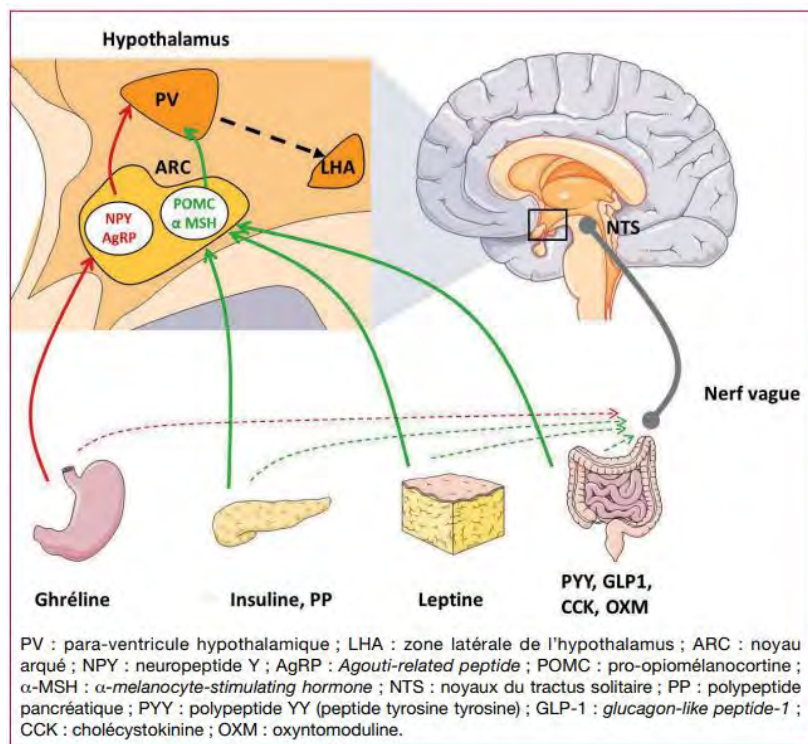


Figure 5 : Hormones de régulation de l'appétit : les principaux acteurs (18)

## II. Médicaments indiqués pour la perte de poids en France en 2023

Nous aborderons ici uniquement les médicaments indiqués pour la perte de poids. Nous ne parlerons donc pas de la chirurgie digestive de l'obésité, utile pour certains patients atteints d'obésité morbide ou d'obésité sévère avec complications graves.

En 2023, l'arsenal médicamenteux pour traiter l'obésité est peu fourni et loin de présenter une efficacité « miracle ». Jusqu'à présent, aucun principe actif n'a démontré de supériorité en termes de réduction de la mortalité par rapport à une alimentation saine et équilibrée associée à une augmentation d'une activité physique régulière.

De nombreux médicaments ont été successivement autorisés puis retirés du marché suite à une balance bénéfices-risques trop faible (efficacité laissant souvent à désirer et risques trop souvent importants). La perte de poids est un objectif thérapeutique en cas de surpoids et d'obésité mais aussi en cas de diabète de type 2 (les deux sont souvent associés), voilà pourquoi des médicaments antidiabétiques voient parfois leurs indications étendues au surpoids et à l'obésité. Mais cela peut aussi être une source de détournement d'usage des médicaments, comme on a pu le voir avec l'Ozempic® et le Mediator® (prescription et utilisation hors autorisation de mise sur le marché ou AMM).

### A) Analogues du GLP-1

La première indication des analogues du GLP-1 a été le diabète de type 2, seul ou en association, puis certains principes actifs de cette classe ont obtenu l'AMM chez les personnes obèses ( $IMC \geq 30\text{kg/m}^2$ ) et les personnes en surpoids ayant un  $IMC \geq 27\text{kg/m}^2$  et présentant au moins une comorbidité liée à leur surcharge pondérale (dysglycémie, HTA, dyslipidémie, SAOS, maladie cardiovasculaire). Dans les deux cas, l'indication mentionne systématiquement que le médicament doit être instauré en complément d'un régime alimentaire hypocalorique et d'une activité physique régulière et renforcée.

## 1. Mécanisme d'action

Les agonistes des récepteurs au GLP-1 sont des peptides synthétiques dont la séquence polypeptidique est proche de celle du GLP-1. Ils agissent donc comme le GLP-1 endogène en :

- **stimulant la sécrétion d'insuline** → cela résulte en une baisse de la glycémie post-prandiale
- inhibant la sécrétion de glucagon
- ralentissant la vidange gastrique
- diminuant la prise alimentaire

**Tout ceci contribue à un meilleur contrôle de la glycémie (une baisse d'environ 1% de l'hémoglobine glyquée ou HbA1c a été observée après un an de traitement) et à une perte de poids.**

Le sémaglutide, le liraglutide et le dulaglutide semblent réduire la fréquence de **survenue d'accidents cardiovasculaires lorsqu'ils sont ajoutés à un traitement par metformine** chez des patients atteints de diabète de type 2, sans réduire significativement la mortalité globale (28).

## 2. Présentation et mode d'administration

Ces médicaments se présentent sous forme de solution injectable en stylos injecteurs multidoses ou unidoses (Trulicity®) préremplis et jetables. Ils se conservent **au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C) avant ouverture et peuvent se conserver jusqu'à 14 jours (dulaglutide), 1 mois (liraglutide et exénatide) ou 6 semaines (sémaglutide) à une température ne dépassant pas 30°C (25°C pour l'exénatide) après ouverture.**

**L'administration se fait en sous-cutané au niveau de l'abdomen, des cuisses ou du haut du bras (29).**



### 3. Les différents analogues de GLP-1 disponibles en France

Tous les analogues de GLP-1 sont des médicaments de liste I, accessibles uniquement sur ordonnance.

DCI	Princeps	Indications	Age	Posologie	Remboursement Sécurité sociale
Sémaglutide	Ozempic®	DT2 insuffisamment contrôlé : en monothérapie (alternative à la metformine) ou en association à <b>d'autres</b> antidiabétiques	≥18 ans	Initiale : 0,25mg une fois/semaine durant 4 semaines  Entretien : 0,5 mg ; 1mg ou 2mg une fois/semaine	Oui : 30% si association à metformine +/- sulfamide hypoglycémiant ou insuline basale
	Wegovy®	Autorisation <b>d'accès</b> précoce (AAP) : Obésité morbide (IMC ≥ 40kg/m <sup>2</sup> ) avec au moins un facteur de comorbidité lié au poids	≥18 ans	Initiale : 0,25mg une fois/semaine à augmenter toutes les 4 semaines (paliers : 0,5 ; 1 ; 1,7 et 2,4mg)  Entretien : 2,4mg une fois/semaine	Pris en charge dans le cadre de <b>l'AAP à l'hôpital</b>
Exénatide	Byetta®	DT2 insuffisamment contrôlé : uniquement en association à un ou plusieurs autres antidiabétiques	≥18 ans	Initiale : 5µg deux fois/jour pendant au moins 1mois  Entretien : 5 ou 10µg deux fois/jour	Oui : 65% si association à metformine et/ou sulfamide hypoglycémiant

DCI	Princeps	Indication	Age	Posologie	Remboursement Sécurité sociale
Liraglutide	Victoza®	DT2 insuffisamment contrôlé : en monothérapie (alternative à la metformine) ou en association à <b>d'autres</b> antidiabétiques	≥10 ans	Initiale : 0,6mg/j pendant au moins 1 semaine  Entretien : 1,2 ou 1,8mg/j	Adultes : oui (65%) si association à metformine et/ou sulfamide hypoglycémiant ou à metformine + insuline basale  Enfants : non
	Saxenda®	Obésité (IMC ≥ 30kg/m <sup>2</sup> ) ou surpoids (IMC ≥ 27kg/m <sup>2</sup> ) avec au moins un facteur de comorbidité lié au poids Ados : obésité ( <b>seuils d'IMC</b> différents, cf annexe 1) ou poids >60kg	≥12 ans	Initiale : 0,6mg/j puis augmentation chaque semaine (ou plus) par paliers de 0,6mg  Entretien : 3mg/j ou moins pour les adolescents	Non
Dulaglutide	Trulicity®	DT2 insuffisamment contrôlé : en monothérapie (alternative à la metformine) ou en association à <b>d'autres</b> antidiabétiques	≥10 ans	En monothérapie : 0,75mg une fois/semaine  En association : 1,5 ou 3 ou 4,5mg une fois/semaine  Enfants : dose initiale de 0,75mg/semaine, dose max de 1,5mg/semaine (après au moins 4 semaines à 0,75mg)	Adultes : oui (65%) si association à metformine +/- insuline ou sulfamide hypoglycémiant  Enfants : non

Tableau 4 : Les différents analogues du GLP-1 disponibles en France et leurs caractéristiques (29,30, 31)

Aucun analogue du GLP-1 indiqué dans le surpoids ou l'obésité n'est remboursé par la Sécurité sociale et aucun n'est remboursé en monothérapie dans le diabète de type 2.

Lors d'une demande d'inscription d'un médicament sur la liste des spécialités remboursables par la collectivité, la Commission de Transparence de la HAS évalue le service médical rendu (SMR) du médicament en question dans l'indication (ou les indications) de l'AMM. Le SMR dépend de la gravité de la pathologie traitée, de l'efficacité et des effets indésirables du médicament dans cette indication, de sa place dans la stratégie thérapeutique, de l'existence d'alternatives thérapeutiques et de son intérêt pour la santé publique. Le SMR peut être insuffisant, faible, modéré ou important. Si le SMR n'est pas insuffisant, le médicament peut être remboursé et la HAS évalue ensuite l'amélioration du service médical rendu (ASMR) par ce médicament, qui interviendra dans la fixation du prix du médicament remboursable. Il existe 5 niveaux d'ASMR : I pour majeure, II pour importante, III pour modérée, IV pour mineure et V pour inexistante (absence de progrès thérapeutique) (32).

Le Saxenda® n'a pas fait l'objet d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables en France par le laboratoire pharmaceutique le commercialisant (NovoNordisk) et n'a donc pas été évalué par la HAS en ce qui concerne son SMR et ASMR.

Tous les analogues de GLP-1 ne s'administrent pas à la même fréquence :

- 2 fois/jour (exénatide), auquel cas il faut le prendre dans l'heure précédant le petit déjeuner et le dîner chaque jour (respecter un délai minimal de 6h entre les deux injections)
- 1 fois/jour (liraglutide), le moment de prise est indépendant des repas mais il faut essayer de le prendre à peu près à la même heure tous les jours
- 1 fois/semaine (sémaglutide, dulaglutide), le jour de prise doit être fixe chaque semaine

Pour augmenter la demi-vie d'élimination de ces principes actifs et ainsi permettre de réduire leur fréquence d'administration, plusieurs méthodes ont été utilisées : agrandissement et auto-agrégation des principes actifs pour ralentir leur absorption, renforcement de la liaison aux protéines plasmatiques pour diminuer leur clairance

rénale et protection contre la dégradation enzymatique (notamment par la dipeptidyl peptidase-4 ou DPP4) pour ralentir leur élimination (29).

Aucune durée de traitement **n'est** mentionnée pour les analogues du GLP-1 indiqués pour traiter un diabète de type 2 car ce sont des médicaments qui ne doivent **pas être arrêtés tant qu'ils permettent un meilleur contrôle glycémique et qu'ils sont bien supportés** par les patients, autrement dit, ils peuvent être pris à vie.

Pour le Saxenda® (le seul analogue du GLP-1 **commercialisé dans l'obésité** actuellement) : le traitement doit être interrompu après 12 semaines à la dose de 3,0 mg/jour (ou à la dose maximale tolérée pour les adolescents) si les patients **n'ont pas perdu au moins 5 % de leur poids initial (ou 4 % de leur IMC pour les adolescents)**.

Wegovy® a été autorisé sur le marché européen par une procédure centralisée en janvier 2022 (30). **Il n'est pas encore commercialisé en France mais il a bénéficié d'une autorisation d'accès précoce (AAP) en juillet 2022 (31). Une autorisation d'accès précoce** permet aux patients un accès rapide remboursé à des médicaments qui ne sont pas encore autorisés ou pris en charge dans le droit commun. Ces autorisations **d'accès précoce** sont accordées par la HAS, **à la suite d'un avis de l'ANSM** relatif à la **présomption d'efficacité et de sécurité des produits ou d'une AMM**. Elles concernent des médicaments présumés innovants qui répondent à des besoins thérapeutiques non couverts, destinés à des patients atteints de maladies graves, rares ou invalidantes, dont le traitement ne peut être différé. Cette AAP a été renouvelée en juillet 2023 (33) puis **retirée le 27 septembre 2023 à la demande de l'industriel** (NovoNordisk), cependant, les patients ayant déjà commencé le traitement (environ 10000) pourront continuer à le recevoir mais plus aucun nouveau patient ne pourra y **accéder pour l'instant** (34). En décembre 2022, la Commission de Transparence de la HAS avait rendu un avis favorable au remboursement du Wegovy®, « indiqué en complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique pour la gestion du poids, incluant la perte de poids et le maintien du poids, uniquement **chez l'adulte ayant un IMC initial  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> et âgé  $\leq 65$  ans en cas d'échec de la prise en charge nutritionnelle bien conduite (< 5 % de perte de poids à six mois)** » (35). En effet, la Commission avait estimé que son SMR était important dans cette

indication. Son ASMR avait été évaluée inexistante, soit de niveau V. Elle recommandait également que la prescription initiale soit réservée aux spécialistes de **l'obésité**. Le maintien de cet avis était conditionné à des résultats supplémentaires **sous un délai de 2 ans concernant le risque d'évènements cardiovasculaires** chez des patients sous Wegovy®. Ces résultats sont attendus au premier trimestre 2024 et détermineront sans doute la disponibilité de ce médicament **contre l'obésité en France**.

#### 4. Efficacité sur la perte de poids

Les analogues du GLP-1 **n'ont pas** tous fait **l'objet d'étude sur leur efficacité sur** la perte de poids en monothérapie à la dose thérapeutique maximale chez des patients **en situation d'obésité**. **Beaucoup d'études les ont évalués en association à un ou** plusieurs autres antidiabétiques. La perte de poids chez les patients diabétiques est **généralement plus importante lorsque qu'un analogue de GLP-1** est associé à un antidiabétique. **Tous les essais cliniques évaluant l'efficacité** sur la perte de poids associent au médicament un régime hypocalorique et une augmentation de **l'activité** physique.

**Dans l'étude SUSTAIN 1**, le sémaglutide en monothérapie à 0,5mg/semaine pendant 7 mois a permis une perte de poids moyenne de 3,7kg (-2,7kg vs placebo) chez 128 patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par le régime alimentaire et l'activité physique ; à 1mg/semaine il a permis une perte de poids moyenne de 4,5kg (-3,6kg vs placebo) chez 130 patients diabétiques de type 2 (29).

Chez 1961 patients obèses ou en surpoids avec au moins une comorbidité liée au surpoids, 2,4 mg de sémaglutide par semaine pendant 68 semaines ont permis une perte de poids moyenne de 15,3kg (-12,7kg vs placebo). Dans le groupe traité par sémaglutide, 83,5% des sujets ont perdu 5% ou plus de leur poids initial et 66,1% ont perdu 10% ou **plus**. **Après les 68 semaines de l'étude STEP 1 (30)**, le poids de 327 **patients a été surveillé pendant 52 semaines après l'arrêt du traitement par** sémaglutide ou placebo. Les personnes ayant pris le placebo sont revenues en moyenne à leur poids initial, tandis que les personnes qui avaient reçu du sémaglutide sont arrivées à un poids inférieur en moyenne à 5,6% par rapport à leur poids initial. Autrement dit, les personnes traitées par sémaglutide pendant 68 semaines ont quand

même repris quasiment deux tiers **du poids perdu durant l'année qui suit l'arrêt du traitement.**

**L'étude STEP 5 (30)** a analysé les données de 304 personnes obèses ou en surpoids avec au moins une comorbidité liée au surpoids recevant pendant 2 ans (104 semaines) 2,4mg de sémaglutide par semaine ou un placebo. Dans le groupe sémaglutide, une perte de poids moyenne de 16,1kg (-12,9kg vs placebo) a été obtenue mais la perte de poids a atteint un plateau et stagné au bout de 68 semaines.

Le liraglutide à 3mg/jour pendant **un peu plus d'un an** (56 semaines) a permis une perte de poids moyenne de 8,4kg (5,6kg vs placebo) chez 3731 patients présentant une obésité ou un surpoids avec HTA et/ou une dyslipidémie **dans l'étude SCALE 1.** 63,5% des sujets ont perdu 5% ou plus de leur poids initial et 32,8% ont **perdu 10% ou plus de leur poids initial.** **L'étude SCALE 4 a étudié l'effet du liraglutide à 3mg/jour sur la perte de poids et la stabilisation du poids pendant un peu plus d'un an** (56 semaines) après un régime hypocalorique ayant permis une perte de poids de 5% ou plus de leur poids initial chez 422 patients présentant une obésité ou un surpoids avec HTA et/ou une dyslipidémie. En moyenne, les patients ont perdu 6,3kg (6,1 kg vs placebo), 50,7% ont perdu 5% ou plus de leur poids et 27,4% ont perdu 10% ou plus de leur poids (29). Entre 2015 et 2018, le liraglutide représentait 13% **des traitements initiés contre l'obésité aux USA.**

Ainsi, le Wegovy® (sémaglutide) semble plus efficace que le Saxenda® (liraglutide) pour la perte de poids. Il est également **plus pratique d'utilisation puisqu'il permet une injection par semaine au lieu d'une injection par jour.** Cependant, **ces médicaments n'ont pas d'impact positif démontré sur les comorbidités et la mortalité (morbimortalité) cardiovasculaires, aucune donnée n'est disponible sur une éventuelle efficacité au-delà de 2 ans de traitement et il semblerait que l'arrêt du médicament soit systématiquement suivi de la reprise en grande partie ou en totalité du poids perdu durant le traitement.** Cela semble indiquer que ces médicaments devraient être pris sur le long terme (24) mais les données sont insuffisantes. Il serait intéressant **d'avoir plus d'essais étudiant la reprise de poids à l'arrêt du médicament et ses**

modalités (avec ou sans régime et/ou activité physique) pour pouvoir accompagner au mieux les patients dans cette situation.

**En France, le détournement d'usage de l'Ozempic®** pour la perte de poids a été pas mal médiatisé, cela sera développé en quatrième partie.

## 5. Effets indésirables, contre-indications et interactions médicamenteuses

Les principaux effets indésirables fréquents et communs aux principes actifs de cette classe sont des troubles gastro-intestinaux : nausées, vomissements, diarrhées, constipation, obstructions intestinales, retard de la vidange gastrique, dyspepsies, flatulences, douleurs abdominales, distension abdominale, reflux gastro-oesophagien (RGO), éructations. Ces effets sont améliorés par une augmentation progressive de la dose (29).

**D'autres effets indésirables** sont décrits : **altération du goût, diminution de l'appétit et** perte de poids excessive (parfois ce sont aussi des effets recherchés), déshydratation, insuffisance rénale aiguë, lithiases biliaires, pancréatites, **réactions au point d'injection**, éruption cutanée, hypersensibilité allergique, **majoration du risque d'hypoglycémie** (surtout **en cas d'association à d'autres antidiabétiques hypoglycémifiants oraux ou à l'insuline**), tachycardie (liraglutide, dulaglutide et sémaglutide) troubles du rythme cardiaque (dulaglutide et sémaglutide), nervosité, sensations vertigineuses, céphalées, asthénie, hyperhidrose (sudation excessive), alopecie (29, 36). Il existe un risque fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) **d'aggravation d'une** rétinopathie diabétique avec le sémaglutide (29).

Des cas de cancers du pancréas et de la thyroïde, des goitres ont été rapportés (36). En 2022, une étude cas/témoins française chez près de 50 000 patients diabétiques de type 2 a suggéré un risque de cancer de la thyroïde environ 1,5 fois plus grand quand un agoniste du GLP-1 est pris pendant au moins 1 an (37). Ce sont des médicaments qui restent relativement récents, pour lesquels nous avons moins de 20 **ans de recul d'utilisation, il faut donc rester vigilants vis-à-vis** de ces signaux.

Dans les résumés des caractéristiques de ces produits (RCP), la seule contre-indication mentionnée est une hypersensibilité à la substance active ou à un des excipients (29). **On pourrait y ajouter la grossesse et l'allaitement.** En effet, différentes **études chez l'animal** ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction et des **troubles de développement du fœtus.** Chez l'humain, nous n'avons pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de ces médicaments chez les femmes enceintes (36). **Concernant l'allaitement, certains RCP mentionnent un passage non négligeable du principe actif dans le lait maternel, d'autres expliquent que le médicament ne doit pas être utilisé en cas d'allaitement par manque d'études réalisées** dans ce cas de figure (29).

**Des précautions d'emploi (qui s'apparentent plus à des contre-indications)** sont également mentionnées en cas de : rétinopathie diabétique, antécédents de pancréatite, antécédents personnels ou familiaux de cancer de la thyroïde, maladie thyroïdienne préexistante, insuffisance rénale sévère, insuffisance hépatique sévère, patients de plus de 75 ans (29).

Comme les analogues du **GLP-1 ralentissent la vidange gastrique et qu'ils** provoquent fréquemment des vomissements et des diarrhées, cela peut entraîner une perturbation **de l'absorption de médicaments** administrés de façon concomitante par voie orale tels que les contraceptifs hormonaux (risque de grossesse non désirée) et les médicaments à marge thérapeutique étroite (MTE) comme les anti-vitamines K ou AVK (risque de perturbations de l'International Normalized Ratio ou INR et donc risques de saignements). Des interactions médicamenteuses **par addition d'effets** indésirables peuvent également être anticipées avec par exemple des médicaments hypoglycémiants, néphrotoxiques, constipants (36),...

## B) Orlistat

**L'orlistat** (Xenical®) est indiqué en association à un régime modérément hypocalorique dans le traitement de l'obésité ( $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) ou du surpoids ( $IMC \geq 28 \text{ kg/m}^2$ ) associé à des facteurs de risque chez les adultes.

**En France, c'est le médicament avec la meilleure longévité dans ces indications.** En effet, il a obtenu l'AMM par procédure européenne centralisée en juillet 1998. Il n'est



pas remboursé par la **Sécurité sociale du fait d'un SMR insuffisant (38)**. Son ASMR n'a donc pas été évaluée par la HAS.

### 1. Mécanisme d'action

**L'orlistat est un inhibiteur puissant, spécifique et d'action prolongée** des lipases **de l'estomac et de l'intestin grêle** (lipases gastro-intestinales), ce qui **réduit l'absorption** des graisses alimentaires, augmentant ainsi la quantité de graisse excrétée dans les selles. La dégradation des triglycérides (TG) en acides gras (AG) est inhibée et **l'absorption des triglycérides alimentaires est ainsi diminuée de 30%** (39). Cela entraîne globalement une diminution de l'absorption des calories.

### 2. Présentation et posologie

**L'orlistat** se présente sous forme de gélules de 120mg. La posologie recommandée est de 120 mg par voie orale lors de chaque repas (juste avant, pendant **ou jusqu'à une heure après**). **Si un repas est sauté ou ne contient pas de graisses, l'orlistat ne doit pas être pris**. Des posologies supérieures à 120 mg trois fois par jour n'apportent pas de bénéfice supplémentaire.

Le traitement doit être associé à un régime modérément hypocalorique, **équilibré (notamment riche en fruits et légumes) et contenant environ 30% de l'apport calorique sous forme de graisses**. L'apport journalier en lipides, glucides et protéines doit être réparti sur les trois repas principaux.

**L'orlistat** doit être arrêté après 12 semaines en cas de perte de poids < 5% du poids initial (38).

### 3. Efficacité

Les résultats de l'étude à quatre ans XENDOS (Xenical in the prevention of Diabetes in Obese Subjects) sur 3 305 patients ont montré que 60% des patients traités par orlistat et 35% des patients sous placebo ont présenté après 12 semaines de traitement une perte de poids  $\geq 5\%$  par rapport à leur poids à l'inclusion. Après 1 an de traitement, 41% des patients traités par orlistat contre 21% des patients sous **placebo ont perdu  $\geq 10\%$**  de leurs poids avec une différence moyenne de 4,4 kg entre les deux groupes. Après 4 ans de traitement, 21% des patients traités par orlistat

contre 10% des patients sous **placebo ont perdu  $\geq 10\%$**  de leur poids, avec une différence moyenne de 2,7 kg (38). La perte de poids moyenne après 4 ans de traitement était de 2,4% du poids initial par rapport au placebo. Le traitement par orlistat a également diminué de **façon significative le risque d'apparition d'un** diabète de type 2, la pression artérielle et a aussi **amélioré la sensibilité à l'insuline ainsi que** le profil lipidique des patients (39).

Une méta-analyse de 17 essais cliniques sur un total de 11 144 patients a mis en évidence une perte de poids de 4,6% après 12 mois de traitement par orlistat et de 1,7% avec le placebo, ce qui donne une perte de poids de 2,9% par rapport au placebo (39).

Chez 2 058 patients, **l'orlistat a entraîné une** diminution moyenne significative de la pression artérielle (systolique & diastolique) après 6 à 12 mois de traitement (40).

**Il serait intéressant d'étudier le maintien (ou non) du poids à l'arrêt du traitement par orlistat. Etant donné le mécanisme d'action de ce médicament, il est fort probable qu'une reprise de poids survienne à l'arrêt du traitement si l'hygiène de vie reste la même ; son efficacité sur la perte de poids est temporaire.**

#### 4. Effets indésirables

**Lors de l'étude XENDOS, 8%** des patients ont arrêté le traitement par orlistat à cause de ses effets indésirables et 91% des patients ont rapporté avoir subi des effets indésirables (39).

Les effets indésirables très fréquents ( $\geq 10\%$ ) sont rapportés dans le tableau suivant :

Système	Effet indésirable
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>	Douleur/gêne abdominale Trace de graisse au niveau anal Gaz avec suintement Selles impérieuses Selles grasses/huileuses Flatulence Selles liquides Emissions de graisse Selles abondantes
<b>Infections</b>	Syndromes grippaux
<b>Troubles du système nerveux</b>	Céphalées
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	Hypoglycémie chez le patient ayant une obésité et un diabète de type 2

Tableau 5 : Les effets indésirables très fréquents de l'orlistat (41)

Les troubles digestifs sont prédominants : ils apparaissent généralement au début du traitement et peuvent disparaître **après quelque temps s'il y a une modification du régime alimentaire** avec une réduction des apports lipidiques alimentaires mais ils peuvent persister et être vraiment limitants au quotidien pour avoir une vie active. La co-prescription de médicament contenant des fibres (ex : ispaghul) pourrait améliorer ces symptômes. L'orlistat entraîne une augmentation de la quantité de graisse dans les selles 24 à 48 heures après la prise. A l'arrêt du traitement, le contenu des selles en graisses revient habituellement aux valeurs initiales en 48 à 72 heures.

**D'autres** effets indésirables **peuvent survenir suite à la prise d'orlistat** (38) :

- douleur/gêne rectale, selles molles, incontinence fécale, ballonnements, hémorragie rectale
- hypersensibilité, éruptions bulleuses
- problème dentaire ou gingival
- infection respiratoire haute ou basse
- fatigue, anxiété
- règles irrégulières
- augmentation des transaminases et des phosphatases alcalines hépatiques, hépatite potentiellement grave, lithiase biliaire
- **diminution de l'absorption des vitamines liposolubles (A, D, E et K)**

- diminution du taux de prothrombine, augmentation de l'INR et donc déséquilibre du traitement anticoagulant pouvant mener à des hémorragies chez les patients traités par des anticoagulants **en association avec l'orlistat**
- pancréatite
- infection urinaire
- **hyperoxalurie et néphropathies à l'oxalate** pouvant conduire à une insuffisance rénale

Une fréquence accrue de fractures osseuses a été observée **lors d'un essai clinique** chez des adolescents. **Cela pourrait s'expliquer par une diminution de l'absorption de la vitamine D avec la prise d'orlistat, induisant une carence en vitamine D (42).**

**La question d'une augmentation du risque de cancer colorectal s'est posée** car le traitement par orlistat entraîne un excès de graisses prolongé dans le côlon. Cependant, une étude de cohorte rétrospective de grande ampleur (33 625 sujets sous orlistat et 160 374 sous placebo) **n'a pas retrouvé d'augmentation significative du risque de cancer colorectal avec l'orlistat (39).**

## 5. Contre-indications et interactions médicamenteuses

Le traitement par orlistat est contre-**indiqué en cas d'hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients, d'allaitement, de cholestase et de syndrome de malabsorption chronique. L'orlistat doit être pris avec précaution (ou ne pas être pris du tout) chez les personnes de plus de 65 ans, en cas d'insuffisance hépatique et/ou rénale (aucune étude n'a été faite) et en cas de grossesse (aucune donnée n'est disponible sur l'utilisation chez les femmes enceintes même si les données animales sont rassurantes).**

**L'orlistat peut induire des diarrhées et ainsi diminuer l'absorption et donc la biodisponibilité de nombreux médicaments :**

- hormones thyroïdiennes → **risques d'hypothyroïdie**
- ciclosporine → **diminution de l'efficacité immunodépressive**
- AVK → **perturbation de l'hémostase** → risque hémorragique ou thrombotique
- contraceptifs oraux → risques de grossesse non désirée
- certains antiépileptiques → risques de convulsions

Les risques les plus importants sont avec les médicaments à marge thérapeutique étroite.

**Pour conclure, on peut citer l'avis de la HAS sur l'orlistat en 2011** : « au regard de son efficacité modeste, des effets indésirables, notamment digestifs, et des interactions médicamenteuses (entre autres avec les anticoagulants et les contraceptifs oraux), la **prescription d'orlistat n'est pas recommandée** » (41). La revue Prescrire **inclue l'orlistat** dans son bilan des médicaments à écarter, chaque année depuis 2013.

## 6. Orlistat sans ordonnance : Alli®

En mai 2009, **après avoir obtenu l'AMM européenne par procédure centralisée**, le médicament Alli® est commercialisé en France, indiqué en association à un régime modérément hypocalorique et pauvre en graisses, dans le traitement du surpoids (IMC  $\geq 28\text{kg/m}^2$ ), est disponible en vente libre (prescription médicale non obligatoire) en pharmacie **et n'est pas remboursé par la Sécurité sociale. Chaque gélule d'Alli® contient 60 mg d'orlistat, la posologie recommandée est d'une gélule trois fois par jour** aux principaux repas et le traitement ne doit pas dépasser 6 mois (43).

En 2013, sa commercialisation en France est arrêtée mais est toujours **d'actualité dans l'Union Européenne** (44).

Cependant, il est **possible de s'en procurer** sur internet, notamment sur le site allifrance.fr. En France, les seuls sites internet autorisés à vendre des médicaments sont ceux adossés à une officine de pharmacie physique et seuls les médicaments non soumis à prescription obligatoire peuvent y être vendus (45). En pratique, le contrôle est difficile. Ici **on peut s'interroger sur la légalité** de ce site internet car il ne dépend **pas d'une pharmacie** et propose un programme de fidélité...

Voici des extraits de ce qu'on peut trouver sur ce site internet :

Glaxo Smith Kline  
**ALLI ORIGINAL (ORLISTAT) - 60 MG.**  
★★★★★ 186 avis  
~~€99.90~~ €79.95  
Unique revendeur agréé en France. Chez vous à partir de demain (expédition depuis la France)  
Quantité - Durée  
84 capsules - 1 mois  
168 capsules - 2 mois (-5%)  
252 capsules - 3 mois (-10%)

Figure 6 : Capture d'écran du site allifrance.fr en août 2023-1



Figure 7 : Capture d'écran du site allifrance.fr en août 2023-2

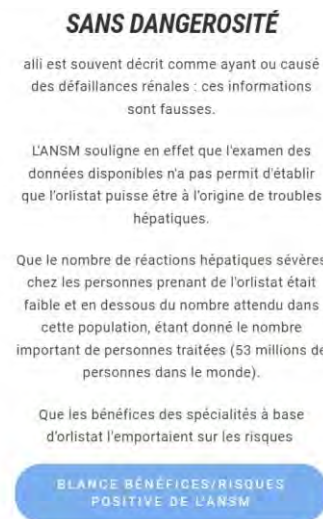


Figure 8 : Capture d'écran du site allifrance.fr en août 2023-3

Selon eux, Alli® est « sans dangerosité », ils minimisent les effets indésirables et ils jugent la balance bénéfices/risques positive alors même que la HAS déconseille la prescription d'orlistat à 120 mg. Ils vont jusqu'à afficher le logo de l'ANSM sur leur site pour prouver leur légitimité à vendre ce médicament.

### C) Setmélanotide dans des obésités rares

La setmélanotide (Imcivree®) a obtenu l'AMM en France en juillet 2021 dans le traitement de l'obésité et le contrôle de la faim associée au syndrome de Bardet-Biedl (SBB) ou à la perte de la fonction biallélique de la pro-opiomélanocortine (POMC), dont le déficit en PCSK1 ou le déficit biallélique en récepteur de la leptine (LEPR), génétiquement confirmés, chez les adultes et les enfants âgés de 6 ans et plus (46). Le syndrome de Bardet-Biedl est une maladie génétique rare multiorganique qui entre dans le cadre des ciliopathies (dysfonctionnement des cils présents à la surface des cellules) et dont les principaux symptômes sont la dystrophie rétinienne, l'obésité, la polydactylie (présence d'un ou plusieurs doigts supplémentaires) et des anomalies rénales. D'autres symptômes sont parfois présents : déficience intellectuelle et/ou troubles du comportement, hypogonadisme masculin ou malformations génito-urinaires (47).

La PCSK1 ou proprotéin convertase subtilisin/kexin type 1 est une enzyme qui participe à la transformation de la pro-opiomélanocortine (POMC) en mélanocortines (dont l' $\alpha$ -MSH). Des mutations bialléliques des gènes POMC, PCSK1 ou LEPR sont à l'origine

**d'activation insuffisante du récepteur** aux mélanocortines MC4R (impliqué dans la signalisation anorexigène). Il en résulte une faim incessante, une hyperphagie et un besoin de rechercher en permanence de la nourriture qui conduisent à une obésité le plus souvent morbide, généralement associée à divers déficits hormonaux, et qui résiste aux mesures habituelles (régime alimentaire hypocalorique et activité physique régulière). Ce sont des déficits génétiques très rares : environ 1,3 cas pour un million de personnes (48).

Depuis juillet 2023, la **setmélanotide bénéficie également d'une autorisation d'accès précoce dans l'indication « Traitement de l'obésité et le contrôle de la faim résultant d'une altération de la voie de signalisation MC4R due à une lésion confirmée de l'hypothalamus, chez les adultes et les enfants âgés de 6 ans et plus »** (49).

**L'Imcivree® est réservé à l'usage hospitalier, la prescription initiale et les renouvellements sont restreints aux spécialistes en diabétologie, en endocrinologie, en nutrition ou en pédiatrie.** Selon la HAS, son SMR est important dans les indications de son AMM, il est donc remboursé par la Sécurité sociale. **L'ASMR de la setmélanotide est mineure, soit de niveau IV, dans les indications de son AMM** (46).

## 1. Mécanisme d'action

La setmélanotide est un agoniste sélectif du récepteur de MC4. **Comme on l'a vu en première partie, les récepteurs de MC4 se trouvent dans le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus et jouent un rôle dans la régulation de la faim et de la satiété ainsi que dans la dépense énergétique.** En effet, **en cas d'accumulation d'acides gras dans les adipocytes,** la leptine est sécrétée, elle va se lier aux récepteurs **LEPR pour stimuler les neurones POMC du noyau arqué de l'hypothalamus et entraîner la production de pro-opiomélanocortine.** Cette dernière va être découpée, notamment par la PCSK1, et donner différentes mélanocortines dont la  **$\alpha$ -MSH** qui va se lier aux **récepteurs MC4R du NPV de l'hypothalamus et entraîner une sensation de satiété et ainsi diminuer la prise alimentaire.**

**En cas de forme génétique d'obésité associée à une activation insuffisante du récepteur de MC4, la setmélanotide pourrait rétablir l'activité de la voie du récepteur MC4 de manière à réduire la faim et favoriser la perte de poids par la réduction de l'apport calorique et l'augmentation de la dépense énergétique** (46).

## 2. Présentation et posologie

L'**Imcivree**® se présente sous la forme de flacon multidoses de 1ml de solution injectable dosée à 10mg de setmélanotide par mL de solution.

L'injection se fait par voie sous-cutanée **dans l'abdomen** (en changeant de zone abdominale chaque jour), une fois par jour, de préférence le matin (pour maximiser **la réduction de la faim pendant la période d'éveil**), **indépendamment de l'heure des repas**.

Les doses sont augmentées progressivement et adaptées selon les effets **indésirables et l'efficacité**. Dans le déficit en POMC, dont le déficit en PCSK1, et dans le déficit en LEPR :

- adultes et enfants de 12 ans ou plus : dose initiale de 1 mg par jour pendant 2 **semaines puis jusqu'à 3 mg par jour**
- enfants de 6 ans à moins de 12 ans : dose initiale de 0,5 mg par jour pendant 2 semaines, **puis jusqu'à 2,5 mg par jour**

Dans le syndrome de Bardet-Biedl :

- adultes et enfants de 16 ans ou plus : dose initiale de 2mg par jour pendant 2 **semaines puis jusqu'à 3 mg par jour**
- enfants de 6 ans à moins de 16 ans : dose initiale de 1 mg par jour pendant 1 **semaine puis jusqu'à 3 mg par jour**

Ce médicament se conserve au réfrigérateur entre 2°C et 8°C. Avant ouverture, les flacons **peuvent être conservés à température ambiante à condition qu'elle ne dépasse pas 30° C**, pendant 30 jours au maximum. Après la première utilisation, un **flacon peut être conservé jusqu'à 28 jours ou jusqu'à la date de péremption (l'échéance la plus courte faisant foi)** à une température comprise entre 2°C et 30°C (46).

## 3. Efficacité

La setmélanotide a été évaluée durant 1 an dans 3 essais ouverts non comparatifs de petite ampleur : **un chez 10 patients de 6 ans ou plus atteints d'obésité par déficit en POMC (dont déficit en PCSK1)**, un chez 11 patients de 6 ans ou plus **atteints d'obésité par déficit en LEPR** et un chez **32 patients de 6 ans ou plus atteints du syndrome de Bardet-Biedl**. Dans le premier essai, la perte de poids moyenne après



un an de traitement par setmélanotide a été de 25,6%, 80% des patients avaient perdu 10% ou plus de leur poids initial et 50% rapportaient une amélioration cliniquement significative  $\geq 25\%$  de leur sensation de faim (évaluée quotidiennement par un score). Dans le deuxième essai, **la perte de poids moyenne au bout d'un an a été de 12,5%**, 46% des sujets avaient perdu 10% ou plus de leur poids initial et 73% rapportaient une amélioration  $\geq 25\%$  de leur sensation de faim. Dans le dernier essai, une perte de poids  $\geq 10\%$  a été observée chez 35,7% des sujets  $\geq 12$  ans et 46,7% des sujets  $\geq 18$  ans et la diminution moyenne du score de faim était de 30,5%. **L'efficacité a semblé similaire chez les enfants et chez les adultes. Les deux premières études incluaient une période de retrait en double aveugle durant laquelle les patients recevaient un placebo pendant 4 semaines. Cette période a été marquée par une reprise de poids globale ainsi qu'une augmentation des scores moyens de faim (46).**

Globalement, ces résultats sont de faible niveau de preuves car incomplets et **obtenus en l'absence d'aveugle et on ne sait pas si ces effets s'accompagnent d'une réduction des complications cliniques de l'obésité**, ni si la setmélanotide a des effets sur les autres manifestations cliniques dues à ces mutations, notamment sur les divers déficits hormonaux (48).

#### 4. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents avec la setmélanotide sont les suivants : hyperpigmentation **cutanée (réversible à l'arrêt du traitement) et apparition de nævus mélanocytaires (grains de beauté)**, **réactions au site d'injection** (érythèmes, prurits, indurations, douleurs), nausées, vomissements et autres troubles digestifs (diarrhée, douleurs abdominales, sécheresse buccale, dyspepsie, constipation), céphalées, **troubles sexuels (érections spontanées, troubles de l'éjaculation, métrorragies, hémorragies vaginales, augmentation de la libido chez les femmes)**, troubles cutanés (prurit, sécheresse cutanée, lésions de la peau), hyperhidrose, alopecie, dépression, idées suicidaires, vertiges, bouffées de chaleur, asthénie, insomnie, douleurs musculo-squelettiques, **développement d'anticorps anti-setmélanotide (46, 48).**

Surveillance durant le traitement :

- Des examens cutanés complets doivent être effectués tous les ans afin de surveiller les lésions pigmentaires cutanées préexistantes et nouvelles, avant et pendant le traitement par setmélanotide. En effet, la setmélanotide stimule la sécrétion de mélanine et peut ainsi provoquer une augmentation générale de la pigmentation de la peau (**chez un peu plus d'un patient sur deux**) et **l'assombrissement des nævus** préexistants.
- La fréquence cardiaque et la pression artérielle des patients traités par setmélanotide doivent être surveillées lors de chaque visite médicale (au moins tous les 6 mois). En effet, la setmélanotide stimule le système sympathique et des augmentations de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle ont **été observées lors d'études chez des animaux**.
- Etat psychologique, **surtout chez les patients dépressifs avant l'initiation du traitement**
- Contrôle de la croissance des enfants traités par setmélanotide par rapport aux courbes de croissance correspondant à leur sexe et à leur âge (46).

#### 5. Contre-indications et interactions médicamenteuses

**L'Imcivree® est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Son utilisation n'est pas recommandée en cas d'insuffisance hépatique, d'insuffisance rénale terminale ou d'allaitement car aucune étude n'a été faite dans ces situations-là (46).**

**Des précautions d'emploi sont à prendre en cas d'utilisation lors d'une insuffisance rénale sévère (ajustement des paliers d'augmentation de la dose) ou lors d'une grossesse (réévaluation et surveillance rapprochée du poids de la patiente enceinte par le médecin traitant en cas de maintien du traitement). L'administration du médicament chez des lapines en gestation a entraîné des fausses couches liées à une forte diminution de l'alimentation des mères. De plus, ce médicament contient de l'alcool benzylique comme excipient qui, utilisé dans des solutions de rinçage de cathéters ombilicaux, a causé des syndromes toxiques mortels chez plusieurs nouveau-nés prématurés, se manifestant notamment par une acidose métabolique, une encéphalopathie, une hémorragie intracrânienne et une dépression respiratoire.**

Il est donc plus prudent de ne pas exposer les femmes enceintes à la setmélanotide et de conseiller une contraception aux femmes traitées par setmélanotide et pouvant devenir enceintes (48).

Les études in vitro ont montré que la setmélanotide possède un faible potentiel **d'interactions** pharmacocinétiques liées au cytochrome P450 (CYP) et à la liaison aux protéines plasmatiques (46).

## D) Pistes de nouveaux médicaments pour traiter l'obésité

De nombreuses recherches sont en cours sur des médicaments déjà existants **dans d'autres indications ou en cours de développement afin d'élargir le panel thérapeutique actuellement restreint de l'obésité**. Nous allons en développer quelques exemples.

### 1. Tirzépatide (Mounjaro®)

Le tirzépatide est un analogue du GLP-1 et du GIP. **Il n'est pas encore commercialisé en France mais il est autorisé aux Etats-Unis et a été autorisé par l'EMA en septembre 2022 en monothérapie ou en association à d'autres antidiabétiques** chez les adultes atteints de diabète de type 2 avec une glycémie insuffisamment contrôlée, en complément d'un régime alimentaire adapté et d'exercice physique. **Il permet d'augmenter la sécrétion d'insuline par le pancréas, il réduirait plus rapidement la glycémie (synergie d'action en activant à la fois les récepteurs au GLP-1 et au GIP), permettrait une perte de poids plus rapide (l'effet anorexigène serait plus fort grâce à la double action du GLP-1 et du GIP) et diminuerait la pression artérielle ainsi que la cholestérolémie (50).**

Il se présente sous forme de solution injectable dans des stylos injecteurs pré-remplis jetables **et s'administre par voie sous-cutanée (abdomen, cuisses ou haut du bras) une fois par semaine à une dose allant jusqu'à 15 mg par semaine.**

Un essai clinique (SURMOUNT-1) a été réalisé chez des patients obèses non-diabétiques. Après 72 semaines, le traitement par tirzépatide a permis une réduction moyenne du poids initial de 22,5%, une augmentation du délai d'apparition d'un diabète de type 2, une réduction du risque d'insuffisance rénale et une amélioration de la qualité de vie des patients (24).

**Le profil d'effets indésirables du tirzépate est similaire à celui des analogues du GLP-1, avec surtout des troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhées, dyspepsie, constipation, douleurs abdominales, RGO) lors de l'instauration du traitement et de l'augmentation des doses, des hypoglycémies lors de l'association à un autre antidiabétique (notamment avec les sulfamides hypoglycémifiants et l'insuline), des tachycardies et des réactions d'hypersensibilité.** Une étude animale sur 2 ans a montré une augmentation du risque de tumeurs des cellules C de la thyroïde chez les rats traités par tirzépate. Une augmentation du risque de **carcinome médullaire de la thyroïde chez l'Homme ne peut actuellement pas être écartée.**

On peut prévoir que **ce médicament sera à l'origine du même type d'interactions médicamenteuses que les analogues du GLP-1 du fait du ralentissement de la vidange gastrique et des diarrhées qu'il entraîne.**

Plus de données seraient nécessaires pour évaluer la balance bénéfices-risques **d'une éventuelle extension d'indication du tirzépate dans le traitement de l'obésité, notamment en termes d'effets cardiovasculaires (24).**

## 2. Sémaglutide par voie orale (Rybelsus®)

Le Rybelsus® **contient du sémaglutide mais, contrairement à l'Ozempic®, il est destiné à la voie orale. Il est autorisé dans l'UE depuis avril 2020 pour traiter le diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique, en monothérapie ou en association à d'autres antidiabétiques, mais n'est pas commercialisé en France (51).** La Commission de Transparence de la HAS a rendu en décembre 2020 un avis défavorable au remboursement du Rybelsus® dans **cette indication et considère qu'il « n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2 en monothérapie et en association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète, au regard des alternatives » (52).**

Le Rybelsus® se présente sous la forme de comprimés de 3 mg, 7 mg ou 14 mg et se prend par voie orale une fois par jour.

**Le développement d'un analogue du GLP-1 par voie orale est intéressant pour améliorer l'observance et faciliter le quotidien des personnes prenant ce médicament.** Cependant, le sémaglutide a une très mauvaise biodisponibilité par voie orale. Il a

donc fallu ajouter un excipient pour augmenter son absorption digestive : le salcaprozate de sodium, **un dérivé d'acide gras de faible poids moléculaire**, présent à hauteur de 300 mg dans chaque comprimé de Rybelsus® quel que soit le dosage. **Le salcaprozate de sodium n'est pas un excipient très répandu dans les médicaments, le Rybelsus® est la première spécialité pharmaceutique autorisée dans l'Union européenne à en contenir.** Selon des études in vitro et chez des animaux, le salcaprozate de sodium expose à des acidoses lactiques (53). Malgré **l'ajout de cet excipient**, la biodisponibilité par voie orale du sémaglutide reste faible (environ 1 %) et est fortement variable **d'un patient à l'autre** mais aussi chez un même patient selon les circonstances de la prise. En effet, **l'absorption digestive est diminuée quand le sémaglutide est pris avec des aliments, un grand volume d'eau ou d'autres médicaments par voie orale. À l'inverse, elle est plus élevée lors d'une période de jeûne prolongé, ce qui entraîne un risque accru d'hypoglycémies. Selon son RCP, le Rybelsus® doit être pris à jeun, à n'importe quel moment de la journée, avalé entier avec une gorgée d'eau (jusqu'à un demi-verre d'eau équivalent à 120 ml) et les patients doivent attendre au moins 30 minutes avant de manger, boire ou de prendre d'autres médicaments (51), ce qui n'est pas favorable à une bonne observance thérapeutique.**

Un essai randomisé en double aveugle chez 711 patients diabétiques de type 2 a montré une perte de poids moyenne de 4,3 kg après un an de traitement par sémaglutide par voie orale (contre 3 kg avec le liraglutide à 1,8 mg/j). La seule démonstration de la non-infériorité du sémaglutide administré par voie orale par rapport au placebo et **l'absence d'étude versus la forme injectable en sous-cutanée de sémaglutide en administration hebdomadaire** sont à déplorer. **Pour l'instant**, les données en termes de prévention cardiovasculaire sont fragiles et aucune étude **n'a évalué le sémaglutide par voie orale dans le traitement de l'obésité.** Un essai clinique de phase 3 serait en cours pour évaluer le sémaglutide par voie orale dans le **traitement de l'obésité à une dose de 50mg par jour (24).**

**Les effets indésirables rapportés ont été ceux de l'Ozempic® : des troubles digestifs doses-dépendants (nausées, vomissements, diarrhées, constipation) plus**

**fréquents qu'avec le liraglutide, des lithiases biliaires, des rétinopathies diabétiques.** Un peu plus de tumeurs (bénignes ou malignes, tous sites et toutes natures confondus) ont été observées dans le groupe sémaglutide par voie orale et il y a eu **6 cas d'acidose lactique (dont 3 graves) chez des patients ayant reçu** des comprimés de sémaglutide (ils avaient tous **d'autres facteurs de risque d'acidose lactique**).

En ce qui concerne les interactions médicamenteuses, le salcaprozate de sodium est susceptible d'augmenter l'absorption digestive d'autres médicaments, et notamment de la lévothyroxine, ce qui augmenterait le risque d'hyperthyroïdie comme c'est un médicament à marge thérapeutique étroite. Cet excipient ajoute donc une interaction médicamenteuse à celles déjà connues des analogues du GLP-1 dues à un ralentissement de la vidange gastrique et aux diarrhées qu'ils entraînent.

### 3. Retatrutide

Le retatrutide est un triple agoniste des récepteurs au GLP-1, au GIP et au glucagon. Par rapport aux hormones humaines, il présente **2,5 fois moins d'affinité** pour le GLP-1R ; **8,9 fois plus d'affinité pour le GIPR** et **2,9 fois moins d'affinité pour** le récepteur au glucagon (24). **Il s'utiliserait en injection** sous-cutanée hebdomadaire.

Un essai clinique de phase 2, randomisé et en double aveugle versus placebo, a été réalisé aux Etats-Unis par la firme pharmaceutique voulant commercialiser le médicament sur 338 patients en surpoids ( $IMC \geq 27\text{kg/m}^2$  avec au moins une comorbidité liée au poids) ou obèses ( $IMC \geq 30\text{kg/m}^2$ ) recevant soit 1 mg, 4 mg, 8 mg ou 12 mg de retatrutide ou un placebo une fois par semaine. Une perte de poids dose-dépendante a été observée et, après 48 semaines de traitement, une perte de poids moyenne de 24,2% par rapport au poids initial a été obtenue chez les patients traités par 12 mg de retatrutide chaque semaine (contre 2,1% avec le placebo). 100% des patients traités par 8 mg ou 12 mg de retatrutide ont perdu 5% ou plus de leur poids initial et une perte de poids  $\geq 10\%$  a été atteinte chez 91% des patients recevant 8 mg et 93% des patients recevant 12mg au bout de 48 semaines. Le profil de sécurité et de tolérance du retatrutide a semblé similaire aux analogues du GLP-1 avec des troubles digestifs dose-dépendants et surtout présents à l'initiation du traitement. Une augmentation de la fréquence cardiaque a également été observée, atteignant un pic à 24 semaines puis s'estompant (54).

Une utilisation du retatrutide dans le diabète de type 2 et dans la stéatose hépatique non alcoolique pourrait également s'avérer intéressante (55).

Des essais cliniques de phase 3 sont en cours pour préciser le profil de sécurité et d'efficacité du retatrutide dans le traitement de l'obésité et savoir s'il permet de diminuer la fréquence des événements cardiovasculaires (55).

#### 4. Sémaglutide + cagrilintide (CagriSema®)

**Le cagrilintide est un analogue de l'amyline. L'amyline est une hormone peptidique anorexigène sécrétée par les cellules  $\beta$  du pancréas après les repas.** Elle agit sur le tronc cérébral et entraîne une diminution de la sécrétion de glucagon, une réduction de la prise alimentaire, un ralentissement de la vidange gastrique et une activation du tissu adipeux brun via le système nerveux sympathique entraînant une augmentation de la dépense énergétique (24). **Le sémaglutide, analogue du GLP-1 et le cagrilintide pourraient donc avoir une synergie d'action intéressante pour réduire la glycémie et provoquer une perte de poids.**

**Le cagrilintide s'administre par voie sous-cutanée** une fois par semaine. CagriSema® est une association à dose fixe de cagrilintide et de sémaglutide.

**Dans un essai clinique de phase 1, l'administration concomitante de 2,4 mg de cagrilintide et de 2,4 mg de sémaglutide** chez 96 adultes ayant un IMC  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> a entraîné une perte de poids de 17,1% du poids initial en 20 semaines (incluant la **phase d'initiation du traitement**) contre 9,8% avec 2,4 mg de sémaglutide + placebo. Les principaux effets indésirables ont été des troubles gastro-intestinaux **d'intensité légère à modérée** (56).

**Un essai clinique de phase 2 a évalué l'association cagrilintide + sémaglutide pour traiter le diabète de type 2 mais pas pour l'obésité.** Un essai clinique de phase 3 est en cours et devrait permettre de savoir si le CagriSema® est prometteur dans le **traitement de l'obésité** (24).

#### 5. Orforglipron

**L'orforglipron est un agoniste non peptidique du récepteur au GLP-1.** Il se prend par voie orale à une dose allant jusqu'à 45mg par jour.

**L'orfoglipron se lie différemment au GLP-1R** par rapport au GLP-1 endogène, ce qui augmente sa stimulation.

Un essai clinique de phase 2 randomisé et en double aveugle a inclus 272 patients en surpoids (avec au moins une comorbidité liée au poids) ou obèses non diabétiques recevant soit de **l'orfoglipron à 12, 24, 36 ou 45mg** par jour, soit un placebo. Après 36 semaines, la perte de poids moyenne dans le groupe traité par **différentes doses d'orfoglipron était comprise entre 9,4% et 14,7% du poids initial** contre 2,3% dans le groupe placebo. 46% à 75% des patients traités par orfoglipron ont perdu 10% ou plus de leur poids initial contre 9% avec le placebo. Les principaux effets indésirables observés ont été des troubles gastro-**intestinaux d'intensité** légère à modérée (nausées, vomissements, ralentissement de la vidange gastrique, constipation (24)), **surtout durant la phase d'augmentation des doses**, et des céphalées. Le profil de sécurité de ce médicament semble similaire à celui des autres analogues du GLP-1 (57).

**Des essais cliniques de phase 3 sont en cours dans le traitement de l'obésité et du diabète de type 2.**

#### 6. Analogue du GLP-1 et du glucagon : BI456906

Le BI456906 est une molécule peptidique analogue à la fois du GLP-1 et du **glucagon. A l'image de l'oxyntomoduline endogène, l'idée est de réduire l'appétit tout** en augmentant la dépense énergétique pour obtenir une perte de poids plus efficace.

En effet, le glucagon entraîne une augmentation de la glycémie mais aussi de la dépense énergétique. **Contrairement à l'oxyntomoduline qui est un agoniste faible** des récepteurs au GLP-1 et des récepteurs au glucagon, le BI456906 à dose thérapeutique est un agoniste fort des récepteurs au GLP-1 et un agoniste partiel des récepteurs au glucagon, permettant de **limiter l'effet hyperglycémiant du glucagon (qui est aussi contrebalancé par le GLP-1)** (24).

**Le BI456906 s'administre par voie sous-cutanée** une fois par semaine.

Une étude européenne de phase 1, randomisée, en double aveugle et contrôlée par un groupe placebo a observé une perte de poids maximale de 13,8% du poids initial par rapport au placebo dans un des sous-groupes de doses après 16 semaines de traitement par BI456906. 125 adultes dont **l'IMC était compris entre 27kg/m<sup>2</sup> et**



40kg/m<sup>2</sup> avaient été inclus dans l'essai. **Les effets indésirables les plus retrouvés ont été des troubles digestifs dose-dépendants (réduction de l'appétit, nausées, vomissements pouvant être sévères, éructations, dyspepsie, diarrhées, douleurs abdominales), des céphalées, des tachycardies et des augmentations légères du taux d'amylase dans le sang (58).**

**D'autres essais cliniques sont attendus pour confirmer l'efficacité et la sécurité de l'utilisation du BI456906 dans l'obésité, notamment sur de plus grands échantillons.**

## 7. Tesofensine

La tesofensine est un inhibiteur de la recapture de la sérotonine, de la **noradrénaline et de la dopamine. C'est** un principe actif qui avait été pensé à la base pour traiter les démences type Alzheimer et **Parkinson mais qui s'est avéré** peu efficace dans ces indications. Un des effets indésirables rapporté dans ce cadre-là était la **perte de poids, c'est pour cela que la tesofensine est maintenant étudiée pour traiter l'obésité. Elle aurait comme effet de diminuer l'appétit et donc la prise alimentaire et d'augmenter** la dépense énergétique nocturne (sans augmenter la dépense énergétique totale), ce qui favoriserait la perte de poids (59).

La tesofensine se prend par voie orale une fois par jour.

Un essai randomisé et contrôlé de phase 2 chez 203 patients atteints **d'obésité** a retrouvé, après 24 semaines de traitement par tesofensine à 0,5 mg par jour ou 1 mg par jour, une perte de poids respectivement de 7,2% et de 8,6% du poids initial par rapport au placebo. Les effets indésirables rapportés ont été : bouche sèche, nausées, diarrhées, constipation, insomnie, dépression, tachycardie et augmentation de la pression artérielle à forte dose (60). Cependant, la qualité méthodologique de cet essai est questionnée et il est possible que les effets indésirables (notamment psychiatriques) aient été sous-estimés (61).

**Vu le mécanisme d'action de** ce principe actif, des essais cliniques de plus grande ampleur sont essentiels **pour s'assurer de la sécurité, notamment au niveau cardiovasculaire (les personnes atteintes de maladies cardiovasculaires avaient été exclues de l'essai clinique de phase 2) et psychiatrique, du traitement par tesofensine dans l'obésité.** Un essai comparatif à la sibutramine serait le bienvenu car son **mécanisme d'action est similaire.**

D'autres pistes sont en cours d'exploration pour traiter l'obésité comme l'association d'un inhibiteur du co-transporteur 2 sodium-glucose (dapagliflozine) à un agoniste du GLP-1 (exénatide) ; le méthylphénidate, un amphétaminique indiqué dans les troubles **déficitaires de l'attention avec ou sans hyperactivité (même si cela ne paraît pas vraiment être une bonne idée au vu de l'historique des amphétaminiques dans la perte de poids)** ; le mirabégron (Betmiga®), un **agoniste  $\beta$ 3 adrénergique qui activerait les adipocytes bruns afin d'augmenter la dépense énergétique (habituellement prescrit en cas d'hyperactivité vésicale)** ; un analogue du polypeptide YY anorexigène par voie nasale (59),... Toutes ces molécules nécessitent de plus **amples essais cliniques pour s'assurer** que leurs bénéfices dépassent bien les risques auxquels elles exposent chez les patients en surpoids ou obèses. Il est aussi important de garder en tête que tout médicament entraînant une perte de poids (surtout si elle est importante), même si ce n'est pas son indication, pourra faire l'objet d'un détournement d'usage par des personnes désireuses de perdre du poids. L'encadrement de leur prescription et de leur délivrance ainsi que la sensibilisation des professionnels de santé sont donc primordiaux.

### III. Médicaments indiqués pour la perte de poids retirés du marché en France et/ou non commercialisés en France au XXIème siècle

#### A) Médicaments pour la perte de poids qui ont été commercialisés en France puis retirés du marché : le défilé des amphétaminiques anorexigènes

La rareté des médicaments destinés au traitement de l'obésité sur le marché français est principalement due au retrait successif de plusieurs spécialités après leur commercialisation. Ces médicaments, retirés après un délai plus ou moins long, ont été jugés trop risqués pour la santé des patients, présentant une balance bénéfices-risques défavorable.

**Durant la Seconde Guerre mondiale, l'utilisation des dérivés amphétaminiques** explose pour leurs propriétés psychostimulantes dues à leur action sympathomimétique : les soldats alliés prennent de la benzédrine inhalée ou en comprimés, utilisée à la base comme bronchodilatateur pour les adultes et les enfants, tandis que les soldats allemands tournent à la pervitine sous forme de comprimés ou de barres chocolatées. Puis le milieu **artistique s'en empare (musiciens, écrivains,...)**. **C'est à partir des années 1950 aux Etats-Unis** que les amphétamines sont vendues pour leur effet anorexigène ou « coupe-faim » et leurs vertus amincissantes. En effet, elles agissent sur le système nerveux central en augmentant la quantité de neurotransmetteurs monoaminergiques (dopamine, sérotonine et noradrénaline) présents au niveau des synapses, phénomène qui est interprété comme un stress par le cerveau qui coupe alors la sensation de faim (7). **De plus, comme on l'a vu en première partie**, la sérotonine agit au niveau gastro-intestinal (ralentissement de la vidange gastrique et stimulation du péristaltisme intestinal) en plus du système nerveux central et contribue à cet effet anorexigène. Ainsi, les anorexigènes amphétaminiques entraînent une perte de poids **principalement en diminuant l'appétit** et accessoirement en augmentant les dépenses énergétiques.



Figure 9 : Inhalateur de benzédrine

En 1968, l'OMS inscrit l'amphétamine sur la liste des stupéfiants suite à de nombreux cas d'abus et de dépendance chez les consommateurs, mais tous les dérivés amphétaminiques ne bénéficient pas du même statut. Beaucoup de troubles **psychiatriques et d'accidents cardiaques** sont aussi observés parmi les consommateurs.

Les dérivés amphétaminiques sont conçus en ajoutant différents atomes à la **molécule d'amphétamine**, en fonction des propriétés que l'on veut exacerber ou atténuer.

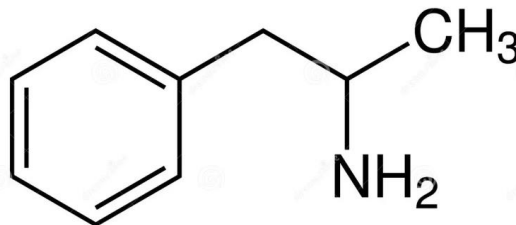


Figure 10 : Structure chimique de l'amphétamine

### 1. Phendimétrazine

La phendimétrazine est un principe actif assimilé aux amphétamines, commercialisé en France sous le nom de Fringanor® pour la perte de poids, retiré du marché en 1982 (62) et inscrit sur la liste des stupéfiants. Elle est toujours autorisée aux Etats-Unis (depuis 1959) et en Corée du Sud pour le traitement à court terme de **l'obésité. Aux Etats-Unis elle est classifiée dans le « schedule III », c'est-à-dire qu'elle** peut induire une dépendance physique légère à modérée ou une forte dépendance psychologique.

**C'est une prodrogue** de la phenmétrazine. Le médicament existe sous forme à libération immédiate dosé à 35 mg, à prendre 2 ou 3 fois par jour 1h avant les repas et sous forme à libération prolongée dosé à 105mg, à prendre 30 minutes à 1h avant le petit-déjeuner (26).

**Peu d'études cliniques justifient son utilisation. Un essai clinique randomisé et contrôlé** de 1962 a inclus 146 patients en surpoids, traités par des doses variables de phendimétrazine. 36 patients ont abandonné le traitement. La perte de poids moyenne a été de 3,6kg.

Les effets indésirables de ce médicament sont les suivants : agitation, troubles de la libido, vision trouble, vertiges, céphalées, palpitations, tachycardie. La phendimétrazine est **contre-indiquée en cas de grossesse ou d'allaitement** (63).

## 2. Phentermine

La phentermine est un amphétaminique commercialisé en France en 1962 sous le nom de Linyl® pour la perte de poids puis retiré du marché en 1988 en raison de ses effets indésirables cardiaques et pulmonaires. Elle est inscrite sur la liste des stupéfiants en France. Ce médicament est encore autorisé en Corée du Sud, aux Etats-Unis (Ionamin®, depuis 1959), au Canada et en Australie pour le traitement de **courte durée (maximum 12 semaines) de l'obésité**. Cela peut sembler relativement inadéquat **puisque'une maladie chronique n'est généralement** pas traitée par une cure courte de médicament. Entre 2015 et 2018, la phentermine représentait 51% des traitements **initiés contre l'obésité aux** Etats-Unis. **Malgré qu'elle soit autorisée uniquement en** cures courtes, en pratique elle est souvent prescrite pour des durées plus longues.

Le Linyl® se présentait sous forme de capsules orales à libération prolongée dosées à 10 mg **et sa posologie était d'1 à 3 capsules en une prise unique le matin**.

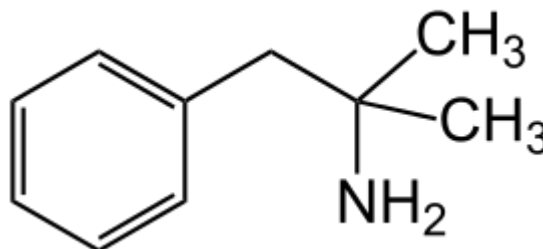


Figure 11 : Structure chimique de la phentermine

Dans un essai randomisé contrôlé de 28 semaines, 108 patients recevaient de la phentermine à 15 mg par jour (la moitié de la dose maximale autorisée) tandis que 109 personnes recevaient un placebo. Le groupe traité par phentermine a atteint une perte de poids moyenne de 6,1% comparée à 1,7% dans le groupe placebo. **Il n'y a pas eu d'essais cliniques évaluant l'efficacité de la phentermine sur la perte de poids sur un an ou plus, on ne sait donc pas si la perte de poids induite par ce médicament est durable (64).** Une méta-analyse de 9 essais d'une durée moyenne de 24 semaines a montré une perte de poids de 3,6kg chez les patients sous phentermine par rapport à des règles hygiéno-diététiques seules. Des effets indésirables graves sont survenus chez 15 patients sur 1000 (63).

Les risques liés à la phentermine sont ceux des autres amphétaminiques anorexigènes : troubles neuropsychiques (céphalées, insomnies, nervosité, irritabilité, dépression, vertiges, tremblements), cardiovasculaires (hypertensions artérielles, palpitations, troubles du rythme cardiaque), digestifs (constipation, diarrhées, bouche sèche), plus rarement des hypertensions artérielles pulmonaires et des valvulopathies, **surtout lors d'associations avec d'autres anorexigènes.** Dans divers pays, des cas d'abus ou de dépendance ont été rapportés avec la phentermine.

**C'est un médicament qui est interdit en France,** mais toutefois largement proposé illégalement sur internet. Des personnes désireuses de perdre du poids **pourraient donc être tentées d'en acheter sur internet et d'en consommer sans accompagnement médical.**

La phentermine a aussi été utilisée en association à la fenfluramine ou à la dexfenfluramine, deux autres amphétaminiques anorexigènes, sous le nom de « fen-phen » aux Etats-Unis. Cette utilisation concomitante a été la cause de plusieurs cas de valvulopathies cardiaques, ce qui a entraîné le retrait de la fenfluramine et de la dexfenfluramine du marché américain en 1997 (65).

Actuellement, la forme la plus prescrite de phentermine aux Etats-Unis pour la perte de poids est son association avec un antiépileptique, le topiramate, sur laquelle nous reviendrons plus tard.

### 3. Diéthylpropion/Amfépramone

Le diéthylpropion ou amfépramone est un autre amphétaminique anorexigène commercialisé en France sous divers noms (Prefamone®, Anorex®, Moderatan® et Tenuate®) **jusqu'en 1999. Il est toujours autorisé aux Etats-Unis (depuis 1959) et en Corée du Sud pour le traitement de courte durée de l'obésité.**

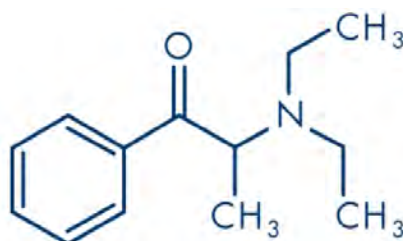


Figure 12 : Structure chimique de l'amfépramone

**L'amfépramone a été retirée** du marché européen en 2000, en même temps que 9 autres anorexigènes amphétaminiques (clobenzorex, fenproporex, fenbutrazate, mazindol, mefenorex, norpseudoéphédrine, phendimétrazine, phenmétrazine, et phentermine) du fait de leurs effets cardiovasculaires potentiellement mortels. Mais après un recours de firmes pharmaceutiques devant des instances de justice **européennes, l'amfépramone a été remise sur le marché au Danemark en 2003, puis en Allemagne et en Roumanie (66). L'amfépramone a ainsi été autorisée au Danemark, en Allemagne et en Roumanie jusqu'en janvier 2023 dans le traitement de courte durée (4 à 6 semaines, maximum 3 mois) des patients obèses pour qui les autres mesures de réduction du poids n'avaient pas été suffisantes.** Avec son retrait définitif du marché européen en janvier 2023, la balance bénéfices-risques défavorable de **l'amfépramone a enfin été reconnue, l'efficacité de cet anorexigène amphétaminique étant modeste dans la perte de poids alors qu'elle expose à des effets indésirables graves, dont des hypertensions artérielles pulmonaires, des valvulopathies irréversibles et des dépendances.** De plus, le comité de pharmacovigilance (PRAC) de **l'Agence européenne du médicament** avait constaté dans ces pays des durées **d'utilisation prolongées (parfois plusieurs années), malgré une durée d'utilisation maximale de 3 mois stipulée dans les AMM, une utilisation chez des patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire ou de troubles psychiques et chez des femmes enceintes, ce qui augmentait encore le risque d'effets indésirables graves (67).**

**L'amfépramone se présentait sous forme de gélules ou de comprimés destinés** à la voie orale. La posologie était de 25mg en libération immédiate 1h avant chaque repas 3 fois par jour ou de 75mg en libération prolongée une fois par jour (26).

Une méta-analyse de 13 essais cliniques randomisés et contrôlés durant de 6 à 52 semaines chez des patients (dont 80% de femmes) se soumettant à des règles hygiéno-diététiques, a montré que le diéthylpropion à 75mg par jour était associé à une perte de poids de 3kg par rapport au placebo (63).

**En plus de valvulopathies cardiaques et d'HTAP, l'amfépramone peut entraîner** : constipation, anxiété, irritabilité, insomnie, bouche sèche, tremblements, palpitations, céphalées, augmentation de la pression artérielle.

#### 4. Benfluorex (Mediator®)

Le benfluorex a été commercialisé en France en 1976 par le laboratoire Servier sous le **nom de Mediator® en tant qu'adjuvant** au régime dans le diabète asymptomatique avec surcharge pondérale et dans les hypertriglycémies, remboursé par la Sécurité sociale. Aucune donnée probante de son intérêt en termes de morbi-mortalité dans le diabète et l'hypertriglycémie n'est disponible.

Le Mediator® se présentait sous forme de comprimés dosés à 150mg à prendre par voie orale 3 fois par jour.

**La firme pharmaceutique prétend qu'il n'a aucun effet coupe-faim** et nie tout lien de parenté avec les **fenfluramines, une classe d'amphétaminiques modifiés** chimiquement pour diminuer leur effet psychostimulant mais garder leur effet anorexigène. La firme avait même demandé en 1973 un changement de dénomination du benfluorex en « benzaflumine » ou « benzflurate » pour que le segment « -orex » **se rapportant aux anorexigènes n'apparaisse pas**. Leur demande avait été rejetée par le programme des dénominations communes internationales (DCI) de l'OMS (68).

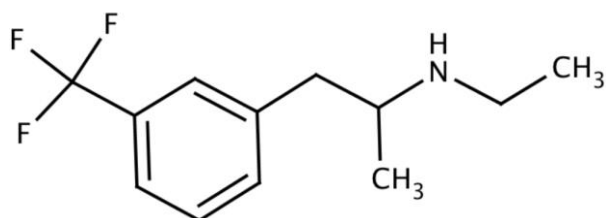


Figure 13 : Structure chimique de la fenfluramine



Parmi les fenfluramines développées et commercialisées par Servier, on retrouve en France la fenfluramine (Pondéral®) dès 1963 et la dexfenfluramine (Isoméride®) dès 1985. Ces deux médicaments sont indiqués en tant que coupe-faim, ils doivent faire **l'objet d'une prescription initiale hospitalière** annuelle à partir de 1995 (65). Servier procède à leur retrait du marché français à titre « **d'extrême précaution** » en **septembre 1997 suite à l'alerte lancée par l'agence du médicament américaine (FDA)** sur des cas graves de valvulopathies cardiaques apparus suite à la prise de fenfluramine (malgré des signalements de cas **d'HTAP depuis** 1987 et de valvulopathies depuis 1992). **Un métabolite actif de ces molécules serait à l'origine** à la fois de ces effets indésirables graves et de leur effet coupe-faim : la norfenfluramine. **Or, il s'avère que la norfenfluramine est aussi un** des métabolites du benfluorex, **qui lui n'est** encore pas retiré du marché en 1997.

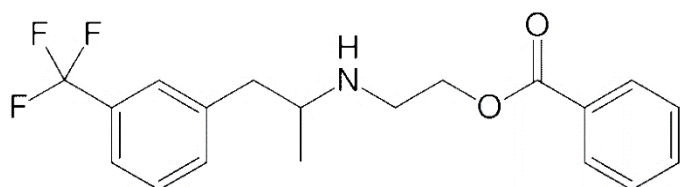


Figure 14 : Structure chimique du benfluorex

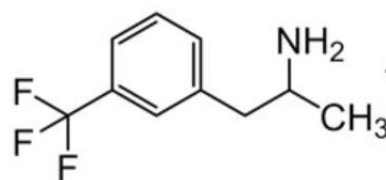


Figure 15 : Structure chimique de la norfenfluramine

Fin 1999, **du fait d'une balance bénéfices**-risques estimée défavorable et de leur **implication dans la survenue d'HTAP (en particulier en cas de traitement supérieur à 3 mois)**, **l'Agence française de sécurité sanitaire et des produits de santé (ancêtre de l'ANSM) suspend** les AMM de presque tous les anorexigènes amphétaminiques restants sur le marché : amfépramone, clobenzorex (Dinintel®), fenproporex et méfénorex (Incital®). On peut alors lire dans la Revue Prescrire en octobre 1999 : « On peut **s'étonner de ce que cette** suspension ne concerne pas le benfluorex (Mediator®), indiqué en France en traitement adjuvant des hypertriglycémies et du diabète avec **surcharge pondérale (sans preuve d'efficacité clinique en termes de morbi-mortalité)**, **mais rangé par l'Organisation** mondiale de la santé parmi les anorexigènes et parfois utilisé en France hors AMM en traitement à visée amaigrissante » (69).

Résultat : encore 300 000 français prennent chaque jour du Mediator® en 2009 et 70% des prescriptions sont à visée amaigrissante. Entre 1300 et 1800 décès par

valvulopathie **auraient été causés par ce médicament, sans compter les cas d'HTAP dues au Mediator® car l'estimation n'a pas été faite mais c'est une affection presque constamment mortelle (7).**

Le Mediator® finit par être retiré du marché français en novembre 2009 à la suite de l'observation de cas d'atteintes valvulaires cardiaques, mis en lumière par la mobilisation de plusieurs professionnels de santé (notamment Irène Frachon, pneumologue à Brest), patients, aidants, etc, 10 ans après le retrait des autres amphétaminiques anorexigènes pour les mêmes raisons.

## 5. Sibutramine

La sibutramine est un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, structurellement proche des amphétamines, qui a obtenu une AMM en France en 2001 sous le nom de Sibutral® (Reductil® **dans d'autres pays européens**) **pour le traitement de l'obésité ou** du surpoids associé à un facteur de risque (diabète de type 2 ou dyslipidémie) **en association à un programme d'amaigrissement.** Ce médicament **n'a pas été remboursé** par la Sécurité sociale (70). A partir de 2002, il est soumis à une prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes en endocrinologie et maladies métaboliques, en cardiologie ou en médecine interne (71).

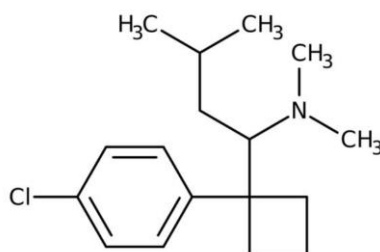


Figure 16 : Structure chimique de la sibutramine

Le Sibutral ® se présente sous forme de gélules de 10 ou 15 mg, prises par voie orale. La posologie initiale est de 10 mg par jour. Chez les patients ayant une perte de poids de moins de 2 kg après 4 semaines, la dose peut être augmentée à 15mg par jour. Le traitement doit être arrêté chez les patients pour lesquels la **perte de poids s'est stabilisée à moins de 5 % de leur poids initial ou qui ont perdu moins de 5 % de leur poids initial** après 3 mois de traitement par sibutramine, et la durée du traitement ne doit pas dépasser un an (70).

Selon 12 essais randomisés, contrôlés et en double aveugle de plus de 24 semaines chez des sujets obèses recevant soit de la sibutramine soit un placebo en **complément d'une intervention** diététique, la sibutramine a permis une perte de poids supplémentaire allant de 3 à 9,1 kg en 6 à 12 mois par rapport au placebo. Parmi les patients ayant reçu une dose de 10 mg ou plus de sibutramine, la différence par rapport au placebo dans la proportion de patients ayant perdu au moins 10% de leur poids initial en 1 an ou plus a varié de 19 à 56%. Cette efficacité sur la perte de poids **s'estompe à l'arrêt du traitement** : en 3 mois, les patients avaient repris en grande partie le poids perdu durant le traitement (70).

Des effets indésirables de type amphétaminique, fréquents, ont été mis en évidence : céphalées, sécheresse buccale, constipation, insomnies, paresthésies, vertiges, nervosité, manie, troubles psychotiques. **D'autres troubles neuropsychiques** importants ont été notifiés après commercialisation tels que des dépressions et des idées suicidaires. De plus, la sibutramine peut entraîner une augmentation importante de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque. Ces deux paramètres doivent donc être surveillés régulièrement pendant le traitement.

Il a été supposé que la stimulation de la sécrétion de la sérotonine par la **fenfluramine ou la dexfenfluramine serait à l'origine des valvulopathies** cardiaques observées. Contrairement à ceux-ci, la sibutramine et ses métabolites ne semblent pas stimuler la sécrétion de la sérotonine, mais agir selon un mécanisme voisin de celui des antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine non impliqués dans la survenue de valvulopathies. Mais peu de données sont disponibles sur les risques cardiaques, on ne peut donc pas totalement exclure la survenue de ces effets indésirables avec la sibutramine (70).

**En 2010, les résultats de l'étude SCOUT** (sibutramine cardiovascular outcomes trial) incluant 9805 patients suivis pendant plus de 5 ans ont montré un surplus **d'évènements cardiovasculaires à type d'accident vasculaire cérébral ou d'infarctus du myocarde** (4 pour 1000 patients/an) chez les personnes traitées par sibutramine par rapport à celles ayant reçu un placebo. **De plus, la perte de poids sous traitement s'est révélée modeste et ne s'est pas maintenue après l'arrêt du traitement. Ces éléments ont rendu le rapport bénéfices-risques de la sibutramine défavorable aux yeux de l'EMA et l'AMM du médicament a alors été suspendue dans l'Union Européenne**, comme aux

Etats-Unis (où elle était autorisée depuis 1997) et dans de nombreux autres pays. La sibutramine est cependant **toujours commercialisée dans certains pays d'Amérique du Sud et d'Asie.**

Comme **beaucoup de médicaments anorexigènes, la sibutramine semble s'acheter facilement sur internet sans ordonnance :**

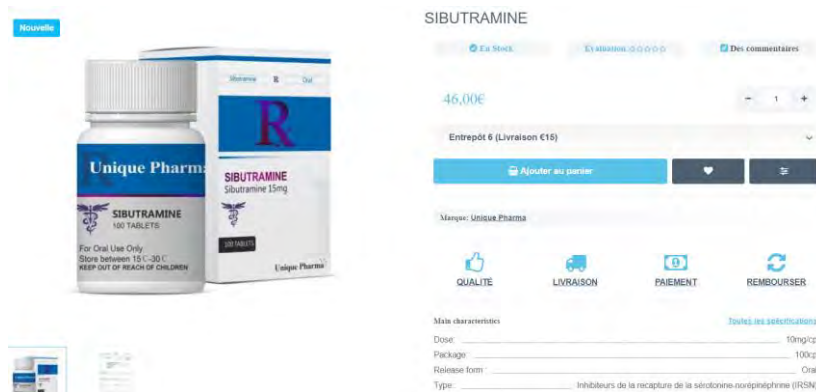


Figure 17 : Sibutramine en vente libre sur lecorpshop.fr

## 6. Rimonabant

Le rimonabant est un antagoniste des récepteurs CB1 aux endocannabinoïdes. Fait rare, **ce n'est pas un dérivé amphétaminique.** Il a été commercialisé en France et **dans l'Union Européenne en 2006** sous le nom commercial Acomplia®, indiqué en association à un régime et à de **l'exercice physique**, dans le traitement des patients obèses ou en surpoids ayant aussi des facteurs de risque tels que diabète de type 2 ou dyslipidémie (72). A partir de mars 2007, il est remboursable à 35 % par la Sécurité sociale pour les « **patients obèses (IMC  $\geq 30\text{kg/m}^2$ )** et diabétiques de type 2, insuffisamment contrôlés par une monothérapie par metformine ou par sulfamide, et **dont l'HbA1c est comprise entre 6,5 % et 10%** » (73). **Il n'est pas resté longtemps disponible puisqu'il a été retiré du marché européen en 2009 suite à l'observation d'effets indésirables psychiatriques avec notamment des décès par suicide.** Il n'a jamais été autorisé aux Etats-Unis (74).

L'**Acomplia®** était disponible sous forme de comprimés de 20 mg à prendre par voie orale une fois par jour.

Selon 4 essais cliniques en double aveugle versus placebo chez environ 6500 patients, **en complément d'une alimentation peu calorique**, le rimonabant à 20 mg par jour induit en moyenne une perte de poids de 4 kg à 5 kg de plus que le placebo après un an de traitement. Selon une comparaison indirecte, cet effet semble voisin de celui **de l'orlistat**. **Le rimonabant n'a donc qu'une efficacité** modeste et transitoire sur la perte de poids, sans effet démontré en termes de morbi-mortalité (72).

**L'activation des** récepteurs CB1 aux endocannabinoïdes semble inhiber la libération de neurotransmetteurs tels que la noradrénaline, la sérotonine et la dopamine. Ces récepteurs sont présents au niveau du système nerveux central, **notamment au niveau de l'hypothalamus, mais aussi en périphérie dans le tissu adipeux**, le foie, le tractus gastro-intestinal, le pancréas et les muscles (26). Chez les rongeurs, l'activation des récepteurs CB1 produit un effet analgésique, orexigène, une hypothermie et une sédation (72). **Ces effets sont également connus chez l'Homme**. On sait aussi que le cannabis entraîne une majoration des sensations de plaisir et de détente. **On pourra donc s'attendre à ce qu'un antagoniste des récepteurs CB1 entraîne une hyperthermie, des insomnies, une diminution de l'appétit, une anhédonie et de l'anxiété.**

Dans les essais cliniques, les effets indésirables observés suite à la prise de ce médicament étaient des troubles neuropsychiques (anxiété, insomnies, dépressions, idées suicidaires, vertiges, agressivité) ainsi que des troubles digestifs (nausées, diarrhées).

Au vu de ces données (faible efficacité et effets indésirables potentiellement graves), on peut se demander comment la balance bénéfices-risques du rimonabant a pu être estimée favorable et donner lieu à sa **commercialisation en Europe en 2006...**

## **B) Médicaments indiqués dans le surpoids ou l'obésité à l'étranger, jamais commercialisés en France**

Chaque pays a son propre organe de sécurité sanitaire et chacun peut avoir une analyse différente de la balance bénéfices-risques des médicaments. **Dans l'Union Européenne**, il existe différentes procédures européennes pour délivrer des

autorisations de mise sur le marché aux médicaments dans les Etats membres, notamment la procédure centralisée : dans ce cas, **l'AMM est délivrée par la Commission européenne (sur avis de l'EMA) et est valable pour l'ensemble des Etats membres**, mais le laboratoire peut faire le choix de ne commercialiser son médicament que dans un certain nombre de pays (75). Chaque Etat membre peut choisir de restreindre la prescription et la délivrance (prescription hospitalière, prescription **réservée à certains spécialistes,...**) d'un médicament ayant obtenu l'AMM européenne. Il existe donc des **médicaments indiqués pour traiter le surpoids ou l'obésité aux Etats-Unis** et dans certains pays européens **qui n'ont jamais** été commercialisés en France.

### 1. Naltrexone + Bupropione

**L'association** de la naltrexone et de la bupropione pour traiter les personnes obèses ou en surpoids avec au moins une comorbidité liée à leur poids, en association à des règles hygiéno-diététiques, **est autorisée dans l'Union Européenne et aux Etats-Unis** depuis 2014 sous les noms commerciaux respectifs de Mysimba® et Contrave®. **Ce médicament n'est pas commercialisé en France.** Entre 2015 et 2018, cette association représentait 19% des traitements initiés contre **l'obésité aux Etats-Unis.**

La naltrexone est un antagoniste des récepteurs  $\mu$  aux opioïdes et la bupropione (ou bupropion en anglais) est un inhibiteur de la recapture de la noradrénaline et de la dopamine, proche chimiquement des amphétaminiques (son ancienne DCI était **d'ailleurs** « amfébutamone »), notamment du diéthylpropion (76).

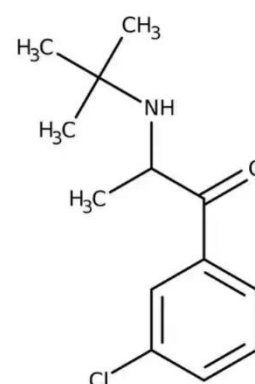


Figure 18 : Structure chimique de la bupropione

La naltrexone seule est commercialisée en France depuis 1998 et indiquée dans **l'aide au maintien de l'abstinence chez les patients alcoolo-dépendants** avec un suivi psychologique et dans le **traitement de soutien de l'abstinence dans la toxicomanie** aux opiacés après la cure de sevrage et dans la prévention des rechutes. La bupropione seule est indiquée **dans l'aide au sevrage tabagique** en France (Zyban®) depuis 2001 et est commercialisée **en tant qu'antidépresseur dans d'autres pays,**

notamment aux Etats-Unis. En France, elle **n'est pas inscrite** sur la liste des stupéfiants contrairement aux autres amphétaminiques (76).

**La naltrexone inhiberait la stimulation de l'appétit entraînée par la fixation de la  $\beta$ -endorphine sur les récepteurs CB1 aux cannabinoïdes et bloque globalement l'effet orexigène des opioïdes endogènes ainsi que l' « effet plaisir » de l'alimentation, et pourrait donc être responsable d'un dégoût pour les aliments.** La bupropione entraînerait une perte de poids par augmentation de la dépense énergétique (augmentation de l'activité locomotrice et de la thermogénèse) et par faible inhibition centrale de la prise alimentaire en stimulant les neurones anorexigènes POMC du noyau arqué de l'hypothalamus (77). Les deux principes actifs ont un effet synergique sur la **réduction de l'appétit, notamment grâce à la potentialisation de l'action de la bupropione sur les neurones POMC par la naltrexone.** En effet, la sécrétion de pro-opiomélanocortine peut être auto-inhibée par les opioïdes endogènes, ce qui diminuerait l'effet anorexigène de la bupropione. Comme la naltrexone est un **antagoniste des opioïdes, cela bloque l'auto-inhibition des neurones POMC et maintient donc l'activité de la bupropione sur la sécrétion de POMC.**

Cette association à doses fixes se présente sous forme de comprimés à libération prolongée pour voie orale contenant 8mg de naltrexone et 90mg de bupropione. **A l'initiation du traitement, la posologie doit être augmentée progressivement durant 1 mois :**

- 1 comprimé le matin pendant la 1<sup>ère</sup> semaine
- 1 comprimé le matin et 1 comprimé le soir durant la 2<sup>ème</sup> semaine
- 2 comprimés le matin et 1 comprimé le soir pendant la 3<sup>ème</sup> semaine
- 2 comprimés le matin et 2 comprimés le soir durant la 4<sup>ème</sup> semaine, ce qui **correspond aussi à la dose maximale d'entretien (76).**

Dans cinq essais versus placebo, randomisés, en double aveugle, chez des patients pesant en moyenne entre 100kg et 105kg avec un IMC moyen de 36 kg/m<sup>2</sup>, **l'association naltrexone + bupropione (32/360mg par jour) a conduit à une perte de poids supplémentaire de 3% à 5% en moyenne par rapport au placebo, après 6 mois ou 1 an de traitement. Faute d'un suivi après ces essais, on ne sait pas ce qu'il en est de la reprise de poids après arrêt de l'association (76).** L'effet de l'association des deux principes actifs **sur la perte de poids n'a pas été étudié au-delà d'1 an. Cependant,**

**dans l'étude CVOT** (cardiovascular outcomes trial) étudiant la fréquence des évènements cardiovasculaires majeurs induits pas la prise de naltrexone + bupropione, au bout de 2 ans, seulement 27% des 8900 **sujets inclus dans l'étude** continuait à prendre le médicament tous les jours et la perte de poids supplémentaire était seulement de 2,5% par rapport au placebo (64). Des négligences dans la gestion **des résultats d'une analyse intermédiaire font que les résultats finaux seront d'un trop faible niveau de preuves pour conclure**. Un nouvel essai doit donc être réalisé pour **s'assurer de la sécurité cardiovasculaire de cette association anorexigène**.

**L'association naltrexone + bupropione** pourrait être intéressante pour réduire la **fréquence des crises d'hyperphagie et permettre une perte de poids en aigu et en chronique chez les personnes atteintes d'hyperphagie incontrôlée et d'obésité** (78).

Les effets indésirables de la naltrexone + bupropione rassemblent et cumulent les effets indésirables déjà connus des deux principes actifs seuls, soit :

- Pour la naltrexone : des troubles digestifs (diarrhées, nausées, vomissements, altération du goût), des troubles neuropsychiques (somnolences, troubles du sommeil, céphalées, dépressions, anxiété, vertiges), des infections, des pneumopathies à éosinophiles, des myosis, **des réactions d'hypersensibilité** (rash cutané, rares chocs anaphylactiques), des atteintes hépatiques (à forte dose : élévation des transaminases hépatiques), des syndromes de sevrage aux opioïdes chez les patients dépendants aux opiacés.
- Pour la bupropione : des troubles neuropsychiques (insomnies, céphalées, **changements d'humeur dont des dépressions avec parfois des idées** et comportements suicidaires, manies, agitation, paresthésies, tremblements, vertiges), des convulsions doses-dépendantes (chez 0,1 % à 0,5 % des patients), des troubles digestifs (nausées, constipation, douleurs abdominales), des atteintes hépatiques (**élévation des transaminases chez moins d'1% des personnes traitées**), des sueurs, des troubles urinaires, une sécheresse buccale, des réactions allergiques (dont des syndromes de Stevens-Johnson), des pneumopathies interstitielles, des troubles cardiovasculaires (tachycardies, fibrillations auriculaires, augmentation de la pression artérielle), des **détournements d'usage et un usage abusif**. Une étude épidémiologique



américaine a **estimé qu'entre 2004 et 2011, environ 1 200 à 2 400 personnes ont été hospitalisées chaque année dans un service d'urgence à cause d'une surconsommation de bupropione (par voie orale, nasale ou intraveineuse) non associée à d'autres substances (76).**

A cela on peut ajouter des troubles cognitifs avec notamment des troubles de l'attention, de la pensée et de la mémoire.

**Parmi les médicaments autorisés dans le traitement à long terme de l'obésité aux Etats-Unis (orlistat, liraglutide et phentermine + topiramate), celui-ci a induit le plus d'arrêts de traitement suite à un évènement indésirable lors des essais cliniques : 24% d'arrêt comparé à 11,9% avec le placebo (64).**

**Le profil d'effets indésirables de l'association naltrexone + bupropione est donc chargé et va induire de nombreuses contre-indications et interactions médicamenteuses par addition d'effets indésirables (médicaments abaissant le seuil épileptique, médicaments dopaminergiques) ou par antagonisme d'action (anti-hypertenseurs, opioïdes). Le Mysimba® est contre-indiqué en cas : d'épilepsie, d'HTA non contrôlée, d'anorexie ou de boulimie nerveuse, de sevrage alcoolique brutal, d'insuffisance rénale terminale, d'insuffisance hépatique sévère et de grossesse.**

**Pour résumer, l'association de la naltrexone et de la bupropione entraîne une perte de poids modeste, sans preuve d'un effet préventif sur les complications de l'obésité, mais avec des effets indésirables parfois graves et un impact cardiovasculaire incertain : sa balance bénéfices-risques semble défavorable en tant qu'aide aux patients obèses ou en surpoids. La France s'était opposée à sa mise sur le marché européen.**

## 2. Phentermine + Topiramate

**L'association phentermine + topiramate est indiquée dans la perte de poids en cas d'obésité aux Etats-Unis depuis 2012 sous le nom Qsymia® (mais aussi Osiva®). La phentermine est un amphétaminique anorexigène et le topiramate est un antiépileptique. La Commission Européenne a refusé d'accorder l'AMM à cette association, soulignant le caractère transitoire de la perte de poids qu'elle induit, les**

effets indésirables préoccupants auxquels elle expose ainsi que son potentiel d'abus (79).

Le topiramate provoque chez certains patients une perte de poids dose-dépendante, mais l'augmentation de cette dose est limitée par ses effets indésirables. L'idée a donc été de lui associer un anorexigène, la phentermine, pour renforcer cette perte de poids tout en diminuant la dose de topiramate nécessaire, ce qui limite l'incidence de ses effets indésirables.

Le Qsymia® se présente sous forme de gélules à libération prolongée de 4 dosages différents (3,75mg/23mg, 7,5mg/46mg, 11,25mg/69mg et 15mg/92mg) à prendre par voie orale le matin. L'augmentation de la posologie doit se faire progressivement : 3,75/23mg pendant 2 semaines puis 7,5/46mg pendant au moins **3 mois avant d'éventuellement atteindre la dose maximale** de 15/92mg si la perte de poids est < 3% en 3 mois. Il ne faut **pas arrêter le traitement d'un coup car il existe** un risque de convulsions, il faut diminuer progressivement la posologie.

Selon les trois essais en double aveugle versus placebo disponibles, après **56 semaines de traitement avec l'association phentermine + topiramate** à la dose recommandée (7,5mg/46mg), les patients ont perdu environ 8,5kg (pour un poids moyen initial 103kg) versus environ 2kg avec le placebo. Après 2 ans de traitement, les pertes moyennes ont été d'environ **10,5kg versus 2,5kg** sous placebo. Environ un **quart du poids perdu est repris dans l'année qui suit l'arrêt du traitement.**

Une méta-analyse a étudié la différence d'efficacité des différents médicaments indiqués dans l'obésité aux Etats-Unis et a montré que l'association phentermine + topiramate entraînait la plus grande perte de poids (59).

**Les principaux effets indésirables de l'association de la phentermine et du topiramate** sont neuropsychiques (convulsions, paresthésies, céphalées, insomnies, vertiges, troubles de l'équilibre, somnolences, troubles de l'élocution, difficultés de concentration, troubles de la mémoire, anxiété, agitation, irritabilité, dépression, idées et comportements suicidaires), digestifs (nausées, constipation, anorexies, bouche sèche, dysgueusie) et cardiovasculaires (infarctus du myocarde, palpitations, augmentation de la fréquence cardiaque). Le topiramate entraîne également un risque tératogène (fentes oro-palatines), des troubles oculaires (myopies aiguës et glaucomes aigus), des acidoses métaboliques et des calculs des voies urinaires (63).

**Des cas d'hypertension artérielle pulmonaire ont été rapportés chez des patients traités par phentermine, ainsi que des cas d'abus** et de dépendance. Les risques de troubles cardiovasculaires graves sont avérés mais **n'ont pas été** assez étudiés au cours des essais cliniques (80).

**En termes d'interactions médicamenteuses, le topiramate est un inducteur** modéré du CYP3A4 et augmente les concentrations plasmatiques de metformine chez les patients diabétiques de type 2.

**L'association de la phentermine et du topiramate est contre-indiquée** en cas de **grossesse, d'HTA** mal contrôlée, de maladie cardiovasculaire, de maladie rénale chronique, de **glaucome et d'hyperthyroïdie**.

### 3. Benzphétamine

La benzphétamine (Didrex®) est un amphétaminique anorexigène, autorisé aux Etats-Unis dans le traitement à court terme (moins de 3 mois) **de l'obésité** depuis 1960. Elle est cependant très peu prescrite actuellement (comme la phendimétrazine et le diéthylpropion), peu de données sont disponibles concernant son usage et elle **n'a pas été évaluée par un essai clinique depuis les années 1960** (26).

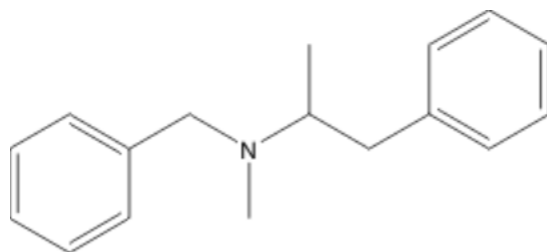


Figure 19 : Structure chimique de la benzphétamine

Le Didrex® se présente sous formes de comprimés de 50mg qui se prennent par voie **orale jusqu'à 3 fois par jour, en fonction de la tolérance du patient. L'augmentation de la posologie à l'initiation du traitement doit être progressive** (26).

Les effets indésirables de la benzphétamine sont ceux des amphétaminiques anorexigènes : troubles neuropsychiques, cardiovasculaires, digestifs, endocriniens (impuissance, troubles de la libido, gynécomastie, dérèglement menstruel), allergiques (rash cutané, urticaire) et risques de dépendance (81).

#### 4. Lorcaserine

La lorcaserine (Belviq®) a été autorisée aux Etats-Unis en 2012 dans le traitement à **long terme de l'obésité** ou du surpoids associé à un ou plusieurs facteurs de risque, **en ajout à l'activité physique et à des mesures** diététiques. L'EMA a rendu un avis défavorable **à l'AMM européenne** de la lorcaserine **en 2013 en raison d'une** efficacité modeste sur la perte de poids et **d'effets indésirables** préoccupants (aggravation de dépression, idées suicidaires, valvulopathie cardiaque, priapisme, **possible augmentation de l'apparition de tumeurs en cas d'utilisation prolongée**) (82). En 2020, ce médicament est retiré du marché américain suite à la publication des **résultats d'un essai clinique sur 5 ans incluant 12000 patients révélant l'augmentation** de la survenue de cancers du pancréas, colorectaux et du poumon sous lorcaserine (83).

La lorcaserine est un agoniste des récepteurs sérotoninergiques 5-HT<sub>2C</sub>. La sérotonine agirait comme un signal anorexigène au niveau du système nerveux central, ce qui réduirait la consommation de nourriture et favoriserait donc la perte de poids.

L'**activation des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub>** du système nerveux central provoque des troubles **comportementaux, dont des hallucinations, tandis que l'activation des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> périphériques conduit à des vasoconstrictions** notamment à l'origine d'une élévation de la pression artérielle et de céphalées. Les valvulopathies cardiaques causées par les fenfluramines seraient dues à la stimulation des récepteurs périphériques 5-HT<sub>2B</sub>. La firme pharmaceutique commercialisant le Belviq® **s'appuie** sur la haute sélectivité de la lorcaserine pour les récepteurs 5-HT<sub>2C</sub> (15 fois supérieure à celle pour les récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> et 100 fois supérieure à celle pour les récepteurs 5-HT<sub>2B</sub> selon des essais in vitro qui peuvent être **influencés par le niveau d'expression** des divers récepteurs dans les cultures cellulaires) pour assurer la **sécurité d'emploi** de ce principe actif. **Selon eux, la lorcaserine peut supprimer l'appétit sans entraîner d'HTAP** ou de valvulopathies cardiaques (39). Cependant la sélectivité est une notion **relative et elle n'est jamais totale. En général, plus on augmente la dose, moins les** effets sont sélectifs. On ne peut donc pas exclure le risque de valvulopathie et **d'augmentation de la pression artérielle** suite à la prise de lorcaserine.

La lorcasérine se présente sous forme de comprimés oraux dosés à 10 mg à prendre 2 fois par jour. Le traitement doit être arrêté si 5% du poids corporel n'ont pas été perdus à la 12ème semaine (84).

Selon 3 essais cliniques en double aveugle comparatifs versus placebo : pour un poids initial moyen voisin de 100kg, la perte de poids avec la lorcasérine, à 10 mg 2 fois par jour, **n'a dépassé celle** sous placebo que de 3 kg environ après 1 an de traitement. **L'arrêt de la lorcasérine a été suivi d'une reprise** de poids. **Il n'y a pas eu d'évaluation de l'efficacité de la lorcasérine sur les complications cliniques de l'obésité.**

Les effets indésirables de la lorcasérine sont des troubles neuropsychiques (céphalées, vertiges, euphorie, dépression, idées suicidaires, fatigue, troubles cognitifs), des troubles cardiovasculaires (valvulopathie cardiaque, bradycardie), des troubles digestifs (nausées, bouche sèche, constipation), des troubles endocriniens (gynécomastie, galactorrhée, hyperprolactinémie) ainsi que des priapismes, de la toux, des douleurs dorsales, des hypoglycémies (chez les patients diabétiques), une augmentation du risque de cancers (pancréas, poumon, colorectal) **en cas d'utilisation prolongée et peut-être un risque d'usage abusif** (84).

Si la lorcasérine est associée à un autre médicament sérotoninergique (antidépresseurs, tramadol, IMAO, bupropione,...), **elle expose à un risque de syndrome sérotoninergique**. La lorcasérine est métabolisée par le foie puis éliminée **par voie rénale. Les médicaments néphrotoxiques (AINS, diurétiques, IEC,...) exposent** donc à une surdose de lorcasérine. La lorcasérine est un inhibiteur enzymatique du CYP 2D6 ; elle expose donc à l'accumulation de médicaments métabolisés par cette isoenzyme (flécaïnide, propranolol, loratadine, tramadol, tamsulosine) et à une augmentation de leurs effets indésirables (85).

Les contre-indications de ce médicament sont la grossesse, **l'allaitement** et **l'insuffisance rénale** sévère (63).

Pour conclure ce chapitre, il semble que les médicaments ou associations de médicaments non commercialisés en France ou retirés du marché, présentent des résultats décevants, avec le plus souvent des effets indésirables disproportionnés par rapport à la modeste et brève perte de poids obtenue. Ainsi, la France ne passe a priori pas à côté d'un médicament qui pourrait améliorer significativement la santé des personnes obèses ou en surpoids. Le refus de l'AMM de la lorcasérine a permis aux Etats membres de l'Union européenne d'éviter des cas supplémentaires de cancers.

Il ne faut cependant pas oublier ces médicaments afin d'éviter toute possibilité de leur retour sur le marché ou de l'apparition d'un principe actif similaire. De plus, la plupart de ces médicaments peuvent s'acheter illégalement sur internet, des personnes peuvent donc y être exposées, même en France.

## IV. Médicaments détournés de leur indication pour perdre du poids au XXIème siècle

Après avoir fait le tour des principaux médicaments qui sont ou qui ont été commercialisés pour perdre du poids en cas de surpoids ou d'obésité, nous allons nous intéresser aux médicaments détournés de leur indication dans le but de perdre du poids.

**L'usage détourné d'un médicament est l'usage d'un médicament dans une indication non mentionnée dans son AMM. Généralement, cette utilisation n'a pas fait l'objet d'études cliniques et est donc risquée car elle expose à des effets indésirables partiellement inconnus tout en ayant une efficacité incertaine.**

### A) Médicaments détournés de leur indication à des fins amaigrissantes, surtout par les athlètes

Les salles de sport (coachs, influence des pairs), les forums de musculation et les réseaux sociaux des influenceurs et influenceuses « sport » regorgent de conseils échangés **dans le but d'atteindre** la silhouette souhaitée le plus rapidement possible, ou à un instant T (dans le cadre de compétitions par exemple). Parmi ces conseils, on **retrouve l'utilisation de substances médicamenteuses pour obtenir une « sèche » rapide, c'est-à-dire** une perte maximale de masse graisseuse sans perte de masse musculaire. Ces substances sont monnaie courante chez les adeptes de la musculation et plus particulièrement du bodybuilding. Elles peuvent exposer à de graves risques pour la santé de ces sportifs.

#### 1. Clenbutérol

Le clenbutérol est un agoniste des récepteurs  $\beta_2$  adrénergiques. Il est utilisé en médecine vétérinaire, notamment en France sous le nom de Ventipulmin® depuis 1990, pour traiter certaines pathologies respiratoires des chevaux (86). Il permet une **bronchodilatation ainsi qu'une stimulation de la clairance mucociliaire. Dans certains pays européens (Bulgarie, Allemagne, Italie), il est autorisé en médecine humaine pour**

**traiter l'asthme ou la** bronchopneumopathie chronique obstructive, parfois en **association à l'ambroxol (Autriche, Allemagne, Portugal)**, un mucolytique qui favorise **l'expectoration (87)**.

Le clenbutérol est fortement répandu dans le domaine du bodybuilding pour la perte de masse graisseuse et la prise de masse musculaire mais aussi dans le cyclisme et les sports **d'endurance pour** optimiser la performance physique. En effet, il a des effets anabolisants (via la stimulation des récepteurs  $\beta_2$  adrénergiques des muscles striés squelettiques) et lipolytiques (via son action sur les récepteurs  $\beta_3$  adrénergiques des adipocytes) (88). Il est utilisé notamment par les athlètes femmes car le clenbutérol **ne présente pas d'effets androgéniques (hirsutisme, acné, perturbation de la libido,...)** contrairement aux stéroïdes anabolisants.



Figure 20 : Photo d'un flacon de sirop Ventipulmin® (clenbutérol)

La dose thérapeutique du clenbutérol **chez l'humain** est de 20 ou 40 $\mu$ g deux fois par jour soit 40 ou 80 $\mu$ g **par jour**. **Les personnes qui détournent l'usage de ce médicament** prennent généralement 60 $\mu$ g une ou deux fois par jour en cures de 6 à 12 semaines.

**Aucune dose minimale toxique n'a été définie pour le clenbutérol, il** peut entraîner des effets indésirables, même à petite dose. Ces effets indésirables sont :

- Troubles cardiovasculaires : tachycardie, palpitations, fibrillation atriale, augmentation de la pression artérielle différentielle (écart entre PA systolique et diastolique), hypotension, infarctus du myocarde, ischémie myocardique, myocardite, hypertrophie ventriculaire gauche si usage à long terme
- Troubles respiratoires : **tachypnée, dyspnée, œdème pulmonaire (89)**
- Perturbations du bilan biologique : troubles électrolytiques (hypokaliémie, hypomagnésémie, hypophosphatémie), hyperglycémie, acidose lactique augmentation des troponines (marqueurs de souffrance cardiaque), **augmentation de la créatine phosphokinase (marqueur d'une atteinte musculaire, cardiaque ou cérébrale)**
- Troubles digestifs : nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhées



- rhabdomyolyse, tremblements musculaires, troubles du sommeil, anxiété, agitation, hypersudation, céphalées, mydriase, hépatomégalie.

Le clenbutérol est donc principalement cardiotoxique, toxicité qui peut être potentialisée par les troubles électrolytiques (hypokaliémie notamment). De nombreux effets indésirables sont liés au caractère sympathomimétique du clenbutérol (90).

Le clenbutérol est présent sur la liste 2023 des interdictions du code mondial antidopage standard international de l'Agence Mondiale Antidopage (AMA) ; il est considéré comme une substance dopante (91).

**Le clenbutérol se trouve très facilement sur internet. L'ANSM a effectué des analyses sur des comprimés de marque CLENOX® achetés sur internet. Les résultats des analyses ont montré la présence de clenbutérol à une teneur de 0,22 mg par unité (soit 220µg, ce qui équivaut à environ 3 à 5 fois la dose thérapeutique) pour une teneur annoncée sur le conditionnement de 0,04 mg par unité, soit plus de 5 fois la dose annoncée (92). Cela met en évidence les risques pris par les consommateurs lors de l'achat illégal de médicaments sur internet ; ils n'ont aucune garantie de la qualité de ce qu'ils achètent.**

La prise de clenbutérol est souvent couplée à d'autres substances dopantes tels que des stéroïdes anabolisants, des hormones thyroïdiennes, des anti-oestrogènes ou autres, ce qui augmente encore le risque de défaillance cardiovasculaire et de mort suite à la prise de ces substances.

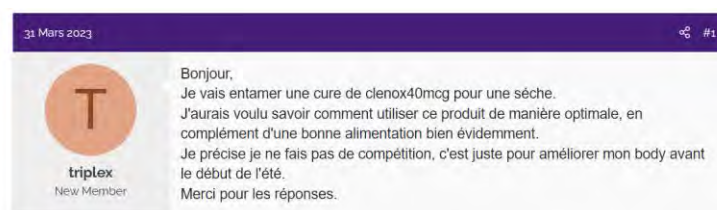


Figure 21 : Exemple de message posté sur le forum thinksteroids.com

**Voici des captures d'écran du site internet st4all.net qui se déclare être** « une source en ligne de stéroïdes proposant des stéroïdes légitimes de la plus haute qualité depuis 2004 », sur lequel on peut retrouver du clenbutérol à la vente :



Figure 22 : Capture d'écran du site st4all.net - 1

Le principe actif Clenbutérol a pour effet principal de brûler les excès de graisse corporelle, d'aider les personnes obèses à rêver d'un corps harmonieux et équilibré. PHOENIX LAB a étudié et constaté que le marché compte un grand nombre de personnes souffrant d'obésité et a besoin d'une solution efficace et rapide. Clenmax (PHOENIX LAB) a été créé comme ça. Le médicament donnera un bon effet s'il est combiné avec Sibutramin, T3, T4.

PHOENIX LAB Clenmax peut vous aider à perdre du poids plus rapidement grâce à l'augmentation du métabolisme et il était autrefois bien connu des célébrités mondiales qui l'utilisent comme Victoria Beckham, Britney Spears et Lindsay Lohan. Cependant, en raison de la façon dont il vous aide à perdre du poids en rendant votre corps plus actif et en particulier votre cœur, il peut affecter votre cœur. Vous devez également surveiller le métabolisme du corps lors de la prise du médicament, si vous ne vous sentez pas bien, vous pouvez consulter un médecin.

De nombreux athlètes professionnels l'ont utilisé pour améliorer l'effet de la réduction de la graisse pendant le gain musculaire, rendant les os plus solides et plus solides. Ce médicament n'est pas testé lors de compétitions physiques.

Figure 23 : Capture d'écran du site st4all.net - 2

**Le site souligne l'utilisation du clenbutérol par les stars et les athlètes professionnels pour en faire la promotion auprès des sportifs mais aussi des personnes qui aimeraient simplement perdre du poids. Il cite des exemples de corps auxquels les personnes aimeraient ressembler. Les conseils prodigués sont très dangereux, notamment l'association à la prise de sibutramine et d'hormones thyroïdiennes.**

## 2. Dinitrophénol (DNP)

Le 2,4-dinitrophénol ou DNP est une molécule utilisée à la base dans les teintures, les conservateurs, les herbicides ou même dans certains explosifs. Dans les **années 1930, on s'est aperçu par accident (inhalation par des ouvriers d'usine) qu'il** entraînait une perte de poids et a donc été commercialisé comme amincissant. Il a été interdit très rapidement (fin des années 30) car il présentait une toxicité aiguë et a entraîné de nombreux décès (après une prise unique pour certains).

Le dinitrophénol est actuellement utilisé de façon illicite par certains bodybuilders ou adeptes de musculation comme brûle-graisse, **mais c'est un dopage** assez rare car les risques sont extrêmes et bien connus. Le profil type des consommateurs de dinitrophénol est une personne habituée **à l'usage de drogues**

dopantes qui se renseigne beaucoup mais qui choisit quand même de prendre le risque. Il peut aussi arriver que le DNP soit pris par des personnes mal renseignées, influencées par des pairs à la salle de sport ou sur des forums en ligne. Ces personnes pensent parfois être en contrôle de leur consommation (cures courtes à dose limitée) sauf que les risques du DNP ne peuvent pas vraiment être maîtrisés. En 2020, un jeune homme de 20 ans est décédé à Rennes suite à plusieurs prises de DNP (93). Entre 2007 et 2020, le National Poisons Information Service du Royaume-Uni a enregistré 138 cas d'empoisonnement et 26 décès causés par le DNP (94). En mai 2015, Interpol publie une alerte mondiale **sur les dangers de l'utilisation du DNP comme produit de régime et d'aide à la prise de muscle** (95).

Le dinitrophénol se présente sous forme de poudre jaune, de capsules ou de crème.

Le DNP est un poison métabolique qui va entraîner la consommation du stock de glucides et de lipides tout en forçant les mitochondries à produire beaucoup de chaleur mais en les empêchant de **produire de l'énergie utilisable par les cellules** (ATP). Il agit par découplage mitochondrial : le DNP réoriente le fonctionnement de la **mitochondrie qui, au lieu de produire de l'ATP** via la respiration cellulaire, produit de la chaleur (thermogenèse). De **plus, le DNP bloque l'absorption du phosphore qui est essentiel à la synthèse d'ATP**.

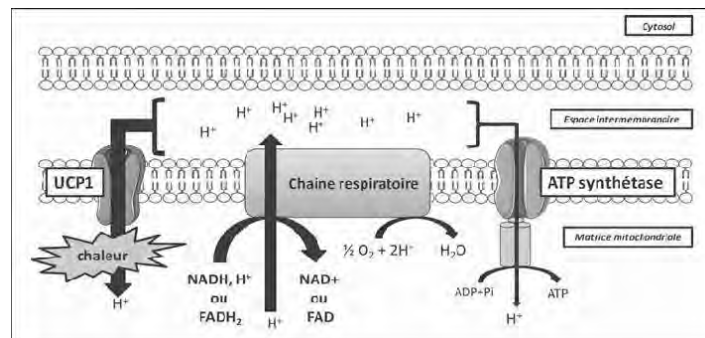


Figure 24 : Schéma représentant le découplage mitochondrial (96)

En présence de DNP, le gradient électrochimique de protons généré par la chaîne respiratoire va permettre la production de chaleur via UCP1 (uncoupling protein 1) au **détriment de la synthèse d'ATP**.

**C'est donc un cercle vicieux où le corps brûle des graisses car il n'arrive pas à trouver d'énergie utilisable** et produit de la chaleur continuellement. Le DNP entraîne donc une perte de poids en augmentant le métabolisme basal. Cet effet est dose-dépendant

mais il y a une très forte variation inter-individuelle quant à la dose efficace de DNP (96). **Certaines personnes sont beaucoup plus répondeuses que d'autres et peuvent donc mourir suite à la première prise d'une dose « classique ».**

Lors d'intoxication aiguë au DNP par voie orale, les symptômes comportent : asthénie, sueurs profuses, soif intense, troubles digestifs (nausées, vomissements, douleurs voire diarrhées), perte de poids, déshydratation. Peuvent s'associer, une tachycardie, une polypnée, une hypotension (due à la vasodilatation périphérique) et une hyperthermie majeure, ainsi que des troubles neurologiques à type d'anxiété, confusion, irritabilité, excitation, convulsions. Dans les cas les plus sévères, une perte de conscience avec défaillance multi-organique (**cœur, système nerveux, reins**), cyanose, coma puis décès peuvent survenir. Dans certains cas, ont été décrits une atteinte hépatique, neuro-musculaire (crampes), cardiaque (myocardite), rénale (nécrose tubulaire, insuffisance rénale) ou sanguine (agranulocytose), voire oculaire (cataracte) et cutanée (coloration jaune).

Quand la production de chaleur excède la capacité corporelle à la dissiper, l'hyperthermie peut être fatale. Une température corporelle de 44°C a déjà été mesurée chez un utilisateur de DNP qui est décédé par la suite. **Il n'existe pas d'antidote à l'intoxication par DNP.**

En chronique, les symptômes sont peu différents de ceux observés lors d'une intoxication aiguë, avec également des insomnies, des neuropathies périphériques et des agranulocytoses.

Le DNP est irritant pour la peau et les muqueuses. On ne sait pas si le DNP est **cancérogène et tératogène car il n'y a pas eu d'étude assez longue ou sur la population** en question. Un cas d'avortement a été décrit chez une femme jeune, traitée pendant les six premières semaines de grossesse avec du 2,4-dinitrophénol (97).

Sur les forums ou dans des vidéos YouTube, des témoignages rapportent une sudation excessive, des draps trempés la nuit, une sensation de « crever de chaud » même après une douche froide, une incapacité à se refroidir, pouvoir être torse nu dehors en hiver sans aucun souci, des nausées et vomissements, une coloration des urines « radioactive », les yeux jaunes et une mauvaise odeur corporelle (98).

Sur le forum en ligne All Steroids, on peut trouver le mode d'emploi pour préparer ses propres gélules de DNP pour ceux qui veulent s'improviser fabricant de médicaments :

#### PRESENTATION

Le DNP humidifié est une sorte de pâte brune, une fois sec la poudre est d'un jaune vif.

Le DNP existe aussi sous forme de capsule de 100mg, 200mg, 300mg ...

#### CONDITIONNEMENT

Faites-le de préférence à l'extérieur un jour ensoleillé et extrêmement calme, sinon les fines particules souilleront tout à l'intérieur de votre appartement. Lors de l'achat du DNP, il est conditionné avec un taux d'humidité entre 15-35%, il est donc nécessaire de le dessécher durant la journée au soleil sur un plat en pyrex, cette étape est absolument nécessaire pour un dosage précis. Le jour suivant, mélangez 15 grammes de DNP à 10 grammes de fécule de maïs ou de pomme de terre, puis conditionnez cette poudre dans 50 capsules en cellulose de grande taille pour obtenir un dosage de 300 mg de DNP par capsule. 10 g de DNP et 15 g de fécule pour 50 capsules de 200 mg ou 12,5 g de DNP et 12,5 g de fécule pour 50 capsules de 250 mg, à vous de voir. Portez des vêtements non dommageables, une paire de gants de chirurgie en latex, et un masque de vapeur en papier. Encore une fois, faites le conditionnement à l'extérieur.

Ou sinon préférez l'utilisation en capsules.

Figure 25 : Description du mode opératoire pour préparer des gélules de DNP



Figure 26 : Exemple de message sur le site forum.all-steroids.com, vantant les résultats de la prise de DNP

### 3. Diurétiques

Les diurétiques ; normalement indiqués en cas d'œdèmes d'origine cardiaque, rénale ou hépatique, en cas d'HTA ou en cas d'insuffisance cardiaque ; sont très utilisés dans le monde du bodybuilding lors des compétitions, notamment quelques heures avant de monter sur scène. Certaines célébrités en usent aussi, avant une séance photo ou pour un rôle au cinéma.

Il existe différentes familles de diurétiques :

- **Inhibiteur de l'anhydrase carbonique** : acétazolamide
- Diurétiques thiazidiques : hydrochlorothiazide et indapamide (apparenté)

- **Diurétiques de l'anse : furosémide et bumétanide**
- Épargneurs de potassium : spironolactone, éplérénone et amiloride

Les plus utilisés sont les diurétiques de l'anse car ce sont les plus efficaces sur la rétention d'eau, puis les épargneurs de potassium, un peu moins efficaces mais qui n'entraînent pas d'hypokaliémie contrairement à tous les autres diurétiques. Cependant ce report sur les diurétiques épargneurs de potassium est tout aussi dangereux car ils exposent à des hyperkaliémies qui peuvent avoir des conséquences mortelles (notamment suite à des troubles cardiaques).

Le but de leur usage détourné est généralement **de diminuer la quantité d'eau** interstitielle (ou « rétention » **d'eau sous-cutanée**) pour avoir des muscles plus dessinés. Ils sont également utilisés comme des agents masquant des produits **dopants chez les sportifs car ils diluent l'urine, ce qui peut parfois suffire à passer en-dessous** du seuil de détection de la substance dopante. Ces médicaments ne sont donc pas utilisés pour perdre de la masse grasseuse (**ils n'auraient aucune efficacité pour cela**) mais juste pour avoir une certaine apparence (paraître « sec ») à un moment donné.

Ces médicaments, soumis à prescription obligatoire, sont disponibles **illégalement à l'achat sur internet mais il est possible que certaines personnes arrivent à s'en procurer en pharmacie grâce à des ordonnances de complaisance** ou des fausses ordonnances.

**L'utilisation** des diurétiques, même à court terme avec une forte dose, expose à une polyurie, une **déshydratation pouvant aller jusqu'à une insuffisance rénale** fonctionnelle, des troubles hydroélectrolytiques (surtout hypo ou hyperkaliémie pouvant être responsable de troubles cardiaques, mais aussi perturbation de la natrémie, de la magnésémie et de la calcémie), une hémococoncentration (risque de thrombose si prise couplée à la testostérone qui augmente le nombre de globules rouges), une hypotension, une fatigue. Il **est courant d'assister à des malaises lors d'une compétition de bodybuilding.**

Selon la HAS, « **il n'y a aucune indication à la prescription de diurétiques pour le traitement de l'excès pondéral** » (41).

#### 4. Hormones thyroïdiennes

Les hormones thyroïdiennes utilisées pour traiter les hypothyroïdies sont :

- La T3 ou triiodothyronine ou liothyronine (Cynomel®)
- La T4 ou lévothyroxine (Levothyrox®, Euthyrox®, L-Thyroxin®,...)

Elles existent aussi en association dans la spécialité Euthyral®. Ces médicaments se présentent sous forme de comprimés oraux.

Ces hormones, présentes naturellement dans le corps, sont synthétisées par la thyroïde suite à une stimulation par la TSH ou thyroïdostimuline, elle-même synthétisée **par l'hypophyse**. La T3 est la forme active, résultant de la métabolisation de la T4 par le foie. La T4 a une **demi-vie d'élimination de 7 jours, tandis que celle de la T3 est de 24 à 36h**. Les hormones thyroïdiennes ont un effet sur quasiment tous les organes et **tissus de l'organisme** et sont donc extrêmement importantes pour son équilibre.

Globalement, ce sont des hormones catabolisantes. Le but de leur usage **détourné est généralement d'augmenter le métabolisme basal pour perdre de la masse graisseuse** tout en maintenant la masse musculaire, encore une fois pour rester « sec ». Les hormones thyroïdiennes sont aussi utilisées dans le contexte des compétitions sportives : **dans les sports basés sur l'apparence, comme le bodybuilding**, mais aussi dans les sports avec des catégories de poids comme les sports de combat **(par exemple la boxe), l'haltérophilie ou l'aviron, afin d'obtenir le meilleur rapport puissance/poids et avoir la plus grande efficacité énergétique possible (99)**.

Actuellement, ce ne sont pas des substances interdites dans le sport par **l'Agence Mondiale Anti-Dopage**. En effet, en l'état actuel des choses, il semblerait que **l'interdiction des hormones thyroïdiennes dans les compétitions de sport ne soit ni justifiée ni faisable**. **L'usage de ces molécules serait plutôt nuisible à la santé et à la performance des athlètes qu'une pratique dopante améliorant la performance physique**. Aucune étude clinique bien menée ne prouve une amélioration de la **performance physique suite à la prise d'hormones thyroïdiennes (99)**.

Les hormones thyroïdiennes sont vantées par les bodybuilders pour avoir un effet synergique avec le clenbutérol, association qui augmente évidemment les risques de cet usage détourné. Dans ce milieu, la prise de GH (hormone de croissance) est également courante et celle-ci peut entraîner une hypothyroïdie. Certaines personnes

sont donc tentées d'utiliser des hormones thyroïdiennes pour contrer les effets indésirables induits par une autre substance détournée (100).

La T3 est généralement préférée car elle a une action plus rapide mais elle est plus difficile à obtenir et plus chère.

Selon la HAS, « les données disponibles ne permettent pas de conclure à l'efficacité d'un traitement aux hormones thyroïdiennes pour traiter l'obésité. En revanche, les données montrent que de tels traitements provoquent une hyperthyroïdie subclinique » (41). **Mais selon les doses d'hormones utilisées, l'hyperthyroïdie n'est pas toujours subclinique.**

Les hormones thyroïdiennes sont des médicaments à marge thérapeutique étroite. **Le fait d'en prendre sans être en hypothyroïdie déséquilibre l'axe thyroïdienne et va entraîner les symptômes de l'hyperthyroïdie, soit :**

- Troubles digestifs : vomissements, douleurs abdominales, diarrhées, appétit augmenté, amaigrissement
- Troubles cardiovasculaires : tachycardie, arythmie par fibrillation auriculaire ou extrasystoles, hypertension, douleurs thoraciques, angor, insuffisance cardiaque congestive, collapsus cardiogénique dans les cas extrêmes
- Troubles généraux : fièvre, rougeur de la peau, hypersudation, intolérance à la chaleur, déshydratation, hypokaliémie (les hormones thyroïdiennes font rentrer le potassium dans les cellules), crampes
- Troubles neurologiques : irritabilité, anxiété, insomnie, céphalées, agitation, confusion, mydriase, convulsions chez des patients prédisposés, troubles de la conscience, coma, accès de psychose aiguë
- Autres : exophtalmie, ostéoporose (suite à la suppression prolongée de la TSH) (101)



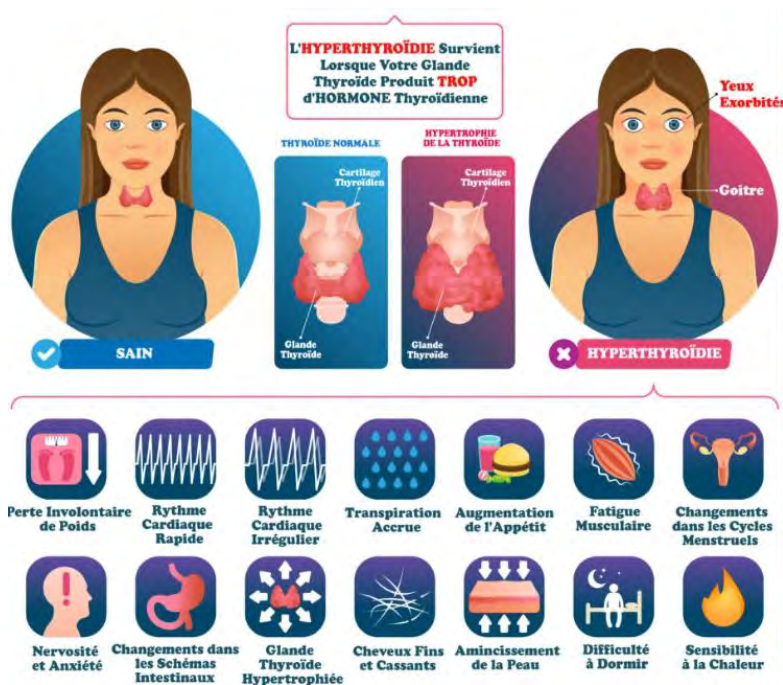


Figure 27 : Les symptômes de l'hyperthyroïdie (informationhospitaliere.com)

On peut aussi parler de thyrotoxicose : **c'est la conséquence d'une action excessive** des hormones thyroïdiennes sur le corps. La thyrotoxicose factice est une **thyrotoxicose induite par la prise volontaire en excès d'hormones thyroïdiennes** en-dehors de leurs indications.

Une thyrotoxicose factice peut aussi entraîner une paralysie périodique thyrotoxique qui est une paralysie soudaine et réversible des extrémités ou une faiblesse musculaire transitoire. Ce risque est majoré **lorsque l'usage d'hormones** thyroïdienne est associé à un agoniste adrénergique, comme par exemple le clenbutérol (102). Ce phénomène a été observé en 2020 chez un bodybuilder, 6h après 3 jours de compétition de bodybuilding, sans pathologie thyroïdienne sous-jacente. Il avait pris des hormones thyroïdiennes exogènes (à un dosage inconnu) pendant une dizaine de jours, des stéroïdes anabolisants, du furosémide à 40mg 2 fois par **jour et s'était soumis** à une restriction hydrique pendant 3 jours. Une petite dizaine **d'autres cas de cette paralysie avait déjà été observée** suite à une thyrotoxicose factice, mais il y avait généralement une pathologie thyroïdienne sous-jacente (103).

En faisant un tour sur internet, on tombe facilement sur le site lecorpsshop.fr qui propose toutes sortes de « coupe-faim magique » et de booster de performances physiques. On y retrouve une large gamme d'hormones thyroïdiennes :

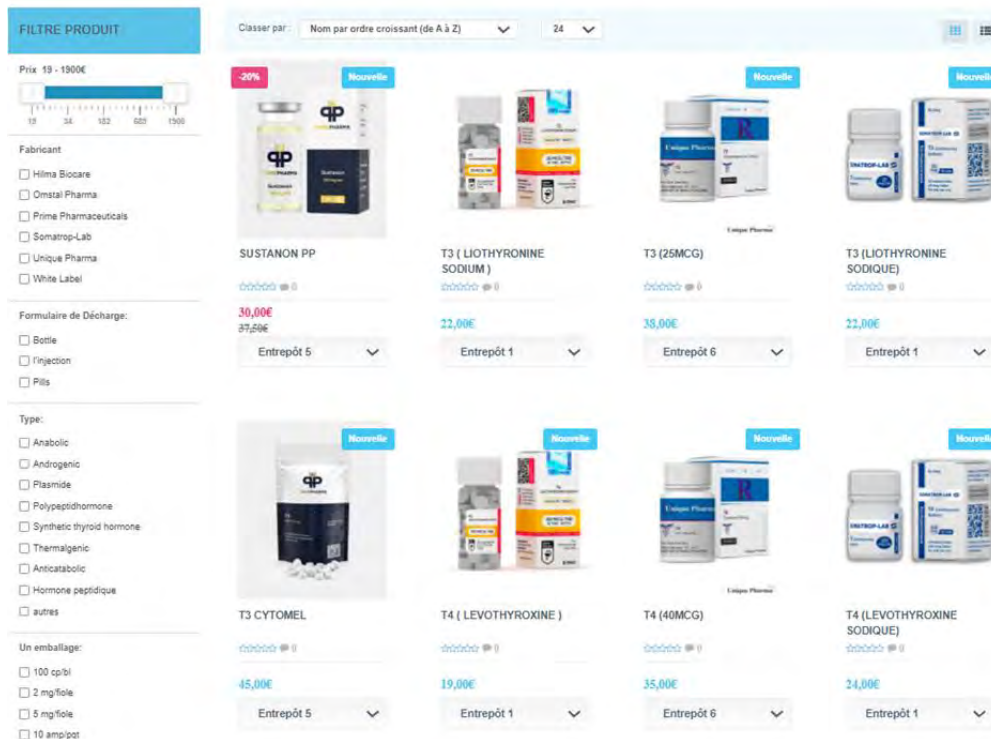


Figure 28 : Capture d'écran du site lecorpsshop.fr

Voici ce que l'on retrouve dans la description des effets du produit « T3 Cytomel » :

**EFFETS :**

Le T3 Cytomel, également connu sous le nom de Liothyronine Sodium, peut stimuler votre métabolisme. Imaginez que vous donnez un coup de pouce au moteur de votre corps - il augmente la combustion des calories et la consommation d'énergie. Mais ce n'est pas tout - c'est comme jeter des bûches sur le feu interne, augmentant la production de chaleur corporelle. Et si vous êtes en mission de combustion des graisses, le T3 Cytomel pourrait être votre complice. On pense qu'il encourage le corps à utiliser les graisses stockées comme source d'énergie, aidant à réduire ces zones tenaces.

Vous avez déjà souhaité un coupe-faim magique ? Eh bien, le T3 Cytomel pourrait donner cette impression. Certains disent que cela atténue leurs fringales, ce qui facilite le respect d'un régime calorique contrôlé. Et en parlant de choses atténuées, c'est comme si votre besoin de sommeil devenait un peu plus léger. Certaines personnes rapportent avoir besoin de moins de sommeil tout en utilisant le T3 Cytomel, ce qui peut être à la fois sympa et un peu étrange.

Maintenant, si vous êtes totalement axé sur la salle de sport, le T3 Cytomel pourrait être comme une pom-pom girli pour vos muscles. On a suggéré qu'il pourrait améliorer les performances physiques en augmentant les niveaux d'énergie et l'utilisation de l'oxygène. Mais souvenez-vous, ce n'est pas un raccourci vers la grandeur physique - le travail acharné et constant reste primordial.

Enfin, le T3 Cytomel organise une petite fête pour votre système nerveux central. C'est comme si votre cerveau recevait une dose de caféine - vous pourriez vous sentir plus alerte et concentré. Mais, un mot de prudence, ce n'est pas une boisson énergisante. Jouer avec votre système nerveux central peut avoir des inconvénients s'il n'est pas manipulé correctement.

Figure 29 : Description des effets du produit "T3 Cytomel" sur le site lecorpsshop.fr

Les effets indésirables se font passer pour des effets positifs : les insomnies se transforment en « besoin de sommeil un peu plus léger » et les troubles neurologiques en « petite fête pour votre système nerveux central ». Le produit est promu auprès des personnes désireuses de perdre du poids et aux sportifs.

## 5. L-carnitine

La L-carnitine est un acide aminé qui fait rentrer les acides gras depuis le cytosol dans les mitochondries pour **produire de l'énergie via la  $\beta$ -oxydation** et le cycle de Krebs. La forme lévogyre est la forme active de cet acide aminé. La D-carnitine est inactive et peut rentrer en compétition avec la L-carnitine, **l'empêchant d'agir et augmentant le risque de déficit en L-carnitine.**

Cet acide aminé est produit physiologiquement par le foie et les reins à partir de lysine et de méthionine, qui sont deux acides aminés essentiels (non produits par le corps, ils doivent être apportés par l'alimentation). **Au niveau de l'alimentation, la L-carnitine est retrouvée notamment dans la viande de bœuf, les produits laitiers et le poisson.** Plus de 95% des réserves de L-carnitine du corps se situent dans les muscles **squelettiques pour la production d'énergie** (104).

La L-carnitine, sous le nom de Lévocarnil®, est un médicament de liste I, soumis à prescription hospitalière, indiqué dans le traitement des déficits primaires systémiques ou musculaires en carnitine, des déficits secondaires aux aciduries organiques et des déficits de la bêta-oxydation des acides gras. Il se présente sous forme de solution buvable ou de solution injectable (105).

**En 2013, à l'occasion de la réévaluation du Lévocarnil®** pour renouveler son inscription sur la liste des spécialités remboursables, la HAS souligne que « parmi les prescriptions actuelles, certaines peuvent correspondre à une dérive hors indication, notamment chez le sportif sain, mais ces prescriptions ne peuvent être quantifiées » (106).

En effet, de nombreux compléments alimentaires contenant de la L-carnitine (souvent couplée à de la caféine) ont fait leur apparition et sont vendus pour **augmenter la production d'énergie et ainsi améliorer les performances sportives** mais aussi comme « brûle-graisses ». Sur un site internet vendant des compléments alimentaires pour sportifs, la L-carnitine est décrite comme un « complément alimentaire miraculeux » (107). Certains conseillent de consommer la L-carnitine environ 45 minutes avant une séance de sport. Cela aiderait le sportif à utiliser ses graisses **en tant que substrat d'énergie, retarderait** la sensation de fatigue après **l'effort**, et réduirait le temps de récupération musculaire. Cependant, les études réalisées ne s'accordent pas sur l'efficacité de la L-carnitine pour l'amélioration des

performances sportives et la perte de poids, et sont même parfois contradictoires (108).



Figure 30 : Exemples de compléments alimentaires à base de L-carnitine vendus sur le site toutelanutrition.com (107)

En 2021, une méta-analyse de 11 essais cliniques évaluant les effets de la L-carnitine en prise aiguë (<7 jours) ou chronique (4-24 semaines) sur les performances physiques a été réalisée. La supplémentation aiguë ou chronique en L-carnitine **semblerait améliorer l'activité physique de haute intensité ( $\geq 80\%VO_2max$ )**, mais pas celle **d'intensité modérée (50-79% $VO_2max$ )**. **Plus d'études avec une bonne méthodologie et un échantillon suffisant de personnes seraient nécessaires pour pouvoir vraiment attribuer ces vertus à la L-carnitine. Ici, l'étude qui incluait le plus de personnes présentait un échantillon de 32 personnes, et cette étude n'a pas démontré d'amélioration de la performance physique avec la L-carnitine, que ce soit lors d'activité physique à haute intensité ou modérée (104).**

En 2016, une méta-analyse de 9 essais cliniques évaluant l'efficacité de la L-carnitine sur la perte de poids a été réalisée. Une perte de poids significative mais minime (1,3kg en moyenne) a été observée chez les personnes (la plupart obèses et/ou diabétiques) recevant de la L-carnitine sur une période pouvant aller de 30 jours **à 1 an**. L'efficacité sur la perte de poids a diminué avec **l'allongement de la durée de prise de L-carnitine**. La puissance analytique de cette méta-analyse **n'était pas d'un très bon niveau et la plupart des essais cliniques inclus n'étaient pas d'une très grande qualité méthodologique (109).**

La L-carnitine ne présente pas vraiment de risque de surdose mais elle peut **tout de même être responsable d'effets indésirables tels que** : nausées, vomissements,

diarrhées, douleurs abdominales, odeur corporelle marquée (type odeur de poisson), hyperhidrose, crampes musculaires, convulsions chez les personnes épileptiques, faiblesse musculaire chez les personnes hyperurémiques (105, 110, 111).

**Des cas d'augmentation de l'INR ont été** rapportés chez des patients traités concomitamment avec de la L-carnitine et des antivitamines K, les exposant à un risque hémorragique (105).

Globalement, **l'usage détourné de cet acide aminé présente** peu de risques graves, **mais au vu d'une efficacité qui n'a jamais été démontrée** par une étude clinique bien menée **dans la perte de poids et l'amélioration des performances sportives**, autant **ne pas s'y exposer**. Le risque de fausses ordonnances pour se procurer du Lévocarnil® **est faible étant donné la nécessité d'une prescription hospitalière et la disponibilité de** nombreux compléments alimentaires contenant de la L-carnitine. Cependant, des prescriptions hors AMM peuvent exister.

B) Autres médicaments détournés de leur indication pour perdre du poids

#### 1. Sémaglutide (Ozempic®) et autres analogues du GLP-1

**Le sémaglutide dans le traitement de l'obésité (Wegovy®)** a été autorisé aux Etats-Unis en juin 2021 et enregistre très rapidement des ventes importantes, conduisant même la firme à stopper la promotion de ce médicament fin 2021 car **l'approvisionnement ne suit pas**. De manière assez concomitante, **l'Ozempic®**, la spécialité de sémaglutide indiquée dans le traitement du diabète de type 2, commence à être encensé sur les réseaux sociaux comme une solution « miracle » pour perdre du poids. De nombreux influenceurs et célébrités disent en prendre, et, sur TikTok et **Instagram, le #Ozempic dévoile de nombreuses photos et vidéos montrant l'évolution** des silhouettes au fur et à mesure du traitement :

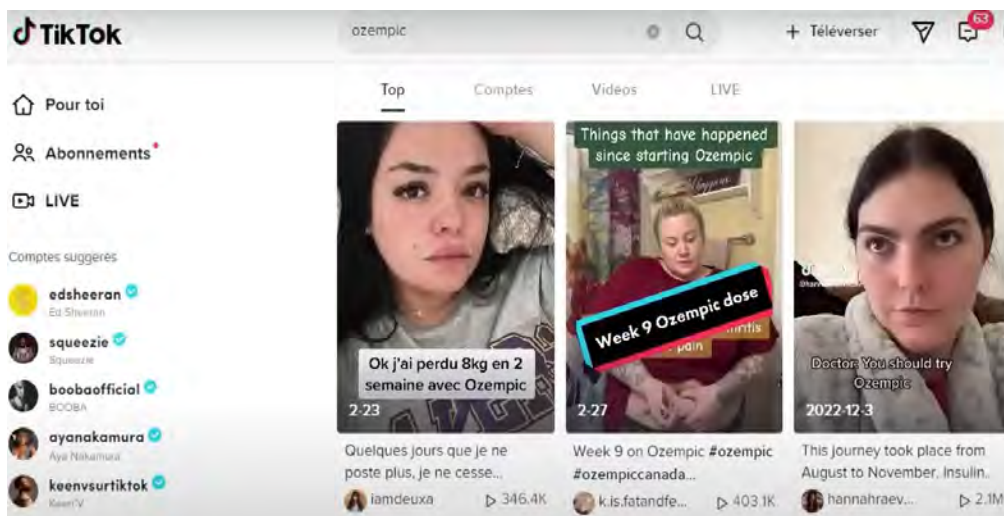


Figure 31 : Capture d'écran des résultats obtenus en réponse à la recherche "Ozempic" sur TikTok en juillet 2023-1



Figure 32 : Captures d'écran des résultats obtenus en réponse à la recherche "Ozempic" sur TikTok en juillet 2023-2

Ces vidéos comptabilisent plusieurs centaines de milliers voire plusieurs millions de vues. La plupart des personnes qui ont fait ces vidéos sont des femmes en surpoids **ou obésité** mais l'Ozempic® est indiqué uniquement chez les personnes diabétiques et les risques de cette utilisation détournée sont minimisés. Cette tendance virale est un problème car une grande partie du public sur TikTok est composé de jeunes adolescents et de jeunes adultes plutôt influençables qui vont avoir envie de reproduire ce qui leur **est montré sans trop se poser de questions pour faire parler d'eux, collecter les « likes »** et monter en popularité sur les réseaux sociaux.

Ce phénomène semble donner de la visibilité à cet analogue du GLP-1 et encourage le détournement d'usage de l'Ozempic® en France. L'ANSM et l'Assurance Maladie estiment que 0,7% des patients ayant perçu un remboursement d'Ozempic® sont en situation de mésusage en mai 2022, 1% en septembre 2022 et 1,4% fin mai

2023. Entre le 1<sup>er</sup> octobre 2021 et le 30 septembre 2022, 2185 bénéficiaires d'Ozempic® peuvent être considérés comme non diabétiques selon l'Assurance Maladie (112).

Fin septembre 2022, l'ANSM alerte sur les tensions d'approvisionnement concernant les analogues du GLP-1 Ozempic® et Trulicity® et rappelle que ces médicaments ne doivent être prescrits et utilisés qu'en cas de diabète de type 2 (113). En effet, le détournement de ces médicaments dans l'obésité impacte le quotidien des pharmaciens d'officine, confrontés à de plus en plus de fausses ordonnances visant à se procurer illégalement ces produits. Certains pharmaciens se retrouvent dans l'impossibilité de délivrer leur traitement à des patients diabétiques suite à des difficultés d'approvisionnement face à une augmentation importante de la demande.

Dans les pharmacies d'Occitanie, les mails du centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance et d'addictovigilance (CEIP-Addictovigilance) se multiplient (et c'est encore le cas en octobre 2023) pour prévenir les pharmaciens de la circulation de fausses ordonnances et en montrer des exemples. L'Ozempic® n'est pas le seul concerné (même s'il est majoritaire), de fausses ordonnances en vue d'obtenir du Trulicity® et du Victoza® sont aussi démasquées.

Voici un exemple d'ordonnance que j'ai eue entre les mains au comptoir, puis signalée au CEIP-Addictovigilance et à l'ARS :



Figure 33 : Ordonnance d'Ozempic® falsifiée rencontrée au comptoir en mars 2023 dans la pharmacie où je travaille

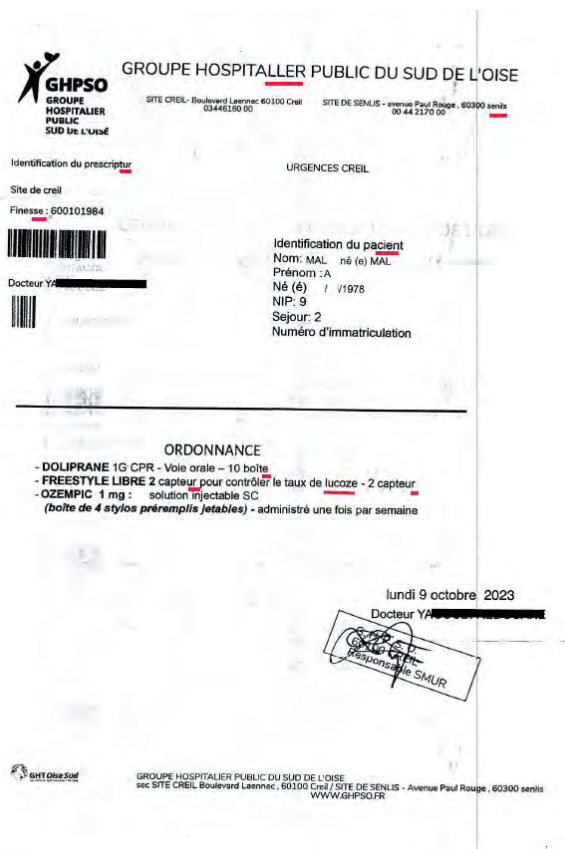


Figure 34 : Ordonnance d'Ozempic® falsifiée signalée par le CEIP-Addictovigilance en octobre 2023

Des ordonnances du même type continuent de circuler puisque l'ordonnance de droite a été signalée par le CEIP-Addictovigilance dans un de leurs mails en octobre 2023.

Généralement la personne est inconnue de la pharmacie et se présente sans carte vitale, avec une simple attestation de droits à la Sécurité sociale (empêchant ainsi l'accès à l'historique de délivrance du dossier pharmaceutique), l'ordonnance n'est pas de la région, des fautes d'orthographe (soulignées en rouge ici) sont présentes sur l'ordonnance et la posologie peut sembler inhabituelle ou non mentionnée (seulement mention du nombre de boîtes par exemple). Au moindre doute, il vaut mieux appeler le prescripteur pour vérifier l'authenticité de la prescription car il arrive que les coquilles soient plus discrètes. Par exemple, l'ordonnance suivante est falsifiée pour obtenir du Victoza® mais rien ne saute vraiment aux yeux au premier abord. Il y a juste une faute d'orthographe se cachant tout en bas de l'ordonnance



(« mambre » au lieu de « membre ») et le prescripteur en question a rapporté que le numéro de fax était erroné :

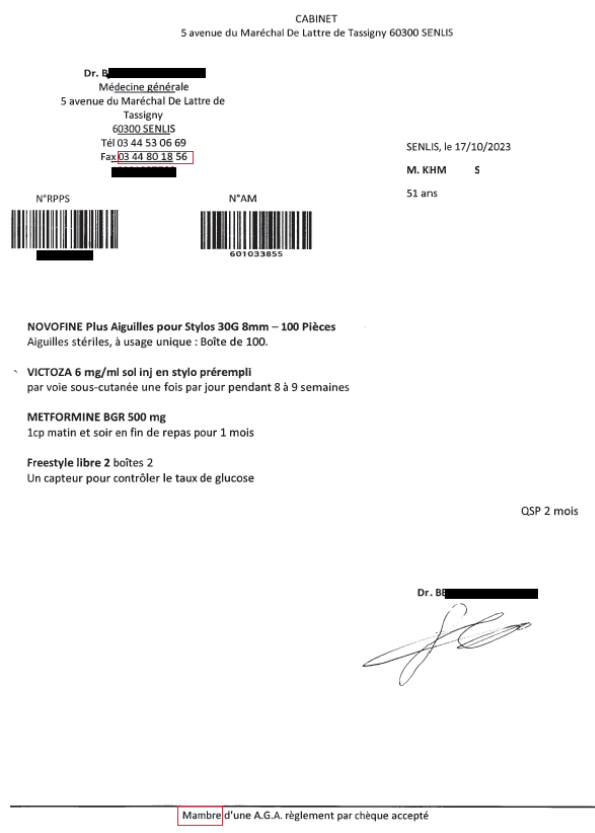


Figure 35 : Ordonnance de Victoza® falsifiée signalée par le CEIP-Addictovigilance en octobre 2023



Figure 36 : Ordonnance de Trulicity® falsifiée signalée par le CEIP-Addictovigilance en septembre 2023

Si un pharmacien délivre une ordonnance falsifiée sans le savoir, il s'expose à des sanctions. En premier lieu, la Sécurité sociale peut refuser la prise en charge de la facture correspondant à la délivrance de l'ordonnance falsifiée. Ensuite, d'un point de vue disciplinaire, l'ordre des Pharmaciens peut décider d'une interdiction temporaire d'exercer pour défaut d'analyse d'ordonnance et non-vérification de son authenticité (obligations déontologiques). Enfin, des sanctions pénales (amende et peine de prison) sont également possibles car cela constitue une infraction à la réglementation des substances vénéneuses. Le pharmacien est condamnable s'il délivre une ordonnance falsifiée alors qu'il avait un doute quant à son authenticité ou s'il ne s'est pas rendu compte de la falsification malgré des indices visibles ou si la prescription ne respectait pas la réglementation (114). D'un autre côté, le pharmacien ne doit pas limiter l'accès aux soins des patients. Il faut donc bien s'assurer du caractère frauduleux de l'ordonnance avant d'en refuser la délivrance.

En quelques clics, on peut trouver un site où l'on peut acheter du Saxenda® sans réelle consultation médicale préalable car selon dokteronline.com « notre mission est de permettre à nos clients d'accéder à un traitement approprié de manière responsable, car nous croyons en votre capacité de jugement tant que nous vous conseillons soigneusement à ce propos » :

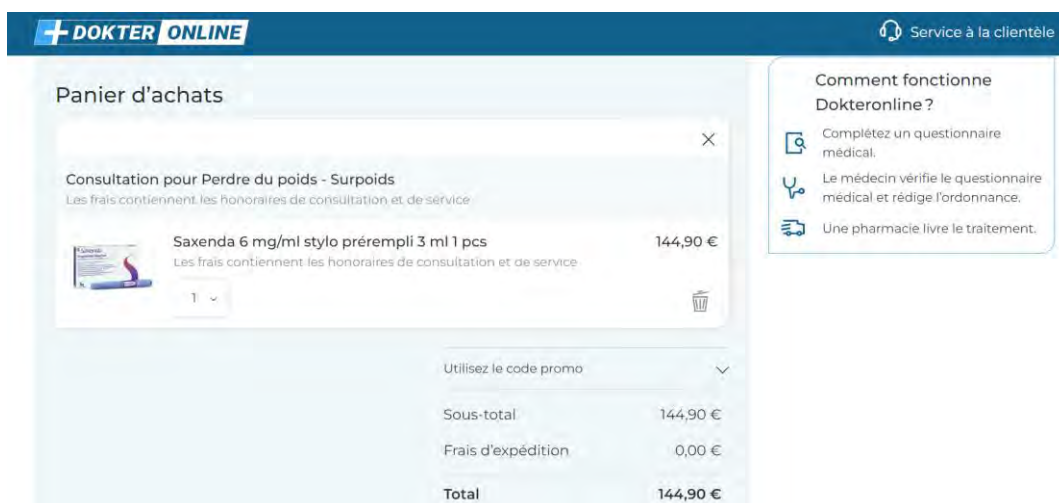


Figure 37 : Capture d'écran du site dokteronline.com en juillet 2023

Les deux onglets principaux de ce site sont « Perte de poids » et « Problèmes d'érection » et des médicaments non commercialisés en France peuvent y être achetés comme le Mysimba® (naltrexone + bupropion) dans la perte de poids.

## 2. Baclofène

Le baclofène est un analogue structural du GABA ; il agit comme agoniste des récepteurs GABA-B. Il a une AMM depuis 1975 pour traiter les contractures spastiques **de la sclérose en plaques, des affections médullaires ou d'origine cérébrale**. En effet, **le baclofène agit comme un relaxant musculaire d'action centrale**. Depuis 2020, il est **indiqué dans l'alcoolodépendance pour « réduire la consommation d'alcool, après échec des autres médicaments disponibles, chez les patients adultes ayant une dépendance à l'alcool et une consommation d'alcool à risque élevé (>60g/jour pour les hommes ou >40g/jour pour les femmes)»** (115).

Le baclofène se présente sous forme de comprimés oraux dosés de 10mg (Lioresal®, Baclocur®) à 40mg (Baclocur®) ou de solution injectable pour perfusion par voie intrathécale (Lioresal®, Spacyr®).

En décembre 2014 et en mars 2021, l'ANSM alerte sur l'utilisation hors AMM du baclofène dans les troubles du comportement alimentaire ou dans le cadre de régimes alimentaires amaigrissants (116). Le baclofène aurait un effet coupe-faim en inhibant **la sécrétion du neuropeptide Y (orexigène) par le noyau arqué de l'hypothalamus** et aurait une action sur le système de récompense, ce qui permettrait de diminuer les comportements addictifs. **Aucune étude solide n'a démontré ces effets et la sécurité d'emploi de ce médicament dans ces situations est plus que douteuse.**

En 2010, 10 patients **atteints d'obésité** ont reçu chaque jour pendant 12 semaines 30mg de baclofène (après une phase d'augmentation des doses sur 10 jours, avec une dose initiale de 15mg) dans le cadre d'un essai clinique non comparatif. Les résultats ont montré une réduction minime mais significative du poids (-1,6kg en moyenne), du tour de taille (-2,3cm en moyenne) **et de l'appétit** sans effet indésirable notoire. La concentration de leptine dans le sérum, reflet du volume du tissu adipeux, **a paru diminuée dans l'étude** (117). Etant donné la petite **taille de l'échantillon, l'absence de comparaison à un placebo et la courte durée de l'essai, c'est une étude** de faible niveau de preuves.

En 2012, un essai comparatif versus placebo en double aveugle a démontré une réduction faible mais significative (-15%) de la fréquence de binge-eating dans l'hyperphagie incontrôlée par rapport au placebo chez 12 patients recevant du **baclofène à une dose allant jusqu'à 60mg par jour** pendant 48 jours. **Il n'y a pas eu de variation significative du poids moyen des patients durant l'étude.** Les principaux effets indésirables observés ont été une fatigue, des gastralgies et des vertiges (118). **Ici aussi la taille de l'échantillon et la durée de l'étude sont très limitées.**

**Ce ne sont pas des preuves suffisantes pouvant justifier l'utilisation du baclofène pour la perte de poids dans l'obésité ou pour la diminution de la fréquence du binge-eating dans l'hyperphagie.**

En réalité, les effets indésirables du baclofène sont bien plus nombreux et potentiellement graves que ceux cités en amont. Les voici rassemblés dans le RCP du baclofène :

<b>Affections du système nerveux</b>	
<i>Très fréquent :</i>	sédation, somnolence surtout en début de traitement
<i>Fréquent :</i>	confusion, vertiges, céphalées, insomnie, ataxie, tremblements
<i>Rare :</i>	paresthésie, dysarthrie, dysgueusie, acouphène
<i>Fréquence indéterminée :</i>	abaissement du seuil épileptogène chez les épileptiques, augmentation paradoxale de la spasticité chez certains patients.
<b>Affections psychiatriques</b>	
<i>Fréquent :</i>	état euphorique, dépression, hallucinations
<b>Affections oculaires</b>	
<i>Fréquent :</i>	troubles de l'accommodation
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>	
<i>Rare :</i>	hypotonie musculaire pouvant être corrigée par une diminution de la dose administrée en journée et par une augmentation éventuelle de la dose vespérale.
<b>Affections cardiaques</b>	
<i>Rare :</i>	bradycardie
<b>Affections respiratoires</b>	
<i>Fréquent :</i>	dépression respiratoire
<b>Affections vasculaires</b>	
<i>Fréquent :</i>	hypotension
<b>Affections gastro-intestinales</b>	
<i>Très fréquent :</i>	nausées
<i>Fréquent :</i>	vomissements, constipation, diarrhées, sécheresse buccale
<i>Rare :</i>	douleurs abdominales, anorexie
<b>Affections hépatobiliaires</b>	
<i>Rare :</i>	fonction hépatique anormale (augmentation des phosphatases alcalines et des transaminases)
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	
<i>Fréquent :</i>	hyperhydrose, éruption cutanée
<i>Fréquence indéterminée :</i>	urticaire
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>	
<i>Fréquent :</i>	aggravation d'une dysurie préexistante
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	
<i>Très fréquent :</i>	asthénie
<i>Très rare :</i>	hypothermie dose dépendante
<i>Fréquence indéterminée :</i>	syndrome de sevrage* (voir rubrique 4.4)
<b>Investigations</b>	
<i>Fréquent :</i>	diminution du débit cardiaque
<i>Fréquence indéterminée :</i>	augmentation de la glycémie (voir rubrique 4.4)

\*Un syndrome de sevrage, y compris des convulsions postnatales, a également été rapporté suite à une exposition intra-utérine au BACLOFENE ZENTIVA administré par voie orale.

\*\*Des cas de syndrome d'apnée du sommeil ont été observés lors de l'administration de doses élevées de baclofène (≥100mg) chez des patients présentant une dépendance à l'alcool.

Des effets indésirables supplémentaires ont été observés avec la solution injectable pour perfusion par voie intrathécale de baclofène : troubles de la vigilance (très fréquent), anxiété, désorientation, hypersalivation, dyspnée, bradypnée, prurit, oedème facial et ou périphérique, pyrexie, douleurs, frissons, incontinence urinaire et rétention urinaire (fréquent), tentative de suicide, léthargie, hypertension, thrombose veineuse, flush cutané, pâleur, hypertonie musculaire, dysphagie, nystagmus (peu fréquent), idées suicidaires, agitation, réactions paranoïdes, iléus, déshydratation, alopecie, troubles de l'érection (rare), troubles mnésiques, pneumonie, pneumopathie d'inhalation (fréquence indéterminée).

Figure 38 : Les effets indésirables du baclofène (115)

On retrouve principalement des troubles neuropsychiques (notamment des idées et comportements suicidaires, des vertiges parfois à **l'origine de chutes**, des décompensations maniaques, un syndrome de sevrage pouvant être létal si arrêt brutal du traitement), des troubles gastro-intestinaux et des troubles cardiovasculaires (des allongements **de l'intervalle QT de l'ECG ont aussi été observés**). Un syndrome de sevrage et des malformations ont été observés chez des nouveau-nés exposés in utero au baclofène, préjugant du potentiel tératogène de ce dernier.

Signification des catégories de fréquence :

- très fréquent

≥1/10

- fréquent ≥1/100

et <1/10

- peu fréquent

≥1/1000 et <1/100

- rare ≥1/10 000 et

<1/1000

- très rare

<1/10000

- fréquence

indéterminée : ne

peut être estimée sur

la base des données

disponibles.

Comme les médicaments vus précédemment, le baclofène s'achète facilement sans ordonnance sur internet de manière illégale. Voici le type d'allégations que l'on peut trouver attribuées au baclofène sur internet, ici sur achat-baclofene.com :

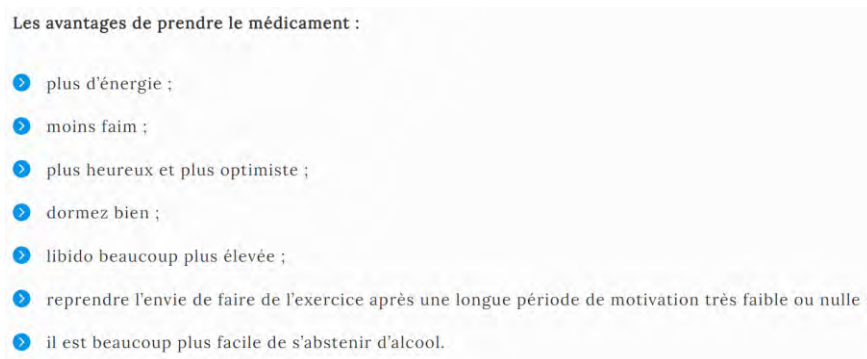


Figure 39 : Les avantages miraculeux de la prise de baclofène selon achat-baclofene.com

### 3. Fluoxétine

La fluoxétine est un antidépresseur de la famille des inhibiteurs dits sélectifs de la recapture de la sérotonine. Elle est commercialisée en France depuis 1988 et est indiquée dans les épisodes dépressifs majeurs à partir de 8 ans, les troubles obsessionnels compulsifs chez les adultes et dans la boulimie chez les adultes, en **complément d'une psychothérapie afin de diminuer la fréquence des crises** de boulimie, des vomissements et de la prise de **laxatifs**. L'efficacité à long terme **n'a pas** été démontrée dans le traitement des troubles obsessionnels compulsifs (plus de 6 mois) et de la boulimie (plus de 3 mois) (119).

La fluoxétine est disponible sous forme de gélules ou de comprimés dispersibles de 20mg, mais aussi sous forme de solution buvable dosée à 20mg/5mL. La posologie est généralement de 20mg par jour à prendre le matin, mais la posologie peut être **augmentée progressivement jusqu'à un maximum de 60mg par jour si la réponse est** insuffisante.

Comme on l'a vu précédemment, la sérotonine a un effet anorexigène et, dans son RCP, on retrouve comme effets indésirables fréquents ( $\geq 1/100$  et  $< 1/10$ ) une **baisse de l'appétit et une perte de poids** (119). Cela a suffi à motiver son usage détourné dans la perte de poids. Nous y reviendrons plus tard mais de la fluoxétine a été retrouvée dans la composition de plusieurs compléments alimentaires à visée **amaigrissante, sans que cela soit mentionné sur l'étiquetage**. En 1999, on pouvait lire

dans la Revue Prescrire : « la fluoxétine (Prozac®) n'a pas d'effet durable sur la perte de poids » (120). Cela laisse à penser que son détournement d'usage est apparu rapidement après sa commercialisation.

En 2022, une méta-analyse de 19 essais cliniques incluant 2216 personnes en **surpoids ou atteintes d'obésité a montré une perte de poids** modérée mais statistiquement significative (2,7kg en moyenne) chez les sujets traités par différentes doses de fluoxétine (entre 10 et 60mg/j) pendant 3 jours à 12 mois par rapport au placebo. Cette perte de poids était surtout marquée chez les sujets recevant 60mg de **fluoxétine par jour, moyennant un surcroît d'effets indésirables** (environ le double), notamment insomnies, fatigue, vertiges, somnolences et nausées. La plupart des essais cliniques inclus dans la méta-analyse étaient de faible niveau de preuves (petits échantillons, pas tous comparatifs vs placebo, risques de biais) et avaient des durées de suivi très différentes et en majorité courtes : 5 essais avaient une durée inférieure à 1 mois et seulement 3 essais étudiaient le traitement par fluoxétine sur plus de 3 mois (121).

**La fluoxétine présente une longue liste d'effets indésirables, dont voici les plus fréquents et/ou graves :**

- troubles digestifs : notamment diarrhées, nausées, vomissements, dyspepsie, sécheresse buccale, hémorragies digestives
- troubles neuropsychiques : **céphalées, troubles de l'attention, vertiges**, dysgueusie, somnolence, tremblements, convulsions, syndrome sérotoninergique, **baisse d'appétit et anorexie**, insomnies, rêves anormaux, anxiété, nervosité, dépersonnalisation, idées et comportements suicidaires, agressivité
- troubles sexuels : **dysfonction érectile, troubles de l'éjaculation, perte de libido**, saignements gynécologiques, priapisme (rare)
- troubles cardiaques : allongements de l'intervalle QT de l'ECG, arythmies dont torsades de pointe (rare), palpitations
- troubles oculaires : vision floue, mydriase
- troubles des phanères : éruption cutanée, urticaire, prurit, hyperhidrose, alopecie
- troubles hématologiques (rares) : neutropénie, leucopénie, thrombocytopénie

- troubles mictionnels (mictions fréquentes, dysurie)
- perturbations peu fréquentes ou rares du bilan biologique : hyponatrémie, augmentation des transaminases, augmentation des gamma-glutamyl-transférases
- perte de poids, fatigue, frissons, arthralgies, effet antiagrégant plaquettaire avec saignements (épistaxis, hémorragies des muqueuses)

Un syndrome de sevrage est fréquent **à l'arrêt** du traitement par fluoxétine. Il se manifeste par divers symptômes : vertiges, paresthésies, troubles du sommeil, asthénie, anxiété, nausées, vomissements, tremblements et céphalées. Il faut donc **diminuer progressivement la dose de fluoxétine lorsque le traitement n'est plus nécessaire afin de diminuer le risque et l'intensité du syndrome de sevrage** (119).

On retrouve évidemment des sites internet proposant de la fluoxétine en vente libre ; ici phmall.org, offrant en « bonus gratuit » 2 « pilules » de médicaments contre les dysfonctions érectiles pour l'achat de 60 comprimés de fluoxétine :

The screenshot shows the PharmacyMall website interface. At the top, there is a header with the PharmacyMall logo, contact numbers (+1-718-487-9792 and +442 0-3239-7092), language and currency settings (Français, EUR), and a shopping cart showing 1 item for €37.22. Below the header, there are promotional banners for free shipping, free pills, 1,000,000 clients, and low prices. A navigation menu includes 'À PROPOS DE NOUS', 'MEILLEURES VENTES', 'AVIS', 'QUESTIONS LES PLUS FRÉQUENTES', 'RÈGLEMENTATION', and 'CONTACTEZ NOUS'. A search bar is present, and a 'Catalogue' sidebar lists various categories like 'Meilleures ventes', 'ED Sample Packs', 'La dysfonction érectile', 'Allergies', 'Anti fongiques', 'Anti viral', and 'Antibiotiques'. The main content area shows a 'Panier' (Shopping Cart) with a table of items:

Nom du produit	paquet	quantité	Par paquet
Fluoxetine	20mg x 60bouchons	1	€37.23

Below the cart, there is a 'Sélectionnez Bonus Gratuit' section with radio buttons for 'Aucun bonus', 'Viagra 100 mg x 2 pilules' (selected), 'Cialis 20 mg x 2 pilules', and 'Levitra 20 mg x 2 pilules'. Social media icons for Facebook, Twitter, Google+, LinkedIn, and WhatsApp are also visible.

Figure 40 : Fluoxétine en vente libre sur le site phmall.org

#### 4. Topiramate

Le topiramate est un antiépileptique commercialisé en France depuis 1996 sous le nom d'Épitomax®. Il est indiqué dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire, des crises tonico-cloniques généralisées, des crises

associées au syndrome de Lennox-Gastaut (**rare forme d'épilepsie infantile**), et dans le traitement prophylactique de la migraine (**si pas d'autre alternative thérapeutique possible**).

Ce médicament se présente sous forme de comprimés ou de gélules destinés à la voie orale, dosés à 25, 50, 100 et 200mg.

Pour les femmes en âge de procréer, la prescription et la dispensation sont restreintes car le topiramate est tératogène et foetotoxique. Une prescription initiale annuelle doit être établie par un neurologue ou un pédiatre et un accord de soins doit être signé chaque année. La présentation de ces deux documents conditionne la délivrance du médicament à ces patientes (122).

Le **dossier d'évaluation clinique initial de l'Epitomax®** a mis en évidence, parmi les effets indésirables, une perte de poids en début de traitement. **Cet effet s'est confirmé après sa commercialisation amenant certains prescripteurs à l'utiliser dans le traitement de l'obésité, hors AMM (80)**. En 2011, l'Afssaps (ancêtre de l'ANSM) alerte sur le **détournement d'usage du topiramate** à visée amaigrissante et rappelle qu'**aucune étude n'a prouvé son efficacité et sa sécurité d'emploi dans l'amaigrissement**. L'Afssaps souligne aussi la **multiplicité, la fréquence élevée** et la gravité des effets indésirables liés à ce médicament (123).

Le topiramate exerce son activité antiépileptique principalement en potentialisant **l'activité du GABA** (principal neurotransmetteur inhibiteur du SNC) via **l'ouverture des canaux chlorure GABA-dépendants**, et en limitant les transmissions glutamatergiques (le glutamate étant le principal neurotransmetteur excitateur du SNC) via le blocage des canaux sodiques voltage-dépendants **et l'inhibition des récepteurs AMPA/kainate au glutamate**. Ainsi, le topiramate limite la propagation de **l'excitation neuronale lors des crises d'épilepsie**. Ce principe actif est aussi un faible **inhibiteur de l'anhydrase carbonique** (122).

Il existe différentes hypothèses tentant **d'expliquer** la perte de poids induite par la prise de topiramate. **L'anhydrase carbonique est présente au niveau de l'appareil digestif** et son inhibition entraînerait une diminution des sécrétions gastriques et pancréatiques, ralentissant ainsi la digestion et favorisant la sensation de satiété. Ensuite, le topiramate possède une activité antagoniste au glutamate dans le noyau du tractus solitaire qui pourrait inhiber la prise alimentaire. Il pourrait aussi augmenter



la sensibilité des muscles et du tissu adipeux à l'insuline via la stimulation de l'adiponectine. Enfin, une étude sur des rongeurs suggère une stimulation de la lipoprotéine lipase dans les muscles et les adipocytes bruns, entraînant une augmentation de la thermogénèse et donc de la dépense énergétique (124). Le topiramate pourrait donc agir à la fois en augmentant la satiété, en diminuant la prise alimentaire et en augmentant la dépense énergétique, ce qui entraînerait une perte de poids.

En 2010, une méta-analyse de 10 essais comparatifs randomisés incluant 3320 personnes obèses ou en surpoids traitées par 64 à 400mg de topiramate par jour pendant 16 à 60 semaines ou plus a montré une perte de poids statistiquement significative (**en moyenne 5,34kg en moins qu'avec le placebo**) par rapport au groupe placebo. Le topiramate a multiplié par **plus de 6 la probabilité d'une perte de poids** cliniquement significative (entre 5 et 10% du poids initial). Plus la dose et la durée de traitement étaient importantes, plus la perte de poids était marquée mais cela **s'accompagnait d'une augmentation des arrêts de traitement à cause d'effets** indésirables. Les effets indésirables les plus fréquemment observés ont été des paresthésies, des hypoesthésies, des dysgueusies et des troubles psychomoteurs (125). Cette méta-analyse est limitée par la disparité de la durée des essais et de la dose de topiramate étudiée dans chaque essai. Une comparaison avec un traitement **de l'obésité aurait été la bienvenue**. La perte du poids sous topiramate est dose-dépendante, mais la survenue d'autres effets indésirables ne permet pas d'atteindre en monothérapie des doses suffisantes pour produire une perte de poids importante.

**Comme on l'a vu précédemment, le topiramate est désormais indiqué aux Etats-Unis dans le traitement de l'obésité, en association avec un amphétaminique anorexigène : la phentermine, malgré leurs nombreux effets indésirables.**

Le topiramate **peut être responsable d'une toxicité rénale** (lithiases rénales, pollakiurie, dysurie), **d'une toxicité oculaire** (vision trouble, diplopie, glaucome par fermeture de l'angle, myopie, problèmes rétiniens,...), **d'une acidose métabolique** (avec dyspnée), **d'une hypokaliémie**. Ces effets indésirables **sont dus à l'inhibition de l'anhydrase carbonique**. Aussi, le topiramate entraîne fréquemment des troubles neuropsychiques (vertiges, ralentissement psychomoteur, ataxie, somnolences, paresthésies, dépression, idées et comportements suicidaires, troubles psychotiques,

**diminution de l'appétit, dysgueusie, anorexie), des troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées, constipation, douleurs abdominales, bouche sèche, pancréatite, hépatite), des anémies, une fatigue, des douleurs musculo-squelettiques, une alopecie, des troubles de l'érection, des acouphènes, des altérations de l'audition,** des infections des voies respiratoires supérieures, des bradycardies et des hypotensions artérielles. Le topiramate est tératogène et foetotoxique : il expose les enfants à naître à des malformations telles que des fentes palatines et à des troubles neurodéveloppementaux (troubles du développement moteur, troubles du spectre de **l'autisme, déficiences intellectuelles,...**) (122).

De plus, ce médicament diminuerait l'efficacité de la contraception oestro-progestative chez la femme par diminution des concentrations en oestrogènes. Sous topiramate, il vaut mieux donc avoir une méthode de contraception non hormonale (ex : dispositif intra-utérin au cuivre ou éventuellement avec un progestatif seul). Le topiramate **est responsable d'autres interactions médicamenteuses** : il augmente les concentrations plasmatiques **de la metformine, il inhibe l'isoenzyme 2C19 du cytochrome P450 et augmente donc le risque d'effets indésirables des médicaments éliminés par le CYP2C19 comme le diazépam, le citalopram, l'escitalopram et les AVK ;** et il diminue **l'efficacité du clopidogrel qui est métabolisé en métabolite actif par le CYP2C19** (126).

Un autre antiépileptique, le zonisamide (Zonegran®), peut également être **responsable de pertes de poids et d'anorexies** ; il pourrait donc **faire l'objet, comme le topiramate, d'un détournement d'usage dans l'obésité.**

## 5. Laxatifs

Les laxatifs sont des substances qui agissent au niveau du côlon pour faciliter **l'élimination des selles. Il existe différentes classes de laxatifs** : de lest (ispaghul dans Psylia® ou Spagulax®), lubrifiants (paraffine dans Lansoyl®), osmotiques (macrogol dans Forlax®, Transipeg® et Movicol®, lactulose dans Duphalac®), stimulants (bisacodyl, séné dans Pursennide® ou Boldoflorine®) et par voie rectale (glycérine).

Ils sont parfois utilisés à tort pour perdre du poids rapidement et/ou pour essayer de compenser une prise importante de nourriture, notamment dans les troubles du comportement alimentaire comme la boulimie (127). Or, une fois arrivés

dans le côlon, la plupart des nutriments ont déjà été absorbés. La prise de laxatifs va **effectivement entraîner une très légère perte de poids suite à l'exonération mais cette perte de poids est en réalité une perte d'eau et d'électrolytes, elle ne va pas impacter la masse graisseuse.**

**De plus, l'utilisation** prolongée de laxatifs expose à divers effets indésirables tels que des troubles digestifs (diarrhées, douleurs abdominales, flatulences), une déshydratation, des troubles électrolytiques (notamment hypokaliémie pouvant entraîner des troubles cardiaques), une dépendance aux laxatifs pour aller à la selle, **une irritation anale,... (128)** Du fait des diarrhées induites par la prise de laxatifs, **l'absorption de médicaments pris de manière concomitante peut être diminuée et leur efficacité moindre.**

**D'autres médicaments pourraient faire l'objet d'un détournement d'usage pour** la perte de poids mais peu de données étaient disponibles concernant ce potentiel phénomène. Par exemple, la bupropione (un amphétaminique utilisé dans le sevrage tabagique, cf partie III.B) et le méthylphénidate (un amphétaminique utilisé dans les troubles déficitaires **de l'attention, cf partie II.D**) ; globalement tout médicament qui citerait dans ses effets indésirables fréquents une perte de poids. Il faut donc rester vigilants quant à ce **potentiel détournement d'usage car il présente de nombreux risques pour la santé des patients.**

## C) Des compléments alimentaires dangereux

### 1. Définition d'un complément alimentaire et réglementation

**Selon l'agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses),** les compléments alimentaires sont des « denrées alimentaires dont le but est de compléter le régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique seuls ou combinés, commercialisés sous forme de doses » (129).

Les compléments alimentaires peuvent uniquement contenir :

- des nutriments : vitamines et minéraux,
- des substances à but nutritionnel ou physiologique : substances chimiquement **définies autres que vitamines et minéraux, à l'exception des substances possédant des propriétés exclusivement pharmacologiques,**
- des plantes et préparations de plantes : incluant tous les végétaux au sens large soit champignons, algues,... ; **à l'exclusion de celles possédant des propriétés pharmacologiques et destinées à un usage exclusivement thérapeutique,**
- **d'autres ingrédients dont l'utilisation en alimentation humaine est traditionnelle ou reconnue comme telle,**
- des additifs : arômes **et auxiliaires technologiques dont l'emploi est autorisé en** alimentation humaine.

Des doses journalières maximales à ne pas dépasser pour les vitamines et minéraux sont aussi définies (130).

Contrairement aux médicaments, la commercialisation des compléments alimentaires ne nécessite pas d'autorisation de mise sur le marché, mais une simple déclaration par le fabricant auprès de la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF), lorsque les ingrédients contenus dans le complément sont déjà autorisés en France. **Le fabricant s'engage à mettre sur le marché un produit conforme à sa déclaration et respectant les réglementations relatives aux compléments alimentaires (en termes d'hygiène, de contaminants, d'ingrédients autorisés, d'allégations de santé,...).** La DGCCRF peut analyser leur composition (**pas d'examen systématique**) et réaliser des contrôles, comme pour les autres catégories de denrées alimentaires. **Lorsqu'un ingrédient n'est pas commercialisé en France, mais qu'il l'est déjà dans un autre État membre de l'Union européenne, la firme doit soumettre une sollicitation d'autorisation à la DGCCRF en joignant un dossier de données permettant l'appréciation de la substance. Si au bout de deux mois la DGCCRF ne s'est pas opposée à la mise sur le marché du produit, la commercialisation est considérée comme autorisée.** Ce délai semble court pour évaluer un risque sanitaire. Pour les ingrédients qui ne sont pas autorisés en tant que compléments alimentaires dans l'UE, la firme doit déposer un dossier auprès de la DGCCRF, **qui est transmis à l'Anses** qui a 4 mois pour donner un avis sur lequel la

DGCCRF fondera sa décision d'autoriser ou non la commercialisation de ce complément alimentaire.

La DGCCRF reçoit et traite en moyenne plus de 1000 déclarations par mois ; la liste **des compléments alimentaires ayant fait l'objet d'une déclaration de mise sur le marché** est disponible sur son site internet (130).

Un complément alimentaire ne peut revendiquer aucun effet thérapeutique via son emballage et sa publicité. Les allégations nutritionnelles et de santé pouvant être indiquées sur ces produits sont strictement encadrées par la réglementation européenne. Un nombre limité **d'allégations** santé est autorisé, listées sur le site de la Commission européenne (131). Aucune propriété de prévention, de traitement ou de **guérison d'une maladie** humaine ne peut être attribuée à ces produits. Il est également interdit de faire référence **au rythme ou à l'importance de la perte de poids** permise par un complément alimentaire (130).

**Aucune preuve d'efficacité ni d'innocuité n'est nécessaire à la commercialisation d'un complément alimentaire.**

Ces produits sont en vente libre. En France, ils sont principalement achetés en pharmacie mais environ 20% seraient achetés sur internet et nous verrons en quoi cela peut être problématique.

2. Des analyses de compléments alimentaires « minceur » qui font froid dans le dos

Les compléments alimentaires ne sont pas censés contenir de substances pharmacologiquement actives répondant à la législation des substances vénéneuses. Cependant, comme leur commercialisation est seulement déclarative, que la DGCCRF ne peut pas effectuer des contrôles de chaque complément alimentaire déclaré et que **c'est un marché florissant, il arrive régulièrement de retrouver des substances médicamenteuses non déclarées dans la composition de compléments alimentaires, notamment ceux vendus pour l'aide à la perte de poids, à l'insu des** consommateurs.

En **2015, l'ANSM** a suspendu la commercialisation du produit dénommé Irem Naturel solution minceur®, qui était présenté sur internet comme un complément **alimentaire d'origine végétale pour aider à la perte de poids**. Des effets indésirables

avaient été rapportés suite à la prise de ce produit : malaises, angoisses, palpitations, **sensations d'oppression thoracique nocturnes**, sueurs, sécheresses buccales, anorexies. **L'analyse de la composition du produit a révélé la présence de fluoxétine**, un antidépresseur inhibiteur dit sélectif de la recapture de la sérotonine ; de sibutramine, un amphétaminique anorexigène ; et de diclofénac, un anti-inflammatoire non stéroïdien. Les spécialités pharmaceutiques contenant de la sibutramine ont été retirées du marché européen en 2010 en raison de risques cardiovasculaires disproportionnés. Par la présence de ces substances, Irem Naturel solution minceur® répond à la définition du médicament **alors qu'il n'a pas obtenu d'AMM** et expose à de graves effets indésirables ; sa suspension de commercialisation **s'est donc imposée** (132).

En 2022, l'ANSM a annoncé la suspension du complément alimentaire à visée amaigrissante Bodygoal® suite au **signalement d'effets indésirables à type de crampes abdominales, nausées et vomissements, diarrhée, fièvre, crises d'angoisse, vertiges et hallucinations chez une personne ayant consommé ce produit après l'avoir acheté sur internet**. Ce produit était vendu **comme un complément alimentaire d'origine végétale**. **Or, suite à l'analyse des gélules par un laboratoire de toxicologie, de la sibutramine a été retrouvée dans sa composition**. Bodygoal® **était donc un cas de vente illicite d'un médicament sans AMM** (133).

De même, en avril 2023, l'ANSM a suspendu la commercialisation des « compléments alimentaires naturels détox » Trex Tea®, Trex Caps® et Trex Plus®. De nombreux effets indésirables (troubles du rythme cardiovasculaire, hypertension artérielle, tachycardie, palpitations, douleurs thoraciques, troubles du sommeil, vertiges, anorexie, céphalées, crises d'épilepsie) chez une vingtaine de personnes ayant consommé ces produits étaient remontés via les centres régionaux de pharmacovigilance et les centres anti-poison **et de toxicovigilance**. **L'analyse de la composition de ces produits a révélé la présence de sibutramine et de sildénafil** (un inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5 indiqué dans les dysfonctions érectiles) (134).

**Cela n'est que la partie visible de l'iceberg**, car des analyses ont été faites suite aux signalements de nombreux effets indésirables parmi les consommateurs ; on peut

se demander dans quelle proportion les compléments alimentaires disponibles à la vente comportent des substances médicamenteuses.

Aux Etats-Unis, une base de données qui répertorie les compléments alimentaires adultérés avec des substances médicamenteuses a été créée en 2007. Entre 2007 et 2021, 1068 compléments alimentaires ont été démasqués comme contenant une ou plusieurs substances pharmacologiquement actives. Les compléments alimentaires les plus concernés étaient ceux à visée amaigrissante et **ceux favorisant l'activité sexuelle. La sibutramine était la substance la plus retrouvée** dans les produits « diététiques », suivie par la fluoxétine et la phénolphtaléine, un laxatif stimulant retiré du marché car il augmentait le risque de cancers (135).

En 2016, une étude toulousaine a analysé la composition de 164 compléments alimentaires présentés comme « 100% naturels » pour la perte de poids. La majorité a été achetée sur internet, mais quelques-uns provenaient de magasins spécialisés (épicerie bio, magasin de diététique) en France et de pharmacies libanaises. Tous ont **été achetés entre 2012 et 2015. L'analyse a montré que 56% de** ces compléments alimentaires étaient adultérés avec une ou plusieurs substances médicamenteuses : 43 contenaient de la sibutramine seule, 9 de la phénolphtaléine seule, 23 de la sibutramine et de la phénolphtaléine, 4 de la fluoxétine, 1 associait sibutramine + fluoxétine + orlistat et 1 contenait de la lorcasérine. Seulement 44% de ces 164 compléments alimentaires avaient une composition totalement naturelle et/ou **conforme à leur étiquetage. L'étude a aussi souligné de mauvaises pratiques de fabrication, car la composition des gélules pouvait varier d'un blister à l'autre** dans une même boîte, à la fois quantitativement et qualitativement (136).

**D'autres principes actifs ont déjà été découverts dans la composition de** compléments alimentaires pour la perte de poids dans différents pays : des diurétiques (furosémide et hydrochlorothiazide) au Brésil (137), des hormones thyroïdiennes aux Etats-Unis (138), de la synéphrine (un sympathomimétique qui augmenterait la thermogénèse et la lipolyse) et même du dinitrophénol dans des brûleurs de graisse (139).

Tous ces compléments alimentaires falsifiés trompent les consommateurs et mettent en danger leur santé.

### 3. Comment limiter les risques lors de l'utilisation de compléments alimentaires ?

Pour limiter les risques de consommer un complément alimentaire falsifié avec des substances pharmacologiquement actives, on peut prendre plusieurs précautions mais celles-ci ne peuvent pas garantir une totale innocuité tant que la composition du complément **n'a pas été analysée**.

**Tout d'abord, n'utiliser un complément alimentaire qu'en cas de réel besoin de supplémentation en certains nutriments, lié à un régime insuffisamment varié, dans les conditions d'emplois fixées par le fabricant, et demander l'avis d'un professionnel de santé en cas de prises prolongées, répétées ou multiples durant l'année.**

Ensuite, il faut se méfier des compléments alimentaires présentant des vertus miraculeuses. **En effet, si le produit ne respecte pas l'utilisation des seules allégations santé autorisées, il est possible qu'il enfreigne d'autres réglementations, notamment en termes de composition.**

**L'approvisionnement en pharmacie est celui qui présente le moins de risques, car c'est le circuit d'approvisionnement le mieux contrôlé et il permet en même temps d'être conseillé par un professionnel de santé. On y trouve des gammes de compléments alimentaires commercialisés par des laboratoires pharmaceutiques connus depuis longtemps et ayant des méthodes de fabrication sérieuses. Par opposition, sur internet, la provenance des compléments alimentaires (comme des médicaments vendus illégalement) est souvent floue et les méthodes de fabrication douteuses (mauvaise hygiène, fabricants non qualifiés, manque d'uniformité de la composition qualitative et quantitative des unités de prise d'un même produit exposant à un risque de surdose).**

Enfin, signaler à un professionnel de santé tout effet indésirable survenant suite **à la consommation d'un complément alimentaire**, afin que des contrôles soient effectués et que d'autres personnes ne soient pas exposées aux mêmes risques s'ils sont avérés.



## D) Mesures mises en place **et pistes d'amélioration**

### 1. Le rôle des instances sanitaires françaises et européennes

**L'évaluation de l'efficacité** et de la sécurité des médicaments, leur mise sur le marché et leur surveillance post-AMM (pharmacovigilance) sont assurés par différents acteurs au niveau national et européen.

**Au niveau européen, l'EMA propose une expertise scientifique des médicaments.** Elle est constituée de divers comités, notamment du comité des médicaments à usage humain ou CHMP qui évalue les médicaments avant leur mise **sur le marché et préconise ou non de leur accorder l'AMM** ; et du comité pour **l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance** ou PRAC qui collecte et analyse les signalements d'effets indésirables suspectés de médicaments, pour alimenter une base de données européenne. **La Commission Européenne est l'instance décisionnaire en matière de santé dans l'Union Européenne.** Elle suit les **recommandations de l'EMA** pour octroyer, refuser, modifier ou suspendre les AMM des médicaments relevant de la procédure centralisée **dans toute l'UE.**

**Au niveau national, c'est l'ANSM qui pilote l'encadrement des médicaments :** elle réalise **l'évaluation des médicaments avant leur mise sur le marché, leur délivre** ou non une AMM, inspecte, entre autres, la qualité des pratiques des essais cliniques et des fabricants de médicaments, contrôle sur site la qualité des médicaments, contrôle la publicité les concernant et surveille la sécurité de leur usage via la **pharmacovigilance et l'addictovigilance (140).**

La HAS est une instance scientifique consultative qui évalue les médicaments **en vue de leur remboursement (détermination du SMR et de l'ASMR)** et qui émet des recommandations de bonnes pratiques professionnelles dans la prise en charge des différents problèmes de santé.

Au niveau régional, les agences régionales de santé (ARS) coordonnent **l'organisation sanitaire territoriale et assurent la veille** et la sécurité sanitaire. Les 31 centres régionaux de pharmacovigilance ou CRPV français recueillent et analysent les **déclarations d'effets indésirables suspectés d'être liés à des médicaments et les transmettent à l'ANSM.**

Les 8 centres anti-poison sont des acteurs de la toxicovigilance : ils informent (la population et les professionnels) **sur les effets toxiques pour l'humain de toute substance** (médicamenteuse, naturelle, industrielle) et les surveillent. Les 10 centres **d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance et d'addictovigilance (CEIP-Addictovigilance)** recueillent et évaluent les cas notifiés par les professionnels de santé **de pharmacodépendance, d'abus et d'usage détournés liés à la prise de médicaments, de plantes ou d'autres produits ayant un effet psychoactif. C'est par exemple auprès d'eux (et auprès de l'ARS) qu'il faut signaler** toute présentation d'ordonnances suspectes laissant présager un cas grave de pharmacodépendance ou d'abus ou d'usage détourné grave d'un médicament.

La pharmacovigilance concerne tout **médicament à usage humain, qu'il soit** utilisé conformément à son AMM ou non, et semble essentielle dans ce phénomène **de détournement d'usage de médicaments pour perdre du poids afin d'établir un état des lieux de la situation et permettre d'agir en conséquence par des mesures correctives ou préventives pour limiter les risques encourus par les patients (141).**

**Concernant les compléments alimentaires, c'est l'Anses qui est responsable de** la surveillance des effets indésirables liés à la consommation des compléments alimentaires ainsi que d'autres produits alimentaires : **c'est la nutrivigilance.** Ce dispositif permet **d'identifier et de collecter les effets indésirables déclarés par les** professionnels de santé, les industriels et les consommateurs, et contribue ainsi à renforcer la sécurité du consommateur. **L'Anses** réalise ensuite des expertises afin **d'évaluer les** risques liés à la consommation de ces produits et émet des recommandations **(réduction de la posologie maximale, fixation d'une teneur limite en un certain ingrédient,...).**

2. Mesures déjà mises en place pour assurer la sécurité des patients et limiter le **détournement d'usage** des médicaments

Différentes mesures existent et ont déjà été mises en place comme nous avons **pu le voir précédemment pour limiter l'exposition des patients français à des risques** démesurés dus à des médicaments. Le refus **d'octroi d'AMM** (exemple : lorcasérine) et le retrait du marché **d'un médicament lorsque sa balance bénéfices-risques est**

défavorable (exemples : sibutramine, rimonabant) en sont des exemples. En effet, la balance bénéfices-**risques d'un médicament évolue** dans le temps et fait **l'objet d'une** réévaluation périodique, notamment suite à des alertes de pharmacovigilance.

**Afin de limiter le détournement d'usage et d'assurer la sécurité d'emploi de** certains médicaments, des restrictions de prescription et de délivrance peuvent être **mises en place afin de mieux contrôler l'accessibilité de ces substances et de limiter** leur consommation. Par exemple, un médicament peut être soumis à prescription hospitalière ou sa prescription peut être réservée à certains spécialistes, sa délivrance **peut être soumise à la présentation d'un accord de soins dans certains cas (exemple :** topiramate pour les femmes en âge de procréer) ou il peut être inscrit sur la liste des stupéfiants (exemple : amphétaminiques) et ainsi être soumis à de nombreuses règles contraignantes. En effet, les produits stupéfiants doivent être prescrits en toutes lettres sur ordonnance sécurisée, ne peuvent pas être renouvelés sur une même ordonnance, doivent être récupérés en pharmacie dans les 3 jours suivant la date **d'établissement** sinon le traitement ne peut pas être délivré dans sa totalité (sauf exceptions), peuvent être délivrés tous les 28 jours maximum (chevauchement interdit), **peuvent faire l'objet d'une délivrance fractionnée (sauf mention contraire)** pour certains,... Ceci limite grandement le risque de fausses ordonnances car les **ordonnances sécurisées ne peuvent pas être imitées (à moins d'utiliser un** ordonnancier sécurisé volé mais cela ne passe pas longtemps inaperçu) ; mais aussi **le détournement d'usage car ce sont des** mesures contraignantes à respecter (consultations fréquentes chez le médecin, délais à respecter entre deux délivrances **et entre la prescription et la délivrance,...**).

L'ANSM interdit régulièrement des publicités pour des produits présentés comme bénéfiques pour la santé alors que la preuve de ces allégations ne peut être **établie. Elle met également en œuvre des mesures d'information et de sensibilisation à destination des professionnels de santé et du public sur les dangers d'une utilisation** abusive, non contrôlée, notamment de médicaments hors AMM (exemple : topiramate, baclofène) (127).

Les produits à visée amaigrissante sont parmi les produits mis sur le marché en violation de la législation en vigueur les plus couramment rencontrés sur Internet. Des

effets indésirables graves, en particulier neuropsychiques et cardiaques, ont été rapportés en association à ces pratiques car la qualité de ce circuit **d'approvisionnement est loin d'être garantie**. La vente de médicaments sur Internet **n'est pas autorisée en France**, excepté sur les sites adossés à une officine physique et autorisés. Les sites internet de pharmacies autorisés à vendre des médicaments non soumis à prescription obligatoire **ont été répertoriés par l'Ordre National des Pharmaciens (142)**. Tout autre site internet proposant des médicaments à la vente est illégal en France.

**Selon l'OMS, plus de 50%** des médicaments achetés sur des sites Internet dissimulant leur adresse physique sont des contrefaçons. Les médicaments achetés illégalement sur internet ne présentent aucune garantie de qualité et de sécurité **d'utilisation, peuvent être falsifiés et ne pas contenir** la formule indiquée par son **emballage, peuvent avoir été interdits en France en raison d'un rapport bénéfices-risques défavorable** et sont la plupart **du temps dangereux si leur prise n'est pas** encadrée par un professionnel de santé (127).

**Afin de garantir la qualité des médicaments délivrés aux patients, l'ANSM met en œuvre des mesures de surveillance et de sanction pour identifier et interdire les** contrefaçons et autres falsifications de médicaments, en collaboration avec la justice, les services de police, de gendarmerie et des douanes, spécialisés notamment dans la cyberdélinquance.

Interpol, la police internationale, joue aussi un rôle dans la régulation des substances **disponibles à l'achat en ligne. En effet, elle collabore avec l'AMA**, les organismes de contrôle du médicament, les polices nationales et les douanes pour limiter la production et la vente sur le marché noir de substances interdites destinées à **améliorer les performances. Chaque année, une semaine internationale d'action** (opération Pangea) a lieu pour cibler la vente en ligne de médicaments illégaux et de **contrefaçon, et met en lumière les dangers de l'achat de tels produits sur Internet**. Cette opération est réalisée en prenant pour cible les principaux services utilisés par les sites internet illégaux pour mener à bien leurs activités, soit les **fournisseurs d'accès** à Internet, les systèmes de paiement et les services **d'expédition (95)**.

### 3. Pistes d'amélioration et rôles des professionnels de santé

Afin de répondre aux diverses problématiques évoquées dans cette thèse, des actions à différents niveaux pourraient être proposées.

En ce qui concerne le culte de la minceur, des mesures supplémentaires **pourraient être prises pour diminuer la promotion socioculturelle d'idéaux esthétiques** associés à la maigreur en incitant les médias et le monde de la mode à représenter une image corporelle plus diversifiée et réaliste. Il serait intéressant de sensibiliser la **population et d'éduquer les enfants sur ces questions-là**, pour une meilleure acceptation du corps de chacun. Cela doit être associé à des mesures de prévention **de l'obésité et à la promotion d'une alimentation saine et équilibrée ainsi que d'une** activité physique régulière au sein de la population générale. Des mesures favorisant **l'accessibilité à tous de ces actions seraient les bienvenues afin de réduire les inégalités** sociales. On pourrait envisager un remboursement, au moins partiel, par la Sécurité sociale, **de l'accompagnement nutritionnel, physique (séances d'activité physique adaptée) et psychologique des patients atteint d'obésité** entrant dans une démarche thérapeutique de perte de poids et de son maintien au long terme, **afin d'éviter les** rechutes. En effet, cela pourrait améliorer la prise en charge de cette pathologie **chronique et limiter ses complications, au vu de la pauvreté de l'offre thérapeutique** médicamenteuse efficace et sûre disponible actuellement.

Ensuite, pour continuer d'assurer la sécurité d'emploi des médicaments et donc de protéger la santé des patients, les instances sanitaires françaises et européennes **doivent continuer d'évaluer consciencieusement les médicaments** avant leur mise sur le marché, en exigeant des essais cliniques à long terme, en s'enrichissant des erreurs du passé à ne pas reproduire (par exemple le cas des amphétaminiques anorexigènes) **et en s'appuyant sur la pharmacologie pour anticiper de potentiels effets indésirables liés au mécanisme d'action du principe actif. Cette évaluation doit absolument** être objective, transparente et indépendante **(sans conflit d'intérêt)**; les enjeux économiques et industriels ne doivent pas avoir leur place dans **l'estimation de l'efficacité et de la sécurité d'un médicament. En post-AMM**, ces mêmes instances doivent porter une attention toute particulière aux signaux de pharmacovigilance nationaux ou internationaux, réévaluer régulièrement la balance bénéfices-risques des médicaments et prendre rapidement des mesures adaptées en cas de suspicion de

risques graves (exploration du signal et du lien de causalité, restriction de prescription et de délivrance, suspension temporaire par principe de précaution) ou de risques avérés (suspension définitive) afin de ne pas exposer trop longtemps les patients à des risques démesurés pour leur santé.

Les acteurs de la pharmacovigilance pourraient exercer une surveillance **renforcée de l'usage des médicaments connus pour entraîner** une perte de poids, **même si ce n'est pas leur indication, afin d'anticiper tout détournement d'usage et d'y** sensibiliser les professionnels de santé et le grand public.

**La sensibilisation de la population générale aux risques présentés par l'achat de** médicaments et de compléments alimentaires en ligne peut être renforcée, à la fois par les instances sanitaires et par les professionnels de santé. Il en va de même pour **la prévention de l'usage de substances dopantes dans le sport** ; des actions de sensibilisation pourraient être mises en place dans les lycées, les universités, les salles de sport,...

**Afin d'améliorer l'encadrement des compléments alimentaires et d'encourager leur consommation éclairée, la création d'une base publique française ou européenne,** répertoriant les ingrédients autorisés ainsi que leurs conditions et restrictions **d'utilisation, et les ingrédients interdits ou dangereux, serait intéressante. Ces données** se baseraient au maximum sur des évaluations solides et transparentes tenant compte des mises en garde internationales. Le but serait que cette base soit mise à jour **régulièrement et qu'elle soit facilement accessible aux consommateurs et aux** professionnels de santé. **Une solution complémentaire serait d'inscrire les** compléments alimentaires **parmi les produits placés sous la surveillance de l'ANSM,** afin de pouvoir leur appliquer des mesures dissuasives de police sanitaire (143).

Au milieu de tout cela, les professionnels de santé et notamment les pharmaciens ont plusieurs rôles à jouer :

- **se tenir informés de l'actualité sanitaire** (actualités pharmaceutiques, signaux de pharmacovigilance, recommandations de bonnes pratiques,...)
- promouvoir le bon usage des médicaments en informant les patients des risques liés aux médicaments, en leur fournissant des conseils adaptés et en **n'encourageant pas l'utilisation hors AMM des médicaments**

- **s'assurer au maximum de la qualité des compléments alimentaires prescrits ou délivrés, et bien les distinguer des médicaments auprès des patients**
- **notifier les effets indésirables suspectés d'être liés à un médicament ou à un complément alimentaire auprès des CRPV ou de l'Anses**
- **notifier les ordonnances suspectées d'être falsifiées et** susceptibles de révéler un usage détourné ou abusif de certains médicaments auprès des CEIP-Addictovigilance et des ARS

**Ces actions seraient des pistes d'amélioration de la garantie de** sécurité des patients **et de l'accès à une prise en charge thérapeutique efficace de l'obésité,** tout en limitant **l'utilisation de médicaments détournés de** leurs indications pour perdre du poids, souvent avec un objectif irréalisable.

## Conclusion

Les divers médicaments indiqués dans l'aide à la perte de poids en France ou à l'étranger se sont révélés jusqu'ici décevants, avec le plus souvent des effets indésirables disproportionnés par rapport à une efficacité pour la perte de poids modeste et transitoire, **ainsi qu'une absence de preuves d'efficacité** en termes de prévention des complications, notamment cardiovasculaires, et en termes de réduction de la mortalité liée à **l'excès de poids**. De nombreuses spécialités pharmaceutiques commercialisées dans cette indication, la plupart exerçant une action sur le système nerveux central, comme les amphétaminiques anorexigènes, ont été retirées du marché français suite à des effets indésirables graves, surtout cardiaques et neuropsychiatriques. La connaissance de ces cas est importante **afin d'éviter toute possibilité de leur retour sur le marché ou de l'apparition d'un principe actif similaire**. Le traitement de référence pour obtenir une perte de poids chez les patients atteints **d'obésité reste donc la réduction des calories apportées par l'alimentation, associée à la pratique d'une activité physique et au soutien** psychologique et comportemental au long cours.

Le détournement de médicaments pour maigrir ou optimiser son physique athlétique persiste malgré les dangers des substances utilisées et **l'absence de démonstration de leur efficacité** dans ces indications. **Cela peut passer par l'achat** illégal de médicaments de qualité douteuse sur internet, par une prescription hors AMM de ces médicaments par un professionnel de santé ou par une falsification **d'ordonnance afin d'obtenir les médicaments en question en pharmacie**. Le manque **de données numériques concernant l'usage détourné des médicaments** est un facteur limitant, notamment dans cette thèse, empêchant de mesurer **l'ampleur du** phénomène.

La pharmacovigilance joue un rôle crucial dans la lutte contre l'utilisation détournée de médicaments destinés à la perte de poids. Tous les intervenants de ce domaine, depuis les pharmaciens jusqu'aux autorités sanitaires françaises et **européennes, ont une responsabilité majeure**. Ensemble, ils œuvrent à **l'élaboration** de stratégies visant à restreindre ce phénomène, dans le but ultime de protéger la santé des patients.



## BIBLIOGRAPHIE

1. Waysfeld B. De régime en régime, pourquoi ? Correspondances en Métabolismes Hormones Diabètes et Nutrition. Février 2013; 17 (2) : p.26-28.
2. Etilé F (INRA). Obésité - Santé publique et populisme alimentaire. Paris : éditions rue d'Ulm, 2013. 121 pages (Cepremap) p.53-55.
3. Valls M, Rousseau A et Chabrol H. Influence des médias, insatisfaction envers le poids et l'apparence et troubles alimentaires selon le genre. *Psychologie Française*. 2013; 58 (3) : p.229-240.
4. Brut Média, Magalhães J - **L'histoire du summer body par Julien Magalhães** [Internet]. [cité 19 octobre 2023]. Disponible sur : <https://www.brut.media/fr/news/l-histoire-du-summer-body-par-julien-magalh-es-d444a81c-45c6-4264-bd00-5ee5e90da826>
5. The Good Goods, Kaufmant H – Une brève histoire de la tyrannie du summer body [Internet]. [cité 19 octobre 2023]. Disponible sur : <https://www.thegoodgoods.fr/media/journal/inclusivite/une-breve-histoire-de-la-tyrannie-du-summer-body/>
6. Feeleat – Summer body, les résultats de notre enquête [Internet]. [cité 20 octobre 2023]. Disponible sur : <https://www.feeleat.fr/enquete/summer-body-les-resultats-de-notre-enquete/>
7. Giacometti E, Frachon I, Duprat F et Bonat P. Mediator, un crime chimiquement pur. Paris : éditions Delcourt, 2023. 200 pages (Encrages).
8. Robineau D et de Saint Pol T. Les normes de minceur : une comparaison internationale. *Population & Sociétés - bulletin mensuel d'information de l'Institut national d'études démographiques*. Octobre 2013; 9 (504) : p.1-4.
9. Lulebo A, Bavuidibo C, Mafuta E et al. The misuse of Cyproheptadine: a non-communicable disease risk behaviour in Kinshasa population, Democratic Republic of Congo. *Substance Abuse Treatment, Prevention and Policy*. Février 2016 ; 11 (7).
10. Pacorel J, AFP (Agence France Presse) – Elles prennent des anti-allergiques pour grossir, attention à cette mode dangereuse [Internet]. [cité 21 octobre 2023]. Disponible sur : <https://factuel.afp.com/doc.afp.com.33DL9U2>
11. Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique (SFPT) – **Mésusage d'un anti-histaminique H1, cyproheptadine (Periactine®) pour la prise de poids** [Internet]. [cité 21 octobre 2023]. Disponible sur : <https://sfpt-fr.org/pharmacofact-blog/1808-f010-mesusage-dun-anti-histaminique-h1,-cyproheptadine-periactine-pour-la-prise-de-poids>
12. ANSM - Periactine 4 mg (cyproheptadine) : risques liés à l'utilisation non conforme comme orexigène à des fins esthétiques [Internet]. [cité 21 octobre 2023]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/periactine-4-mg-cyproheptadine-risques-lies-a-lutilisation-non-conforme-comme-orexigene-a-des-fins-esthetiques>
13. HAS. Guide du parcours de soins : **surpoids et obésité de l'adulte**. Janvier 2023. 160 pages.
14. **Prescrire Rédaction. Divers moyens de mesurer l'excès de masse grasse**. *Revue Prescrire*. Février 2007, 27 (280) : p. 125.
15. Prescrire Rédaction. **Obésité – L'essentiel sur les soins de premier choix**. *Premiers Choix Prescrire*. Actualisation décembre 2022 : 5 pages.
16. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19,2 million participants. *The Lancet*. Avril 2016; 387 : p.1377-1396.

17. Crooks B, Stamataki N et McLaughlin J. Appetite, the enteroendocrine system, gastrointestinal disease and obesity. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2021; 80 : p.50-58.
18. **Galusca B, Germain N et Estour B. Maignreur et hormones de régulation de l'appétit.** *Médecine des maladies métaboliques*. Février 2016; 10 (1) : p.22-27.
19. Cowley M, Pronchuk N, Fan W et al. Integration of NPY, AGRP, and Melanocortin Signals in the Hypothalamic Paraventricular Nucleus: Evidence of a Cellular Basis for the Adipostat. *Neuron*. Septembre 1999; 24 : p.155-163.
20. **Maldonado R. Le système opioïde endogène et l'addiction aux drogues.** *Ann Pharm Fr*. Janvier 2010; 68 (1) : 14 pages.
21. Halford J, Harrold J, Boyland E et al. Serotonergic Drugs: Effects on Appetite Expression and Use for the Treatment of Obesity. *Drugs*. 2007; 67 (1) : p.27-55.
22. Coppari R et Bjørbæk C. The Potential of Leptin for Treating Diabetes and Its Mechanism of Action. *Nature Reviews Drug Discovery*. Septembre 2012 ; 11 (9) : p.692-708.
23. Landry Y et Gies J-P. *Pharmacologie : des cibles à la thérapeutique (3<sup>ème</sup> édition)*. Paris : Dunod, 2014. 500 pages.
24. Jeon E, Young Lee K et Kim K-K. Approved Anti-Obesity Medications in 2022 KSSO Guidelines and the Promise of Phase 3 Clinical Trials: Anti-Obesity Drugs in the Sky and on the Horizon. *Journal of Obesity & Metabolic Syndromes*. Juin 2023; 32 : p.106-120.
25. Druce M, Bloom S R. The regulation of appetite. *Archives of Disease in Childhood*. 2006; 91 : p. 183-187.
26. Pilitsi E, Farr O, Polyzos S et al. Pharmacotherapy of obesity: available medications and drugs under investigation. *Metabolism*. 2018 : 82 pages.
27. Ahmadian-Moghadama H, Sadat-Shirazia M-S et Zarrindasta M-R. Cocaine- and amphetamine-regulated transcript (CART): A multifaceted neuropeptide. *Peptides*. Novembre 2018; 110 : p.56-77.
28. Prescrire Rédaction. Diabète de type 2, quand la metformine ne suffit pas. Si on ajoute un médicament : en général, liraglutide, dulaglutide ou sémaglutide en premier choix. *Revue Prescrire*. Août 2023; 43 (478) : p.595-605.
29. ANSM. Base de données publique des médicaments - RCP Ozempic, Saxenda, Victoza, Trulicity et Byetta [Internet]. [cité 26 octobre 2023]. Disponible sur : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php>
30. EMA. Wegovy : EPAR - Product Information. Mars 2022, dernière mise à jour : 13/10/2023.
31. Collège de la HAS. Décision n°2022.0277/DC/SEM du 21 juillet 2022 du collège de la **Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité WEGOVY**.
32. **HAS. Le service médical rendu (SMR) et l'amélioration du service médical rendu (ASMR)** [Internet]. [cité 9 novembre 2023]. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/jcms/r\\_1506267/fr/le-service-medical-rendu-smr-et-l-amelioration-du-service-medical-rendu-asmr](https://www.has-sante.fr/jcms/r_1506267/fr/le-service-medical-rendu-smr-et-l-amelioration-du-service-medical-rendu-asmr)
33. Collège de la HAS. Décision n°2023.0266/DC/SEM du 13 juillet 2023 du collège de la Haute Autorité de santé portant **renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de la spécialité WEGOVY**.
34. Collège de la HAS. Décision n° 2023.0358/DC/SEM du 27 septembre 2023 du collège **de la Haute Autorité de santé portant retrait de l'autorisation d'accès précoce de la spécialité WEGOVY**.
35. **Commission de la transparence de la HAS. Synthèse de l'avis sur le sémaglutide (Wegovy 0,25-0,5-1-1,7-2,4), solution injectable : première évaluation.** 14 décembre 2022.

36. Prescrire Rédaction. Substance(s) : incrétinomimétiques agonistes GLP-1 : liraglutide, etc. Interactions médicamenteuses. Janvier 2023.
37. Prescrire Rédaction. Dulaglutide, exénatide, liraglutide et autres agonistes du GLP-1 : cancers de la thyroïde. Revue Prescrire. Mai 2023; 43 (475) : p. 358-359.
38. ANSM. Base de données publique des médicaments – RCP Orlistat EG 120mg, gélule [Internet]. [cité 30 octobre 2023]. Disponible sur : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=65734134>
39. Tak YJ et Lee SY. Anti-Obesity Drugs: Long-Term Efficacy and Safety: An Updated Review. *The World Journal of Men's Health*. Avril 2021; 39 (2) : p.208-221.
40. Siebenhofer A, Winterholer S, Jeitler K et al. Long-term effects of weight-reducing drugs in people with hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2021 ; Issue 1 : 118 pages.
41. **HAS. Recommandations de bonnes pratiques. Surpoids et obésité de l'adulte : prise en charge médicale de premier recours.** Septembre 2011 : 133 pages.
42. Prescrire Rédaction. Interactions médicamenteuses – Substance : orlistat. Janvier 2023.
43. Prescrire Rédaction. Orlistat à demi-dose sans ordonnance - Alli®. Excès de poids : souvent inconfortable et sans « miracle ». Revue Prescrire. Mars 2009 ; 29 (305) : p.175.
44. Prescrire Rédaction. Orlistat : arrêt du dosage à 60mg mais pas à 120mg. Revue Prescrire. Septembre 2013 ; 33 (359) : p.659.
45. Ministère de la santé et de la prévention – Vente en ligne de médicaments [Internet]. [cité 29 octobre 2023]. Disponible sur : <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-bon-usage-des-medicaments/article/vente-en-ligne-de-medicaments>
46. ANSM. Base de données publique des médicaments – RCP IMCIVREE 10 mg/ml, solution injectable [Internet]. [cité 30 octobre 2023]. Disponible sur : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=69966525#>
47. Centre de Référence pour les Affections Rares en Génétique Ophtalmologique. Protocole National de Diagnostic et de soins – Syndrome de Bardet-Biedl. Avril 2019 : 34 pages.
48. Prescrire Rédaction. Setmélanotide (Imcivree®) et certaines obésités très rares **d'origine génétique. Diminution de la sensation de faim et du poids, incertitudes au-delà.** Revue Prescrire. Octobre 2022 ; 42 (468) : p.734-737.
49. Collège de la HAS. Décision n°2023.0295/DC/SEM du 27 juillet 2023 du collège de la **Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité IMCIVREE.**
50. EMA. Mounjaro : EPAR – Product Information. Novembre 2022, dernière mise à jour : 26/10/2023.
51. EMA. Rybelsus : EPAR – Product Information. Mai 2020, dernière mise à jour : 09/10/2023.
52. **Commission de la Transparence de la HAS. Synthèse d'avis du 16 décembre 2020 : sémaglutide – Rybelsus 3 mg, 7 mg, 14 mg, comprimés – première évaluation.** Décembre 2020.
53. Prescrire Rédaction. Sémaglutide par voie **orale (Rybelsus®). Moins d'incertitudes** avec le liraglutide par voie sous-cutanée. Revue Prescrire. Mars 2021 ; 41 (449) : p.173-176.
54. Jastreboff AM, Kaplan LM, Frias JP et al. Triple-Hormone-Receptor Agonist Retatrutide for Obesity — A Phase 2 Trial. *The New England Journal of Medicine*. Août 2023; 389 : p.514-526.
55. American Diabetes Association - American Diabetes Association Highlights Novel Agent Retatrutide which Results in Substantial Weight Reduction in People with Obesity or Type 2 Diabetes During Late Breaking Symposium [Internet]. [cité 1<sup>er</sup>

novembre 2023]. Disponible sur : <https://www2.diabetes.org/newsroom/press-releases/2023/american-diabetes-association-highlights-novel-agent-retatrutide-results-substantial-weight-reduction-people-with-obesity-type-2-diabetes-during-late-breaking-symposium>

56. Enebo LB, Berthelsen KK, Kankam M et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of concomitant administration of multiple doses of cagrilintide with semaglutide 2,4 mg for weight management: a randomised, controlled, phase 1b trial. *The Lancet*. Mai 2021; 397 : p.1736-1748.
57. Wharton S, Blevins T, Connery L et al. Daily Oral GLP-1 Receptor Agonist Orforglipron for Adults with Obesity. *The New England Journal of Medicine*. Juin 2023 ; 389 : p.877-888.
58. Jungnik A, Arrubla Martinez J, Plum-Mörschel L et al. Phase I studies of the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of the dual glucagon receptor/glucagon-like peptide-1 receptor agonist BI 456906. *Diabetes, Obesity & Metabolism*. Avril 2023; 25 (4) : p.1011-1023.
59. Son JW et Kim S. Comprehensive Review of Current and Upcoming Anti-Obesity Drugs. *Diabetes & Metabolism Journal*. Décembre 2020; 44 (6) : p.802-818.
60. Astrup A, Madsbad S, Breum L et al. Effect of tesofensine on bodyweight loss, body composition, and quality of life in obese patients: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. Novembre 2008; 372 (9653) : p.1906-1913.
61. The Lancet Editors. Expression of concern—Effect of tesofensine on bodyweight loss, body composition, and quality of life in obese patients: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2013 ; 381(9873) : p.1167.
62. Prescrire Rédaction. Produits supprimés. *Revue Prescrire*. Octobre 1982 ; 2 (18) : p.3.
63. Rodriguez JE et Campbell KM. Past, Present, and Future of Pharmacologic Therapy in Obesity. *Primary Care : Clinics in Office Practice*. Mars 2016 ; 43 (1) : p.61-67.
64. Gadde KM et Atkins KD. The limits and challenges of antiobesity pharmacotherapy. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. Août 2020; 21 (11) : p.1319-1328.
65. Prescrire Rédaction. Valvulopathies cardiaques graves sous anorexigènes. *Revue Prescrire*. Novembre 1997; 17 (178) : p.750-751.
66. Prescrire Rédaction. Amfépramone : retrait du marché européen encore retardé. *Revue Prescrire*. Novembre 2022; 42 (469) : p.820.
67. EMA. Withdrawal of marketing authorisations for amfepramone medicines within the EU. 13 janvier 2023 : 3 pages.
68. Prescrire Rédaction. DCI des amphétamines : dérives par absence de segment-clé. *Revue Prescrire*. Décembre 2013; 33 (362) : p.938-939.
69. Prescrire Rédaction. Valvulopathies et hypertension artérielle pulmonaire dues aux anorexigènes (suite). *Revue Prescrire*. Octobre 1999; 19 (199) : p.680-681.
70. Prescrire Rédaction. Sibutramine - Sibutral®. Un peu de pression artérielle en plus pour quelques kilos en moins. *Revue Prescrire*. Juin 2001; 21 (218) : p.405-412.
71. Afssaps - **Sibutramine (Sibutral®) : Suspension de l'autorisation de mise sur le marché** [Internet]. [cité 5 novembre 2023]. Disponible sur : <https://archive.wikiwix.com/cache/index2.php?url=http%3A%2F%2Fwww.afssaps.fr%2FInfos-de-securite%2FCommuniqués-de-presse%2FSibutramine-Sibutral-R-Suspension-de-l-autorisation-de-mise-sur-le-marche#federation=archive.wikiwix.com&tab=url>
72. Prescrire Rédaction. Rimonabant - Acomplia®. Obésité : quelques kilos en moins **mais trop d'inconnues**. *Revue Prescrire*. Juin 2006 ; 26 (273) : p.405-409.
73. Prescrire Rédaction. Rimonabant : remboursable mais à éviter. *Revue Prescrire*. Mai 2007; 27 (283) : p.341.
74. Prescrire Rédaction. Rimonabant : **suspension d'AMM** annoncée, enfin ! *Revue Prescrire*. Décembre 2008; 28 (302) : p.897.

75. ANSM – Autorisation de mise sur le marché pour les médicaments [Internet]. [cité 6 novembre 2023]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/page/autorisation-de-mise-sur-le-marche-pour-les-medicaments>
76. Prescrire Rédaction. Bupropion + naltrexone - Mysimba®. Trop de risques pour la perte de quelques kilos. Revue Prescrire. Juin 2015; 35 (380) : p.406-412.
77. Billes SK et Cowley MA. Catecholamine Reuptake Inhibition Causes Weight Loss by Increasing Locomotor Activity and Thermogenesis. Neuropsychopharmacology. Mai 2008; 33 (6) : p.1287-1297.
78. Grilo CM, Lydecker JA et Gueorguieva R. Naltrexone plus bupropion combination medication maintenance treatment for binge-eating disorder following successful acute treatments: randomized double-blind placebo-controlled trial. Psychological Medicine. Juin 2023; 27 : p.1-10.
79. Prescrire Rédaction. Trop de risques avec **l'association topiramate + phentermine : pas autorisée dans l'Union européenne. Revue Prescrire. Octobre 2013 ; 33 (360) : p.737.**
80. Prescrire Rédaction. Topiramate + phentermine – Osiva®. Une association coupe-faim beaucoup trop dangereuse. Revue Prescrire. Février 2013; 33 (352) : p.98.
81. Kelly EM, Tungol AA et Wesolowicz LA. Formulary Management of 2 New Agents: Lorcaserin and Phentermine/Topiramate for Weight Loss. Journal of Managed Care Pharmacy. Octobre 2013; 19 (8) : p.642-654.
82. Prescrire Rédaction. **Lorcasérine et obésité : pas d'AMM, tant mieux ! Revue Prescrire. Septembre 2013; 33 (359) : p.662.**
83. FDA. FDA requests the withdrawal of the weight-loss drug Belviq, Belviq XR (lorcaserin) from the market. Février 2020 : 3 pages.
84. Prescrire Rédaction. Lorcasérine - Belviq®. Obésité : prise de risque inacceptable. Revue Prescrire. Février 2014; 34 (364) : p.99-1 à 5.
85. Prescrire Rédaction. Substance(s) : lorcasérine. Interactions médicamenteuses. Janvier 2023.
86. **Med'Vet. Fiche produit - VENTIPULMIN®** Sirop. Novembre 2017, dernière mise à jour en juin 2020 : 3 pages.
87. EMA. List of nationally authorised medicinal products - Active substance(s): clenbuterol ; ambroxol/clenbuterol. Mai 2023.
88. Daubert GP, Mabasa VH, Leung VWY et al. Acute Clenbuterol Overdose Resulting in Supraventricular Tachycardia and Atrial Fibrillation. Journal of Medical Toxicology. Juin 2007; 3 (2) : p.56-60.
89. Schechter E, Hoffman RS, Stajic M et al. Case Report : Pulmonary edema and respiratory failure associated with clenbuterol exposure. The American Journal of Emergency Medicine. Juillet 2007; 25 (6) : p.735.e1-3.
90. Spiller HA, James KJ, Scholzen S et al. A Descriptive Study of Adverse Events from Clenbuterol Misuse and Abuse for Weight Loss and Bodybuilding. Substance Abuse. Septembre 2013; 34 (3) : p.306-312.
91. AMA. Code mondial antidopage standard international : liste des interdictions 2023. Septembre 2022. 24 pages
92. **ANSM. L'ANSM alerte sur les risques pour la santé des produits à visée anabolisante ou amaigrissante CLENOX® et STANOX-10® de Pacific Pharmaceutical Company LTD. Malay Tiger, vendus sur internet [Internet]. [cité 7 novembre 2023]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/actualites/lansm-alerte-sur-les-risques-pour-la-sante-des-produits-a-visee-anabolisante-ou-amaigrissante-clenox-r-et-stanox-10-r-de-pacific-pharmaceutical-company-ltd-malay-tiger-vendus-sur-internet>**
93. Benjamin Fontaine – France Bleu Armorique. Rennes : leur fils est mort après avoir consommé un brûle-graisse interdit, ces parents veulent alerter [Internet]. [cité le 29 septembre 2023]. Disponible sur : <https://www.francebleu.fr/infos/societe/rennes->

- [leur-fils-est-mort-apres-avoir-consomme-un-brule-graisse-interdit-ces-parents-lancent-un-1615387911](#)
94. Emmanuelle Jung – Medisite. 2,4-Dinitrophénol : Matteo, mort à 20 ans à cause d'un brûle-graisse [Internet]. [cité le 29 septembre 2023]. Disponible sur : <https://www.medisite.fr/regimes-minceur-24-dinitrophenol-matteo-mort-a-20-ans-a-cause-dun-brule-graisse.5607572.76.html>
  95. Interpol. INTERPOL publie une alerte mondiale concernant un produit de régime illicite et potentiellement mortel [Internet]. [cité 29 septembre 2023]. Disponible sur : <https://www.interpol.int/fr/Actualites-et-evenements/Actualites/2015/INTERPOL-publie-une-alerte-mondiale-concernant-un-produit-de-regime-illicite-et-potentiellement-mortel>
  96. Alligier M, Seyssel K, Disse E et al. Le tissu adipeux : couleur, localisation, fonctions **et autres données nouvelles. Mises au point cliniques d'endocrinologie. Novembre 2013** ; p.186-206.
  97. INRS. Base de données, fiches toxicologiques : 2,4-dinitrophénol – fiche toxicologique n°95. Janvier 2023. 10 pages.
  98. The ROB. Le DNP a failli me tuer [Internet]. [cité 29 septembre 2023]. Disponible sur : [https://www.youtube.com/watch?v=dlqYoNu71Dc&ab\\_channel=TheROB](https://www.youtube.com/watch?v=dlqYoNu71Dc&ab_channel=TheROB)
  99. Gild ML, Stuart M, Clifton-Bligh RJ et al. Thyroid Hormone Abuse in Elite Sports: The Regulatory Challenge. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. Août 2022 ; 107 (9) : p.3562-3573.
  100. The ROB. CHAPITRE 7 : LE T3 & T4 [Internet]. [cité 30 septembre 2023]. Disponible sur : [https://www.youtube.com/watch?v=92a5kABB9Rg&ab\\_channel=TheROB](https://www.youtube.com/watch?v=92a5kABB9Rg&ab_channel=TheROB)
  101. ANSM. Base de données publique des médicaments – RCP Euthyral 100µg/20µg, comprimés sécables [Internet]. [cité 30 septembre 2023]. Disponible sur : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=69081937>
  102. **Persani L, dell'Acqua M, Ioakim S et al. Factitious thyrotoxicosis and thyroid hormone misuse or abuse. Annales d'Endocrinologie. Mai 2023** ; 84 (3) : p.367-369.
  103. Patel AJ, Tejera S, Klek SP et al. Thyrotoxic periodic paralysis in a competitive bodybuilder with thyrotoxicosis facticia. AACE Clinical Case Reports. Septembre/Octobre 2020; 6 (5) : p.252-256.
  104. Mielgo-Ayuso J, Pietrantonio L, Viribay A et al. Effect of Acute and Chronic Oral L-Carnitine Supplementation on Exercise Performance Based on the Exercise Intensity: A Systematic Review. Nutrients. Décembre 2021 ; 13 (12) : p.4359-1 à 20.
  105. ANSM. Base de données publique des médicaments – RCP Lévocarnil 100mg/mL, solution buvable [Internet]. [cité 30 septembre 2023]. Disponible sur : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=67578132>
  106. Commission de la Transparence de la HAS. Avis du 18 décembre 2013 concernant les spécialités de Levocarnil®. 11 pages.
  107. **Toute la nutrition. Qu'est-ce que la L-carnitine et comment l'utiliser ?** [Internet]. [cité 30 septembre 2023]. Disponible sur : <https://www.toutelanutrition.com/wikifit/glossaire/nutrition/quest-ce-que-la-l-carnitine-et-comment-lutiliser>
  108. Higdon J, Delage B et Hagen TM. Linus Pauling Institute – Micronutrient Information Center. L-Carnitine [Internet]. [cité 30 septembre 2023]. Disponible sur : <https://lpi.oregonstate.edu/mic/dietary-factors/L-carnitine#authors-reviewers>
  109. Pooyandjoo M, Nouhi M, Shab-Bidar S et al. The effect of (L-)carnitine on weight loss in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Obesity Reviews. Octobre 2016 ; 17 (10) : p.970-976.
  110. Prescrire Rédaction. L-carnitine en ville et remboursable : attention aux dérapages hors AMM. Revue Prescrire. Septembre 2006 ; 26 (275) : p.579.

111. National Institutes on Health – Office of Dietary Supplements. Carnitine – Fact Sheet For Health Professionals [Internet]. [cité 30 septembre 2023]. Disponible sur : <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Carnitine-HealthProfessional/#h22>
112. ANSM - Ozempic (sémaglutide) : un médicament à utiliser uniquement dans le traitement du diabète de type 2 [Internet]. [cité 29 octobre 2023]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/actualites/ozempic-semaglutide-un-medicament-a-utiliser-uniquement-dans-le-traitement-du-diabete-de-type-2>
113. ANSM - **Diabète de type 2 et tensions d’approvisionnement : conduite à tenir** pour la prescription des analogues de GLP1 [Internet]. [cité 29 octobre 2023]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/actualites/diabete-de-type-2-et-tensions-dapprovisionnement-conduite-a-tenir-pour-la-prescription-des-analogues-de-glp1>
114. Pons AC. La falsification des ordonnances par les usagers : état des **lieux et axes d’amélioration. Septembre 2014 : 100 pages.**
115. ANSM. Base de données publique des médicaments – RCP Baclofène Zentiva 10mg, comprimé sécable [Internet]. [cité 9 novembre 2023]. Disponible sur : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=64073783>
116. ANSM. **Mise en garde sur l’utilisation hors AMM du baclofène dans les troubles** du comportement alimentaire [Internet]. [cité 9 novembre 2023]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/actualites/mise-en-garde-sur-lutilisation-hors-amm-du-baclofene-dans-les-troubles-du-comportement-alimentaire>
117. Arima H et Oiso Y. Positive Effect of Baclofen on Body Weight Reduction in Obese Subjects: A Pilot Study. Internal Medicine. Octobre 2010; 49 (19) : p.2043-2047.
118. Corwin RL, Boan J, Peters KF et al. Baclofen reduces binge eating in a double-blind, placebo-controlled, crossover study. Behavioural Pharmacology. Septembre 2012; 23 (5-6) : p.616-625.
119. ANSM. Base de données publique des médicaments – RCP Fluoxétine Biogaran 20mg, gélule [Internet]. [cité 10 novembre 2023]. Disponible sur : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=63517071>
120. **Prescrire Rédaction. Traitements de l’obésité : peu de données issues d’essais** comparatifs. Revue Prescrire. Avril 1999; 19 (194) : p.248-249.
121. Serralde-Zuñiga AE, Gonzalez-Garay AG, Rodriguez-Carmona Y et al. Use of Fluoxetine to Reduce Weight in Adults with Overweight or Obesity: Abridged Republication of the Cochrane Systematic Review. Obesity Facts. Juin 2022; 15 (4) : p.473-486.
122. ANSM. Base de données publique des médicaments – RCP Epitomax 50mg, comprimé pelliculé [Internet]. [cité 11 novembre 2023]. Disponible sur : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=69946106>
123. Afssaps. Mise en garde sur le détournement de l’usage d’Epitomax® à visée amaigrissante, en dehors des indications autorisées - Point d’information. Août 2011 : 1 page.
124. Verrotti A, Scaparrotta A, Agostinelli S et al. Topiramate-induced weight loss: A review. Août 2011; 95 (3) : p.189-199.
125. Kramer CK, Leitão CB, Pinto LC et al. Efficacy and safety of topiramate on weight loss: a meta-analysis of randomized controlled trials. Obesity Reviews. Mai 2011; 12 (5) : p.338-347.
126. Prescrire Rédaction. Interactions médicamenteuses – Substances : topiramate et zonisamide. Janvier 2023.
127. ANSM. **Evaluation des risques liés à l’utilisation de** produits de santé à des fins **d’amaigrissement.** Juillet 2015. 33 pages.
128. Roerig JL, Steffen KJ, Mitchell JE et al. Laxative Abuse : Epidemiology, Diagnosis and Management. Drugs. Août 2010; 70 (12) : p.1487-1503.

129. ANSES. Les compléments alimentaires, nécessité d'une consommation éclairée [Internet]. [cité 12 novembre 2023]. Disponible sur : <https://www.anses.fr/fr/content/les-compl%C3%A9ments-alimentaires-n%C3%A9cessit%C3%A9-dune-consommation-%C3%A9clair%C3%A9e>
130. DGCCRF. Compléments alimentaires – Présentation générale [Internet]. [cité 12 novembre 2023]. Disponible sur : <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/s%C3%A9curit%C3%A9/produits-alimentaires/complements-alimentaires>
131. Commission Européenne. EU Register of Health Claims [Internet]. [cité 12 novembre 2023]. Disponible sur : <https://ec.europa.eu/food/food-feed-portal/screen/health-claims/eu-register>
132. Prescrire Rédaction. Des médicaments dans un « complément alimentaire ». Revue Prescrire. Avril 2016 ; 36 (390) : p.259.
133. **ANSM. L'ANSM suspend la commercialisation du produit Bodygoal vendu sur internet** [Internet]. [cité 12 novembre 2023]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/actualites/lansm-suspend-la-commercialisation-du-produit-bodygoal-vendu-sur-internet>
134. **ANSM. L'ANSM suspend la commercialisation des produits Trex Tea, Trex Caps et Trex Plus** [Internet]. [cité 12 novembre 2023]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/actualites/lansm-suspend-la-commercialisation-des-produits-trex-tea-trex-caps-et-trex-plus>
135. White CM. Continued Risk of Dietary Supplements Adulterated With Approved and Unapproved Drugs: Assessment of the US Food and Drug Administration's Tainted Supplements Database 2007 Through 2021. The Journal of Clinical Pharmacology. Août 2022; 62 (8) : p.928-934.
136. Hachem R, Assemat G, Martins N et al. Proton NMR for detection, identification and quantification of adulterants in 160 herbal food supplements marketed for weight loss. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. Mai 2016 ; 124 : p.34-47.
137. Lançanova Moreira AP, Jung Motta M, Ramos Dal Molin T et al. Determination of diuretics and laxatives as adulterants in herbal formulations for weight loss. Food Additives & Contaminants : Part A. Juin 2013; 30 (7) : p.1230-1237.
138. Kang GY, Parks JR, Fileta B et al. Thyroxine and Triiodothyronine Content in Commercially Available Thyroid Health Supplements. Thyroid. Octobre 2013; 23 (10) : p.1233-1237.
139. Vaysse J, Balayssac S, Gilard V et al. Analysis of adulterated herbal medicines and dietary supplements marketed for weight loss by DOSY 1H-NMR. Food Additives & Contaminants : Part A. Juillet 2010; 27 (7) : p.903-916.
140. ANSM. Notre organisation – Nos directions et nos services [Internet]. [cité 12 novembre 2023]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/notre-organisation/nos-directions-et-nos-services>
141. Ministère de la santé et de la prévention. La pharmacovigilance [Internet]. [cité 12 novembre 2023]. Disponible sur : <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/la-surveillance-des-medicaments/article/la-pharmacovigilance>
142. Ordre National des Pharmaciens. Rechercher un site de vente en ligne autorisé à vendre des médicaments [Internet]. [cité 12 novembre 2023]. Disponible sur : <https://www.ordre.pharmacien.fr/je-suis/patient-grand-public/rechercher-un-site-de-vente-en-ligne-autorise-a-vendre-des-medicaments>
143. Prescrire Rédaction. Compléments alimentaires : peu évalués et contrôlés, trop facilement autorisés et parfois dangereux. Première partie : un dédale réglementaire, peu d'exigences pour leur autorisation. Revue Prescrire. Mars 2021; 41 (449) : p. 208-213.



## ANNEXES

Annexe 1 : **Seuils d'IMC selon l'International Obesity Task Force (IOTF) pour l'obésité**  
en fonction du sexe entre 12 et 18 ans

Âge (années)	IMC correspondant à 30 kg/m <sup>2</sup> pour les adultes selon les seuils internationaux.	
	Garçons	Filles
12	26,02	26,67
12,5	26,43	27,24
13	26,84	27,76
13,5	27,25	28,20
14	27,63	28,57
14,5	27,98	28,87
15	28,30	29,11
15,5	28,60	29,29
16	28,88	29,43
16,5	29,14	29,56
17	29,41	29,69
17,5	29,70	29,84
18	30,00	30,00

## **SERMENT DE GALIEN**

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

**D'honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances**

**D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement**

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour **corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.**

**De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession**

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens

De coopérer avec les autres professionnels de santé

**Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.  
Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.**

TITLE: Drugs intended for weight loss and drugs misused for weight loss: past and present in France and Europe

---

ABSTRACT:

In the 21st century, the 'cult of thinness' rules over western societies, boosted particularly by social media, while obesity affects around 20% of the adult French population. As of 2023, France only has two prescription drugs available (liraglutide and orlistat) that are intended for weight loss in non-genetic obesity. However, they are not reimbursed and their efficacy is modest. Historically, several drugs, particularly appetite suppressants amphetamines, were withdrawn from the market due to serious side effects, mostly cardiac and neuropsychiatric. Currently, multiple medications are misused in order to lose weight or to enhance physical performance, exposing patients to harmful health consequences. They can be purchased illegally by presenting a fake prescription in a pharmacy or, more frequently, on the internet.

---

KEYWORDS: Obesity, Overweight, Drugs, Misuse

---

TITRE DE LA THESE : Médicaments indiqués pour la perte de poids et médicaments détournés pour utilisation dans la perte de poids : historique et actualités en France et en Europe

AUTEUR : Bataille Laura

DIRECTRICE DE THESE : Dr BAGHERI Haleh

LIEU ET DATE DE SOUTENANCE : Faculté des Sciences pharmaceutiques de Toulouse, le vendredi 1<sup>er</sup> décembre 2023

---

RESUME :

Au XXI<sup>ème</sup> siècle, le culte de la minceur domine les sociétés occidentales, amplifié par les réseaux sociaux, alors que l'obésité touche environ un adulte Français sur cinq. En 2023, en France, seuls deux médicaments, le liraglutide et l'orlistat, sont indiqués pour la perte de poids dans l'obésité non génétique, mais ils sont non remboursés et peu efficaces. Historiquement, plusieurs médicaments, notamment des amphétaminiques anorexigènes, ont été retirés du marché pour leurs effets indésirables graves, surtout cardiaques et neuropsychiatriques. Actuellement, divers médicaments sont détournés de leurs indications pour la perte de poids ou la performance sportive, exposant les patients à des conséquences néfastes sur leur santé. Ils sont obtenus illégalement en pharmacie en présentant des ordonnances falsifiées ou plus fréquemment sur internet.

---

Titre et résumé en Anglais : voir au recto de la dernière page de la thèse

---

DISCIPLINE administrative : Pharmacie

---

MOTS-CLES : **Obésité, Surpoids, Médicaments, Détournement d'usage**

---

**INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :**

Université Toulouse III Paul Sabatier  
Faculté des Sciences Pharmaceutiques  
35 chemin des Maraîchers  
31400 TOULOUSE