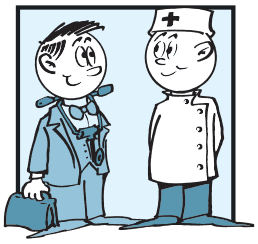

olanzapine + topiramate (OBÉFIX°)

Maintient le poids idéal, avec peu de risques

Résumé

- **Après traitement amaigrissant, le maintien du poids constitue un objectif majeur de santé publique pour lequel il n'existe pas de médicament de référence.**
- **Une association à doses fixes *olanzapine* 73,939 mg + 14,776 mg de *topiramate* est commercialisée pour cette situation.**
- **Le dossier d'évaluation clinique est centré sur un essai randomisé en double aveugle *olanzapine* + *topiramate* versus placebo de bonne qualité méthodologique. Cet essai qui a inclus 12 431 adolescents montre que l'association *olanzapine* + *topiramate* est statistiquement plus efficace que le placebo sur tous les critères d'évaluation, notamment la proportion de patients ayant conservé leur poids idéal : 80 % versus 57 %.**
- **Dans cet essai les effets indésirables ont été peu nombreux, avec notamment une quasi-absence de troubles digestifs, probablement par soustraction d'effets indésirables. Cependant les risques d'excitation paradoxale et de jeu pathologique sont à mieux évaluer après commercialisation.**
- **La mise au point de la forme des demi-comprimés facilite l'ingestion. Mais ces demi-comprimés ne sont pas sécables et ils doivent être conservés à -18°C.**
- **En pratique, dans l'attente des résultats du registre mis en place, l'association *olanzapine* + *topiramate* mérite d'être proposée à tout patient souhaitant maintenir son poids idéal après un traitement amaigrissant.**

INTÉRESSANT

Chez des patients souhaitant maintenir leur poids idéal après un traitement amaigrissant, un essai de bonne qualité méthodologique montre que l'association *olanzapine* + *topiramate* est plus efficace qu'un placebo. Au 1er avril 2012, le profil d'effets indésirables peut être considéré comme favorable sous réserve des résultats du suivi par registre mis en place. À prescrire sans attendre la demande.

Rev Prescrire 2012 ; 32 (342) : 248-251.

Le maintien du poids idéal est un objectif majeur de santé publique. Or, après le succès d'un régime amaigrissant, la reprise de poids est un phénomène observé chez de nombreux patients. Il n'y a pas de médicament connu pour éviter ce phénomène (lire l'encadré page 249). Dans les années 2000, des études réalisées chez des patients bipolaires ont contribué à des progrès dans la compréhension des phénomènes complexes qui régulent le poids corporel (lire en encadré page 250) (1,2). Ces progrès ont conduit tout naturellement à proposer pour cette situation une association à doses fixes *olanzapine* (73,939 mg) + *topiramate* (14,776 mg) qui a fait l'objet d'une autorisation de mise sur le marché recentralisée.

Sa balance bénéfices-risques est-elle favorable ?

Efficace à 80 %

Le dossier d'évaluation initial de l'association *olanzapine* + *topiramate* repose sur un essai principal de bonne qualité méthodologique dit essai "Qate-Moss" réalisé en Australie (3,4). Cet essai a inclus 12 431 adolescents vivant dans un même internat et ayant perdu récemment du poids grâce au régime Uncan Fourbis (**a**,**b**). Après tirage au sort, ces adolescents ont reçu en double aveugle soit l'association *olanzapine* + *topiramate* soit un placebo. En plus du régime alimentaire identique pour tous (**c**), les adolescents inclus dans cet essai avaient libre accès à un distributeur de barres chocolatées à l'aide d'une carte magnétique à forfait mensuel bloqué. Leur activité physique et sexuelle a été standardisée.

Après une durée modale de traitement de 2,75 ans, le poids n'a pas varié de manière statistiquement significative dans le groupe *olanzapine* + *topiramate* (en moyenne + 0,0027 kg) alors qu'il a augmenté de manière statistiquement significative dans le groupe placebo (+ 3,799 kg) ($p < 0,00001$). La proportion de patients ayant un poids considéré comme stable (variation inférieure à + ou - 0,745 kg) a été de 80 % sous *olanzapine* + *topiramate*, celle des patients ayant encore maigri a été de 12 % et celle des patients ayant repris du poids de 8 %. Les proportions respectives sous placebo ont été de 57 %, 10 % et 6 %. Toutes les différences observées sont statistiquement significatives, en faveur du groupe *olanzapine* + *topiramate*.

La consommation de barres chocolatées a été statistiquement supérieure sous *olanzapine* + *topiramate* (27,81 barres par jour versus 15,46) et corrélée avec la stabilité du poids.

Téléchargé sur prescrire.org le 23/05/2013
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

Selon une analyse, dite en composants accessoires a priori, les chances de stabilisation du poids ont été plus élevées chez les patients nés entre juillet et septembre, et chez ceux porteurs du gène 100-SOU6 (**d**).

La publication a donné lieu à de vifs débats entre spécialistes. Les principales inconnues concernent les résultats à long terme sur les variations de poids suite à un amaigrissement par un autre régime ou lié à un autre événement pathologique (dépression ou autre).

Guère d'effets indésirables à moyen terme

Avec l'association *olanzapine* + *topiramate*, on peut s'attendre à retrouver les effets indésirables de chacun de ses composants pris isolément. Pour l'*olanzapine*, il s'agit surtout des effets indésirables des neuroleptiques atypiques : prises de poids, effets sédatifs, effets extrapyramidaux, hyperprolactinémies, allongements de l'intervalle QT, etc. (5). Pour le *topiramate*, inhibiteur de l'anhydrase carbonique, il s'agit surtout d'anorexies et de pertes de poids, de troubles neurologiques et métaboliques, de myopies aiguës et de glaucomes aigus, de lithiases urinaires (6).

Le profil d'effets indésirables de l'association a été déterminé par la firme sur la base de 658 patients traités lors des essais cliniques.

Deux patients sont morts sous association *olanzapine* + *topiramate* au cours des essais cliniques versus aucun sous placebo. Dans ces deux cas, la mort n'a pas été considérée par les investigateurs comme liée à l'association *olanzapine* + *topiramate* : une mort subite, un suicide par déception amoureuse.

Excitation paradoxale. Utilisés en monothérapie, l'*olanzapine* et le *topiramate* ont chacun un effet sédatif. Paradoxalement dans l'essai comparatif principal les difficultés d'endormissement ont été plus fréquentes sous *olanzapine* + *topiramate* : 7,81 % versus 4,22 % sous placebo ($p < 0,01$). Il en a été de même pour les états hypomaniaques : 77,21 % versus 41,41 % ($p < 0,01$).

De nombreuses hypothèses ont été émises pour tenter d'expliquer cet effet paradoxal. Deux paraissent à étudier plus particulièrement après commercialisation. Tout d'abord, l'hypothèse de soustraction d'effets indésirables qui fait qu'en associant deux médicaments diminuant la vigilance, on obtient parfois une augmentation de la vigilance. Et aussi l'hypothèse basée sur l'effet psychostimulant du chocolat, les patients du groupe *olanzapine* + *topiramate* ayant consommé statistiquement plus de barres chocolatées.

Peut-être un excès de diarrhées vertes. Au cours de l'essai comparatif, les troubles digestifs ont fait l'objet d'un suivi particulier étant donné leur relation potentielle avec les variations du poids. L'association *olanzapine* + *topiramate* n'a pas davantage provoqué de diarrhées ou de constipations que le placebo. À 21 reprises, de ▶▶

a- Le régime Uncan Fourbis est un régime hyperprotéiné qui privilégie certaines protéines animales : kangourou 62 %, autruche 23 %, casoar 9 %, ornithorynque 6 %.

b- Un traitement amaigrissant par benfluorex (ex- Mediator°) constituait une contre-indication, le benfluorex, à l'inverse des amphétamines, ayant un effet stabilisant prolongé du circuit hippocampo-hypothalamo-mésolimbique.

c- Un surveillant par table de 8 adolescents s'assurait que tous finissaient leur assiette et qu'il n'y avait pas d'échange de nourriture entre eux.

d- Les enfants nés en été ont, au cours des premiers mois de vie, une hypersécrétion de mélatonine qui perdurera toute la vie. Or, on sait que la mélatonine joue un rôle dans l'activation du circuit hippocampo-hypothalamo-mésolimbique (lire en encadré page 250).

olanzapine* + *topiramate

demi-comprimés

OBÉFIX

- **73,939 mg** d'*olanzapine* + **14,776 mg** de *topiramate* par demi-comprimé (30 demi-comprimés)

Mirabilis

neuroleptique atypique + antiépileptique

Indication : *« Maintien du poids idéal après traitement amaigrissant chez les adultes et les adolescents à partir de 12 ans et demi ».* [AMM par procédure recentralisée]

Posologie : *« (…) un demi-comprimé une fois par jour (…) ».*

Conditions de conservation : *« À conserver à -18°C (au congélateur) ».*

Ville - Hôpital

Liste I

Séc. soc. 100 % et collect.

30 demi-comprimés (non sécables) ..... 999,99 €

COMPARER POUR DÉCIDER

Chez les patients désirant perdre du poids, en plus du régime alimentaire, le recours à des médicaments (anorexigènes, hormones thyroïdiennes) est une option qui pose le problème d'un effet rebond à leur arrêt avec reprise de poids (1).

Pas de médicament de référence. Chez les patients ayant maigri à la suite d'un régime alimentaire, le plus souvent associé à des médicaments, le problème de la stabilisation du poids idéal après arrêt de ce traitement est fondamental. Certains médicaments ont fait l'objet d'une évaluation dans cette situation mais, à l'inverse des médicaments utilisés dans la phase d'amaigrissement, leur balance bénéfices-risques est défavorable et aucun d'eux n'a fait l'objet d'une autorisation de mise sur le marché (1).

En France, pas d'avis de la Haute autorité de santé. Au 1er avril 2012, aucun avis de la commission de la transparence (intégrée au sein de la Haute autorité de santé) concernant Obéfix° n'est disponible.

Dépense médicamenteuse. La dépense médicamenteuse quotidienne d'un traitement par *olanzapine* + *topiramate* (Obéfix°) à raison d'un demi-comprimé est de 33,33 euros. Cette dépense est justifiée eu égard à la balance bénéfices-risques favorable. La prise en charge intégrale par l'assurance maladie est bienvenue en termes d'accès aux soins.

©Prescrire

1- Legros A et coll. "Weight loss – Medicines honeymoon and illusions" *J Lucas Championnière* 1974 ; **136** (2629) : 132-146.

Téléchargé sur prescrire.org le 23/05/2013
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

Un mécanisme d'action original

Chez les enfants, la régulation de la croissance pondérale est sous la dépendance d'un circuit hippocampo-hypothalamo-mésolimbique.

À la puberté ce circuit entre généralement en involution.

Toutefois, certains adolescents présentent une hypersécrétion de cytokines K478 qui, par un effet agoniste sur des récepteurs dits EATS (Eating Ambivalent Transmettor Subunits), activent la prise de poids. D'autres adolescents, au contraire, ont une hypersécrétion de cytokines W7579 qui, par un effet antagoniste sur les récepteurs EATS, entraînent un amaigrissement. Ce mécanisme physiopathologique, mis en évidence par les chercheurs de l'Institut Yoyo à Naïf-en-Yvelines, explique qu'avec un même régime alimentaire certains adultes prennent du poids et d'autres au contraire restent désespérément trop maigres (1).

Pour stabiliser le poids après un régime, le but du traitement est de neutraliser par feed back le circuit hippocampo-hypothalamo-mésolimbique en occupant la moitié des récepteurs EATS par un agoniste (ici l'*olanzapine*) et l'autre moitié par un antagoniste (ici le *topiramate*), de telle manière que les diverses cytokines endogènes ne puissent plus s'y fixer.

L'*olanzapine* et le *topiramate* ayant des affinités différentes pour les récepteurs EATS, leur rapport de doses dans la spécialité à doses fixes Obéfix° (73,939 mg + 14,776 mg) a été déterminé à partir d'études in vitro sur cerveau de gerboise isolé à l'aide de récepteurs marqués par la technique dite Doubtfull Equilibrum Brain Image Lavage Experience (2).

©Prescrire

1- Manipule M et coll. "Weight regulation in children. A new mechanism founded upon brain disturbed experimentations" *Science Elucubr* 2010 ; **118** (6778) : 1-219.
2- Factice A et coll. "Doubtfull Equilibrum Brain Image Lavage Experience, a new technique for studying Eats receptors saturation" *Science Elucubr* 2011 ; **141** (4741) : 879-898.

▶ manière aléatoire, le poids des selles quotidiennes a été mesuré chez tous les patients inclus dans l'essai. Il n'a pas différé entre les groupes. Les auteurs ont cependant noté une tendance, n'atteignant pas le degré de significativité statistique habituel, à une augmentation des diarrhées vertes sous *olanzapine* + *topiramate*. L'incidence des nausées est difficile à mesurer car il s'agit d'un critère subjectif. Au cours de l'essai, les patients nauséeux pouvaient recourir à une préparation méridionale (extrait d'anis et de réglisse alcoolisé). La consommation n'a pas été différente entre les groupes.

Jeu pathologique. Au cours de l'essai comparatif principal, les auteurs ont constaté une augmentation du temps passé à manipuler des jeux vidéos chez certains patients (1,2). Cet effet indésirable de découverte fortuite, n'étant pas prévu au protocole, aucune analyse chiffrée n'est disponible. Une analyse rétrospective, basée sur un interrogatoire en fin d'essai après levée du double aveugle, a conduit à suspecter un effet spécifique de l'association *olanzapine* + *topiramate*. Mais les sources de biais dans une telle analyse sont nombreuses. Par ailleurs, déterminer la part revenant au médicament et celle revenant aux comportements dans cette tranche d'âge est délicat. Cet effet indésirable potentiel mérite un suivi particulier après commercialisation et l'Agence a demandé à la firme d'établir un registre qui sera cofinancé par la firme Mimtendo. Les résultats sont prévus pour 2029.

Praticité : des progrès à nuancer

De nombreux patients ont du mal à avaler des comprimés, ce qui représente une cause majeure d'abandon de traitement.

La mise au point de demi-comprimés d'*olanzapine* + *topiramate* apparaît dans ce sens comme un progrès tangible. Cependant, les deux composants ne pouvant pas être mélangés pour des raisons de stabilité physicochimique, ils ont été simplement juxtaposés, chaque composant occupant un quart de comprimé. Les demi-comprimés ne sont donc pas sécables.

Par ailleurs, il est nécessaire de les conserver à -18°C (au congélateur) pour éviter qu'ils soient friables. Des glacières gracieusement mises à disposition par la firme sont disponibles dans les officines pour éviter une rupture de la chaîne du froid. Il est recommandé de procéder à une décongélation à température ambiante entre 3 heures 15 et 1 heure 15 avant la prise du médicament. La décongélation au four à micro-ondes est déconseillée en raison du risque d'explosion du demi-comprimé, qui contient des traces d'albumine.

En pratique : une prescription large semble justifiée

Chez les patients souhaitant stabiliser leur poids après traitement amaigrissant, une prescription médicamenteuse s'avère indispensable pour éviter les dérives alimentaires inappropriées et coûteuses. L'assocation *olanzapine* + *topiramate* a prouvé son efficacité dans cette situation au cours d'un essai rigoureux. Demander un autre essai ne paraît pas justifié dans la mesure où les patients traités après commercialisation seront intégrés dans un registre pour mieux évaluer le principal risque d'effet défavorable identifié, le jeu pathologique.

C'est avec raison que l'Agence du médicament recentralisée a recommandé par consensus d'autorité l'octroi d'une AMM. En pratique, l'association *olanzapine* + *topiramate* est à envisager systématiquement chez toute personne ayant suivi un régime amaigrissant et désireuse de maintenir son poids d'équilibre.

Synthèse élaborée collectivement par la Rédaction, sans aucun conflit d'intérêts
©Prescrire

Recherche documentaire et méthode d'élaboration

Notre recherche documentaire a reposé : sur l'analyse rétrospective des sommaires des principales revues people, des Current Contents-Clinical Marketing et des bulletins de l'International Society of Game Bulletins (ISGB) mis en œuvre au sein du Centre de récréation Prescrire ; sur la consultation systématique d'un ouvrage de base en cosmétologie clinique ; sur la consultation systématique des sites internet de l'Agence arctique du médicament (AMA), de l'Agence parisienne du médicament (PMA) et de la Food and Drug Administration (FDA) des Galapagos pour la dernière fois le 1er avril 2012.

Nous avons volontairement omis d'interroger les bases de données Embase/Excerpta Medica Drugs and Pharmacology, Medline, Reactions et The Cochrane Library.

La firme Mirabilis, que nous avons interrogée, nous a communiqué des documents administratifs de base, des documents publiés et non publiés notamment le rapport de prévision marketing.

Téléchargé sur prescrire.org le 23/05/2013
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

Les procédures d'élaboration de cette synthèse ont suivi les méthodes habituelles de *Prescrire* : notamment, vérification de la sélection des documents et de leur analyse, relecture en rond, contrôle de qualité multiple unique, en aveugle.

1- Viata E et coll. "Effects on weight and outcome of long-term olanzapine-topiramate combination treatment in bipolar disorder" *J Clin Psychopharmacol* 2004 ; **24** (4) : 374-378.
2- Egger C et coll. "Influence of topiramate on olanzapine-related weight gain in women : an 18-month follow-up observation " *J Clin Psychopharmacol* 2007 ; **27** (5) : 475-478.
3- Parisian Medicines Agency "Universal Private assessment Report for Obefix" 1er avril 2011 : 179 pages.
4- Van en Du JL et coll. "Weight stabilization by Qate-Moss during stay in a single institution. Final results at five years" *Vogue Internat* 2009 ; **125** (278) : 14-56.
5- Prescrire Rédaction "19-1-3. Profil d'effets indésirables des neuroleptiques" *Rev Prescrire* 2011 ; **31** (338 suppl. Interactions médicamenteuses).
6- Prescrire Rédaction "12-1-10. Patients sous topiramate ou zonisamide" *Rev Prescrire* 2011 ; **31** (338 suppl. interactions médicamenteuses).

DCI	France	Belgique	Suisse
olanzapine	ZYPREXA° ou autre	ZYPREXA° ou autre	ZYPREXA°ou autre
olanzapine + topiramate	OBEFIX°	OFEBIX° (autorisé)	OBBEFFIX°
topiramate	EPITOMAX° ou autre	TOPAMAX° ou autre	TOPAMAX° ou autre

vaccin papillomavirus 6, 11, 16, 18 (GARDASIL°) chez les hommes

Évaluation clinique inachevée

● **Dans un essai chez 4 065 hommes âgés de 16 à 26 ans, le *vaccin papillomavirus 6, 11, 16, 18* a réduit la fréquence des condylomes acuminés anogénitaux ; mais, début 2012, une éventuelle efficacité préventive sur les cancers reste une hypothèse à tester.**

Les *vaccins papillomavirus* ont un intérêt pour prévenir les dysplasies de haut grade du col de l'utérus, des lésions qui peuvent évoluer en cancer. Une certaine efficacité, de ce point de vue, est démontrée s'ils sont administrés avant les premiers rapports sexuels (1). Le *vaccin 6, 11, 16, 18* est efficace aussi en prévention de condylomes acuminés anogénitaux, en particulier ceux liés aux papillomavirus humains (HPV) 6 et 11.

En 2010, le libellé des indications du résumé des caractéristiques (RCP) du *vaccin papillomavirus 6, 11, 16, 18* précisait que « *l'efficacité protectrice n'a pas été évaluée chez les sujets de sexe masculin* » (2). En 2011, cette phrase a été supprimée (3). Chez les hommes, quelle est l'efficacité de ce vaccin en prévention des condylomes acuminés anogénitaux ? des cancers ? Expose-t-il toujours à peu de risques ?

HPV chez les hommes. Les affections dues à des HPV sont le plus souvent asymptomatiques, latentes ou transitoires (4). Chez les hommes, les atteintes symptomatiques se manifestent le plus souvent par des condylomes acuminés anogénitaux, qui sont des lésions épithéliales bénignes gênantes sur les plans esthétiques et relationnels. Ils sont surtout associés aux HPV-6 et HPV-11. Aux États-Unis d'Amérique, l'incidence annuelle est estimée à environ 2 cas pour 1 000 hommes (5).

Une transformation maligne des lésions est rare. Le cancer anal représente 4 % des cancers digestifs, touchant un homme dans 40 % des cas (6). Il est surtout associé aux HPV-16 et HPV-18. En Europe, l'incidence annuelle est d'environ 1 cas pour 100 000 hommes (7). Le risque est plus élevé en cas de rapports homosexuels masculins et d'infection par le HIV (4). Le cancer du pénis est plus rare (5).

Moins de condylomes acuminés anogénitaux. Chez 4 065 hommes âgés de 16 ans à 26 ans, un essai randomisé a comparé en double aveugle une vaccination par trois doses du *vaccin 6, 11, 16, 18* versus placebo (5à9). Une minorité, 15 %, avaient des rapports homosexuels masculins. La majorité avait plus de 20 ans. Le nombre de partenaires sexuels avant l'inclusion avait varié entre 1 et 5 ; 36 % ont déclaré utiliser un préservatif lors de chaque rapport sexuel. Ceux infectés par le HIV n'ont pas été inclus dans l'essai. La surveillance des lésions anales a été accrue chez ceux ayant des rapports homosexuels.

Après un suivi médian d'environ 3 ans, chez les hommes ayant reçu au moins une dose vaccinale quel que soit leur statut HPV en début d'essai, le vaccin a réduit de manière statistiquement significative la fréquence des condylomes acuminés anogénitaux : 1,6 % versus 4,3 % environ (5). Comme chez les femmes, le vaccin n'a pas paru efficace vis-à-vis des génotypes vaccinaux en cas d'infection préalable. ▶▶

vaccin papillomavirus 6, 11, 16, 18 suspension injectable IM

GARDASIL°

- **20 µg** de *protéine L1 de papillomavirus humain de type 6*
+ **40 µg** de *protéine L1 de papillomavirus humain de type 11*
+ **40 µg** de *protéine L1 de papillomavirus humain de type 16*
+ **20 µg** de *protéine L1 de papillomavirus humain de type 18*
adsorbées sur sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium
par seringue préremplie de 0,5 ml (boite de 1 seringue + 2 aiguilles)

Sanofi Pasteur MSD

vaccin papillomavirus

Nouvelle indication : « *(…) à partir de 9 ans pour la prévention des (…) verrues génitales (condylomes acuminés) dus à des types HPV spécifiques (…)* ». [AMM européenne par procédure centralisée]

Ville - Hôpital

Liste I

Non remb. Séc. soc. chez les hommes au 1er mars 2012

(remb. à 65 % par ailleurs chez les adolescentes et les jeunes femmes)

Agréé collect. par ailleurs

1 seringue préremplie
+ 2 aiguilles ..... 123,44 €

Téléchargé sur prescrire.org le 23/05/2013
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

PRÉCISIONS ET CORRECTIONS

N° 342 - p. 248-251 - Obéfix°

Cette nouvelle association est un **poisson d'avril**… très proche d'une réalité alarmante : lire dans le numéro 343 pages 327, 344 et 394.

Téléchargé sur prescrire.org le 23/05/2013
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement