

## Contrave<sup>MD</sup> : perdre du poids, mais à quel prix?

Ce médicament combinant un antagoniste des opiacés et un inhibiteur de la recapture de la dopamine et de la noradrénaline a été approuvé en mars 2018 par Santé Canada comme complément à un régime hypocalorique et une activité physique accrue pour la gestion du poids chronique chez les adultes ayant un indice de masse corporelle (IMC) initial  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> ou  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> et au moins une comorbidité liée au poids (ex. HTA, diabète de type 2 ou dyslipidémie).<sup>1</sup> Il n'est actuellement pas couvert par la RAMQ et coûte environ 270 \$ par mois.

La combinaison naltrexone-bupropion a été développée sur la base de l'effet stimulant du bupropion sur les neurones produisant la pro-opiomélanocortine (POMC) ainsi que le blocage de l'auto-inhibition de la POMC par la naltrexone. L'augmentation de l'activité de la POMC aurait comme effet de diminuer l'apport alimentaire et d'augmenter la dépense énergétique.<sup>1,2</sup>

L'efficacité de 32/360mg de naltrexone-bupropion a été comparée à un placebo dans quatre essais randomisés contrôlés d'une durée de 56 semaines incluant un total de 3616 patients (âge moyen 46 ans, IMC moyen 36kg/m<sup>2</sup>). Toutes les études incluaient une intervention diététique et un programme d'activité physique.<sup>2</sup>

- Diminution moyenne du poids
  - Naltrexone-bupropion 4-8% vs placebo 1-5% (différence absolue de 3,5-5kg).<sup>2</sup>
- Diminution  $\geq 5\%$  de poids initial
  - Naltrexone-bupropion 47% vs placebo 21% (RR 2,27; IC95% 2,03-2,54; NNT=4). (Calculs faits par les auteurs).<sup>2</sup>

L'efficacité est similaire à celle d'autres traitements contre l'obésité comme l'orlistat (perte moyenne de 3kg) et le liraglutide (perte moyenne de 5kg).<sup>3</sup>

La combinaison naltrexone-bupropion a mené à davantage d'abandons en raison d'un effet indésirable que le placebo (25% vs 13%; RR 2,60; IC95% 2,15-3,14; NNH=9).<sup>3</sup> (Calculs faits par les auteurs). Les effets indésirables plus fréquents avec la combinaison naltrexone-bupropion que le placebo sont : nausées (33% vs 7%), constipation (19% vs 7%), céphalées (18% vs 10%), vomissements (11% vs 3%), étourdissements (10% vs 3%), insomnie (9% vs 6%), xérostomie (8% vs 2%) et diarrhée (7% vs 5%).<sup>2</sup> Par ailleurs, ce médicament n'est pas recommandé chez les patients dont l'hypertension n'est pas contrôlée, les épileptiques et ceux ayant des antécédents de convulsions.<sup>1</sup>

### Notre avis

Bien que l'effet de la combinaison bupropion-naltrexone sur le poids semble intéressant, son coût élevé, ses effets indésirables ainsi que l'absence de données d'efficacité ou d'innocuité à long terme en font une option thérapeutique au potentiel limité. Les mesures non-pharmacologiques restent le traitement de première intention à favoriser contre l'obésité.

### Références

1. Valeant Canada. Monographie de produit : Contrave. [En ligne]. Laval (QC); 2018.
2. Sherman MM, Ungreanu S, Rey JA. P & T : a peer-reviewed journal for formulary management. 2016; 41(3):164-72.
3. Khera R, Murad MH, Chandar AK, et coll. JAMA. 2016; 315(22): 2424-2434.

Auteur(s) : Roxane Plourde, Pharm. D., M. Sc.