

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 18 juin 2025
Par Mme MAES Chiara**

Bon usage et mésusage du sémaglutide

Membres du jury :

Président : Pr. GRESSIER Bernard, Professeur de pharmacologie, pharmacocinétique et pharmacie clinique, Université de Lille – Praticien hospitalier au Centre Hospitalier d'Armentières

Directeur, conseiller de thèse : Pr. DINE Thierry, Professeur de pharmacologie, pharmacocinétique et pharmacie clinique, Université de Lille – Praticien hospitalier au Groupe hospitalier Loos Haubourdin

Membre extérieur : Dr. COQUEREL Valentin, Pharmacien adjoint à la Pharmacie Levecq-Villette de Maubeuge

Faculté de Pharmacie de Lille
3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille
03 20 96 40 40
<https://pharmacie.univ-lille.fr>

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-président Ressources Humaine
Directrice Générale des Services

Régis BORDET
Bertrand DÉCAUDIN
Corinne ROBACZEWSKI
Olivier COLOT
Jean-Philippe TRICOIT
Anne-Valérie CHIRIS-FABRE

UFR3S

Doyen
Premier Vice-Doyen, Vice-Doyen RH, SI et Qualité
Vice-Doyenne Recherche
Vice-Doyen Finances et Patrimoine
Vice-Doyen International
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
Vice-Doyen Territoire-Partenariats
Vice-Doyen Santé numérique et Communication
Vice-Doyenne Vie de Campus
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
Hervé HUBERT
Karine FAURE
Emmanuelle LIPKA
Vincent DERAMECOURT
Sébastien D'HARANCY
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Vincent SOBANSKI
Anne-Laure BARBOTIN
Victor HELENA

Faculté de Pharmacie

Vice - Doyen
Premier Assesseur et
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté et
Assesseur aux Ressources et Personnels
Responsable de l'Administration et du Pilotage
Représentant étudiant
Chargé de mission 1er cycle
Chargée de mission 2eme cycle
Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche
Chargé de mission Relations Internationales
Chargée de Mission Qualité
Chargé de mission dossier HCERES

Pascal ODOU

Anne GARAT

Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE
Philippe GERVOIS
Héloïse HENRY
Nicolas WILLAND
Christophe FURMAN
Marie-Françoise ODOU
Réjane LESTRELIN

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BERLARBI	Karim	Physiologie	86
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87

Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bio inorganique	85
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	GILLIOT	Sixtine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M	BEDART	Corentin	ICPAL	86
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
Mme	BOU KARROUM	Nour	Chimie bioinorganique	

M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FRULEUX	Alexandre	Sciences végétales et fongiques	
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85

Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	LIBERELLE	Maxime	Biophysique - RMN	
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
M.	MENETREY	Quentin	Bactériologie - Virologie	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	ROGEL	Anne	Immunologie	
M.	ROSA	Mickaël	Hématologie	87
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mme	KUBIK	Laurence	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BAILLY	Christian	ICPAL	86
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	AYED	Elya	Pharmacie officinale	
M.	COUSEIN	Etienne	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
Mme	DANICOURT	Frédérique	Pharmacie officinale	
Mme	DUPIRE	Fanny	Pharmacie officinale	
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85

M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
Mme	GEILER	Isabelle	Pharmacie officinale	
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M	POTHIER	Jean-Claude	Pharmacie officinale	
Mme	ROGNON	Carole	Pharmacie officinale	

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BOUDRY	Augustin	Biomathématiques	
Mme	DERAMOUDT	Laure	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	GISH	Alexandre	Toxicologie et Santé publique	
Mme	NEGRIER	Laura	Chimie analytique	

Hospitalo-Universitaire (PHU)

	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DESVAGES	Maximilien	Hématologie	
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	BERNARD	Lucie	Physiologie	

Mme	BARBIER	Emeline	Toxicologie	
Mme	COMPAGNE	Nina	Chimie Organique	
Mme	COULON	Audrey	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	DUFOSSEZ	Robin	Chimie physique	
Mme	FERRY	Lise	Biochimie	
M	HASYEOUI	Mohamed	Chimie Organique	
Mme	HENRY	Doriane	Biochimie	
Mme	KOUAGOU	Yolène	Sciences végétales et fongiques	
M	LAURENT	Arthur	Chimie-Physique	
M.	MACKIN MOHAMOUR	Synthia	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	RAAB	Sadia	Physiologie	

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	DELOBEAU	Iris	Pharmacie officinale
M	RIVART	Simon	Pharmacie officinale
Mme	SERGEANT	Sophie	Pharmacie officinale
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

LRU / MAST

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FRAPPE	Jade	Pharmacie officinale
M	LATRON-FREMEAU	Pierre-Manuel	Pharmacie officinale
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique

**Faculté de Pharmacie de Lille
3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille
03 20 96 40 40
<https://pharmacie.univ-lille.fr>**

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions
émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

Remerciements

A Monsieur Dine, je tenais à vous remercier de m'avoir fait l'honneur d'accepter de m'aider à la réalisation de cette thèse. Merci pour tous vos conseils, votre pédagogie, votre disponibilité et merci de m'avoir encadrée et orientée comme vous l'avez fait. Merci également pour la qualité de vos enseignements tout au long de mes années d'études, vous contribuez grandement à la formation des pharmaciens d'aujourd'hui.

A Monsieur Gressier, merci de m'avoir fait l'honneur d'être mon président de jury. Vos cours de pharmacologie ont été très importants pour tous les pharmaciens qui vous ont eu en cours. Merci pour votre pédagogie et votre contribution à mes connaissances pharmacologiques. Je vous souhaite une excellente retraite.

A Valentin Coquerel, merci pour tous tes conseils, ta patience et ta pédagogie, merci de m'avoir transmis ton savoir tout au long de mes années de travail à tes côtés. Je suis ravie que tu fasses partie de mon jury de thèse.

A Mme Alexandre ma maîtresse de stage de 6^{ème} année, merci pour tout ce que vous m'avez apporté. Vous représentez le profil de professionnel de santé que de nombreux étudiants souhaiteraient devenir, moi y comprise. Vous êtes grandement investie dans votre métier, passionnée, consciencieuse, soucieuse de toujours bien faire et avant tout humaine. Merci pour la grande pédagogie et la patience dont vous avez fait preuve à mon égard lors de mon stage, toujours avec le sourire. Merci de tout le savoir que vous m'avez transmis. Merci de votre soutien durant mes six derniers mois d'études. Je vous suis très reconnaissante.

A toute l'équipe de la pharmacie de la Mairie, Germain, Cécile, Elodie, Mathilde, Stéphanie et Laura. Grâce à vous, j'ai passé un excellent stage de 6^{ème} année, j'ai appris énormément de choses grâce à vous. J'ai beaucoup progressé et évolué, tout en passant de très bons moments à vos côtés.

A toute l'équipe de la pharmacie Levecq-Villette, et plus spécialement à toutes les personnes qui travaillaient le même samedi que moi : Catherine, Sophie, Charline, Matteo, Pauline, Katy et Ludivine. Merci pour votre bienveillance, pour votre pédagogie, vos encouragements et merci pour tous les bons moments passés avec vous pendant ces 3 années à vos côtés.

A toute l'équipe de la pharmacie de la Thure, et en particulier à M. Cavoret et Louise, merci de m'avoir reçue pour mes stages de troisième et de quatrième année, merci de m'avoir donné envie d'exercer notre métier avec passion et implication.

A Marie-Claude Vietti, merci d'avoir accepté de me faire découvrir ce magnifique métier lors de mon stage de 3^{ème} au collège, c'est en grande partie grâce à toi que j'ai toujours voulu l'exercer, et que je l'exerce aujourd'hui.

A ma famille, et plus particulièrement à mes parents et mes frères, merci d'avoir toujours cru en moi et de m'avoir soutenue et encouragée durant mes études. Merci pour tout l'amour que vous me portez, c'est grâce à vous que j'ai accompli tout cela. Merci à mon père de m'avoir donné le goût pour la science et à ma mère pour la relecture méticuleuse de ce travail.

A Lucas, merci d'être là pour moi et de tout l'amour que tu me portes. Merci pour ton soutien et ton encouragement dans la rédaction de cette thèse. Tu m'as beaucoup aidée à rester motivée durant ces derniers mois. Merci d'être toi.

A tous mes amis de la fac, et plus particulièrement à Clémence, Marie et mon binôme de choc, Emilie, merci pour tous les bons moments passés ensemble. Ces années ont été si belles grâce à vous. Je vous souhaite une belle réussite et d'être épanouies dans votre vie personnelle et professionnelle.

A mes fidèles amis de toujours, Enora, Marie, Clara et Lucas, merci d'être à mes côtés depuis aussi longtemps. Vous comptez énormément pour moi, et je suis tellement heureuse et fière de vous avoir à mes côtés depuis aussi longtemps. Surtout toi, Enora.

Table des matières

Remerciements	12
Table des matières.....	14
Liste des figures	18
Introduction.....	20
Partie 1 : Le bon usage du sémaglutide	22
I. Les analogues du GLP-1	23
A. Définition	23
B. La découverte des incrétines et des incrétinomimétiques.....	23
1. La découverte des incrétines.....	23
2. Le défi thérapeutique des incrétines	24
3. La découverte inopinée des analogues du GLP-1	25
C. Les différents analogues du GLP-1	26
1. L'exénatide (Bydureon / Byetta)	26
2. Le liraglutide (Victoza).....	27
3. Le dulaglutide (Trulicity)	28
4. Le sémaglutide (Ozempic).....	29
D. Leur mécanisme d'action.....	30
II. La place des analogues du GLP-1 dans le traitement du diabète de type 2	32
A. Le diabète de type 2.....	32
1. Définition et épidémiologie.....	32
2. Physiopathologie	34
a) Les deux composantes.....	34
b) Rôle des hormones pancréatiques : l'insuline et le glucagon	35
c) L'insulinorésistance	36
d) Les complications du diabète de type 2	38
3. Le diagnostic	39
B. Prise en charge du diabète de type 2.....	41

1.	Prise en charge globale du patient	41
2.	La place des analogues du GLP-1 dans la prise en charge du patient diabétique de type 2	44
a)	Traitement de deuxième intention.....	44
b)	Place de l'Ozempic.....	45
3.	Mise en place du traitement par Ozempic.....	46
a)	Mise en place progressive	46
b)	Injection de l'Ozempic.....	46
c)	Effets indésirables de l'Ozempic.....	47
III.	La place des analogues du GLP-1 dans la prise en charge de l'obésité.....	47
<i>A.</i>	<i>Définition de l'obésité</i>	<i>47</i>
1.	Obésité chez l'adulte	47
2.	Obésité chez l'enfant.....	49
<i>B.</i>	<i>Epidémiologie de l'obésité.....</i>	<i>50</i>
<i>C.</i>	<i>Causes et conséquences de l'obésité</i>	<i>50</i>
<i>D.</i>	<i>Une maladie chronique évolutive à différents stades.....</i>	<i>52</i>
<i>E.</i>	<i>Physiopathologie.....</i>	<i>53</i>
<i>F.</i>	<i>Recommandations de prise en charge de l'obésité</i>	<i>55</i>
1.	Evaluation initiale et estimation du stade de l'obésité	56
2.	Prise en charge non médicamenteuse	58
3.	Prise en charge médicamenteuse	59
<i>G.</i>	<i>Apparition d'une nouvelle spécialité : le Wegovy.....</i>	<i>60</i>
1.	Une nouvelle AMM pour le sémaglutide	60
2.	Mise en place progressive du traitement	61
3.	Injection du Wegovy	62
4.	Effets indésirables du Wegovy	63
	Partie 2 : Le mésusage du Sémaglutide	64
I.	Développement mondial du mésusage de l'Ozempic.....	65
<i>A.</i>	<i>Un mouvement venu des Etats Unis</i>	<i>65</i>
<i>B.</i>	<i>Mésusage : définition, risques et mesures entreprises</i>	<i>65</i>
a)	Définition	65

b)	Alertes de l'ANSM et de l'Assurance Maladie	66
c)	Rôle et importance des professionnels de santé prescripteurs dans le mésusage.....	70
d)	Rôle du pharmacien d'officine dans la prévention du mésusage.....	71
e)	Conséquences du mésusage	72
f)	Conduite à tenir quant aux tensions d'approvisionnement	75
	(1) Lettre aux professionnels de santé	75
	(2) Conditions de prescription de l'Ozempic et des autres analogues du GLP-1...76	
g)	Marché noir de l'Ozempic en France	80
h)	Circulation de stylos préremplis falsifiés	81
i)	Le décompte des clics	82
II.	Explication de l'effet perte de poids du Sémaglutide	84
<i>A.</i>	<i>Régulation du métabolisme lipidique par le GLP-1 et ses analogues</i>	<i>84</i>
1.	Métabolisme des lipides hépatiques	84
2.	Métabolisme des lipides adipocytaires	86
<i>B.</i>	<i>Effet sur l'apport alimentaire et le système hédonique : effet satiétogène augmenté.....</i>	<i>89</i>
<i>C.</i>	<i>Un effet plus important chez les sujets non diabétiques</i>	<i>89</i>
	Conclusion	91
	Annexe 1 : Exemple de justificatif de prise en charge de l'Ozempic informatisé	92
	Annexe 2 : Exemple de justificatif de prise en charge de l'Ozempic manuscrit.....	93
	Annexe 3 : Flyer de prise en charge des analogues du GLP-1 par l'Assurance Maladie.....	94
	Bibliographie	95

Liste des abréviations

ANSM : Agence Nationale de la Sécurité du Médicament et autres produits de santé

GLP-1 : Glucagon-like peptide-1

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

DPP-4 : Dipeptidylpeptidase IV

EPN : Endopeptidase neutre

TNF-alpha : Tumor Necrosis Factor alpha = Facteur de nécrose tumorale alpha

IL-6 : Interleukine 6

HAS : Haute Autorité de Santé

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

SGLT2 : Sodium/glucose cotransporteur 2

LDL-c : Low Density Lipoproteins-Cholesterol

HDL-c : Hight Density Lipoproteins-Cholesterol

HbA1c : Hémoglobine glyquée

CIM : Classification Internationale des Maladies

IMC : Indice de Masse Corporelle

RFCRPV : Réseau Français Des Centres Régionaux de Pharmacovigilance

CRPV : Centres Régionaux de Pharmacovigilance

SNDS : Système National des Données de Santé

Cnam : Caisse Nationale de l'Assurance Maladie

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ARS : Agence Régionale de Santé

FAD : Food and Drug Administration

PRAC : Comité d'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance

EMA : Agence Européenne des Médicaments

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

SMR : Soins médicaux et de réadaptation

CSO : Centre Spécialisé de l'Obésité

PNNS : Programme National Nutrition Santé

GIP : Polypeptide Insulinotrope dépendant du Glucose

Liste des figures

Figure 1 : Mode d'action de la DPP4 sur le GLP-1	25
Figure 2 : Comparaison structure moléculaire GLP-1 et exénatide	27
Figure 3 : Comparaison structure moléculaire GLP-1 et liraglutide	27
Figure 4 : Comparaison structure moléculaire GLP-1 et dulaglutide	28
Figure 5 : Comparaison structure moléculaire GLP-1 et sémaglutide	29
Figure 6 : Action pharmacologique du GLP-1 et de ses analogues	32
Figure 7 : Régulation hormonale de la glycémie	36
Figure 8 : Phosphorylation inactivatrice du récepteur à l'insuline	37
Figure 9 : Prise en charge du diabète de type 2	43
Figure 10 : Détails du stylo pré-rempli d'Ozempic et son aiguille	47
Figure 11 : Classification du surpoids et de l'obésité en fonction de l'IMC	48
Figure 12 : Les différents stades de l'obésité	53
Figure 13 : Recommandations de prise en charge du surpoids et de l'obésité	56
Figure 14 : Schéma d'augmentation de la dose du Wegovy	62
Figure 15 : Détails du stylo pré-rempli du Wegovy	63
Figure 16 : Evolution du pourcentage de mésusage présumé de l'Ozempic en France entre mai 2022 et août 2023	68
Figure 17 : Spécialités des prescripteurs des patients en situation de mésusage entre mai 2022 et août 2023	71
Figure 18 : Exemple de stylo falsifié publié par l'agence allemande des médicaments	81

Figure 19 : Tableau d'équivalence théorique entre les clics et les doses d'Ozempic administrées pour les stylos européens et britanniques 83

Figure 20 : Mécanismes d'action possibles du GLP-1 dans le brunissement des graisses 88

Introduction

Fin 2022, une nouvelle tendance mondiale issue des Etats Unis impliquant l'Ozempic (sémaglutide), traitement sur prescription utilisé dans le diabète de type 2, est apparue sur le réseau social Tik Tok. De par son effet coupe-faim, il est détourné par les personnes non diabétiques à des fins amaigrissantes en un temps record, sans changer leur activité physique ou leurs habitudes alimentaires. Les utilisateurs du réseau social s'empressent alors d'y montrer leur avant-après Ozempic et ventent les mérites de ce médicament qu'ils qualifient de miracle pour une perte de poids rapide et sans trop de contrainte. Cela sans prendre de recul face aux conséquences de l'utilisation détournée de ce médicament sur leur santé. De nombreuses personnes connues s'y mettent, incitant ainsi leur communauté à faire de même. L'hashtag Ozempic culmine à plus de 500 000 vues sur Tik Tok et le mésusage de ce médicament est estimé à 1% en septembre 2022 en France¹. Créant ainsi des difficultés d'approvisionnement pour les personnes diabétiques sous Ozempic, qui se voient privées de leur traitement, sans autre alternative thérapeutique.

L'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) et l'Assurance Maladie, alarmées par ce phénomène, renforcent alors la surveillance quant à l'utilisation de l'Ozempic afin de contenir son usage détourné. Ils mettent en garde les populations quant à l'utilisation de ce médicament hors AMM et les effets secondaires néfastes qu'il pourrait provoquer dans le cadre de cet usage².

Ce mésusage a permis de mettre en avant un autre médicament, le Wegovy, autre spécialité à base de sémaglutide utilisée uniquement dans la perte de poids, chez les personnes en situation d'obésité. Tandis que l'Ozempic faisait parler de lui, le Wegovy était alors en voie d'obtention de son AMM dans la perte de poids.

Ce travail a pour objectif de faire le point sur le scandale de l'Ozempic et ses conséquences ainsi que sur les nouvelles connaissances acquises sur ce médicament. Un rappel sur la classe médicamenteuse du sémaglutide sera fait, de même que sur le diabète et l'obésité. L'utilisation du sémaglutide dans le cadre de ces

maladies sera abordée de manière plus précise. Enfin, un bilan sur le mésusage de l'Ozempic, son étendu et ses conséquences sera réalisé.

Partie 1 : Le bon usage du sémaglutide

I. Les analogues du GLP-1

A. Définition

Le sémaglutide appartient à la classe pharmacologique des analogues du GLP-1. Ce sont des peptides synthétiques qui reproduisent l'effet du glucagon peptide like (GLP-1), une hormone intestinale dite incrétine, impliquée dans la digestion des aliments ainsi que dans la régulation de la glycémie. Cette hormone est principalement sécrétée au niveau intestinal par les cellules L du jéjunum et de l'iléon après ingestion d'aliments, c'est-à-dire en présence de glucose et d'acides gras dans le tube digestif. Elle est également produite de façon moins importante au niveau du système nerveux central, et plus précisément dans le noyau du tractus solitaire (NTS) et le bulbe olfactif. Ces analogues sont appelés incrétinomimétiques de par leur similitude de séquence polypeptidique avec le GLP-1 qui leur confère une action agoniste sur le récepteur du GLP-1³. Le sémaglutide est le dernier analogue du GLP-1 à avoir été découvert et commercialisé.

B. La découverte des incrétines et des incrétinomimétiques

1. La découverte des incrétines

La découverte des incrétines débute en 1902 lorsque William Maddock Bayliss et Ernest Henry Starling ont découvert la sécrétine (hormone produite par la muqueuse duodénale, entraînant la production par le pancréas d'hormones digestives) et le rôle endocrine de l'intestin. Peu de temps après, en 1906, Moore, travaillant sur le lien entre l'intestin et le pancréas chez les diabétiques, postula sans support expérimental digne de ce nom que la muqueuse duodénale libérait des facteurs hormonaux susceptibles de contribuer au traitement du diabète en améliorant la glycémie des diabétiques avec un pancréas intact. C'est en 1932 que Jean La Barre désigna pour la première fois ces facteurs hormonaux comme étant des « incrétines », dérivé d'incrétion, terme désuet désignant une sécrétion glandulaire qui reste à l'intérieur de l'organisme (terme endocrine de nos jours). A la même époque, Hans Heller apporta les supports expérimentaux manquant à Moore pour confirmer ses dires. Il observa une diminution de la glycémie chez le lapin après l'administration parentérale d'un

extrait de muqueuse de l'intestin grêle à l'animal. Il en conclue alors que l'intestin contient une substance capable de stimuler la sécrétion d'insuline, ce qui fit qu'il fut le premier à avoir clairement identifier l'effet hypoglycémiant des incrétines⁴.

Il faudra attendre les années soixante et la mise au point des dosages radio-immunologiques pour confirmer cliniquement les dires de Moore et Heller. Ainsi que de caractériser les incrétines par le fait que la réponse insulinique est plus ample après l'ingestion de glucose par voie orale que par voie intraveineuse. L'avènement de la biologie moléculaire dans les années quatre-vingt permis ensuite l'identification de la nature peptidique des incrétines.

La première gluco-incrétine, le GIP (*gastric inhibitory polypeptide*), renommée *glucose-dependent insulinitropic polypeptide*, a été isolée en 1970 à partir de la muqueuse d'intestin grêle de porc. Quelques années plus tard, en 1983, la deuxième incrétine, le GLP-1 a été découvert à la suite du clonage et du séquençage du gène du pro-glucagon. En effet, en plus du glucagon, le gène du pro-glucagon code également pour deux peptides additionnels, le GLP-1 et le GLP-2, présentant une forte homologie avec le glucagon. À la suite de plusieurs expérimentations, la séquence 7-37 du GLP-1 produit par les cellules L de l'intestin en réponse à l'ingestion de nutriments, s'est avérée être la substance insulinothrique la plus puissante connue à ce jour, n'agissant toutefois que sur la sécrétion d'insuline induite par le glucose⁴. Le GLP-2, quant à lui, est un important facteur de croissance gastro-intestinal. Actuellement, le GIP et le GLP-1 sont les seules incrétines connues. Ils agissent de façon complémentaire, et expliquent la totalité de l'effet incrétine chez l'homme.

2. Le défi thérapeutique des incrétines

L'isolement des incrétines, plusieurs décennies après leur découverte, a permis d'envisager la concrétisation de leur utilisation thérapeutique dans le diabète du type 2. Seulement, lors des essais cliniques, les scientifiques se sont rendus compte que le GLP-1 natif avait une demi-vie très courte, de l'ordre de 1 à 2 minutes, nécessitant des perfusions multiples pour les patients. L'efficacité de l'incrétine dans le traitement du diabète de type 2 était confirmé, mais pour envisager un traitement acceptable en regard des contraintes cliniques, il restait à développer des analogues du GLP-1 plus stables dans le temps. La demi-vie brève du GLP-1 s'explique par son inactivation rapide par une enzyme, la dipeptidylpeptidase IV (DPP-4) qui dégrade les incrétines

en métabolites inactifs au niveau N-terminal⁵. Cette enzyme est beaucoup retrouvée dans l'endothélium des capillaires proches des cellules L intestinales. La substitution de certaines séquences d'acides aminés a été tentée pour empêcher l'inactivation enzymatique, mais s'est avérée être une fausse piste, car la durée d'action de la plupart des analogues du GLP-1 natif restait trop brève, du fait d'une élimination active trop rapide par le rein.

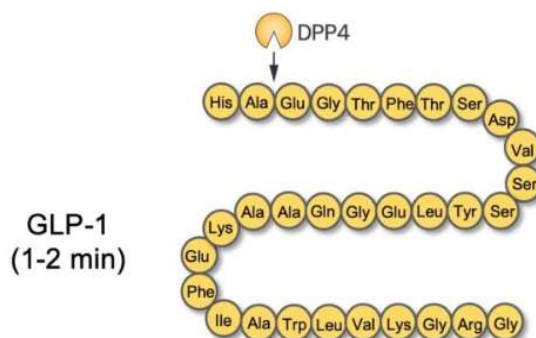


Figure 1 : Mode d'action de la DPP4 sur le GLP-1⁶

3. La découverte inopinée des analogues du GLP-1

En Amérique du Nord, des médecins se sont rendus compte que les personnes qui se faisaient mordre par le Monstre de Gila, *Heloderma suspectum*, amphibien venimeux, faisaient des hypoglycémies⁴. Sa salive a alors été analysée et on y a découvert un peptide spécifique dont la séquence d'acides aminés correspond partiellement à celle du GLP-1 natif humain, l'exendine-4. Ils ont en effet une homologie d'environ 50-53%. Ce peptide possède tout comme le GLP-1 une action hypoglycémiant ainsi qu'une haute affinité pour son récepteur, ce qui explique l'hypoglycémie provoquée par la morsure de l'animal. Il agit comme un agoniste du récepteur du GLP-1 et amplifie de façon gluco-dépendante la sécrétion d'insuline par le pancréas. Il y a une différence importante entre les deux : l'exendine-4 résiste à l'action de la DPP-4 et n'est pas excrété de façon active par le rein, contrairement au GLP-1, ce qui lui confère une demi-vie de 30 minutes.

A partir de l'exendine-4 fut alors créé le premier analogue synthétique du GLP-1 : l'exénatide (Bydureon / Byetta). Par la suite, les chercheurs ont voulu améliorer la pharmacocinétique du médicament et notamment sa demi-vie afin de diminuer la

fréquence de prise du médicament, en modifiant la structure du GLP-1 ainsi que celle de l'exendine-4. C'est ainsi que les autres analogues du GLP-1 ont été créés.

C. Les différents analogues du GLP-1

Les analogues du GLP-1 sont une famille moléculaire qui n'a cessé de s'agrandir avec les années, de par les nombreuses recherches qui sont faites sur ceux-ci. Il existe actuellement 3 analogues du GLP-1 disponibles : le liraglutide, le dulaglutide et le sémaglutide.

Il existe également le lixisénatide retrouvé seul dans le Lyxumia ou associé à l'insuline glargine dans le Suliqua, mais qui n'est pas commercialisé en France. Il ne sera donc pas détaillé.

1. L'exénatide (Bydureon / Byetta)

L'exénatide est le premier analogue du GLP-1 à avoir été créé à partir de l'exendine-4. Il correspond à la forme synthétique de celui-ci, ce qui fait qu'ils ont la même structure. Il a 53% d'homologie avec le GLP-1 natif. Moléculairement, son acide aminé en position deux est une glycine contrairement au GLP-1 natif pour lequel c'est une alanine. Cette différence confère à l'exénatide sa résistance à la DPP-IV et par conséquent une durée de vie beaucoup plus longue que celle du GLP-1, c'est-à-dire 2-4 heures⁵. Il n'existe plus de spécialité disponible sur le marché, le Byetta ayant été décommercialisé fin novembre 2024⁷. La deuxième spécialité, le Bydureon, n'est plus commercialisée depuis septembre 2022 car l'HAS a jugé qu'elle n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge du diabète de type 2⁸.

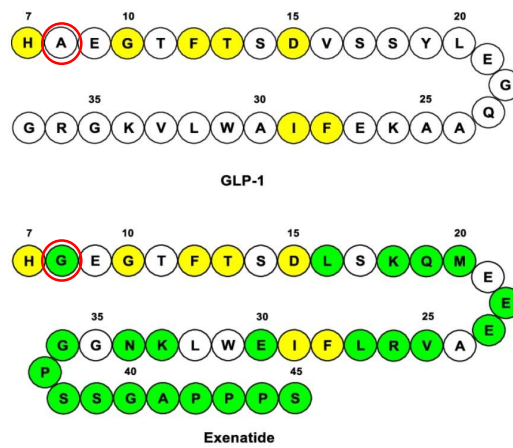


Figure 2 : Comparaison structure moléculaire GLP-1 et exénatide⁹

2. Le liraglutide (Victoza)

Le liraglutide est le deuxième analogue du GLP-1 qui a été mis sur le marché. Il correspond au GLP-1 natif auquel on a modifié deux acides aminés (voir figure 3) avec acylation de l'un d'entre eux par un acide gras, l'acide palmitique. Cet ajout lui permet d'avoir une action prolongée via trois mécanismes : une auto-agrégation qui permet une absorption lente, une forte liaison covalente à l'albumine et une stabilité accrue vis-à-vis de la DPP-IV et de l'endopeptidase neutre (EPN, enzyme qui inactive les peptides)¹⁰. Sa demi-vie est d'environ 13 heures, ce qui, combiné à sa résistance à la DPP-IV, lui confère une durée d'action de 24h, permettant son administration sous-cutanée une fois par jour à heure fixe, peu importe la prise ou non de repas.

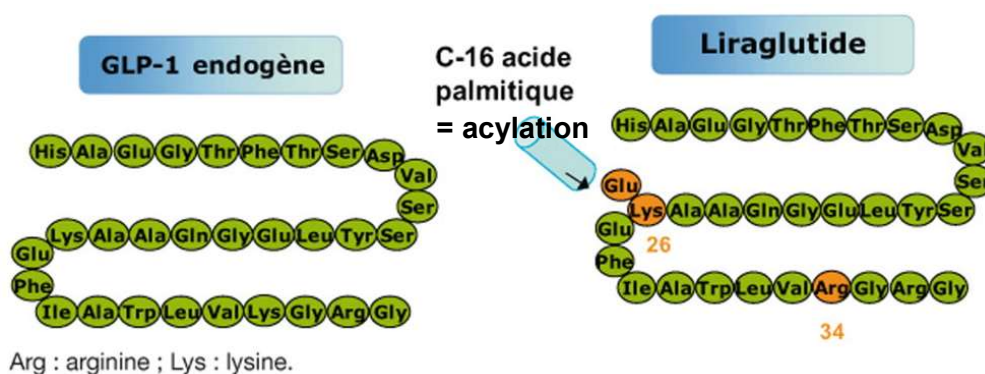


Figure 3 : Comparaison structure moléculaire GLP-1 et liraglutide¹¹

On le retrouve également dans la spécialité Xultophy, où il est associé à l'insuline dégludec dans la prise en charge du diabète de type 2. Ainsi que dans le Saxenda, indiqué dans le contrôle du poids chez l'adulte en situation d'obésité, ou en surpoids avec au moins un facteur de comorbidité lié au poids.

3. Le dulaglutide (Trulicity)

En 2016 a fait son apparition sur le marché le dulaglutide, nouvel analogue du GLP-1 encore plus optimisé que les précédents. Il est constitué de deux chaînes de GLP-1 modifiées (résistant à la dégradation par la DPP-4), liées de manière covalente par un pont peptidique à la chaîne lourde (fragment Fc) d'une immunoglobuline humaine (Ig G4)¹². Cette liaison protège le fragment GLP-1 de l'inactivation par la dipeptidyl-peptidase-4 en plus de sa modification moléculaire. Les séquences de GLP-1 modifiées ont une homologie d'environ 90 % avec le GLP-1 natif (3 acides aminés de différence), ce qui les rend très peu immunogènes. De par sa grande taille, son absorption à partir du tissu sous-cutané est ralentie, de même que son élimination rénale. Il possède ainsi une demi-vie de 4,7 jours ce qui permet de l'administrer une fois par semaine et non plus une ou plusieurs fois par jour comme les précédents, ce qui le rend encore moins contraignant pour les patients.

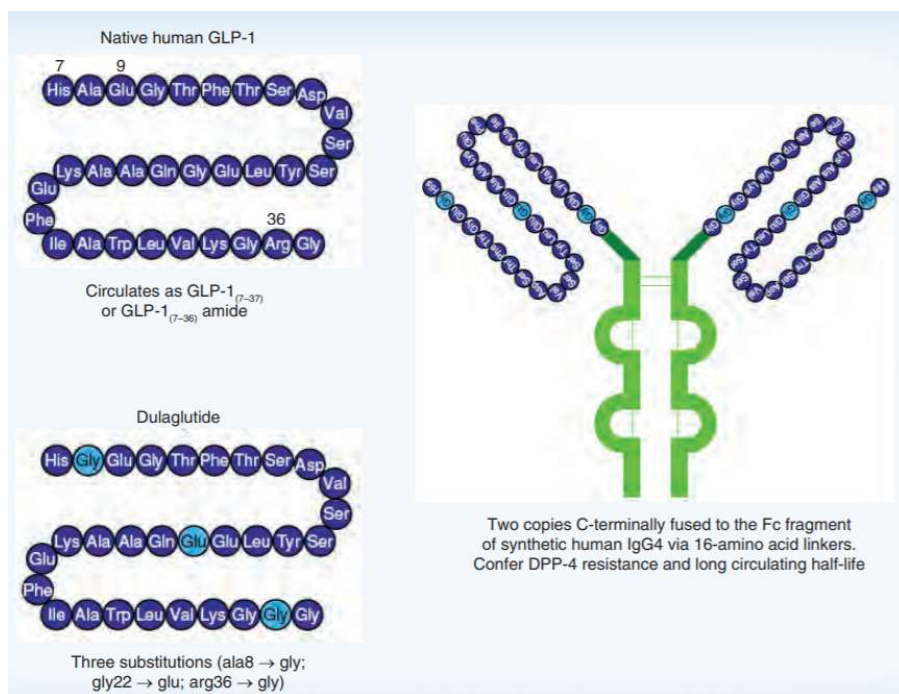


Figure 4 : Comparaison structure moléculaire GLP-1 et dulaglutide¹³

4. Le sémaglutide (Ozempic)

Le dernier analogue du GLP-1 arrivé sur le marché en 2019 et reconnu dans le traitement du diabète de type 2 est le sémaglutide. La structure de cet analogue est très similaire à celle du GLP-1 (94% de similitude) et s'inspire de celle du liraglutide. Le site de clivage de la DPP-IV a été modifié : l'alanine du GLP-1 a été remplacée par une molécule analogue, l'acide α -aminoisobutyrique (Aib), qui correspond à l'alanine substituée en 2 par un groupement méthyl. Cela lui confère une stabilité et une résistance à la DPP-IV car celle-ci ne reconnaît pas ce groupement. Une des lysines a été remplacée par une arginine et une autre a été attachée à un acide gras (l'acide gras dicarboxylique (C18)) via un coupleur pour favoriser la liaison de la molécule à l'albumine sérique et ainsi réduire son élimination rénale. Ces modifications moléculaires confèrent au sémaglutide une demi-vie d'une semaine (165h), comme le dulaglutide, ce qui permet de l'administrer en sous-cutané une fois par semaine¹⁴. Il existe également une forme orale de sémaglutide, le Rybelsus, mais qui n'a pas sa place dans la prise en charge du diabète de type 2, et qui est par conséquent, pas disponible en France.

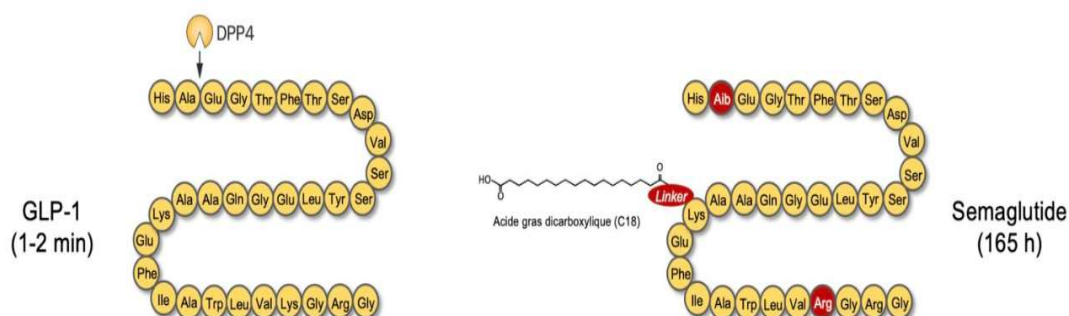


Figure 5 : Comparaison structure moléculaire GLP-1 et sémaglutide⁶

En octobre 2024, une nouvelle spécialité contenant du sémaglutide a fait son apparition sur le marché français, le Wegovy. Tout comme le Saxenda, il est indiqué dans le contrôle du poids chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans, en situation d'obésité ou en présence d'un ou plusieurs facteurs de comorbidité lié à un surpoids.

D. Leur mécanisme d'action

Les incrétinomimétiques agissent en se fixant sur le récepteur du glucagon-like peptide-1 ou GLP-1r (en anglais *glucagon-like peptide 1 receptor*), qui est un récepteur membranaire couplé à une protéine G, retrouvé sur de nombreux organes dont le pancréas, le cerveau, l'intestin, le rein et le foie¹⁵. Ainsi, l'activation de ce récepteur permet une action sur de nombreux métabolismes dont le glucidique et le lipidique :

- Au niveau des cellules bêta des îlots de Langerhans du pancréas, le GLP-1r activé stimule la voie de l'adénylate cyclase qui va stimuler la synthèse d'insuline dépendante du glucose et permettre une augmentation de la sécrétion de celle-ci. En effet, l'activation de ce récepteur va activer la transcription du gène de l'insuline et donc augmenter la biosynthèse de celle-ci. L'insuline va réguler la glycémie en ayant une action hypoglycémiante. En effet, à la suite de la prise alimentaire, une hyperglycémie apparaît et l'insuline va permettre au glucose sanguin d'être utilisé par les cellules de l'organisme, notamment les cellules musculaires et les cellules cérébrales afin d'y être converti en énergie utile au fonctionnement cellulaire. Elle va également activer le stockage du glucose sous forme de glycogène par les hépatocytes et les cellules musculaires. De plus, en se fixant sur ses récepteurs hépatiques, elle va inhiber la néoglucogenèse et la glycogénolyse ce qui va empêcher une hyperglycémie¹⁶. L'activation du GLP-1r stimule également la prolifération de ces cellules bêta et inhibe leur apoptose. Chez le sujet diabétique, la sécrétion de GLP-1 est relativement normale au début de la maladie, mais sa capacité à stimuler la sécrétion d'insuline est diminuée d'environ 30% par rapport à des sujets non diabétiques. Puis, avec l'évolution de la maladie, la production de GLP-1 diminue.
- Au niveau des cellules alpha des îlots de Langerhans du pancréas, l'activation du récepteur du GLP-1 va permettre une inhibition de la sécrétion post-prandiale du glucagon et empêcher son action hyperglycémiante. En effet, l'inhibition de la libération de glucagon pancréatique empêche celui-ci de

stimuler la néoglucogenèse hépatique, ce qui induit indirectement une réduction de la production hépatique de glucose et évite les hyperglycémies.

- Au niveau hépatique, la présence de GLP-1r est controversée, mais le GLP-1 permettrait de par ses autres lieux d'action de réduire la production de lipides hépatiques¹⁷. Il favorise également le catabolisme des lipoprotéines riches en triglycérides (VLDL et chylomicrons).
- Au niveau digestif, l'activation du récepteur permet un ralentissement de la vidange gastrique et de la sécrétion d'acide gastrique. Pour se faire, il agit directement sur les cellules pariétales de l'estomac en inhibant leur sécrétion d'acide gastrique et il augmente la sécrétion de somatostatine par les cellules D gastriques, qui a une action inhibitrice sur la production d'acide gastrique. Cela a pour conséquence de diminuer le pic glycémique post-prandial en ralentissant l'absorption intestinale des nutriments.
- Au niveau du système nerveux central, le récepteur stimulé provoque une diminution de l'appétit et une augmentation de la satiété, ce qui entraîne une diminution des apports énergétiques et par conséquent, peut provoquer une perte de poids. Il aurait également un effet neuroprotecteur et contribuerait à diminuer la pression artérielle.
- La perte de poids provoquée améliore la sensibilité des tissus périphériques dont les muscles à l'insuline, ce qui conduit à une amélioration de l'absorption périphérique du glucose et donc une augmentation de la captation du glucose au niveau musculaire.
- Au niveau adipeux, le GLP-1 régule le développement des adipocytes ainsi que l'expression des gènes de l'adipogenèse et de la lipolyse. Il régule également le métabolisme lipidique dans le tissu adipeux brun et blanc par l'intermédiaire de l'axe cerveau-adipocyte et favorise l'oxydation des lipides¹⁷.
- Au niveau rénal, l'activation du GLP-1r a des propriétés protectrices et permet d'améliorer la fonction rénale, notamment en augmentant le débit sanguin rénal et le débit urinaire. Il permet aussi d'augmenter le taux de filtration glomérulaire et possède des propriétés cytoprotectrices et anti-inflammatoires¹⁸.
- Au niveau cardiaque, la liaison du GLP-1 à son récepteur améliore la fonction cardiaque ainsi que les performances myocardiques.

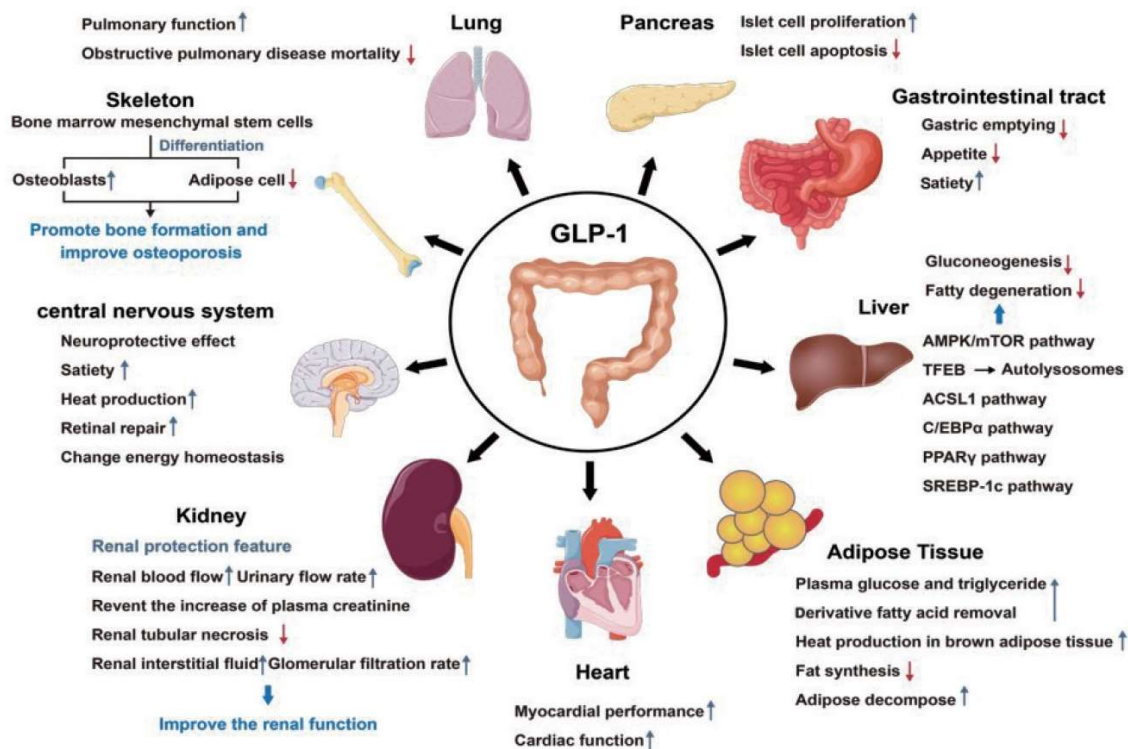


Figure 6 : Action pharmacologique du GLP-1 et de ses analogues¹⁷

Ainsi, au niveau glycémique, les analogues du GLP-1 induisent par fixation sur leur récepteur une diminution de la glycémie post-prandiale. Ils permettent également une protection cardiovasculaire de par la diminution des facteurs de risque cardiovasculaires en plus de leurs amélioration cardiaque. Ils régulent également le métabolisme lipidique, l'apport alimentaire et peuvent occasionner une perte de poids.

II. La place des analogues du GLP-1 dans le traitement du diabète de type 2

A. Le diabète de type 2

1. Définition et épidémiologie

Le diabète de type 2, anciennement connu sous le nom de diabète non insulino-dépendant (DNID), ou diabète sucré, est une maladie métabolique chronique qui se manifeste par une hyperglycémie chronique, c'est-à-dire un excès durable de la concentration de glucose dans le sang. Il appartient avec le diabète de type 1 et les

autres types de diabète (dont le diabète gestationnel), à la liste des affections longue durée (ALD). Ainsi, ils correspondent ensemble à l'ALD n°8.

Le diabète est qualifié d'épidémie au niveau mondial. Selon l'OMS, 90% des personnes diabétiques ont un diabète de type 2. En France, plus de 4 millions de personnes étaient atteintes de diabète en 2022, dont 92% étaient diabétiques de type 2 et 6% diabétique de type 1. La prévalence du diabète de type 2 a augmenté ces dernières années d'environ 2%, du fait de l'augmentation de l'espérance de vie des diabétiques, mais également du fait de l'augmentation de son incidence. Il touche maintenant 3 millions de personnes en France et représente la cinquième cause de mortalité de par ses complications. Celui-ci se différencie du diabète de type 1 par sa physiopathologie et le profil de patient qu'il concerne.

En effet, le diabète de type 2 concerne majoritairement les personnes de plus de 40 ans, mais à cause de l'augmentation du pourcentage de jeunes en surpoids ces dernières années, il survient de plus en plus chez les jeunes. Le surpoids, la sédentarité et les mauvaises habitudes alimentaires étant des facteurs de risque d'apparition de la maladie. Les patients diabétiques de type 2 sont souvent polyopathologiques du fait qu'il touche principalement les personnes de plus de 65 ans¹⁹. En effet, sa prévalence augmente avec l'âge pour atteindre un pic entre 80 et 84 ans chez les femmes et entre 70 et 79 ans chez les hommes. A âge identique, il est plus fréquent chez les hommes que chez les femmes avec un sex-ratio de 1,5.

Il existe de nombreux facteurs de risque autres que l'alimentation, la sédentarité et l'âge. En effet, il existe une prédisposition génétique (transmission familiale). Chez une personne ayant un diabète de type 2, le risque de transmission est de 40 % si un des deux parents est diabétique et s'élève à 70 % si les deux parents le sont. On estime qu'environ 250 régions du génome sont impliquées dans la survenue du diabète de type 2. L'environnement compte pour 40% dans le risque de devenir diabétique contre 60% pour l'hérédité familiale, ce qui constitue une part importante.

2. Physiopathologie

a) Les deux composantes

Le diabète de type 2 apparaît lorsque coexistent deux anomalies majeures du métabolisme glucidique : l'insulinorésistance et l'altération de l'insulinosécrétion. L'insulinorésistance correspond à la réduction des effets de l'insuline sur ses principaux tissus cibles : le foie, les muscles squelettiques et le tissu adipeux. Et l'altération de l'insulinosécrétion correspond à diminution quantitative et qualitative de la sécrétion d'insuline par les cellules β des îlots de Langerhans du pancréas.

L'insulinorésistance va s'installer suite à une accumulation de facteurs (mauvaise alimentation, surpoids, sédentarité), et le pancréas va augmenter sa production d'insuline pour la contrer. Un équilibre va alors s'instaurer entre les deux composantes. Le diabète se définit en trois phases, dont le passage de l'une à l'autre va dépendre cet équilibre.

On retrouve ainsi une première phase : le prédiabète, qui se caractérise par des anomalies de la glycorégulation avec une glycémie à jeun supérieure à la normale (entre 1,10 g/l (6,1 mmol/l) et 1,25 g/l (6,9 mmol/l)) mais inférieure à 1,26 g/l [7,0 mmol/l]). On parle d'une intolérance au glucose de toutes les cellules, en particulier hépatiques et musculaires. Cette intolérance provoque l'augmentation excessive de la glycémie après une absorption de sucre (repas ou test médical de provocation). La glycémie deux heures après un repas ou une charge orale de 75 g de glucose est supérieure à 1,40 g/l (7,8 mmol/L) mais reste inférieure 2 g/l (11,1 mmol/L)²⁰. Lors de cette phase, l'équilibre commence à pencher vers l'insulinorésistance, l'insulinosécrétion commençant à ne plus réussir à la contrer.

La deuxième phase est une phase infraclinique asymptomatique relativement longue, qui peut durer jusqu'à une dizaine d'années. L'hyperglycémie retrouvée dans le prédiabète est toujours présente, mais aucun symptôme n'est visible. Ainsi, la maladie est silencieuse et son existence inconnue. L'équilibre continue à pencher progressivement en faveur de l'insulinorésistance, l'insulinosécrétion arrivant de moins en moins à la contrer.

Enfin, la troisième et dernière phase est la phase clinique symptomatique très souvent associée à des complications chroniques microvasculaires (rétinopathie, néphropathie et neuropathie) et macrovasculaires (infarctus du myocarde, artérite et accident vasculaire cérébral) déjà présentes ou qui le deviendront. Très souvent, une

complication aiguë révèle la maladie et permet de poser le diagnostic (coma hyperosmolaire, acidose lactique, acidocétose à l'occasion d'une pathologie intercurrente). Ici, l'insulinosécrétion n'arrive plus du tout à compenser l'insulinorésistance.

b) Rôle des hormones pancréatiques : l'insuline et le glucagon

L'insuline et le glucagon sont les deux hormones peptidiques endocrines clés de la régulation de la glycémie. Elles sont toutes les deux synthétisées par le pancréas.

L'insuline est produite et sécrétée en période post-prandiale par les cellules β des îlots de Langerhans du pancréas, suite à la stimulation de celles-ci par le glucose sanguin dont la concentration a été augmentée suite à l'arrivée des nutriments. Cette hormone va permettre l'entrée de ce glucose dans ses différents organes de stockage et son utilisation à visée énergétique par les cellules de l'organisme. Ses trois organes cibles principaux sont le foie, le muscle squelettique et le tissu adipeux blanc. Elle exerce donc une action hypoglycémiante, de par sa fixation sur son récepteur, le récepteur à l'insuline et augmente le transport du glucose²¹.

Au niveau métabolique, elle stimule la glycogénogenèse hépatique et musculaire, c'est-à-dire la formation de glycogène à partir du glucose sanguin qui constitue une première forme de stockage du glucose. Elle permet également le stockage de celui-ci sous forme de lipides dans le tissu adipeux et le foie grâce à sa stimulation de la lipogenèse, voie métabolique qui permet la formation de lipides (acides gras et triglycérides) à partir du glucose.

A l'inverse, elle inhibe les voies de dégradation des formes de stockage, c'est-à-dire la glycogénolyse hépatique, ainsi que la lipolyse hépatique et adipeuse. Elle exerce également une action inhibitrice sur la néoglucogenèse hépatique et musculaire, à l'origine de la formation de glucose à partir de composants non glucidiques. Cela empêche la libération de glucose dans le sang, et lui confère ainsi une action anti-catabolique en plus de son action anabolique. Enfin, elle exerce une action inhibitrice sur la libération de glucagon, hormone qui a un effet opposé à l'insuline, qui est habituellement sécrétée en période de jeûne prolongé, en cas d'hypoglycémie.

De ce fait, elle permet une diminution de la glycémie post-prandiale, qui s'était vue être augmentée, suite à l'arrivée des nutriments.

Chez le diabétique de type 2, l'insuline n'arrive pas à agir correctement sur ses organes cibles, à cause de l'insulinorésistance. Par conséquent, le glucose reste dans le sang et s'y accumule, l'hyperglycémie post-prandiale est toujours présente, et les organes cibles ne sont pas approvisionnés en glucose. L'hyperglycémie chronique va s'installer. Comme vu précédemment, l'insuline a deux actions inhibitrices : une sur la synthèse de glucagon et une sur la lipolyse. Ces deux inhibitions levées, le pancréas va synthétiser de manière trop importante du glucagon, hormone hyperglycémiant, qui va stimuler la glycogénolyse hépatique, la lipolyse adipeuse et hépatique et en dernier lieu la néoglucogenèse hépatique. Le glucose qu'elles vont libérer va se retrouver dans la circulation sanguine, augmentant davantage l'hyperglycémie déjà présente. Cette hyperglycémie va être entretenue et devenir chronique, l'insuline étant incapable d'exercer ses actions inhibitrices et de stockage.

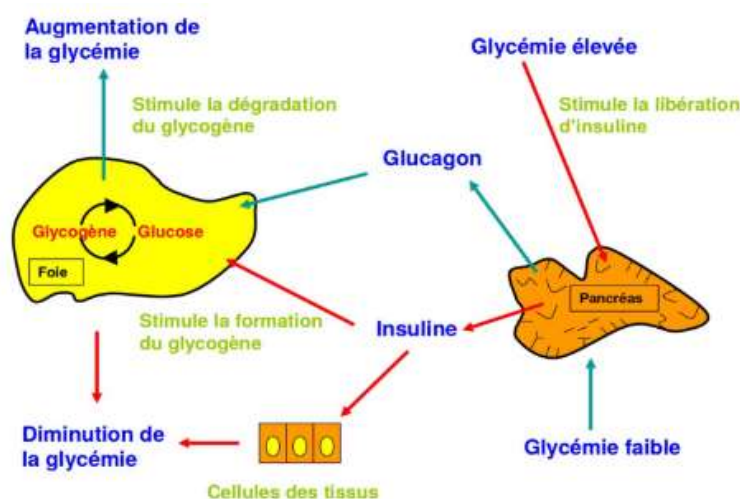


Figure 7 : Régulation hormonale de la glycémie¹⁷

c) L'insulinorésistance

L'insulinorésistance se caractérise par la nécessité d'une plus forte concentration d'insuline pour obtenir une réponse au niveau de ses organes cibles. Ainsi, pour la contrer, le pancréas va produire davantage d'insuline, on parle d'hyperinsulinisme compensatoire. Cela va permettre à l'insuline d'agir sur ses récepteurs et ainsi aboutir à son action hypoglycémiant et approvisionner en glucose ses tissus cibles. Mais le pancréas va finir par s'épuiser progressivement, la production

d'insuline va alors diminuer et l'insulinorésistance n'arrivera plus à être contrée. Le glucose s'accumule alors dans le sang, l'hyperglycémie chronique va s'installer.

Le tissu adipeux a un véritable rôle dans cette résistance à l'insuline. En effet, chez la personne en surpoids ou obèse est retrouvée une réponse inflammatoire chronique. Elle tire son origine de trois composantes : les acides gras en excès, le stress oxydatif et la production anormale d'adipokines inflammatoires (protéines synthétisées et sécrétées par les adipocytes). On retrouve notamment parmi elles le TNF alpha et l'IL-6. Ces adipokines inflammatoires altèrent la signalisation insulínique en provoquant une phosphorylation inactivatrice des résidus sérine/thréonine des protéines substrats dites IRS 1 et 2 (*insulin receptor substrate*).²² Ces protéines participent à la cascade d'activation du récepteur à l'insuline en étant normalement phosphorylées sur leur résidu tyrosine par deux enzymes. Cette phosphorylation sur un autre résidu, provoque une impossibilité de phosphorylation unique sur leur résidu tyrosine, ce qui provoque une inactivation de ces protéines. Cela arrête l'activation du récepteur à l'insuline, et met fin à la transduction du signal insulínique²². En plus des adipokines, les acides gras en excès et l'hyperinsulinisme peuvent aussi être à l'origine de cette phosphorylation inactivatrice.

Ainsi, un rôle délétère des molécules libérées par le tissu adipeux est proposé dans la genèse de l'insulinorésistance hépatique et musculaire, toutes les deux retrouvées dans le diabète de type 2, l'obésité et le syndrome métabolique.

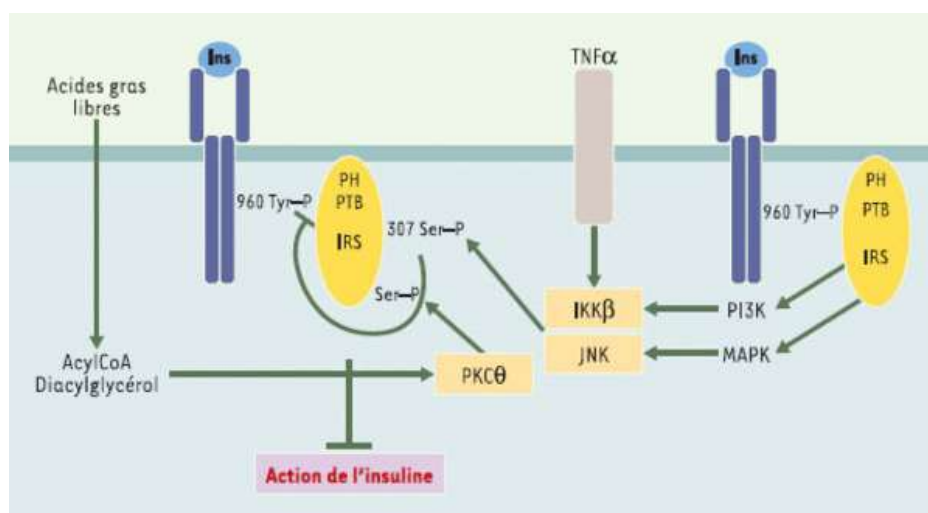


Figure 8 : Phosphorylation inactivatrice du récepteur à l'insuline ¹¹

d) Les complications du diabète de type 2

L'insulinorésistance et l'altération de l'insulinosécrétion sont à l'origine des complications retrouvées dans le diabète de type 2. Elles sont de deux types : macrovasculaires, et microvasculaires. Ces complications surviennent majoritairement à la suite de problèmes vasculaires. En effet, l'hyperglycémie chronique va provoquer un rétrécissement (sténose) des petits et grands vaisseaux, ce qui va réduire le flux sanguin dans de nombreuses régions de l'organisme et occasionner des complications. A la longue, les zones mal irriguées ne sont plus assez oxygénées et ne fonctionnent plus correctement. On parle d'ischémie.

Deux éléments sont à l'origine de cette sténose : la présence de substances complexes dérivées des sucres produites par les vaisseaux, qui vont provoquer leur épaissement et leur rupture, ainsi qu'un mauvais contrôle de la glycémie. Celui dernier va provoquer une augmentation du taux de lipides dans le sang et favoriser l'athérosclérose et la réduction du diamètre des vaisseaux²³.

On parle de macroangiopathies pour désigner les pathologies qui touchent les grands vaisseaux. On y retrouve des atteintes des membres inférieurs, du cœur et du cerveau. L'athérosclérose citée précédemment, est un facteur de risque d'infarctus du myocarde et d'accidents vasculaires cérébraux, tandis que le rétrécissement des vaisseaux en est un pour l'insuffisance cardiaque, les coronaropathies et l'artérite des membres inférieurs. Cette dernière est un facteur de risque importante d'amputation.

On parle de microangiopathies pour désigner les pathologies qui découlent des complications liées aux petits vaisseaux. Dans cette catégorie, on retrouve les atteintes neurologiques, oculaires, rénales et hépatiques. Les lésions des vaisseaux sanguins oculaires peut provoquer une rétinopathie diabétique, pouvant alors entraîner une déficience visuelle voire une cécité irréversible. L'atteinte des nerfs peut provoquer une neuropathie périphérique voire une polyneuropathie diabétique. L'atteinte des nerfs de la peau favorise les blessures répétées, car les personnes ne sont plus en mesure de percevoir les variations de tension, de température et diminue la sensibilité douloureuse. Les lésions peuvent passer inaperçues, risquant de former des plaies non soignées qui s'infectent. L'altération de la circulation au niveau des pieds due au diabète favorise la formation d'ulcères en cas de lésions cutanées, qui

guérissent lentement, de part un processus de cicatrisation ralenti. Au niveau rénal, une insuffisance rénale chronique peut s'installer, de part un mauvais fonctionnement des reins. De plus, une stéatose hépatique peut apparaître de par l'accumulation anormale de graisse dans le foie. Elle peut parfois évoluer vers une maladie hépatique plus grave, notamment une cirrhose²³. La survenue de ces complications doit être surveillée afin de les déceler le plus rapidement possible et de les traiter, et le diabète se doit d'être stabilisé pour éviter leur apparition.

Pour tous ces risques de complication, le suivi biologique et clinique chez le diabétique est très important, afin de surveiller l'apparition de complications liées à la maladie. Il se doit notamment de consulter une fois par an un ophtalmologue (pour un fond de l'œil), un cardiologue (pour un ECG), un podologue et un dentiste, car le patient diabétique est plus à risque de parodontite ou de gingivite. Au moins tous les 5 ans, un échodoppler des membres inférieurs doit être réalisé. De plus, le patient doit être informé de ces complications pour lui faire prendre conscience de l'importance du suivi de sa maladie afin de les éviter ou de les prendre en charge rapidement. Il doit également être sensibilisé sur la présence d'anomalies ou de blessures aux pieds et tous les réflexes à avoir concernant leur entretien. Le suivi chez son médecin traitant et/ou son diabétologue se doit d'être régulier, à raison d'une fois par trimestre.

Concernant son suivi biologique, en plus de l'HbA1c une fois par trimestre, le patient doit réaliser une fois par an une glycémie veineuse à jeun, un bilan lipidique et un bilan rénal (microalbuminurie, créatininémie à jeun et DFG).

3. Le diagnostic

Le plus souvent, la découverte du diabète de type 2 se fait de manière fortuite, lors d'une prise de sang, lors d'un dépistage du diabète lorsque le patient présente plusieurs facteurs de risque. Parfois, une complication du diabète va se manifester en premier et permettre le diagnostic. C'est une maladie qui est d'évolution silencieuse et asymptomatique pendant plusieurs années, car le mécanisme à l'origine de la pathologie se met en place lentement, augmentant la glycémie progressivement. Les symptômes apparaissent tardivement, au fur et à mesure de la progression de la maladie : polyurie, pollakiurie, augmentation de la soif, diminution du poids de manière

inexpliquée alors que l'appétit augmente, fatigue, infections plus fréquentes, troubles de la vision, cicatrisation lente d'une plaie et démangeaisons des organes génitaux²⁴.

Le diagnostic du diabète de type 2 est réalisée à partir d'une prise de sang à jeun qui permet de mesurer la glycémie. Pour que les résultats soient interprétables, le jeûne doit être de minimum 8 heures et deux prises de sang sont nécessaires.

Le diagnostic est posé lorsque cette glycémie à jeun est supérieure ou égale à 1,26 g/l (ou 7 mmol/l) à deux reprises.

Il peut également être diagnostiqué chez une personne présentant des symptômes de diabète (polyuropolydipsie : polyurie, polydipsie, amaigrissement) associés à une glycémie (sur plasma veineux) supérieure ou égale à 2 g/l (11,1 mmol/l)²⁴.

Enfin, l'OMS propose qu'il puisse également être diagnostiqué grâce au test de l'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO). Le diagnostic est posé lorsque la glycémie est supérieure ou égale à 2 g/l (11,1 mmol/l) 2 heures après l'ingestion de 75 g de glucose. Ce test est principalement effectué pour dépister le diabète gestationnel.

Suite à la découverte du diabète, le médecin traitant réalise un examen clinique du patient. Il détermine son poids ainsi que sa taille et calcul son indice de masse corporelle (IMC) afin de déterminer si le patient est en situation de surpoids ou d'obésité. Il va également déterminer ses autres facteurs de risque cardiovasculaire en déterminant notamment sa fréquence cardiaque et sa tension artérielle. Il pose une série de questions au patient, afin de déterminer sa consommation d'alcool, de tabac, ses antécédents familiaux de diabète et son niveau de sédentarité et d'activité physique (autres facteurs de risque cardio-vasculaire). Il fait réaliser un bilan biologique au patient. Il dose l'hémoglobine glyquée (ou HbA1c), reflet de la glycémie sur les 3 derniers mois, et réalise un bilan lipidique (LDL cholestérol, HDL cholestérol et triglycérides) ainsi qu'une exploration de la fonction rénale, afin de voir s'il n'y a pas d'atteinte de celle-ci et s'il n'y a pas de dyslipidémie²⁴.

B. Prise en charge du diabète de type 2

1. Prise en charge globale du patient

La prise en charge du patient diabétique de type 2 est globale et multifactorielle. Elle concerne les traitements médicamenteux mais également l'adaptation du mode de vie du patient et l'éducation thérapeutique. Elle est individuelle et dépend des besoins et préférences du patient. Les objectifs de prise en charge sont également individuels, et dépendent de l'âge du patient, de la présence ou non de comorbidités, de facteurs cardio-vasculaires et la présence de complications²⁵.

L'objectif de la prise en charge est de réduire la morbi-mortalité, notamment par un contrôle glycémique correct ainsi que par la prévention, le dépistage et le traitement de ses complications cardiovasculaires et rénales et l'amélioration de la qualité de vie du patient²⁵.

En première intention, le médecin propose une prise en charge non médicamenteuse, axée sur les modifications des habitudes de vie du patient à l'aide de règles hygiéno-diététiques (programme nutritionnel avec une perte de poids et régime méditerranéen, lutte contre la sédentarité, activité physique adaptée, éducation thérapeutique...). C'est un préalable indispensable à l'éventuelle mise en place d'un traitement médicamenteux.

En deuxième intention, si la prise en charge non médicamenteuse n'a pas permis d'atteindre les objectifs fixés, le médecin proposera un traitement médicamenteux au patient, en tenant compte du risque cardio-vasculaire et rénal du patient.

L'arbre décisionnel ci-dessous de la prise en charge du diabète de type 2 (*figure 9*) est inspiré de la stratégie thérapeutique recommandée par la HAS, actualisée au mois de mai 2024²⁵. L'hémoglobine glyquée est utilisée comme marqueur biologique essentiel du suivi du diabète. C'est en fonction de ses variations que s'apprécie l'évolution de la maladie, qu'est déterminé le risque de complications, que se prennent les décisions thérapeutiques, et que sont évalués les effets des traitements. La cible d'HbA1c varie entre 6,5 % et 8 % en fonction des comorbidités et de l'espérance de vie, mais une cible d'HbA1c inférieure ou égale à 7 % est recommandée pour la plupart des patients. Le traitement médicamenteux doit être instauré ou réévalué si l'HbA1c est supérieure à 7 %.

Le diabète étant une maladie évolutive, le traitement doit être réévalué régulièrement dans toutes ses composantes : mesures hygiéno-diététiques, éducation thérapeutique et traitement médicamenteux. En effet, tous les trois mois, l'HbA1c se doit d'être dosée et une surveillance clinique réalisée. Lorsque le patient est stabilisé, ce suivi se fait tous les 6 mois.

La metformine en monothérapie constitue le traitement oral de première intention. En cas d'intolérance ou de contre-indication à celle-ci, un sulfamide hypoglycémiant n'est plus recommandé d'après les nouvelles recommandations de 2024 du fait du risque important d'hypoglycémie sévère. Un inhibiteur du SGLT2 (iSGLT2) ou un analogue du GLP1 (aGLP1) ou un inhibiteur de la DPP4 (iDPP4) le sera plutôt en fonction des comorbidités du patient. Mais cette monothérapie ne sera pas remboursée. En effet, si le patient présente une insuffisance cardiaque, une maladie cardiovasculaire athéromateuse établie, une néphropathie diabétique ou haut risque cardiovasculaire, on utilisera préférentiellement un iSGLT2 ou un aGLP1. Si aucune comorbidité est associée, un iDPP4 est recommandé. D'autres alternatives remboursées sont tout de même possibles : un sulfamide hypoglycémiant (mais risque d'hypoglycémies sévères), le répaglinide (si la prise alimentaire est irrégulière, en surveillant les glycémies digitales), un inhibiteur des alpha 1 glucosidases intestinales. Lorsque les objectifs d'HbA1c ne sont pas atteints avec une monothérapie, une bithérapie est mise en place.

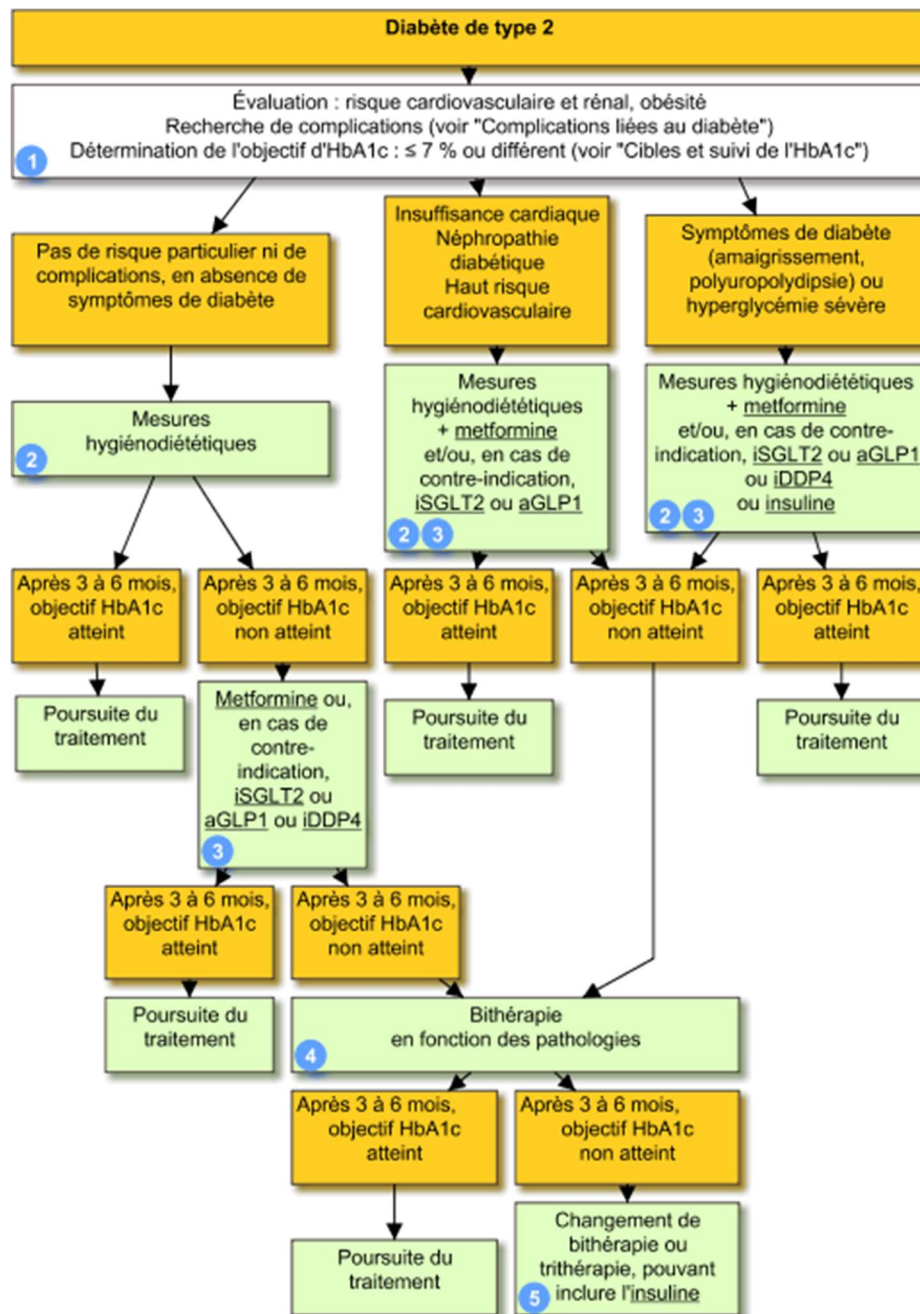


Figure 9 : Prise en charge du diabète de type 2 ²⁶

Après échec de la monothérapie, une bithérapie est recommandée. Parfois, elle peut être instaurée d'emblée. Le choix de la classe médicamenteuse associée à la Metformine dépend des comorbidités du patient (pathologie cardio-vasculaire, obésité, pathologie rénale) ainsi que de la tolérance du patient vis-à-vis des traitements.

Chez les patients diabétiques avec une maladie cardiovasculaire ou un risque cardio-vasculaire modéré ou élevé (prévention primaire), les analogues du GLP-1

(plus précisément le dulaglutide et le liraglutide) et les inhibiteurs du SGLT2 (en cas de DFG compatible) sont préconisés préférentiellement, car ils ont démontré un bénéfice en prévention cardiovasculaire primaire et secondaire. Chez un patient présentant une insuffisance cardiaque, les inhibiteurs du SGLT2 sont à associer en première intention à la Metformine.

Chez les diabétiques atteints de maladie rénale chronique, les inhibiteurs du SGLT2 sont préconisés.

Chez les diabétiques en situation d'obésité ou en surpoids, les analogues du GLP-1 et les inhibiteurs du SGLT2 sont préconisés préférentiellement²⁷.

Si après 3 à 6 mois de traitement l'objectif de l'HbA1c n'est pas atteint, un changement de bithérapie doit être réalisé, et s'il n'est toujours pas atteint, une trithérapie doit être mise en place. Elle peut inclure l'insulinothérapie ou non. L'insulinothérapie est le traitement de choix lorsque les traitements oraux et non insuliniques ne permettent pas d'atteindre l'objectif glycémique. Elle n'est utilisée qu'en toute dernière intention²⁶.

Les règles hygiéno-diététiques doivent être rappelées à chaque modification de traitement, car elles constituent une part essentielle de la prise en charge du patient diabétique. Le traitement médicamenteux à lui seul ne suffit pas à stabiliser le diabète.

En cas de nécessité d'autosurveillance de la glycémie capillaire, le patient devra être formé à l'utilisation de l'appareil et sur la conduite à tenir en cas d'hypoglycémie.

2. La place des analogues du GLP-1 dans la prise en charge du patient diabétique de type 2

a) Traitement de deuxième intention

Les analogues du GLP-1 sont indiqués en deuxième intention dans le diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique. On les retrouve le plus souvent en bithérapie, avec d'autres antidiabétiques. On les utilise préférentiellement en deuxième intention chez les patients en situation d'obésité (soit avec un IMC ≥ 30 kg/m²), de par leur potentiel effet perte de poids. Le choix de l'analogue du GLP-1 se fait en fonction des comorbidités du patient, car certains ont des effets bénéfiques sur celles-ci. En effet, le dulaglutide (Trulicity) et le liraglutide (Victoza) possède un effet cardioprotecteur, et seront par

conséquent mis en place chez un patient à risque cardiovasculaire modéré ou élevé. Cet effet est également retrouvé chez le Xyltophy, contenant du liraglutide. L'effet a été prouvé pour le Trulicity suite à l'étude REWIND et pour le Victoza suite à l'étude LEADER, sur la base du critère 3P-MACE²⁸. Il n'a pas été retrouvé chez l'Ozempic, suite à l'étude SUSTAIN 6 dont le niveau de preuve était moins bon.

Ils peuvent également être retrouvés en monothérapie lorsque l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée, contre-indiquée ou mal tolérée. Ou alors en trithérapie avec la metformine et une insuline basale. Au long terme, ils permettent une diminution de l'hémoglobine glyquée de 1%.

Le Trulicity et le Victoza sont tous les deux indiqués à partir de 10 ans, tandis que l'Ozempic est réservé à l'adulte.

b) Place de l'Ozempic

Selon le RCP de l'Ozempic, celui-ci est indiqué chez les adultes pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique :

- En monothérapie, quand l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance ou de contre-indications
- En association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète.

Il possède un Service Médical Rendu (SMR) modéré en association seul avec la metformine ainsi qu'en trithérapie avec la metformine et l'insuline basale. Dans ces conditions de prescription, il possède un taux de remboursement de 30%. Par ailleurs, son SMR est jugé comme insuffisant, en association avec un sulfamide, en monothérapie ou en bithérapie avec l'insuline basale. Dans ces cas-là, son taux de remboursement passe à 15%. Concernant son Amélioration au Service Médical Rendu (ASMR) dans le diabète de type 2, il est jugé comme inexistant (ASMR V), d'après les avis de la Commission de Transparence, dans toutes les associations possibles²⁹.

3. Mise en place du traitement par Ozempic

a) Mise en place progressive

La mise en place du traitement par Ozempic se fait de manière progressive, par souci de tolérance du médicament. Il peut être initié par tout médecin, préférentiellement par un diabétologue, ou un médecin généraliste et appartient à la liste 1. La dose d'initiation est de 0,25 mg, et sera injectée une fois par semaine en sous-cutané pendant 4 semaines. La dose de 0,25 mg ne correspond pas à une dose d'entretien. Après 4 semaines de traitement, la dose devra obligatoirement être augmentée à 0,5 mg une fois par semaine. Une détermination de l'HbA1c devra être effectuée à la suite de cette période, afin de s'assurer de la bonne maîtrise de la glycémie. Si la glycémie n'est pas encore maîtrisée, la dose peut être augmentée à 1 mg une fois par semaine afin d'améliorer la maîtrise de la glycémie. Si la glycémie n'est toujours pas maîtrisée après 4 semaines, la dose peut être augmentée à 2 mg une fois par semaine. La dose maximale recommandée est de 2 mg une fois par semaine¹⁴.

En cas d'oubli, la dose peut être rattrapée jusqu'au 5^{ème} jour suivant le jour initial de l'injection. Au-delà, c'est-à-dire le 6^{ème} ou le 7^{ème} jour, la dose ne doit pas être rattrapée, l'administration se rapprochant trop de la prochaine administration prévue¹⁴.

b) Injection de l'Ozempic

L'Ozempic doit être injecté par voie sous-cutanée dans l'abdomen, la cuisse ou la partie supérieure du bras. Il est possible de changer le point d'injection sans devoir modifier la dose. Cette injection se fait une fois par semaine, le même jour, à tout moment de la journée, pendant ou en dehors du repas, de préférence toujours à la même heure. Chaque stylo prérempli contient 4 doses et se conserve au réfrigérateur entre 2°C et 8°C avant ouverture, à l'abri de la lumière. Après ouverture, il se conserve à une température ne devant pas dépasser 30 °C pendant maximum 6 semaines. Chaque stylo prérempli peut délivrer 4 doses et chaque boîte contient 4 aiguilles NovoFine Plus à usage unique qui serviront chacune à une injection unique.

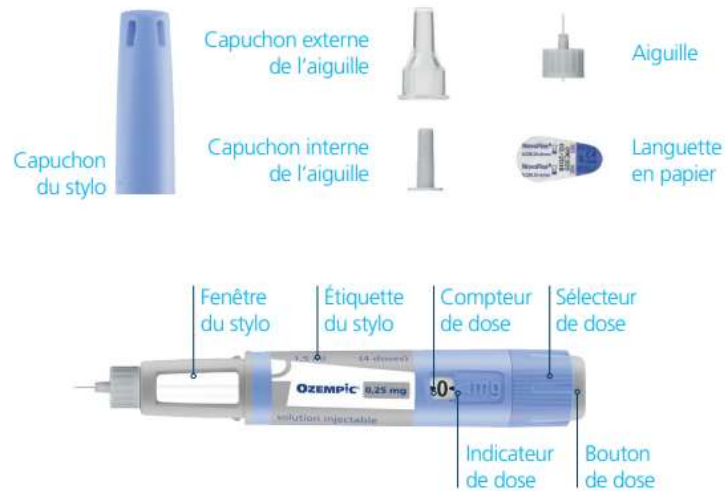


Figure 10 : Détails du stylo pré-rempli d'Ozempic et son aiguille³⁰

c) Effets indésirables de l'Ozempic

D'après le RCP de l'Ozempic, ses effets indésirables principaux sont les affections gastro-intestinales : les nausées (très fréquent), les diarrhées (très fréquent) et les vomissements (fréquent). En général, ils surviennent souvent en début du traitement, ou aux augmentations de doses, et sont de courte durée. On retrouve également à une fréquence moindre des vertiges, une diminution de l'appétit, une complication de la rétinopathie diabétique (si présente), des douleurs abdominales, une distension abdominale, un risque de constipation, de dyspepsie, de gastrite, d'éructation, de flatulences et de reflux gastroœsophagien. Un risque d'hypoglycémie peut apparaître s'il est associé à de l'insuline ou un sulfamide hypoglycémiant. Enfin, une perte de poids peut être fréquemment observée, de même que de la fatigue et une lithiase biliaire, et à moindre mesure une pancréatite aigüe peut apparaître¹⁴.

III. La place des analogues du GLP-1 dans la prise en charge de l'obésité

A. Définition de l'obésité

1. Obésité chez l'adulte

L'OMS définit le surpoids et l'obésité comme une accumulation anormale ou excessive de graisse, qui nuit à la santé. Ils sont principalement dus à une alimentation

trop riche et une activité physique faible. Des facteurs psychologiques, génétiques ou encore des maladies chroniques peuvent contribuer à leur survenue. L'obésité est qualifiée de maladie chronique complexe, qui a une véritable incidence sur la santé. Elle n'a pas tendance à guérir spontanément et affecte le bien-être physique, psychologique et social des individus.

La classification internationale des maladies (CIM) de l'OMS, en sa onzième révision, définit le surpoids et l'obésité. Elle utilise l'Indice de Masse Corporel (IMC) comme critère principal. C'est un marqueur de substitution de l'adiposité calculé selon le rapport poids (kg)/taille² (m²).

Ainsi, le surpoids (ou pré-obésité) est défini chez l'adulte par un IMC entre 25,00 et 29,99 kg/m². Il n'est pas qualifié de maladie, mais d'affection caractérisée par une adiposité excessive.

L'obésité quant à elle, se définit chez l'adulte par un IMC supérieur ou égal à 30,00 kg/m². Il existe trois grades d'obésité : modérée (grade I), sévère (grade II) et morbide (grade III), chacune définie par un intervalle d'IMC.

	Classe de l'obésité	IMC (kg/m ²)
Poids normal		18,5 - 24,9
Surpoids		25,0 - 29,9
Obésité	I. modérée	30,0 - 34,9
	II. sévère	35,0 - 39,9
	III. morbide	≥ 40

Figure 11 : Classification du surpoids et de l'obésité en fonction de l'IMC³¹

Cependant, pour un même IMC, la composition corporelle et la répartition du tissu adipeux peut varier d'un individu à l'autre, créant des risques de complications variables. En outre, certains individus comme des sportifs de haut niveau peuvent

avoir un IMC élevé sans pour autant présenter un excès de masse grasse. Il faut donc prendre en considération la part de masse musculaire du patient pour lire ce tableau.

Les recommandations de la HAS de 2022³² proposent une nouvelle classification de l'obésité, en tenant compte en plus de l'IMC de 6 autres paramètres cliniques dits de phénotypage, classant l'obésité en 5 stades de complexité croissante, chacun associé à un niveau de recours de prise en charge. Ainsi, on retrouve les stades 1a et 1b (niveau 1), le stade 2 (niveau 2) et les stades 3a et 3b (niveau 3). Les 6 autres paramètres de phénotypage sont : le tour de taille, le niveau de sévérité des pathologies associées, le retentissement fonctionnel, le contexte psychopathologique, l'existence d'un handicap, le comportement alimentaire et le retentissement sur la qualité de vie personnelle ou professionnelle.

Le tour de taille est un paramètre important car l'excès de masse grasse dans la région abdominale (graisse autour des viscères) est associé à un risque accru de diabète et de maladies cardiovasculaires, mais aussi de certains cancers, et ce indépendamment de l'IMC. Lorsque le tour de taille est supérieur à 100 cm chez l'homme et à 88 cm chez la femme, on parle d'obésité abdominale³³.

2. Obésité chez l'enfant

Pour les nourrissons, les enfants et les adolescents, les catégories de l'IMC définissant l'obésité varient en fonction de l'âge et du sexe. Pour dire qu'un enfant est en surpoids ou obèse, il faut se référer aux courbes de croissance correspondant à l'âge et au sexe de l'enfant retrouvées notamment dans le carnet de santé. Il existe deux courbes de croissance pour chaque sexe : une entre 1 mois et 3 ans ainsi qu'une autre pour les enfants de 1 an à 18 ans³⁴.

Pour les enfants de moins de 5 ans :

- Le surpoids est un poids par rapport à la taille supérieur à 2 écarts-types au-dessus de la médiane des normes de croissance de l'enfant
- L'obésité est un poids par rapport à la taille supérieur à 3 écarts-types au-dessus de la médiane des normes de croissance de l'enfant

Pour les enfants de 5 à 19 ans :

- Le surpoids est un IMC pour l'âge supérieur à 1 écart-type au-dessus de la médiane de la norme de croissance

- L'obésité est un IMC pour l'âge supérieur à 2 écarts-types au-dessus de la médiane de la norme de croissance³⁵

B. Epidémiologie de l'obésité

En 2022, 1 personne sur 8 dans le monde était obèse. L'obésité chez les adultes a plus que doublé à l'échelle mondiale depuis 1990 et l'obésité chez les adolescents a quadruplé. En France, elle touche 17% des adultes et davantage les femmes que les hommes (17,4% contre 15,7%). Elle n'est pas également répartie sur le territoire : elle dépasse 20 % dans le Nord et le Nord-Est de la France, et elle est la plus basse (moins de 14,5 %) en Île-de-France et dans les Pays de la Loire. Le surpoids et l'obésité sont généralement plus fréquents chez les adultes faisant partie des catégories sociales les plus défavorisées. Les plus âgés sont davantage en surpoids ou obèses que les plus jeunes : l'excès de poids touche 57,3 % des 65 ans et plus contre 23,2 % des 18-24 ans. Cependant, c'est chez les plus jeunes que l'augmentation de la prévalence de l'obésité au fil des années est la plus importante.

En effet, la prévalence mondiale du surpoids (obésité comprise) chez les enfants et les adolescents de 5 à 19 ans a considérablement augmenté, passant de 8 % en 1990 à 20 % en 2022. Concernant l'obésité seule, en 2022, on estime que 8% des jeunes, soit 160 millions en sont atteints, contre 2% en 1990. En France, depuis 1997, l'obésité chez les 18-24 ans a été multipliée par plus de 4, et par près de 3 chez les 25-34 ans³⁶.

Ainsi, que cela soit au niveau mondial ou au niveau national, les données montrent bien que l'obésité est un problème de santé publique mondial, dont l'incidence ne cesse d'augmenter.

C. Causes et conséquences de l'obésité

Les causes de l'obésité sont complexes. Elle résulte de plusieurs facteurs : alimentaires, génétiques, épigénétiques et environnementaux. Ces facteurs associés influencent le développement et la progression de cette maladie chronique. Ainsi, on parle non pas d'obésité mais des obésités, car il en existe de plusieurs causes et d'expression différente.

Le facteur alimentaire (statut nutritionnel) est le plus important. En effet, le déséquilibre entre l'apport énergétique (alimentation) et la dépense énergétique (activité physique) aboutit à une accumulation des réserves stockées dans le tissu adipeux, qui va entraîner une augmentation du poids et de nombreuses complications. L'évolution des habitudes alimentaires et une sédentarité accrue, sont en grande partie responsable du déséquilibre de cette balance. La plus grande densité énergétique et l'alimentation industrielle en excès entre autres sont des éléments qui favorisent les consommations caloriques excessives. Les nouveaux loisirs tels que la télévision ou les jeux vidéo, ainsi que la sédentarité, l'utilisation de la voiture et des transports en commun induisent quant à eux une diminution de l'activité physique et des dépenses énergétiques³³.

Il existe des inégalités interindividuelles quant à la prise de poids, que les facteurs influençant le bilan d'énergie et donc le statut nutritionnel n'expliquent pas. En effet, entre deux personnes qui ont le même mode de vie et les mêmes habitudes alimentaires, l'une peut prendre plus rapidement du poids que l'autre. Cela s'explique par une prédisposition génétique. Un individu a deux à huit fois plus de chances d'être obèse si des membres de sa famille le sont eux même. De nombreux gènes (notamment celui de la leptine et de son récepteur) ont été identifiés comme étant impliqués dans la prise de poids, l'obésité et les complications associées. Seuls, les gènes n'exercent qu'un faible rôle sur la masse et la composition corporelle, mais associés aux facteurs externes comme le déséquilibre énergétique par exemple, leur contribution devient significative.

Les facteurs environnementaux, au-delà de l'alimentation et de l'activité physique ont aussi un rôle important. En effet, l'horloge biologique, qui régule sur 24 heures les différentes fonctions de notre organisme et notre métabolisme a un impact important. L'insuffisance de sommeil, l'irrégularité des repas ou encore le travail nocturne perturbent cette horloge et augmentent le risque de surpoids. On retrouve également comme facteurs le stress, certains médicaments, des virus, le microbiote intestinal ainsi que l'exposition à certains polluants. Il existe également des facteurs de risque prénatal comme le tabagisme maternel, le diabète ou surpoids maternel et un milieu socioéconomique défavorable. Tous ces facteurs montrent bien la complexité de la maladie³³.

L'obésité est à l'origine de nombreuses complications, dont la plus connue est le diabète de type 2. Comme expliqué précédemment, chez la personne obèse, on observe un phénomène inflammatoire chronique qui cause une insulino-résistance, responsable du diabète. L'obésité augmente également le risque d'hypertension artérielle, d'athérosclérose notamment en raison d'une inflammation des artères, mais aussi de dyslipidémie, de maladies du foie (stéatohépatite non-alcoolique) et de maladie rénale chronique. Elle est aussi associée à de nombreux cancers, en particulier du sein, de l'utérus ou encore du foie. On compte également des maladies respiratoires, comme le syndrome d'apnée du sommeil. Ainsi que des troubles hormonaux (perturbation des cycles menstruels chez la femme) ou encore des maladies articulaires, telles que l'arthrose, en raison de la surcharge sur les os et articulations qui sont fragilisés. L'obésité est également responsable d'un risque accru de reflux gastro-œsophagien, de problèmes dermatologiques de type mycoses ou psoriasis ainsi que d'insuffisances veineuses cutanées³³.

D. Une maladie chronique évolutive à différents stades

Comme évoqué précédemment, l'obésité est une maladie chronique évolutive et les mécanismes physiopathologiques en cause varient selon le stade de l'obésité.

On distingue deux phases principales dans l'installation de la maladie, la phase ascendante et la phase statique.

Lors de la phase ascendante (ou dynamique), on retrouve une augmentation de la masse grasse qui est la conséquence du déséquilibre énergétique au profit du stockage des acides gras dans le tissu adipeux. Parallèlement, on retrouve une croissance de la masse musculaire ainsi qu'une oxydation des lipides qui engendrent une augmentation des dépenses énergétiques.

S'en suit la phase statique au cours de laquelle le poids se stabilise, à un niveau supérieur du niveau initial. Le poids stable est appelé pondérostas. Il traduit un nouvel équilibre du bilan énergétique. Le corps va mettre en place un nouveau processus pour maintenir ce poids stable, qu'il définit maintenant comme le poids de contrôle, ce qui va créer une résistance à la perte de poids. Ainsi, cette phase est associée à une

chronicisation de l'obésité qui s'avère difficilement réversible. En début de maladie, on peut diminuer le pondérostas, mais une fois installée, cela est beaucoup plus difficile³⁷.

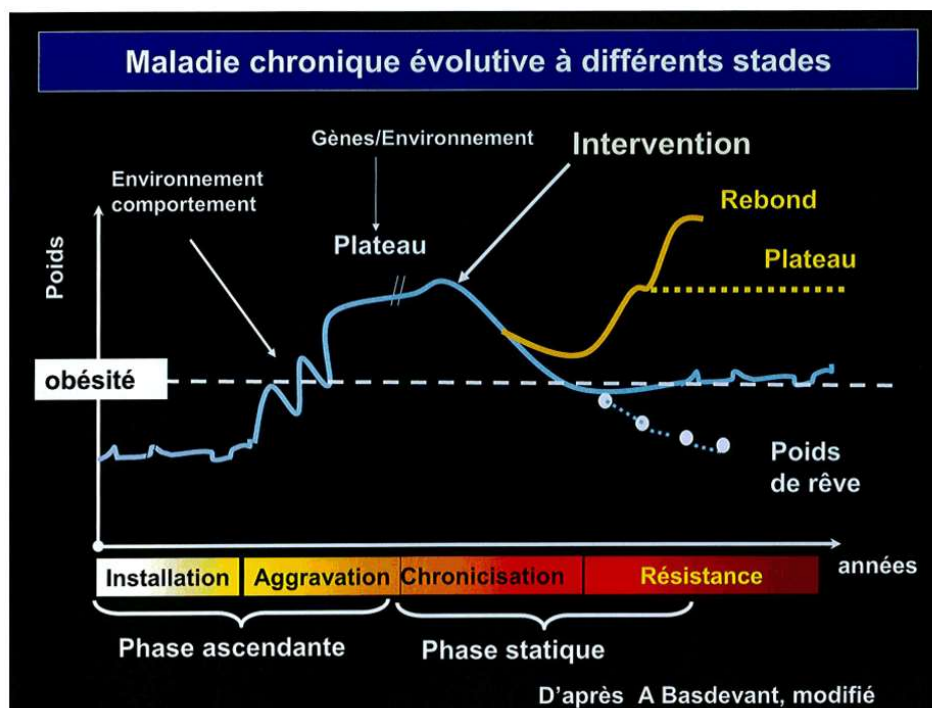


Figure 12 : Les différents stades de l'obésité³⁷

E. Physiopathologie

La physiopathologie de l'obésité est complexe, et n'est pas totalement connue. Accéder à une meilleure compréhension de ses causes et des mécanismes biologiques qui y conduisent est aujourd'hui un des plus grands enjeux de la recherche selon l'INSERM. On la qualifie de maladie chronique évolutive, dont les mécanismes physiopathologiques en cause varient selon le stade de l'obésité. Une fois installée, elle est difficilement réversible.

On retrouve deux types des dérèglements à l'origine de l'obésité :

- Une altération du tissu adipeux : une hypertrophie, une hyperplasie et une inflammation de celui-ci. Les acides gras sont stockés sous forme de triglycérides dans les adipocytes, qui s'hypertrophient (augmentent de volume) au fur et à mesure qu'ils accumulent des triglycérides. Lorsqu'ils ont atteint leur volume maximal, ils sont capables de recruter de nouveaux adipocytes, en stimulant l'adipogenèse, pour prendre le relais.

Ainsi, le nombre d'adipocytes augmentent, c'est ce qu'on appelle l'hyperplasie. Ces deux phénomènes sont à l'origine de l'augmentation de la masse grasse et donc de la prise de poids. Le nombre de cellules adipeuses peut continuer d'augmenter si le stockage d'énergie est rendu nécessaire par un bilan énergétique positif. En revanche, une fois différenciées, les cellules ne retournent pas au stade de précurseurs. Elles restent disponibles pour stocker à nouveau des triglycérides. De plus, chez un individu présentant une obésité, la lipolyse mise en place lors d'un bilan énergétique négatif permet plus difficilement la réduction de la taille des adipocytes, contrairement aux personnes non obèses. Ce processus est un autre élément responsable de la résistance à l'amaigrissement³³.

- Une défaillance du système de régulation des apports alimentaires : c'est le rôle principal de la leptine. C'est une hormone synthétisée par le tissu adipeux blanc, proportionnellement à son étendue. Dans le cas de l'obésité, on retrouve donc une hyperleptinémie. Elle envoie un message inhibiteur au système nerveux central dans le but de diminuer les apports alimentaires, en se fixant sur ses récepteurs LepRb situés au niveau du noyau arqué de l'hypothalamus, afin d'induire la satiété. De plus, elle va stimuler les dépenses énergétiques, tout cela dans le but d'obtenir un poids stable. En effet, elle inhibe la production de neuropeptides orexigènes et stimule la production de peptides anorexigènes. Cela va diminuer la prise alimentaire et stimuler la lipolyse ainsi que la thermogenèse, qui vont permettre la consommation des triglycérides. Mais, dans le cas de l'obésité, il y a une composante inflammatoire qui va venir perturber le message de la leptine. En effet, l'hyperplasie adipocytaire augmente la production de facteurs inflammatoires, et on retrouve des infiltrations de macrophages ainsi que de lymphocytes, qui vont être responsables de la production de cytokines pro-inflammatoires. Ainsi, une résistance à la leptine s'installe, malgré l'hyperleptinémie du patient. Il y a donc une diminution du sentiment de satiété et de la dépense énergétique. Par conséquent, cela va provoquer une difficulté

à contrôler le poids, donc dans le cas présent une obésité, qui va s'entretenir avec une perte de poids compliquée à réaliser³⁷.

La mutation du gène de la leptine ainsi que de celui de son récepteur LepRb est retrouvée dans des formes monogéniques d'obésité.

F. Recommandations de prise en charge de l'obésité

L'objectif de la prise en charge de l'obésité ne se résume pas à un objectif pondéral, mais concerne aussi l'amélioration des comorbidités, des facteurs de risque, de la qualité de vie et de la mobilité du patient. Elle est individualisée et spécifique à chacun. L'indication de perte de poids est posée au cas par cas et adaptée au patient (âge, comorbidités associées, investissement possible du patient, objectifs du patient). Le patient est au cœur de sa prise en charge. L'objectif pondéral est fixé en accord lui. Selon le stade de l'obésité, différents professionnels de santé sont impliqués dans la prise en charge de celle-ci.

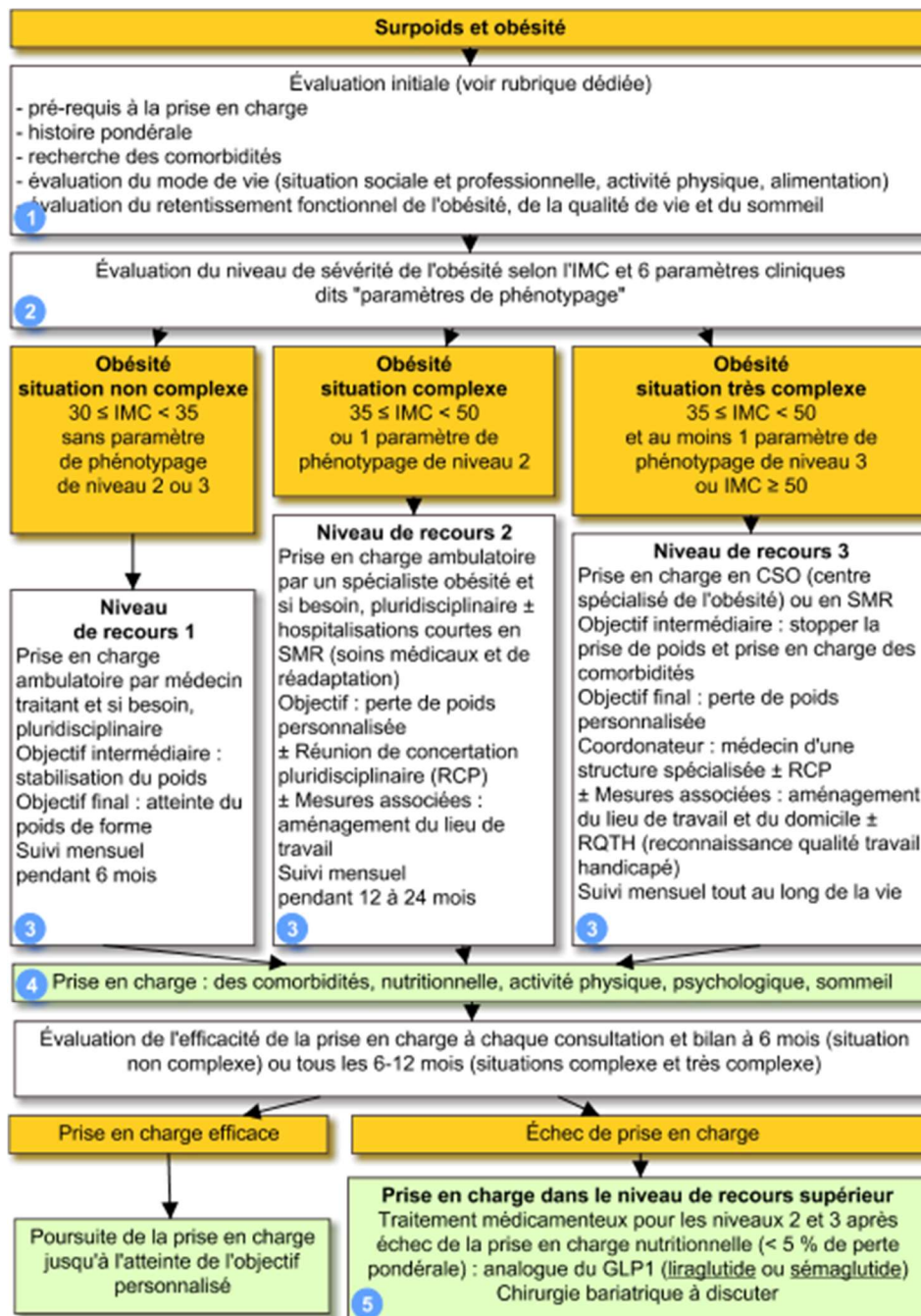


Figure 13 : Recommandations de prise en charge du surpoids et de l'obésité³²

1. Évaluation initiale et estimation du stade de l'obésité

Une évaluation initiale est prérequis pour la prise en charge du patient. Elle est réalisée en plusieurs consultations et va permettre d'évaluer la sévérité de l'obésité et le niveau de prise en charge. Elle est réalisée par le médecin généraliste. Un outil de phénotypage en ligne a été créé afin d'aider à la détermination du phénotype de l'obésité³⁸ et guider l'évaluation initiale.

Le médecin se doit d'informer le patient quant aux bénéfices espérés de la perte de poids, mais aussi de les mettre en garde contre les propositions de traitements miracles qui relèvent du mensonge.

Dans un premier temps, le médecin doit retracer l'histoire personnelle de l'obésité du patient : poids de naissance, antécédents d'obésité dans l'enfance, événements de vie ayant conduit à la prise de poids, les facteurs favorisant la prise de poids (médicaments, grossesse, sevrage tabagique, troubles anxio-dépressifs, facteurs professionnels etc). Il se doit également d'évaluer les antécédents personnels et familiaux, de rechercher une prédisposition génétique, des antécédents gynécologiques (grossesse, ménopause, fertilité). Il doit prendre en compte les difficultés socio-économiques et le cadre de vie du patient. Il devra déterminer les données anthropométriques : poids, taille, calcul de l'IMC, tour de taille du patient. Enfin, il devra rechercher des arguments évoquant une obésité secondaire ou une obésité syndromique.

Par la suite, il devra rechercher les complications médicales de l'obésité (comorbidités telles que le diabète de type 2 et l'hypertension ainsi que le risque cardiovasculaire). Puis il devra évaluer le mode de vie du patient, c'est-à-dire ses habitudes alimentaires, son activité physique, sa sédentarité, sa qualité de sommeil, ses difficultés psychologiques éventuelles, sa consommation d'alcool et autres substances ainsi que sa vie sociale. Les troubles du comportement alimentaires seront également recherchés ainsi que le retentissement fonctionnel de l'obésité sur le patient. Si nécessaire, le patient sera adressé à un psychologue formé à la prise en charge de l'obésité et/ou à un assistant social.

Le niveau de sévérité de l'obésité sera déterminé selon l'IMC et les 7 paramètres de phénotypages ce qui permettra de déterminer le niveau de recours de prise en charge. Ces niveaux sont au nombre de 3 et décrivent les intervenants à impliquer pour une intervention adaptée à la complexité de l'obésité, ainsi que les objectifs pondéraux. On y retrouve le niveau 1, destinée aux obésités jugées non complexes, le niveau 2, pour les obésités complexes et enfin le niveau 3, pour les obésités très complexes. Ils sont détaillés dans l'arbre décisionnel précédent. Le suivi du patient sera mensuel et sa durée totale dépendra du niveau de recours, pouvant aller de 6 mois à tout au long de la vie. Le médecin traitant est impliqué dans toutes les situations.

A la fin de cette évaluation initiale, le degré de perte de poids souhaitable est posé en accord avec le patient, tout cela dans le cadre d'un projet personnalisé de soins.

2. Prise en charge non médicamenteuse

L'évaluation initiale, et principalement les éléments recueillis quant aux différents phénotypes, va permettre de définir le mode de prise en charge du patient, en s'appuyant si possible sur l'éducation thérapeutique. Cette prise en charge est centrée sur le patient, coconstruite avec lui, en fonction de son vécu, pour être mise en place durablement par celui-ci. Elle concerne plusieurs aspects : diététique, physique et psychologique. Si des comorbidités liées à l'obésité sont présentes, elles seront également prises en charge.

La prise en charge diététique consiste en priorité à corriger les erreurs et les mauvaises habitudes alimentaires. Des conseils sur la taille des portions alimentaires, la lecture des étiquetages, ainsi que sur la réorganisation du mode de vie seront prodigués. La réduction des apports énergétiques doit être modérée, personnalisée et fixée au maximum à une réduction de 500 kcal/jour par rapport aux apports journaliers habituels du patient. Les régimes déséquilibrés ou très restrictifs sont déconseillés. Les objectifs de cette prise en charge sont : l'obtention d'un changement du comportement alimentaire, régulé par les signaux de faim, de rassasiement et de satiété (signaux dits « internes »), la prise en charge de la composante émotionnelle de l'alimentation et l'instauration de modifications alimentaires en phase avec le PNNS. Pour se faire, une alimentation de type méditerranéen, du fait de ses bénéfices sur la santé, est idéale pour améliorer la santé cardio-métabolique. Associée à la restriction énergétique modérée, elle permet d'induire une perte de poids.

Concernant l'activité physique, elle doit être encouragée, afin de lutter contre la sédentarité et l'inactivité physique. Elle est également utile à la prévention des comorbidités. Elle peut porter sur l'activité de loisir, les déplacements, le travail, les activités ludiques, familiales, etc. Les recommandations d'activité physique chez les personnes en situation d'obésité sont les mêmes qu'en population générale, mais les objectifs doivent être atteints plus progressivement³⁹. De plus, il est important de rompre les périodes de sédentarité par du temps d'activité physique de faible intensité afin de la diminuer. Il est important d'insister sur la notion de plaisir et de bien-être lors

de sa pratique. En cas de difficulté, une consultation auprès d'un professionnel spécialisé dans le handicap est recommandée.

Enfin, une prise en charge psychologique peut être nécessaire, si l'évaluation psychologique ou psychiatrique le recommande. Une psychothérapie concernant le rapport à l'alimentation, au corps ou encore sur le vécu de l'obésité par le patient, peut être proposée. En cas de dépression ou d'anxiété, un suivi par un psychiatre peut être nécessaire³⁹.

En cas d'échec de la prise en charge nutritionnelle bien conduite, chez les patients de niveaux 2 et 3, et sous réserve de leur implication dans les soins, un traitement par analogue du GLP1 ayant l'AMM dans l'indication de l'obésité pourra être mis en place. Une chirurgie bariatrique pourra également être proposée, sous réserve que le patient rentre dans les critères d'éligibilité et qu'il n'y ait pas de contre-indication. Le choix de la technique chirurgicale se fera entre le patient et l'équipe pluridisciplinaire³⁹.

3. Prise en charge médicamenteuse

Le recours à un traitement médicamenteux relève des niveaux 2 et 3 uniquement, en deuxième intention, après échec d'une prise en charge nutritionnelle bien conduite (< 5 % de perte de poids à six mois de prise en charge). Toutefois, il pourra être prescrit d'emblée chez les patients dont l'obésité compromet leur autonomie ou entraîne une altération sévère de la fonction d'un organe, et pour lesquels les changements du mode de vie sont limités.

Les analogues du GLP-1 ayant une AMM dans la prise en charge de l'obésité sont la classe médicamenteuse de référence. Ils sont utilisés en complément d'un régime hypocalorique et d'une activité physique. On y retrouve le liraglutide (Saxenda) et plus récemment, le sémaglutide (Wegovy) qui a obtenu une AMM dans cette indication en octobre 2024.

Au vu du mésusage lié à cette classe médicamenteuse, l'ANSM a décidé en octobre 2024 de restreindre les conditions de prescription et délivrance de ces médicaments indiqués dans l'obésité. Ainsi, ils sont soumis à prescription initiale d'un médecin spécialiste en endocrinologie-diabétologie-nutrition ou titulaire de la formation spécialisée transversale « Nutrition appliquée ». Les renouvellements

peuvent être réalisés par les médecins généralistes⁴⁰. Ces restrictions ne concernent pas les analogues du GLP-1 ayant une AMM dans le diabète de type 2.

En plus des analogues du GLP-1, on retrouve également le setmélanotide (Imcivree), un agoniste des récepteurs cérébraux aux mélanocortines de type 4 (MC4R) qui jouent un rôle dans la régulation de la faim et de la satiété, ainsi que dans la dépense énergétique. Ce médicament est disponible en accès précoce uniquement. Ainsi que l'Orlistat, inhibiteur des lipases gastro-intestinales qui réduit l'absorption des graisses alimentaires. Celui-ci est disponible en officine mais n'est pas remboursé.

Récemment, une molécule d'une nouvelle classe médicamenteuse a fait son apparition, le tirzépatide (Mounjaro). C'est à la fois agoniste du GLP-1 et du GIP (polypeptide insulino-trope dépendant du glucose) et il est indiqué dans le traitement de l'obésité et du diabète de type 2. Il est disponible en France depuis novembre 2024 et il est soumis aux mêmes restrictions de prescription que les analogues du GLP-1⁴¹.

G. Apparition d'une nouvelle spécialité : le Wegovy

1. Une nouvelle AMM pour le sémaglutide

En accès précoce post-AMM de juillet 2022 à septembre 2023, cette nouvelle spécialité à base de sémaglutide a fait son apparition en officine en octobre 2024. C'est un médicament de liste 1 non remboursé, avec une AMM européenne et produit par le laboratoire Novo Nordisk, tout comme l'Ozempic. C'est un traitement de seconde intention dans la prise en charge de l'obésité, lorsque le patient n'arrive pas à atteindre les objectifs de perte de poids malgré la mise en place des changements du mode de vie et une prise en charge nutritionnelle adaptée. Comme évoqué précédemment, sa prescription initiale doit être réalisée par un médecin spécialiste en endocrinologie-diabétologie-nutrition ou titulaire de la formation spécialisée transversale « Nutrition appliquée ». Cependant, les médecins généralistes peuvent réaliser le renouvellement du traitement.

Le Wegovy est indiqué en complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique dans le contrôle du poids, notamment pour la perte de poids et le maintien du poids, chez des adultes avec un IMC initial ≥ 30 kg/m² (obésité), ou ≥ 27 kg/m² et < 30 kg/m² (surpoids) en présence d'au moins un facteur de comorbidité lié au poids tel qu'une dysglycémie (prédiabète ou diabète de type 2),

une hypertension artérielle, une dyslipidémie, un syndrome d'apnée obstructive du sommeil ou une maladie cardiovasculaire. Chez l'adolescent de plus de 12 ans en situation d'obésité, et présentant un poids de plus de 60 kg, il est indiqué en complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique dans le contrôle du poids⁴².

La perte de poids peut commencer au cours des 4 premières semaines de traitement par Wegovy, mais les effets complets du traitement peuvent ne pas être observés avant plusieurs mois ou plus. De ce fait, il est important de bien suivre le traitement même si les effets souhaités ne sont pas tout de suite visibles.

Concernant l'efficacité du Wegovy, dans ses essais de phase 3a réalisés sur 68 semaines, les patients ont perdu en moyenne 17,4% de leur poids initial par rapport au placebo. Une perte de poids $\geq 5\%$ a été atteinte par 87,8 % d'entre eux, $\geq 10\%$ par 78,0 % d'entre eux et $\geq 15\%$ atteinte par 62,2 % et $\geq 20\%$ par 38,6 % de ces patients. Après une perte de poids importante lors des premières semaines de traitement, un plateau est obtenu aux alentours de la 68^{ème} semaine. Une perte de poids relativement plus élevée a été observée chez les femmes et chez les patients non diabétiques ainsi que chez les patients ayant un poids corporel plus faible à l'inclusion par rapport aux autres. Concernant son efficacité au long terme, les essais de phase 3b réalisés sur 2 ans ont montré que les patients avaient perdu en moyenne 15,2 % de leur poids initial, avec une perte de poids $\geq 5\%$ pour 74,7 % d'entre eux, $\geq 10\%$ pour 59,2 % et $\geq 15\%$ pour 49,7 % de ces patients. A l'arrêt du traitement, certains patients ont repris du poids, mais il reste tout de même inférieur de 5% à leur poids initial, c'est-à-dire avant traitement. Ainsi, un effet rebond peut être observé si après l'arrêt du traitement le patient ne continue pas un régime alimentaire équilibré et une activité physique⁴².

2. Mise en place progressive du traitement

Il existe en 5 dosages : 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 1,7 mg et 2,4 mg. Tout comme pour l'Ozempic, la dose d'initiation est de 0,25 mg, à raison d'une fois par semaine. Elle est par la suite augmentée progressivement, afin d'atteindre la dose d'entretien de 2,4 mg. Pour réduire la fréquence de symptômes gastro-intestinaux, la dose doit être augmentée progressivement sur une période de 16 semaines. En cas d'apparition de ces symptômes, il est conseillé de retarder l'augmentation de la dose, ou de la

réduire à la dose précédente, jusqu'à amélioration des symptômes. Ce schéma d'augmentation de la dose est le même chez les adolescents, mais ils peuvent avoir comme dose d'entretien la dose maximale qu'ils tolèrent. Chez les diabétiques de type 2, une réduction de la dose d'insuline ou des sécrétagogues de l'insuline (tels que les sulfamides hypoglycémiants) doit être envisagée afin de réduire le risque d'hypoglycémie⁴².

Augmentation de la dose	Dose hebdomadaire
Semaines 1 à 4	0,25 mg
Semaines 5 à 8	0,5 mg
Semaines 9 à 12	1 mg
Semaines 13 à 16	1,7 mg
Dose d'entretien	2,4 mg

Figure 14 : Schéma d'augmentation de la dose du Wegovy⁴²

En cas d'oubli d'une dose, elle doit être administrée dès que possible et dans les 5 jours suivant l'oubli. Si plus de 5 jours se sont écoulés, la dose oubliée ne doit pas être prise, et la dose suivante doit être administrée le jour normalement prévu. Dans chacun des cas, les patients peuvent ensuite reprendre leur schéma posologique hebdomadaire habituel. Si plusieurs doses sont oubliées, il faut envisager une réduction de la dose de départ pour une réinstauration du traitement.

3. Injection du Wegovy

Le Wegovy se présente sous la forme d'un stylo pré-rempli FlexTouch contenant 4 doses, accompagné de 4 aiguilles NovoFine Plus à usage unique et jetables. Avant utilisation, il se conserve au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C), et après la première utilisation, il peut être conservé en dehors de celui-ci, à une température inférieure à 30°C pendant 6 semaines, à l'abri de la lumière. Il s'injecte en sous-cutané, de la même manière que l'Ozempic, dans l'abdomen, la cuisse ou la partie supérieure du bras. Cette injection se fait une fois par semaine, le même jour, à tout moment de la journée, pendant ou en dehors du repas, de préférence toujours à la même heure.



Figure 15 : Détails du stylo pré-rempli du Wegovy⁴²

4. Effets indésirables du Wegovy

Ses effets indésirables principaux sont les mêmes que l'Ozempic, ils sont tout de même plus fréquents aux dosages les plus élevés. Parmi les plus fréquents, on retrouve principalement les troubles gastro-intestinaux comprenant nausées, diarrhées, constipation et vomissements. On retrouve également des céphalées, une fatigue voire des douleurs abdominales. A une fréquence moindre, on retrouve un risque de gastrite, de reflux gastro-œsophagien, de pancréatite, de dyspepsie, d'éructation, flatulence, distension abdominale ainsi qu'une lithiase biliaire. Un risque d'hypoglycémie peut apparaître s'il est associé à de l'insuline ou un sulfamide hypoglycémiant. On retrouve aussi un risque de perte de cheveux et de réaction au site d'injection⁴².

Partie 2 : Le mésusage du Sémaglutide

I. Développement mondial du mésusage de l'Ozempic

A. Un mouvement venu des Etats Unis

En 2017, le laboratoire pharmaceutique danois Novo Nordisk commercialise l'Ozempic, deux ans avant son arrivée en France. Dès lors, les Américains, patients comme médecins, remarquent un effet secondaire d'amaigrissement obtenu avec le médicament. Il commence alors à être de plus en plus prescrit notamment hors AMM, dans le but d'une perte de poids. Au fil des années, son nom commence à devenir de plus en plus connu, et ne tarde pas à être mentionné par les stars hollywoodiennes fin 2022, qui ne cachent pas leur utilisation du médicament à des fins amaigrissantes et s'en vantent fièrement. Ainsi, que ce soit sur les plateaux téléés, lors de la cérémonie des Oscars de mars 2023 ou encore Tik Tok et X (anciennement Twitter), tout le monde parle de l'Ozempic, comme un médicament miracle pour la perte de poids. Des publicités pour le médicament, vantent, en plus de son efficacité dans le diabète, son effet perte de poids, en promettant une perte de poids importante. Sur les réseaux sociaux, les utilisateurs parlent de pouvoir perdre jusqu'à 20 kilos en seulement 3 mois.

En France, le phénomène est circonscrit, il se développe de manière moins importante, et les français qui utilisent le médicament pour une perte de poids s'en cachent. De nombreuses prescriptions hors AMM et falsifiées circulent tout de même, en nombre important, et un marché noir de l'Ozempic est même apparu. Les personnes s'y procurent le médicament, de manière illégale, afin de se l'administrer en dehors du circuit médical, et sans suivi.

B. Mésusage : définition, risques et mesures entreprises

a) Définition

D'après le Ministère de la Santé et de l'Accès aux Soins, le mésusage se définit comme étant « *l'utilisation intentionnelle et inappropriée d'un médicament ou d'un produit, non conforme à l'autorisation de mise sur le marché ou à l'enregistrement, ainsi qu'aux recommandations de bonnes pratiques* » ⁴³. L'ANSM précise que le mésusage peut survenir à toutes les étapes de la chaîne de soins : prescription,

délivrance administration, utilisation. Il peut également concerner les indications, la posologie, le schéma d'administration, la durée du traitement, les contre-indications et recouvre aussi le phénomène de sur prescription. Tous les acteurs du médicament sont concernés : le prescripteur, le pharmacien, l'infirmier et l'aidant, mais aussi les patients⁴⁴.

Ainsi, dans le cadre de l'utilisation de l'Ozempic, son mésusage se définit comme sa prescription, sa délivrance et son utilisation hors AMM, à des fins amaigrissantes, chez des personnes non diabétiques.

Le mésusage des produits de santé, et plus particulièrement des médicaments, constitue un enjeu de santé publique majeur au regard de son impact négatif sur les patients et la société en général. En effet, il peut être responsable d'effets indésirables graves qui auraient pu être évités, d'une perte de chance dans la prise en charge des patients, et d'un coût humain et économique important ⁴⁴.

Les effets indésirables dont il peut être responsable, peuvent avoir un impact sur la qualité de vie du patient, étant donné l'utilisation inappropriée du médicament, dans un contexte où les études de sécurité n'ont pas été réalisées pour cet usage. De manière générale, il est donc primordial de pouvoir identifier les situations de mésusage afin d'en déterminer les causes, les évaluer, et les éviter si possible, sinon pouvoir les prendre en charge efficacement et rapidement. Dès qu'un mésusage médicamenteux est observé, il se doit de faire l'objet d'une déclaration de pharmacovigilance⁴⁵. Pour lutter contre le mésusage, plusieurs actions ont été mises en place par l'ANSM. En effet, elle a mis en œuvre des moyens de détection des situations de mésusage, une priorisation de ces situations en fonction des risques associés ainsi qu'une information des patients et professionnels de santé sur les risques associés au mésusage⁴⁴.

b) Alertes de l'ANSM et de l'Assurance Maladie

Au vu de l'ampleur croissante que prenait le mésusage de l'Ozempic, l'ANSM et l'Assurance Maladie ont lancé conjointement une première alerte en mars 2023. Elles y ont rappelé que l'utilisation du médicament Ozempic devait être uniquement réservée au traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé. De plus, elles y ont annoncé un renforcement de la surveillance du médicament, afin de contenir l'usage détourné à des fins amaigrissantes chez des personnes non diabétiques dont

il fait l'objet, et de s'assurer que les prescriptions respectent le cadre d'utilisation du médicament.

Par conséquent, le suivi des données de vente et de remboursement issues du système national des données de santé (SNDS) a été renforcé, de même que le suivi des déclarations d'usage non conforme et d'effets indésirables aux centres régionaux de pharmacovigilance. Ce renforcement a permis d'identifier deux voies d'usage détourné : la prescription hors AMM et la falsification d'ordonnances². Dans ce contexte, l'ANSM et la Cnam ont réuni les représentants des associations de patients et des professionnels de santé pour échanger sur ces détournements et leur partager les actions mises en œuvre.

En mars 2023, uniquement d'après les données de remboursement, le mésusage du médicament était estimé à environ 1%. En effet, Les données du SNDS extraites pour la période du 1^{er} octobre 2021 au 30 septembre 2022 montrent qu'environ 600 000 patients ont reçu un médicament de la classe des analogues du GLP-1 dont 215 000 patients la spécialité Ozempic. Parmi ces patients, 2 185 bénéficiaires d'Ozempic peuvent être considérés comme non diabétiques selon les estimations de l'Assurance Maladie². Grâce à ces données, L'ANSM a estimé que le détournement semblait limité. Cependant, elle précise que ce pourcentage est dit présumé, car il n'est déterminé qu'à partir des données de remboursement, et ne tient donc pas compte des spécialités délivrées de manière non remboursée, ou alors des stylos obtenus sans prescription. Il est donc très probablement plus élevé que la valeur annoncée. De plus, aucune alerte de sécurité n'a été identifiée. Alors, en conclusion dans son alerte, elle rappelle que :

- « *Ozempic doit être prescrit uniquement dans le diabète de type 2 insuffisamment contrôlé, conformément à son autorisation de mise sur le marché (AMM) ;*
- *Le détournement de ce médicament pour perdre du poids a un impact direct sur sa disponibilité pour les patients diabétiques et peut causer, ou accentuer, des tensions d'approvisionnement les privant de ce traitement essentiel ;*
- *Ce médicament peut entraîner des effets indésirables potentiellement graves, tels que des troubles gastro-intestinaux, des pancréatites ou des hypoglycémies². »*

Les données sont régulièrement suivies par l'ANSM et l'Assurance Maladie, afin d'évaluer si des mesures complémentaires sont nécessaires.

C'est pourquoi, le 31 juillet 2023, soit quelques mois après la première alerte, de nouvelles données ont confirmé la persistance du détournement de l'Ozempic. La part de patients considérés comme en mésusage parmi ceux ayant perçu un remboursement d'Ozempic est passée de 1% en septembre 2022 à 1,4% fin mai 2023. L'ANSM a alors rappelé les tensions d'approvisionnement causées par ce mésusage, provoquant des difficultés d'accès au traitement pour les diabétiques de type 2 ainsi que les conditions de prescription de l'Ozempic conformément à son AMM. Elle indique également qu'avec l'Assurance Maladie, elles réuniront en septembre les associations de patients et des professionnels de santé afin de faire un nouveau point d'étape et définir un plan d'actions en fonction des dernières données disponibles sur le détournement.

De ce fait, le 21 novembre 2023 est parue une actualisation de l'alerte suite au rassemblement du 9 novembre 2023 des associations de patients et de professionnels de santé pour faire le point sur l'évolution de la situation après l'été. A cette occasion, l'Assurance Maladie a partagé ses données mises à jour fin août 2023 : parmi les patients utilisant l'Ozempic, 1,4% étaient considérés en mésusage, pourcentage identique à celui du mois de mai.

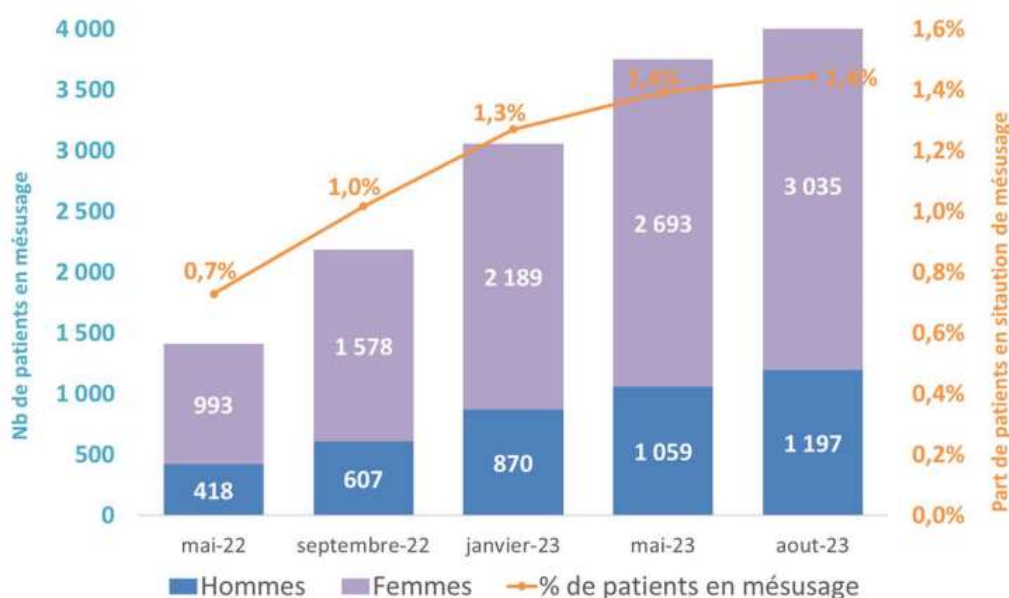


Figure 16 : Evolution du pourcentage de mésusage présumé de l'Ozempic en France entre mai 2022 et août 2023⁴⁶

Ainsi, le pourcentage de mésusage présumé de l'Ozempic n'a eu de cesse de croître, ces dernières années. Il semble tout de même se stabiliser depuis août 2023, l'ANSM n'ayant pas publié de nouvelles informations depuis novembre 2023. On peut également relevé que les femmes sont principalement en situation de mésusage du médicament par rapport aux hommes.

L'ANSM n'a pas publié de nouvelle alerte depuis cette date, concernant le mésusage du médicament. Elle termine tout de même celle de novembre 2023 en déclarant qu'au vu du développement de l'utilisation du médicament en France et dans le monde entier, un comité scientifique temporaire a été créé. Cela dans le but de dresser un état des lieux de l'utilisation de la classe des analogues du GLP-1, car toute la classe médicamenteuse est en tension d'approvisionnement. Le Trulicity et le Victoza voient en effet leurs prescriptions augmenter en alternative à l'Ozempic pour les patients diabétiques, mais aussi parce qu'ils sont eux aussi victimes de mésusage à des fins amaigrissantes, principalement le Trulicity⁴⁷.

Début juillet 2024, l'ANSM a publié un nouvel article quant à l'état actuel de la surveillance des effets indésirables graves et du mésusage. Le comité scientifique temporaire dédié à l'analyse de l'usage des analogues du GLP-1 s'est réuni le 4 juin 2024 afin d'actualiser les données de surveillance de ces médicaments. Lors de cette réunion, les CRPV de Limoges et de Montpellier ont présenté les résultats de l'enquête nationale (2019-2023) menée sur les effets indésirables graves de la classe médicamenteuse déclarés en France. Ils ont mis en évidence plusieurs points d'alerte qui ont été ou sont en cours d'évaluation au niveau européen.

Pour autant, peu d'effets indésirables graves ont été recensés en France. L'ANSM justifie cela par les tensions importantes d'approvisionnement qui ont contraint à restreindre l'utilisation de ces médicaments. Cela dit, lorsque ces tensions prendront fin, un plus grand nombre de patients pourront avoir accès aux traitements. Cela pourrait entraîner une nette augmentation des cas d'effets indésirables graves. De ce fait, le Groupement d'intérêt scientifique (GIS) Epi-Phare, en collaboration avec le Centre Drugs-SafeR de Bordeaux, a décidé de lancer un programme d'études de pharmaco-épidémiologie sur les analogues du GLP-1 et leurs effets indésirables

graves afin de surveiller leur apparition post-commercialisation. Ils prévoient notamment d'examiner les événements gastro-intestinaux rares mais graves de l'Ozempic, dont la pancréatite, l'occlusion intestinale et la gastroparésie (paralysie de l'estomac qui entraîne un retard de sa vidange). De plus, leurs équipes estimeront la fréquence des risques liés à l'anesthésie pour les patients traités par analogues du GLP-1 de manière générale, notamment les pneumopathies d'inhalation. Ils étudieront également la possibilité d'un risque accru d'idées suicidaires pour ces patients, car le lien avec le traitement n'a pas pu être établi à ce jour. Enfin, des études porteront sur la surveillance d'effets indésirables à long terme, actuellement non-connus ou très rares, comme le risque de cancer de la thyroïde ou de cancer gastro-intestinaux. Ce programme pourra évoluer en fonction des résultats obtenus et de l'évolution des connaissances scientifiques.⁴⁸

c) Rôle et importance des professionnels de santé prescripteurs dans le mésusage

Lors de ses alertes, l'ANSM annonce qu'en plus de la surveillance renforcée des données de vente et de remboursement du médicament, elle rappelle aux professionnels de santé les conditions de prescription de l'Ozempic, afin de s'assurer que ses prescriptions respectent son cadre d'utilisation.

En effet, de nombreux spécialistes libéraux sont à l'origine de sa prescription hors AMM. Le nombre de prescripteurs libéraux à l'origine de ces prescriptions s'élève à près de 2700 entre septembre 2022 et août 2023, ce nombre s'élevant à 1260 un an auparavant. Les médecins généralistes sont à l'origine de 75% d'entre elles et représentent donc les plus concernés².

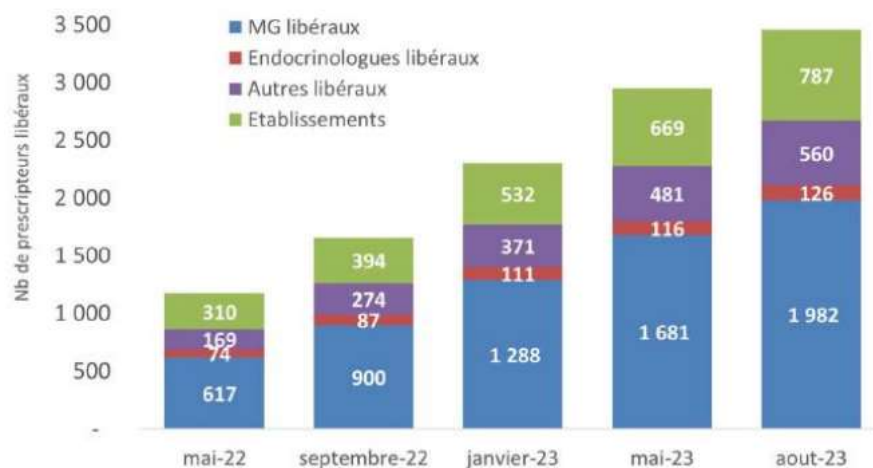


Figure 17 : Spécialités des prescripteurs des patients en situation de mésusage entre mai 2022 et août 2023⁴⁶

Ainsi, l'ANSM et l'Assurance Maladie rappellent aux médecins que l'utilisation de l'Ozempic est réservée au traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé, conformément à son AMM. Il est donc demandé aux médecins (notamment généralistes) de ne pas réaliser de prescription hors AMM d'Ozempic. Pour les personnes non diabétiques souhaitant perdre du poids, elles rappellent que la prise en charge repose avant tout sur l'alimentation et l'activité physique. Elles les renvoient aux recommandations de bonne pratique émises par la HAS relatives à la prise en charge de l'obésité de l'adulte.

De plus, elles leur demandent de signaler à l'ARS toute falsification d'ordonnance dont ils pourraient être victimes, vis-à-vis de la prescription d'Ozempic. Ainsi que de déclarer sur le portail du ministère chargé de la Santé (signalement.social-sante.gouv.fr) tout effet indésirable grave ou attendu observé avec le médicament².

d) Rôle du pharmacien d'officine dans la prévention du mésusage

Concernant les pharmaciens d'officine, ils constituent le deuxième point de contrôle du mésusage de l'Ozempic. L'ANSM leur demande d'être particulièrement vigilants lorsqu'ils délivrent le médicament afin de détecter d'éventuelles ordonnances falsifiées et les prescriptions hors AMM. Ils se doivent de refuser toute délivrance de

la spécialité en cas de doute (absence d'ALD diabète, absence de carte Vitale ou encore d'historique de délivrance de l'Ozempic). Dans ce cas et si possible, le médecin à l'origine de la prescription doit être contacté par le pharmacien.

Ils doivent, par ailleurs, déclarer les ordonnances suspectes auprès de l'ARS dont ils dépendent, y compris celles émanant d'une plateforme ou application de téléconsultation (falsification, ajout d'un médicament, fautes d'orthographe, anomalies, etc.). Tout comme pour les médecins, en cas d'observation d'effets indésirables graves ou inattendus avec l'Ozempic, les pharmaciens doivent les déclarer sur le portail du ministère chargé de la Santé. Cette déclaration au système de pharmacovigilance contribue à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament².

e) Conséquences du mésusage

La conséquence principale du mésusage est l'apparition de tensions d'approvisionnement de l'Ozempic qui au fil des mois est même devenue une rupture d'approvisionnement. Cela prive les patients diabétiques de ce traitement essentiel à la stabilisation de leur diabète, entraînant une instabilité de celui-ci, qui avait eu du mal à être contrée pour certains, avant l'arrivée du médicament. Cependant, le faible pourcentage de mésusage en France n'est pas tenu responsable des difficultés d'approvisionnement. Il aggrave celles-ci, mais elles sont majoritairement causées par l'engouement mondial des différents continents pour l'Ozempic, pour lesquels le laboratoire Novo Nordisk a du mal à adapter sa production.

La deuxième conséquence est un risque plus important d'effets indésirables potentiellement graves chez les patients non diabétiques utilisant le médicament pour maigrir. Les effets indésirables principaux sont des troubles gastro-intestinaux (notamment les nausées, vomissements et diarrhées), ainsi que des pancréatites et des hypoglycémies (uniquement si associations à l'insuline ou un sulfamide hypoglycémiant). Les pancréatites étant l'effet indésirable le plus grave parmi eux, pouvant mettre en jeu le pronostic vital du patient s'il n'est pas pris en charge rapidement.

L'engouement pour le médicament aux Etats-Unis a permis la découverte post-commercialisation d'un nouvel effet indésirable, ainsi que d'une interaction médicamenteuse plus fréquente qu'estimée au début de sa commercialisation. Suite

à cela, la FDA a demandé une modification de la notice de l'Ozempic fin septembre 2023. En effet, Les patients recevant Ozempic en association avec un sécrétagogue de l'insuline (par exemple, une sulfonylurée) ou de l'insuline peuvent présenter un risque accru d'hypoglycémie, y compris d'hypoglycémie sévère. Ainsi, la FDA a réitéré un avertissement déjà présent dans la notice du médicament concernant cette interaction, afin de le renforcer. Cet avertissement figurait déjà dans les sections « avertissement et précautions » et « effets indésirables » de la notice. Elle a demandé à ce qu'il soit ajouté à la section relative aux interactions médicamenteuses, suite aux nombreux cas d'hypoglycémie observés. La mise en garde indique également : « *Le risque d'hypoglycémie peut être réduit par une diminution de la dose de sulfonylurée (ou d'un autre sécrétagogue de l'insuline administré en même temps) ou d'insuline. Informer les patients utilisant ces médicaments concomitants du risque d'hypoglycémie et les éduquer sur les signes et symptômes de l'hypoglycémie.* »⁴⁹

Le deuxième ajout concerne un nouvel effet indésirable identifié au cours de la post-commercialisation de l'Ozempic : l'iléus gastro-intestinal. Dans la catégorie de ces effets indésirables post commercialisation, il est noté qu'étant donné que le signalement des effets indésirables post-commercialisation n'est basé que sur les déclarations volontaires d'une population de taille indéterminée, il n'est pas toujours possible d'estimer de manière fiable leur fréquence ou d'établir une relation causale avec l'exposition au médicament.

En Europe, il n'y a pas eu de modification de la notice de l'Ozempic pour le moment. Le comité d'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) évalue toutes les déclarations d'effets indésirables afin d'établir un lien concret entre l'effet indésirable et le médicament. Les effets secondaires reprochés à l'Ozempic ont été le risque d'idées suicidaires et d'automutilation, la survenue de cancer de la thyroïde (également reprochés aux médicaments de la même classe) et une paralysie de l'estomac (iléus gastro-intestinal). Ainsi, le PRAC a évalué toutes ces déclarations relatives à l'Ozempic, excepté sur l'iléus gastro-intestinal, sur lequel aucune étude n'a été réalisée de sa part.

Concernant le risque d'idées suicidaires et d'automutilation, une évaluation de toutes les données disponibles a été effectuée par le PRAC. Celui-ci a également analysé les résultats d'une étude pharmaco-épidémiologique récente (*Wang et al.*) et

d'une étude menée par l'EMA sur la base de dossiers médicaux électroniques. L'ensemble des données analysées n'a pas permis de conclure à l'existence d'un lien de causalité entre la prise d'analogues du GLP-1 et des idées ou actes suicidaires ou d'automutilation. Ainsi, le PRAC ne recommande aucune mise à jour de la notice et du RCP du médicament, mais ce risque continue d'être surveillé en pharmacovigilance⁵⁰.

A propos de la survenue de cancer de la thyroïde, le PRAC a évalué ce risque d'effet indésirable, suite à la demande de l'ANSM, car une étude française (*Bezin et al.*) a suggéré qu'il pourrait y avoir un risque accru de cancers de la thyroïde avec l'utilisation de ces médicaments. Aux Etats-Unis, la FDA a contre-indiqué cette classe thérapeutique aux patients ayant des antécédents personnels ou familiaux de cancers médullaire de la thyroïde. Cet effet n'a cependant été retrouvé que chez l'animal, et sa présence chez l'Homme est incertaine. Ainsi, le PRAC a examiné les données de la littérature publiée, y compris d'autres études observationnelles ainsi que les données cumulatives (qui comprennent des données non cliniques, cliniques, et de post-commercialisation). Et à ce jour, le PRAC considère qu'aucune mise à jour du RCP et de la notice n'est justifiée sur la base des données disponibles. Le risque de cancers de la thyroïde reste étroitement surveillé dans l'attente de nouvelles données⁵¹.

En janvier 2025, le PRAC a initié une évaluation sur le lien de causalité entre l'utilisation du sémaglutide et l'augmentation du risque de neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique (NOIAN) suite à l'existence de deux études observationnelles récentes montrant une possible augmentation du risque de cette affection oculaire rare chez les patients sous Sémaglutide. Cependant, deux autres études observationnelles ne confirment pas ce risque. Ainsi, il analysera toutes les données disponibles sur la NOIAN chez les patients traités par sémaglutide. Notamment celles issues des essais cliniques, de la surveillance post-commercialisation, des études sur le mécanisme d'action du médicament et de la littérature médicale (y compris les résultats issus des études observationnelles) afin de conclure sur ce possible lien de causalité⁵².

f) Conduite à tenir quant aux tensions d'approvisionnement

(1) Lettre aux professionnels de santé

En relais de l'information de tension d'approvisionnement de l'Ozempic, publiée le 14 septembre 2022 par l'ANSM, le laboratoire Novo Nordisk a adressé un courrier d'information⁵³ le 2 mars 2023 aux professionnels de santé concernés par la prescription ainsi que la dispensation du médicament. Parmi eux, on y retrouve les médecins généralistes, les endocrinologues, les diabétologues, les cardiologues, les médecins internistes, les médecins nutritionnistes, les chirurgiens viscéraux ainsi que les pharmaciens hospitaliers et les pharmaciens d'officine. Cette lettre a pour but d'expliquer les tensions d'approvisionnement et ce que le laboratoire met en place pour les atténuer, ainsi que les mesures prises concernant leur prescription pour les diminuer et éviter aux patients d'en être impactés au maximum. De ce fait, le laboratoire explique que ces tensions sont dues non pas à un problème de sécurité ou de qualité du produit, mais bien à l'accroissement de la demande mondiale de l'Ozempic, qu'il n'arrive pas à suivre. Il annonce que les tensions vont perdurer courant 2023 (et par la suite, courant 2024 également) et qu'il met tout en œuvre pour accélérer la cadence de sa production. Mais il ne sait pas quand celle-ci sera suffisante pour répondre totalement aux besoins et supprimer les tensions d'approvisionnement. L'ensemble de ses sites de production mondiaux sont concernés. Il demande aux professionnels de santé d'informer leurs patients quant à cette rupture ainsi que de suivre les recommandations de l'ANSM quant aux initiations de traitement. L'indication de l'Ozempic est rappelée, et la nécessité de respecter l'AMM du médicament et de prescrire le médicament uniquement dans ce cas est répété. Ils rappellent le risque d'une prescription hors AMM : « *Toute utilisation ou prescription en dehors de son indication, notamment dans la perte de poids, représente une utilisation hors indication et met actuellement en péril la disponibilité d'Ozempic pour les patients diabétiques de type 2* ». Enfin, concernant les effets indésirables suspectés ou avérés, Novo Nordisk rappelle qu'il est nécessaire de les déclarer au Centre Régional de Pharmacovigilance ou sur le site <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>.

Concernant la prescription d'Ozempic, en accord avec l'ANSM, le laboratoire annonce que les primo-prescriptions doivent être reportées au mois d'avril 2023. Les dépannages sur le dosage Ozempic 0,25 mg ne pourront être accordés sur le mois de

mars. Les patients déjà sous Ozempic 0,25 mg doivent passer impérativement au dosage supérieur une fois les quatre premières semaines passées, car ce n'est pas une dose d'entretien mais d'initiation uniquement. Concernant les dosages 0,5 mg et 1 mg, en cas d'urgence, c'est-à-dire en cas de rupture de stock, le pharmacien se doit de réorienter le patient vers son médecin pour la prescription d'un autre analogue du GLP-1 disponible.

(2) Conditions de prescription de l'Ozempic et des autres analogues du GLP-1

Concernant la prescription des analogues du GLP-1, l'ANSM a émis des recommandations qui ont été actualisées au fur et à mesure de l'évolution de la situation d'approvisionnement.

Ainsi, en mars 2023, elle a annoncé que les primo-prescriptions d'Ozempic devaient être reportées au mois d'avril. Les renouvellements d'ordonnance des dosages 0,5 mg et 1 mg sont toujours possibles. Mais en cas d'impossibilité de se fournir le médicament, le pharmacien doit rediriger le patient vers son médecin traitant, afin qu'il trouve une alternative thérapeutique.

En décembre 2023, les difficultés d'approvisionnement étant toujours présentes, l'ANSM a annoncé que Novo Nordisk avait suspendu l'approvisionnement en Ozempic 0,25 mg en ville comme à l'hôpital afin de poursuivre correctement la production d'Ozempic pour la continuité des soins des patients déjà traités. Par conséquent, il n'y a plus d'initiation de traitement à l'Ozempic possible. Les autres dosages sont toujours disponibles, mais toujours aussi difficiles à avoir. Les tensions d'approvisionnement vont continuer toute l'année 2024.

Il en est de même pour le Victoza et le Trulicity, également victimes de tension d'approvisionnement, de par leur prescription en remplacement de l'Ozempic ainsi que de leur mésusage. Toute initiation de traitement par ces spécialités ne peut plus être faite. Ainsi, il est difficilement possible de remplacer un analogue du GLP-1 par un autre, car leurs soucis d'approvisionnement sont communs.

En cas de nécessité de trouver une alternative thérapeutique, l'ANSM recommande de se fier aux nouvelles recommandations de 2021 des traitements anti-hyperglycémiants dans le diabète de type 2, élaborées par la Société francophone de diabète (SFD)⁵⁴. Elles permettent de trouver une alternative aux analogues du GLP-1,

notamment en fonction des comorbidités du patient et des objectifs thérapeutiques. Dans le cas spécifique où l'initiation du traitement vise à diminuer le risque de survenue ou de récurrence d'un événement cardiovasculaire, dans le cadre d'une maladie athéromateuse avérée, les inhibiteurs du SGLT2 (iSGLT2) doivent être prescrits en alternative à un analogue du GLP-1, comme recommandé par la SFD. Le patient ne doit pas arrêter le traitement sans en informer son prescripteur, il doit avoir le réflexe de se tourner vers lui, ou doit y être incité par son pharmacien en cas d'indisponibilité de celui-ci.

En septembre 2024, une nouvelle recommandation est apparue, annonçant la reprise des initiations à l'Ozempic, ainsi qu'au Victoza (le Trulicity ne sera disponible qu'en octobre 2024), mais sous certaines conditions. En effet, les doses d'initiation sont disponibles mais en quantités limitées.

Les conditions de prescription des analogues du GLP-1 sont :

- Ils sont réservés aux patients diabétiques de type 2, présentant une maladie athéromateuse avérée, c'est-à-dire un antécédent d'événement vasculaire (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ischémique, revascularisation, amputation en lien avec une ischémie...), ou une lésion athéromateuse significative (sténose de plus de 50% sur une coronaire, une carotide ou une artère des membres inférieurs ; angor instable/ischémie myocardique silencieuse avec atteinte documentée par imagerie ou test fonctionnel ; claudication intermittente avec index de pression systolique inférieur à 0,9)
- Pour les patients diabétiques de type 2, sans antécédent cardiovasculaire (soit en prévention primaire), le recours à une autre classe d'antidiabétiques est à privilégier, et sera définie selon le profil du patient (inhibiteur de la DPP4 ou iSGLT2).
- En cas d'indisponibilité des analogues du GLP-1 chez les patients avec une maladie ou une lésion athéromateuse, la SFD recommandera la prescription d'iSGLT2. Le choix tiendra compte du profil clinique du patient, ainsi que de ses préférences et de sa tolérance médicamenteuse. Cette classe médicamenteuse sera préférentiellement utilisée chez les patients présentant une insuffisance cardiaque et/ou une maladie chronique associée.

A partir du 1^{er} février 2025, un nouveau dispositif de prescription des analogues du GLP-1 est mis en place afin d'encadrer leurs prescriptions et vérifier qu'elles respectent bien leurs indications thérapeutiques remboursables (ITR). Cette nouvelle réglementation fait suite au décret paru le 30 octobre 2024 et s'inscrit dans la loi de financement de la Sécurité Sociale (LFSS) 2024. L'article 73 de cette LFSS a instauré la prise en charge de certains produits de santé sous condition de renseignement par le prescripteur d'éléments relatifs aux circonstances et aux indications de la prescription. Cela concerne uniquement les produits présentant un intérêt particulier pour la santé publique, un impact financier pour les dépenses d'Assurance maladie ou un risque de mésusage. Le fait de soumettre la prescription des analogues du GLP-1 à ce nouveau dispositif est justifié par le mésusage avéré dont ils sont victimes, les tensions d'approvisionnement qui en découlent et les effets indésirables dont ils sont responsables (troubles gastro-intestinaux, pancréatite, hypoglycémies). Ces nouvelles dispositions de prescription ne s'appliquent pas aux analogues du GLP-1 indiqués dans le traitement de l'obésité (Wegovy et Saxenda) ni à l'association liraglutide et insuline (Xultophy).

Ainsi, trois arrêtés parus au *Journal officiel* du 15 janvier 2025 précisent les informations à fournir pour la prise en charge de chacune des spécialités. Pour l'Ozempic, les prescripteurs devront fournir les renseignements suivants pour autoriser la prise en charge du médicament :

- L'âge du patient, qui doit être de 18 ans ou plus
- L'existence d'un diabète de type 2 insuffisamment contrôlé par un régime alimentaire et l'activité physique
- Si l'Ozempic est prescrit en association à d'autres antidiabétiques ou en monothérapie, quand l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance ou d'une contre-indication

Par conséquent, ces trois critères sont nécessaires pour la prise en charge de l'Ozempic. Il n'est pas pris en charge en monothérapie sans justification.

Ces informations devront être fournies grâce à un formulaire spécifique, distinct de l'ordonnance. Ce formulaire est disponible de manière dématérialisée via un téléservice dédié, mis à disposition sur amelipro pour tous les prescripteurs y ayant

accès. Le téléservice propose un résultat « dans l'ITR/l'AMM » ou « en dehors de l'ITR/AMM » basé sur un logigramme décisionnel, que le prescripteur doit confirmer⁵⁵.

Lors de la prescription, le prescripteur doit suivre les étapes suivantes sur ameli.pro :

- Remplir un formulaire numérique reprenant les principaux critères de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) ou des indications thérapeutiques remboursables (ITR)
- Vérifier quelques critères simples pour s'assurer que le médicament est prescrit dans son ITR/AMM
- Imprimer un justificatif d'accompagnement (exemple en *annexe 1*) à la prescription et le remettre au patient avec l'ordonnance

L'Assurance Maladie a mis à disposition des praticiens un guide pour les aider à se servir du téléservice⁵⁶. Le formulaire et son justificatif seront disponibles sur l'espace santé du patient. Lorsque le formulaire ne peut pas être dématérialisé, la version papier (3 volets autocopiant) est utilisée. Ainsi, de la même manière, un justificatif (3e volet, exemple en *annexe 2*) est renseigné et signé par le prescripteur et remis au patient pour être présenté au pharmacien avec l'ordonnance. Le formulaire doit être transmis au service médical par courrier ou par messagerie sécurisée par le prescripteur. Le justificatif une fois établi, est valable pour toutes les prescriptions à venir. Le prescripteur n'a pas à le renouveler à chaque prescription.

Le patient devra présenter le document justificatif au pharmacien d'officine à chaque dispensation en plus de l'ordonnance. Si le patient ne le possède pas en version papier, il reste consultable sur son espace santé. Le pharmacien devra systématiquement vérifier la présence et la validité de ce document, avant de facturer le produit à l'Assurance Maladie. A défaut, la prise en charge ne sera pas accordée, et le patient devra être réorienté vers le médecin prescripteur ou s'acquitter du paiement. Les pharmaciens devront par la suite transmettre les éléments justifiant la prise en charge du médicament à l'Assurance Maladie dont relève le patient⁵⁷.

Cette mesure est rétroactive, c'est-à-dire qu'elle concerne les nouveaux patients initiés à l'Ozempic à compter du 1^{er} février 2025 tout comme ceux déjà traités avant cette date. Cependant, l'Assurance Maladie accorde un délai de 4 mois à la mise en place de ce processus, et ne commencera les contrôles du bon respect de cette mesure qu'au 1^{er} juin 2025. Cela laisse le temps aux patients déjà sous Ozempic de prendre rendez-vous avec leur médecin traitant ou diabétologue pour se procurer le justificatif et le fournir à leur pharmacien d'officine⁵⁸. Les pharmaciens se doivent d'informer leurs patients le plus tôt possible quant à la nécessité de ce justificatif. Ils ont à leur disposition un flyer (*annexe 3*) qu'ils peuvent donner aux patients afin de mieux leur expliquer la nécessité du justificatif pour la prise en charge de l'Ozempic par l'Assurance Maladie⁵⁹.

g) Marché noir de l'Ozempic en France

L'usage détourné de l'Ozempic ainsi que ses difficultés d'obtention par prescription a vu apparaître un marché noir de celui-ci, permettant aux personnes l'utilisant notamment pour perdre du poids, de s'en procurer illégalement.

Les réseaux sociaux sont la porte principale de ce marché noir. En effet, des publications ont été retrouvées sur Facebook, proposant des achats d'Ozempic sans prescription. Ce phénomène touche notamment le Royaume-Uni, où les revendeurs du marché noir proposent la boîte d'Ozempic entre 75 livres (85,22 euros) et 135 livres (153,4 euros). Le réseau social a été informé de l'existence de ces publications, et a retiré les annonces concernées. L'achat de ces boîtes sans passer par le circuit du médicament classique et les professionnels de santé expose les utilisateurs à des problèmes de sécurité, de bon usage et d'efficacité. De plus, il n'est pas possible d'avoir un suivi médical des utilisateurs, et par conséquent de les avertir sur les potentielles interactions médicamenteuses qu'il pourrait y avoir avec leurs traitements habituels. Les personnes utilisant cette voie de distribution secondaire, prennent très souvent le médicament sans avoir été informées des potentiels effets secondaires, de leurs gestions ainsi que de la conduite à tenir en cas d'apparition. Le manque de suivi et de surveillance de ceux-ci pose un réel problème de santé.

Sur Tik Tok, on retrouve également des annonces de revendeurs d'Ozempic, proposant entre 100 € la boîte et 1500 € les 6 mois. Voire même des promotions : deux boîtes achetées, la troisième offerte. Souvent, les revendeurs proviennent de pays

étrangers, notamment de Belgique, d'Allemagne ou encore d'Angleterre. Enfin, sur la messagerie cryptée Telegram, on retrouve également des personnes qui proposent des ventes au kilos.

h) Circulation de stylos préremplis falsifiés

En octobre 2023, l'ANSM a été informée par l'EMA de la circulation de stylos d'Ozempic falsifiés chez certains grossistes de l'Union européenne et du Royaume-Uni. Aucune alerte n'a été rapportée en France, mais l'ANSM incite les acteurs de la chaîne d'approvisionnement, notamment les distributeurs et les pharmacies à être vigilants. Ces stylos concernent uniquement le dosage 1 mg, et sont identifiables par :

- Un code data matrix inactif lors du scannage. Ils possèdent des numéros de lot, des codes data matrix 2D et des numéros de séries uniques provenant d'emballages authentiques d'Ozempic. Mais leur code data matrix est déjà inactif.
- Une apparence différente. Notamment concernant la couleur du stylo, le piston, le réservoir et ses graduations.



Figure 18 : Exemple de stylo falsifié publié par l'agence allemande des médicaments BfArM⁶⁰

L'utilisation de stylos falsifiés peut provoquer une inefficacité thérapeutique du fait d'un dosage incorrect, de la contamination par des substances nocives ou de l'utilisation d'ingrédients inconnus ou de substitution. Elle peut présenter d'autres risques graves pour la santé, car son administration par injection sous-cutanée peut mettre en danger la vie du patient.

Ainsi, l'ANSM rappelle la nécessité aux distributeurs et aux pharmaciens de faire preuve d'une vigilance renforcée lors de l'achat de cette spécialité auprès de leurs fournisseurs. Lors de la dispensation il est également important de vérifier la traçabilité du numéro de série dans le système de vérification en scannant le code data matrix. En cas de suspicion de médicament falsifié, il est nécessaire d'en informer l'ANSM⁶⁰.

Cette alerte s'est par la suite étendue au Brésil (octobre 2023) et aux Etats-Unis d'Amérique (décembre 2023), incitant l'OMS à publier une alerte plus globale, annonçant l'identification de trois lots de stylos falsifiés d'Ozempic sur les différents continents⁶¹.

i) Le décompte des clics

Un autre mésusage de l'Ozempic est apparu, à l'échelle mondiale, suite aux difficultés d'approvisionnement et d'obtention de certains dosages : le décompte des clics. C'est une technique qui consiste à compter le nombre de clics lors de l'administration de la dose, et de s'arrêter au nombre de clics voulu, pour administrer la dose souhaitée. Cette technique est notamment utilisée pour injecter une dose de 0,25 mg ou de 0,5 mg à partir de stylos de 1 mg, le 0,25mg n'étant plus trouvé en officine, et le 0,5 mg étant plus compliqué à obtenir que le 1 mg. Sur les réseaux sociaux, des tableaux d'équivalence entre le nombre de clics et la dose souhaitée ont été créés. Les fournisseurs étant différents d'un pays à l'autre, il existe différents tableaux, selon le pays dans lequel la personne est, pour trouver la bonne correspondance de dose avec le bon stylo.

Novo Nordisk France rappelle, dans son standard téléphonique, mais aussi dans les réponses automatiques aux mails reçus par les professionnels de santé, que ce décompte des clics n'est pas officiel, ne correspond pas à l'utilisation correct des stylos et ne doit par conséquent pas être fait ou conseillé aux patients. Il n'y a aucune correspondance entre le nombre de clics et l'administration d'une dose précise. En effet, certains pharmaciens recommandent cette pratique à leurs patients, à défaut d'obtention du dosage leur correspondant, ce qui ne correspond pas au bon usage du médicament.



Figure 19 : Tableau d'équivalence théorique entre les clics et les doses d'Ozempic administrées pour les stylos européens et britanniques⁶²

Dans la même optique de calcul de doses à administrer, certaines personnes et même professionnels de santé, réalisent des calculs de volume à administrer à partir du volume total d'un stylo d'Ozempic, notamment 1 mg, afin d'obtenir des doses intermédiaires. Pour se faire, ils mélangent le contenu d'un stylo avec un volume de sérum physiologique connu, et prélèvent un certain volume de la solution obtenue, censée contenir la dose d'Ozempic souhaitée. Cela était notamment utilisé afin d'obtenir des doses de 0,25 mg ou de 0,5 mg pour initier des patients au traitement ou pour une continuité de traitement.

II. Explication de l'effet perte de poids du Sémaglutide

Dès ses débuts d'utilisation, l'effet perte de poids du Sémaglutide est remarqué, augmentant ainsi les prescriptions d'Ozempic, seule spécialité disponible à l'époque. Déjà titulaire du Victoza et du Saxenda, le laboratoire Novo Nordisk a entrepris de développer le Sémaglutide dans la perte de poids, sous le nom du Wegovy. Ainsi, tandis que l'Ozempic faisait de plus en plus parler de lui, le Wegovy poursuivait son processus de commercialisation loin des médias, jusqu'à l'obtention de son AMM européenne en 2024. Par conséquent, l'effet perte de poids du Sémaglutide était déjà bien connu avant le phénomène mondial du mésusage de l'Ozempic.

A. Régulation du métabolisme lipidique par le GLP-1 et ses analogues

Au cours de ces dernières années, de nombreuses études fondamentales et cliniques ont montré que le GLP-1 était étroitement lié au métabolisme lipidique et qu'il participait à sa régulation. En effet, celui-ci contribue à inhiber la synthèse des graisses en favorisant la différenciation de celles-ci, en améliorant le métabolisme du cholestérol et en favorisant le brunissement des graisses.

Il joue un rôle important dans l'apparition et le développement de maladies métaboliques telles que l'obésité, la stéatose hépatique non alcoolique et l'athérosclérose en régulant le métabolisme lipidique. Ainsi, il pourrait devenir une nouvelle cible pour le traitement des troubles métaboliques.

Le foie étant le principal site de synthèse des graisses, une étude récente a souligné que le GLP-1 pouvait réduire la synthèse des graisses hépatiques.

1. Métabolisme des lipides hépatiques

Le foie est le principal organe responsable de la synthèse des graisses. La synthèse hépatique des graisses est un processus par lequel les glucides et les acides aminés sont convertis en acides gras et condensés avec du glycérol pour former des triglycérides (TG). Ces triglycérides formés sont par la suite transportés dans des lipoprotéines de très faible densité (VLDL) vers les tissus périphériques, où ils seront

utilisés comme substrats énergétiques, ou alors dans le tissu adipeux, leur lieu de stockage. Ainsi, la synthèse et le transport des graisses hépatiques sont la clé du maintien de l'homéostasie des triglycérides dans le foie. Il existe de nombreux gènes liés à l'anabolisme de ces graisses hépatiques, et de nombreuses études réalisées sur des souris suggèrent que le GLP-1 permet de réduire la synthèse des graisses hépatiques en agissant sur ces gènes. En effet, Il améliore le métabolisme lipidique et le dépôt de graisse hépatique en régulant entre autres l'expression de l'enzyme acide gras synthase (FAS) à la baisse, qui participe à la synthèse des acides gras linéaires saturés. Ainsi que celle de l'acétyl-CoA carboxylase (ACC-a), enzyme qui intervient dans la première étape de la synthèse des acides gras. De plus, il agit sur l'expression de nombreuses protéines retrouvées dans les voies de signalisations impliquées dans la synthèse des lipides hépatiques comme par exemple la protéine PI3K dont il favorise l'expression.

Concernant le catabolisme des lipides, des études sur des souris suggèrent que le GLP-1 permet d'améliorer l'oxydation des acides gras hépatiques, de réduire l'accumulation de graisse hépatique et de favoriser la lipolyse hépatique en activant la voie de signalisation SIRT1/PGC-1 α /PEPCK hépatique.

Le GLP-1 module également le métabolisme du cholestérol hépatique en augmentant l'expression de protéines et de transporteurs qui y sont impliqués. En effet, il augmente l'expression du transporteur de cassette de liaison à l'ATP A1 (ABCA1) et de l'apolipoprotéine AI (apo AI), ce qui permet d'augmenter l'efflux du cholestérol intracellulaire. De plus, le GLP-1 agit directement sur le récepteur LXR α présent dans les hépatocytes pour permettre la libération du cholestérol par ces cellules et ainsi leur éviter une accumulation importante de cholestérol. Par ailleurs, des études animales récentes suggèrent qu'il permettrait de réduire le taux de cholestérol des VLDL sériques et des lipoprotéines de basse densité (LDL-C) en réduisant le taux de protéine de liaison à l'élément régulateur du stérol hépatique 2 (SREBP2) et l'absorption du cholestérol. D'autres études animales ont également montré que le GLP-1 de la veine porte affaiblissait l'absorption des graisses intestinales et la production de chylomicrons par l'axe vagal entérique-cerveau-foie, et permettait ainsi de réduire les lipides sanguins postprandiaux et à jeun. Concernant les acides biliaires, responsables de l'absorption intestinale des lipides, le GLP-1 permettrait de réduire leur synthèse en inhibant le récepteur farnésoïde X (FXR) qui

régule la synthèse, la conjugaison et le transport des acides biliaires. Enfin, Le GLP-1 aurait une action inhibitrice sur le récepteur des lipoprotéines de basse densité (LDL-R) en inhibant l'expression de la proprotéine convertase PCSK9 dans les hépatocytes. L'inhibition de cette proprotéine entraîne l'inhibition de l'expression du LDLR des hépatocytes, ce qui empêche ainsi son activation. Cela réduit le transport inverse du cholestérol, l'absorption du cholestérol par le foie et ainsi l'accumulation de cholestérol dans celui-ci. Par conséquent, de nombreuses études animales montrent que le GLP-1 est étroitement lié au métabolisme du cholestérol¹⁷.

Lors des essais cliniques du Wegovy, il a été retrouvé une diminution des concentrations des triglycérides et des lipoprotéines de très basse densité (VLDL) à jeun de 12 % et de 21 %, respectivement. La réponse postprandiale en termes de triglycérides et de VLDL après un repas très gras a également été réduite de plus de 40 %⁴². Cela prouve l'action régulatrice du Sémaglutide et donc du GLP-1 sur le métabolisme lipidique.

L'Ozempic étant également composé de Sémaglutide, mais à des dosages moins importants que le Wegovy, on retrouve également cette action sur les triglycérides et les VLDL mais à moindre mesure.

2. Métabolisme des lipides adipocytaires

Le GLP-1 a une action directe sur le tissu adipeux et module ainsi le métabolisme des lipides adipocytaires. En effet, des études montrent qu'il régule le développement des adipocytes en influençant la prolifération et l'apoptose des préadipocytes. Pour se faire, il active la voie de signalisation de l'adénylate cyclase/adénosine monophosphate cyclique (AC/cAMP) et diverses cascades de signalisation cellulaire. Notamment la kinase régulée par le signal extracellulaire (ERK), la protéine kinase C (PKC) et la protéine kinase B (ou AKT1) qui ont un rôle dans l'adipogenèse. De plus, il contribue à la différenciation des adipocytes en favorisant l'expression des marqueurs spécifiques LPL et AP2, ainsi que des facteurs de transcription PPAR γ et C/EBP α impliqués dans cette différenciation. Il a également une action sur l'axe cerveau-adipocytes qui lui permet d'agir sur le métabolisme lipidique des tissus adipeux brun et blanc. De plus, une étude réalisée sur des

adipocytes humains différenciés *in vitro* a montré que le GLP-1 permettrait de réguler l'expression des gènes de la lipolyse. Dans une autre étude réalisée sur des cellules β pancréatiques, il a été montré que le GLP-1 augmentait l'expression des gènes et protéines liés à la lipolyse et à l'autophagie, comme la lipase triacylglycérade adipeuse (ATGL), la lipase sensible aux hormones (HSL) et la lipase acide lysosomale (LAL). Ces lipases contribuent à la dégradation des triglycérides¹⁷.

De plus, il a également une action sur le brunissement des graisses, et favorise ainsi la thermogénèse et la consommation des triglycérides. Le brunissement des graisses fait référence à la grande plasticité des cellules adipeuses blanches, qui peuvent être transformées en cellules adipeuses beiges qui possèdent de nombreuses caractéristiques morphologiques et fonctionnelles similaires à celles des cellules adipeuses brunes sous la stimulation de l'exercice, de l'exposition au froid, de la stimulation des récepteurs adrénergiques et d'autres facteurs. Les deux types de tissus adipeux ont chacun un rôle précis, et, favoriser le développement du tissu adipeux brun par rapport au tissu adipeux blanc peut avoir un effet bénéfique sur l'élimination des lipides. En effet, le tissu adipeux blanc a un rôle de stockage des graisses, tandis que le tissu adipeux brun permet la consommation des acides gras grâce à la thermogénèse qu'il réalise pour maintenir la température corporelle. Pour se faire, le GLP-1 augmente l'expression de la protéine FNDC5 (Fibronectin type III domain-containing protein 5) dans les cellules bêta pancréatiques en interagissant avec son facteur de transcription, la protéine CREB. La FNDC5 est impliquée dans la transformation du tissu adipeux blanc en tissu adipeux brun car c'est un précurseur de l'hormone irisine qui a une action importante dans cette conversion. Par conséquent, cela augmente la transformation du tissu adipeux blanc en brun et donc le métabolisme énergétique. De nombreuses données récentes dans la littérature, suggère que le GLP-1 agirait également sur de nombreuses voies de signalisation et d'autres facteurs de transcription impliqués dans le processus de différenciation du tissu adipeux blanc. On y retrouve notamment la voie de la synthase d'oxyde nitrique (NOS), la voie du neuropeptide S, la voie SIRT1, STAT3, la voie de la protéine morphogénétique osseuse 4 (BMP4) et la protéine de découplage 1 (UCP1). Il régule également cette différenciation en agissant sur le système nerveux central¹⁷.

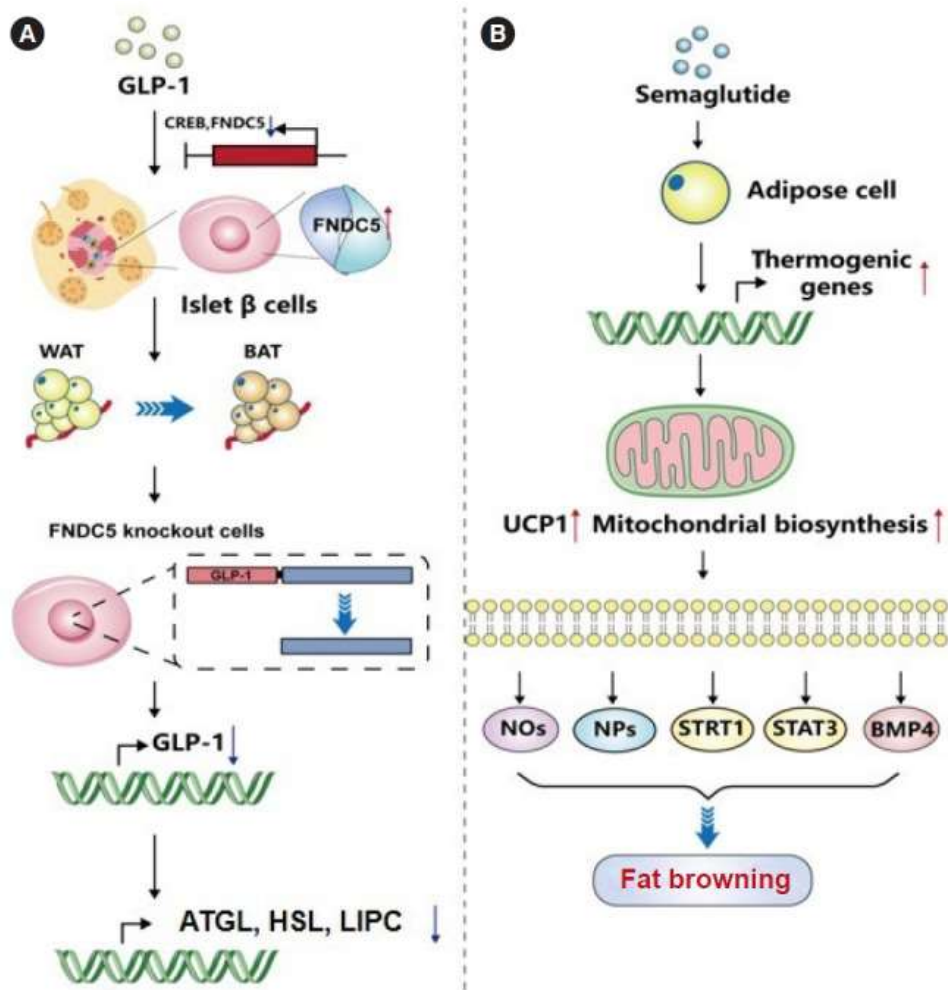


Figure 20 : Mécanismes d'action possibles du GLP-1 dans le brunissement des graisses¹⁷

Ainsi, le Sémaglutide, en tant qu'analogue du GLP-1, peut agir directement sur les cellules adipeuses et augmenter l'expression des gènes thermogéniques pour le maintien du phénotype de brunissement. Cependant, le mécanisme sous-jacent de la façon dont lui et sa classe médicamenteuse régulent le poids corporel des patients obèses reste encore incomplètement compris¹⁷.

B. Effet sur l'apport alimentaire et le système hédonique : effet satiétogène augmenté

Le GLP-1 et ses analogues ont la capacité de franchir la barrière hémato-encéphalique (BHE) afin de se fixer sur leur récepteur, situé dans différentes zones cérébrales où ils vont avoir des actions impliquées dans la perte de poids. On le retrouve notamment dans l'hypothalamus et le tronc cérébral, où son activation a un retentissement sur la régulation de l'homéostasie de l'apport alimentaire, soit la satiété. Il agit également sur le système de récompense hédonique à travers des effets directs et indirects dans le septum, le thalamus et l'amygdale. Ce système est impliqué dans nos préférences alimentaires, dans le plaisir que nous procure la nourriture et la gourmandise. Il peut être dérégulé chez les personnes obèses. Ses deux contributions homéostatique et hédonique ont un lien avec la fonction exécutive qui régule l'apport calorique, l'appétit, la récompense et le choix de nourriture. De ce fait, le GLP-1 permet de réduire l'apport énergétique, augmente la sensation de satiété, de rassasiement et le contrôle de la prise alimentaire. Il réduit également la sensation de faim, et la fréquence et l'intensité des fringales. De plus, il diminue la préférence des patients pour les aliments à forte teneur en graisse⁴².

C. Un effet plus important chez les sujets non diabétiques

L'effet perte de poids est plus important chez les personnes dont la glycémie est normalisée. Cela explique pourquoi le mésusage est principalement retrouvé chez les personnes non diabétiques, en situation d'obésité ou en surpoids, qui voient apparaître des résultats plus rapidement. Cet effet s'explique par le fait que la glycémie influe directement l'entrée du GLP-1 au niveau cérébral. De ce fait, elle influence son action sur l'oxydation des lipides ainsi que son effet satiétogène.

Une étude parue dans la revue *Cell Reports*⁶³ réalisée sur des modèles murins a montré que l'entrée et l'action du GLP-1 et de ses analogues dans le cerveau sont favorisées quand la glycémie est basse. A l'inverse, son entrée dans le cerveau est réduite en cas de glycémie haute (diabète) et d'obésité. Cela s'explique par le fait que son entrée cérébrale est dépendante des tanocytes, type de cellule gliale spécialisée

de la barrière hémato-encéphalique (BHE). Au niveau de l'hypothalamus, les tanocytes répondent aux variations de la glycémie en libérant du *vascular endothelial growth factor* A (VEGF-A) qui, en retour, conduit à une modification locale de la BHE. Cela conduit au transport facilité des GLP-1A vers leur cible nerveuse et à une amélioration du métabolisme des lipides. Il en est de même pour l'insuline, qui voit également son transport facilité, et qui possède une action synergique avec le GLP-1. Le régime alimentaire influence également la réponse des tanocytes, qui est diminuée en cas de régime alimentaire riche en graisses et en sucre, car la libération de VEGF-A est altérée dans ce cadre de régime alimentaire. Cela même si la glycémie est normalisée⁶⁴. Cette explication, en plus de l'hypothèse que le taux de GLP-1 peut être diminué chez certaines personnes diabétiques, explique pourquoi l'effet perte de poids du Sémaglutide est moins retrouvé chez ces patients, plutôt que chez des personnes dont la glycémie est normalisée.

Conclusion

Le sémaglutide est disponible sous deux spécialités, qui ont toutes les deux des indications différentes. L'Ozempic est indiqué dans la prise en charge du diabète de type 2 chez l'adulte, en deuxième intention, en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique. Le Wegovy quant à lui, est indiqué chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans dans la prise en charge de l'obésité, dans les niveaux de recours 2 et 3 uniquement, en deuxième intention, après échec d'une prise en charge nutritionnelle. L'Ozempic est victime d'un mésusage mondial depuis 2022, à des fins amaigrissantes, alors que le Wegovy n'était pas encore disponible à cette date. En France, il a été l'objet de nombreuses prescriptions hors AMM, dont les médecins généralistes sont à l'origine à 75%. Mais la part de patients considérés comme en mésusage parmi ceux ayant perçu un remboursement d'Ozempic n'a pas dépassé 1,4%.

Ce mésusage a principalement eu pour conséquence de créer une pénurie de médicament, rendant quasiment impossible pour les patients diabétiques de se procurer de l'Ozempic, tout dosage confondu. Le phénomène étant mondial, le laboratoire Novo Nordisk n'a pas su adapter sa cadence de production à la demande du médicament. Cette pénurie a également touché les autres analogues du GLP-1. L'ANSM et l'Assurance Maladie ont tout mis en œuvre pour contrer ce phénomène, rappelant les indications du médicament à plusieurs reprises et allant même jusqu'à instaurer une justification de prescription des analogues du GLP-1 pour justifier leur remboursement.

De nouveaux effets indésirables ont été reprochés à l'Ozempic. Le PRAC de l'EMA a évalué toutes ces déclarations d'effets indésirables, et n'a établi aucun lien avec l'Ozempic. Ainsi, le mésusage du médicament n'a pas révélé de nouvel effet indésirable et n'a pas amené à une modification de son RCP en Europe contrairement aux Etats-Unis, où la FDA a ajouté l'iléus gastro-intestinal comme effet indésirable.

La popularité grandissante des analogues du GLP-1 a permis de faire évoluer les connaissances actuelles sur la classe médicamenteuse et notamment sur leurs propriétés cardio-vasculaires bénéfiques ainsi que sur le métabolisme lipidique. Cela ouvre la possibilité à de nouvelles indications pour la classe médicamenteuse.

Annexe 1 : Exemple de justificatif de prise en charge de l'Ozempic informatisé⁶⁵

JUSTIFICATIF DE L'ACCOMPAGNEMENT À LA PRESCRIPTION

Identification assuré	Identification prescripteur
Nom :	Nom :
Prénom	Prénom
Numéro	N°RPPS :
	N°AM :

Identification de l'accompagnement à la prescription
Référence :
Transmise et reçue le :

Médicament prescrit
Nom du médicament prescrit : OZEMPIC
Date de prescription :
Résultat : La prescription est dans le champ de l'autorisation de mise sur le marché du médicament.

Signature du prescripteur

Annexe 2 : Exemple de justificatif de prise en charge de l'Ozempic manuscrit⁶⁶

Volet 3 à conserver par le patient et à remettre au pharmacien avec l'ordonnance

FORMULAIRE D'ACCOMPAGNEMENT A LA PRESCRIPTION

Sémaglutide (Ozempic®)

Article 61 de la convention médicale approuvée par arrêté du 20 Juin 2024 paru au Journal officiel du 21 Juin

Articles L. 162-19-1 et R. 161-45 du code de la sécurité sociale

Arrêté du 10 janvier 2025

Personne bénéficiaire de la prescription du médicament

Nom et prénom

Numéro d'immatriculation

Date de naissance

Critères à renseigner

Identification du prescripteur et de la structure dans laquelle il exerce

Nom et prénom :

Identifiant :

Numéro RPPS :

Raison sociale :

Adresse :

Numéro de structure :

(AM, FINESS ou SIRET)

Justificatif

Je soussigné, après avoir renseigné le formulaire d'accompagnement à la prescription, atteste que

☐ Je prescris le médicament dans les indications de son autorisation de mise sur le marché.

☐ Je prescris le médicament en dehors des indications de son autorisation de mise sur le marché. Mon patient ne bénéficiera pas d'une prise en charge par l'Assurance maladie.

Date

Signature

Annexe 3 : Flyer de prise en charge des analogues du GLP-1 par l'Assurance Maladie⁵⁹



Dans quels cas mon médicament sera-t-il remboursé ?

Votre médecin vous a prescrit l'un de ces médicaments antidiabétiques : Ozempic®, Trulicity®, Victoza® ou Byetta®

Ces médicaments sont remboursés uniquement pour certains patients atteints de diabète de type 2.

LE MÉDECIN

- S'assure que votre situation vous permet de bénéficier d'un remboursement du médicament*.
- En plus de l'ordonnance, vous remet le justificatif d'accompagnement à la prescription une fois pour toute la durée de votre traitement.



PENSEZ-Y !

- Assurez-vous que votre médecin vous remet un justificatif papier.
- Présentez ce justificatif à votre pharmacien à chaque fois, en plus de l'ordonnance.
- Pensez à conserver ce justificatif et/ou enregistrez le dans « Mon espace santé ».

LE PHARMACIEN

- Vérifie que vous disposez de la prescription et du justificatif autorisant la prise en charge du traitement. Il vous délivre le médicament qui sera pris en charge par l'Assurance maladie.

- Si vous ne disposez pas du justificatif**, le pharmacien vous informe que vous ne serez pas pris en charge.

À votre demande, le pharmacien peut vous délivrer le traitement prescrit mais vous ne bénéficierez d'aucun remboursement.



À NOTER

- Le pharmacien applique la réglementation, il ne peut facturer le médicament à l'Assurance maladie sans le justificatif conforme.
- N'hésitez pas à contacter votre médecin pour toute question.

* Pour être pris en charge par l'Assurance maladie, les médicaments doivent avoir reçus une autorisation de mise sur le marché (AMM) délivrée par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) ou l'Agence européenne des médicaments (EMA) et être prescrits selon les indications thérapeutiques remboursables (ITR) définies par la Haute Autorité de Santé (HAS).

** ou que le justificatif mentionne que votre situation ne permet pas la prise en charge du traitement.

Plus d'informations sur ameli.fr

Bibliographie

- (1) *Ozempic (semaglutide): le mésusage persiste, signale l'ANSM.* Medscape. <http://francais.medscape.com/voirarticle/3610379> (accessed 2023-11-08).
- (2) *Actualité - Ozempic (sémaglutide) : un médicament à utiliser uniquement dans le traitement du diabète de type 2.* ANSM. <https://ansm.sante.fr/actualites/ozempic-semaglutide-un-medicament-a-utiliser-uniquement-dans-le-traitement-du-diabete-de-type-2> (accessed 2023-11-08).
- (3) *Agonistes du récepteurs au GLP1.* <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/agonistes-du-recepteurs-au-glp1> (accessed 2023-11-08).
- (4) Masson, E. *Histoire des incrétines: Du chien brun au monstre de Gila.* EM-Consulte. <https://www.em-consulte.com/article/1065104/histoire-des-incretines-du-chien-brun-au-monstre-d> (accessed 2023-11-07).
- (5) Cani, P. D.; Knauf, C. thérapeutique. Les dérivés du GLP-1 sont nombreux ; ils devraient apporter de nouveaux outils thérapeutiques. **2007**, 2.
- (6) borealisdev.net; FRCP, D. M. J., M. D. *Ozempic® (semaglutide) et Mounjaro™ (tirzepatide), une grande avancée pour le traitement de l'obésité.* Observatoire de la prévention de l'Institut de Cardiologie de Montréal. <https://observatoireprevention.org/2023/03/02/ozempic-semaglutide-et-mounjaro-tirzepatide-une-grande-avancee-pour-le-traitement-de-l-obesite/> (accessed 2023-11-08).
- (7) *Diabète : arrêt de commercialisation programmé en novembre pour BYETTA.* VIDAL. <https://www.vidal.fr/actualites/30950-diabete-arret-de-commercialisation-programme-en-novembre-pour-byetta.html> (accessed 2025-01-24).
- (8) *BYDUREON (exénatide) - Diabète de type 2.* Haute Autorité de Santé. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3283464/fr/bydureon-exenatide-diabete-de-type-2 (accessed 2023-11-08).
- (9) *The structure of native GLP-1, exenatide, liraglutide, semaglutide and...* ResearchGate. https://www.researchgate.net/figure/The-structure-of-native-GLP-1-exenatide-liraglutide-semaglutide-and-SHR-2042_fig1_361268956 (accessed 2023-11-08).
- (10) *Liraglutide : substance active à effet thérapeutique.* VIDAL. <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/liraglutide-23220.html> (accessed 2023-11-08).
- (11) Avignon, A.; Sauvanet, J.-P. Liraglutide Pour Le Traitement Du Diabète de Type 2: Liraglutide for Type 2 Diabetes Treatment. *Médecine Mal. Métaboliques* **2010**, 4 (3), 313–325. [https://doi.org/10.1016/S1957-2557\(10\)70066-3](https://doi.org/10.1016/S1957-2557(10)70066-3).
- (12) Trulicity, INN-Dulaglutide. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230306158524/anx_158524_fr.pdf (accessed 2023-11-08).
- (13) *Dulaglutide (Trulicity, GLP-1 receptor agonist)-Therapeutic peptides (hlgG4 Fc fusion) drug benchmark for in-vivo/in-vitro study | GeneMedi.* <https://www.genemedi.net/i/biologics-biosimilar-GMP-Bios-peptide-002> (accessed 2023-11-08).
- (14) Ozempic, INN-Semaglutide. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230331158641/anx_158641_fr.pdf (accessed 2023-11-08).

- (15) *Comprendre le GLP-1*. <https://www.nnacademy.fr/ressources/comprendre-le-glp-1.html> (accessed 2023-11-10).
- (16) *Les incrétinomimétiques : mécanisme d'action et effets indésirables*. RFCRPV. <https://www.rfcrpv.fr/incretinomimetiques-mecanisme-daction-effets-indesirables/> (accessed 2023-11-10).
- (17) Bu, T.; Sun, Z.; Pan, Y.; Deng, X.; Yuan, G. Glucagon-Like Peptide-1: New Regulator in Lipid Metabolism. *Diabetes Metab. J.* **2024**, *48* (3), 354–372. <https://doi.org/10.4093/dmj.2023.0277>.
- (18) Jensen, E. P.; Poulsen, S. S.; Kissow, H.; Holstein-Rathlou, N.-H.; Deacon, C. F.; Jensen, B. L.; Holst, J. J.; Sorensen, C. M. Activation of GLP-1 Receptors on Vascular Smooth Muscle Cells Reduces the Autoregulatory Response in Afferent Arterioles and Increases Renal Blood Flow. *Am. J. Physiol.-Ren. Physiol.* **2015**, *308* (8), F867–F877. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00527.2014>.
- (19) *Diabète de type 2 · Inserm, La science pour la santé*. Inserm. <https://www.inserm.fr/dossier/diabete-type-2/> (accessed 2024-01-05).
- (20) *Referenciel_pratiques_diabete*.Pdf. https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/referenciel_pratiques_diabete.pdf (accessed 2024-09-09).
- (21) Petersen, M. C.; Shulman, G. I. Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance. *Physiol. Rev.* **2018**, *98* (4), 2133–2223. <https://doi.org/10.1152/physrev.00063.2017>.
- (22) Capeau, J. Voies de signalisation de l'insuline : mécanismes affectés dans l'insulino-résistance. *médecine/sciences* **2003**, *19* (8–9), 834–839. <https://doi.org/10.1051/medsci/20031989834>.
- (23) *Complications du diabète sucré - Troubles hormonaux et métaboliques*. Manuels MSD pour le grand public. <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/troubles-hormonaux-et-metaboliques/diabete-sucree-et-troubles-du-metabolisme-de-la-glycemie/complications-du-diabete-sucree> (accessed 2024-09-24).
- (24) *Symptômes et diagnostic du diabète*. <https://www.ameli.fr/hainaut/assure/sante/themes/diabete/diabete-symptomes-evolution/diagnostic-diabete> (accessed 2023-12-29).
- (25) *Stratégie thérapeutique du patient vivant avec un diabète de type 2*. Haute Autorité de Santé. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3191108/fr/strategie-therapeutique-du-patient-vivant-avec-un-diabete-de-type-2 (accessed 2024-10-01).
- (26) *Recommandations Diabète de type 2: prise en charge initiale*. VIDAL. <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/diabete-de-type-2-prise-en-charge-initiale-1440.html> (accessed 2024-10-01).
- (27) *Recommandations Diabète de type 2: prise en charge initiale*. VIDAL. <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/diabete-de-type-2-prise-en-charge-initiale-1440.html> (accessed 2024-10-01).
- (28) *OZEMPIC (sémaglutide) - Diabète de type 2*. Haute Autorité de Santé. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3282782/fr/ozempic-semaglutide-diabete-de-type-2 (accessed 2024-10-20).
- (29) *Fiche info - OZEMPIC 0,25 mg, solution injectable en stylo prérempli - Base de données publique des médicaments*. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=65766192> (accessed 2024-10-28).

- (30) OZM_Brochure Bon Usage_MAJ 2022.Pdf.
https://www.novonordisk.fr/content/dam/nncorp/fr/fr/our-products/documents/ozempic/OZM_Brochure%20Bon%20Usage_MAJ%202022.pdf (accessed 2024-11-20).
- (31) *Surpoids et obésité de l'adulte : prise en charge médicale de premier recours*. Haute Autorité de Santé. https://www.has-sante.fr/jcms/c_964938/fr/surpoids-et-obesite-de-l-adulte-prise-en-charge-medicale-de-premier-recours (accessed 2024-11-23).
- (32) Reco369_recommandations_obesite_2e_3e_niveaux_preparation_mel_v4_2.Pdf. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-06/reco369_recommandations_obesite_2e_3e_niveaux_preparation_mel_v4_2.pdf (accessed 2024-12-02).
- (33) *Obésité*. Inserm, *La science pour la santé*. Inserm. <https://www.inserm.fr/dossier/obesite/> (accessed 2024-11-27).
- (34) *Les courbes de croissance* | Association GRANDIR. AssoConnect. <https://www.grandir.asso.fr/page/1326590-les-courbes-de-croissance> (accessed 2024-11-25).
- (35) *Obésité et surpoids*. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (accessed 2024-11-25).
- (36) *Surpoids et obésité de l'adulte : définition, causes et risques*. <https://www.ameli.fr/lille-douai/assure/sante/themes/surpoids-obesite-adulte/definition-causes-risques> (accessed 2024-11-25).
- (37) *L'organisation de la recherche et ses perspectives en matière de prévention et de traitement de l'obésité*. Sénat. <https://www.senat.fr/rap/r10-158/r10-158.html> (accessed 2024-12-18).
- (38) *Phénotypage obésité : évaluer des stades de sévérité avec Nuvee !*. Nuvee, plateforme d'éducation thérapeutique numérique du patient. <https://nuvee.fr/phenotypage-obesite/> (accessed 2024-12-02).
- (39) *Recommandations Obésités*. VIDAL. <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/obesites-1463.html> (accessed 2024-12-02).
- (40) *Meddispar - Analogues du GLP-1 indiqués dans l'obésité (WEGOVY et SAXENDA) : conditions de prescription restreinte*. <https://www.meddispar.fr/Actualites/2024/Analogues-du-GLP-1-indiques-dans-l-obesite-WEGOVY-et-SAXENDA-conditions-de-prescription-restreinte#nav-buttons> (accessed 2024-12-04).
- (41) *Actualité - Analogues du GLP-1 et obésité : nous prenons des mesures pour sécuriser leur utilisation en France*. ANSM. <https://ansm.sante.fr/actualites/analogues-du-glp-1-et-obesite-nous-prenons-des-mesures-pour-securiser-leur-utilisation-en-france> (accessed 2024-12-04).
- (42) *Wegovy-Epar-Product-Information_fr.Pdf*. https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/wegovy-epar-product-information_fr.pdf (accessed 2024-12-09).
- (43) *soins, M. de la santé et de l'accès aux; soins, M. de la santé et de l'accès aux. Méusage*. Ministère de la santé et de l'accès aux soins. <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/glossaire/article/mesusage> (accessed 2024-11-04).

- (44) *Dossier thématique - La prévention du mésusage à l'ANSM.* ANSM. <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/bon-usage-du-medicament/la-prevention-du-mesusage-a-lansm> (accessed 2024-11-04).
- (45) *Mésusage médicamenteux.* RFCRPV. <https://www.rfcrpv.fr/mesusage-medicamenteux/> (accessed 2024-11-04).
- (46) *Qualité – Pertinence Des Soins : Document Support Sur Les Médicaments.* <https://www.fmfpro.org/wp-content/uploads/2023/11/Support-qualite-pertinence-sur-le-medicament-VF.pdf>.
- (47) *Actualité - Création d'un comité scientifique temporaire pour analyser l'usage des analogues du GLP-1.* ANSM. <https://ansm.sante.fr/actualites/creation-dun-comite-scientifique-temporaire-pour-analyser-lusage-des-analogues-du-glp-1> (accessed 2024-11-05).
- (48) *Actualité - Analogues du GLP-1 : point sur la surveillance des effets indésirables graves et mésusages.* ANSM. <https://ansm.sante.fr/actualites/analogues-du-glp-1-point-sur-la-surveillance-des-effets-indesirables-graves-et-mesusages> (accessed 2024-11-08).
- (49) *La FDA modifie la notice d'Ozempic pour des raisons de sécurité.* Medscape. <https://français.medscape.com/voirarticle/3610644> (accessed 2024-11-07).
- (50) *Actualité - Retour d'information sur le PRAC d'avril 2024 (8 – 11 avril).* ANSM. <https://ansm.sante.fr/actualites/retour-dinformation-sur-le-prac-davril-2024-8-11-avril> (accessed 2024-11-08).
- (51) *Actualité - Retour d'information sur le PRAC de novembre 2023 (23 – 26 octobre).* ANSM. <https://ansm.sante.fr/actualites/retour-dinformation-sur-le-prac-de-novembre-2023-23-26-octobre> (accessed 2024-11-08).
- (52) *Actualité - Retour d'information sur le PRAC de janvier 2025 (13 – 16 janvier).* ANSM. <https://ansm.sante.fr/actualites/retour-dinformation-sur-le-prac-de-janvier-2025-13-16-janvier> (accessed 2025-02-06).
- (53) *20230302-Rs-Ozempic-Courrier-Information-Ozempic-Pharmaciens.Pdf.* <https://ansm.sante.fr/uploads/2023/03/02/20230302-rs-ozempic-courrier-information-ozempic-pharmaciens.pdf> (accessed 2024-11-15).
- (54) Darmon, P.; Bauduceau, B.; Bordier, L.; Detournay, B.; Gautier, J.-F.; Gourdy, P.; Jornayvaz, F.; Lecornet-Sokol, E.; Penfornis, A.; Prévost, G.; Scheen, A.; Sultan, A.; Vidal-Trecan, T. Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) sur les stratégies d'utilisation des traitements anti-hyperglycémiants dans le diabète de type 2 - 2023. *Médecine Mal. Métaboliques* **2023**, 17 (8), 664–693. <https://doi.org/10.1016/j.mmm.2023.10.007>.
- (55) *Antidiabétiques AGLP-1 : le dispositif d'accompagnement à la prescription est entré en vigueur.* <https://www.ameli.fr/lille-douai/etablissement/actualites/antidiabetiques-aglp-1-le-dispositif-d-accompagnement-la-prescription-est-entre-en-vigueur> (accessed 2025-02-07).
- (56) *Teleservice-Accompagnement-Prescription_assurance-Maladie.Pdf.* https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/teleservice-accompagnement-prescription_assurance-maladie.pdf (accessed 2025-02-07).
- (57) *OZEMPIC, VICTOZA, TRULICITY : un nouveau dispositif de prescription à partir du 1er février 2025.* VIDAL. <https://www.vidal.fr/actualites/31144-ozempic-victoza-trulicity-un-nouveau-dispositif-de-prescription-a-partir-du-1er-fevrier-2025.html> (accessed 2025-01-24).
- (58) *Dispensation des analogues du GLP-1 : ce qui changera le 1er février.* Le Quotidien du Pharmacien. <https://www.lequotidiendupharmacien.fr/exercice->

- pro/dispensation-des-analogues-du-glp-1-ce-qui-changera-le-1er-fevrier
(accessed 2025-02-07).
- (59) *Flyer-Antidiabetique-Prise-En-Charge-Assure_assurance-Maladie.Pdf*.
https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/flyer-antidiabetique-prise-en-charge-assure_assurance-maladie.pdf (accessed 2025-04-13).
- (60) *Information de sécurité - L'EMA alerte sur la circulation de st*. ANSM.
<https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/lema-alerte-sur-la-circulation-de-stylos-ozempic-falsifies-semaglutide-1mg-solution-injectable-en-europe>
(accessed 2024-11-19).
- (61) *Alerte produit médical No 2/2024*. [https://www.who.int/fr/news/item/19-06-2024-medical-product-alert-n-2-2024--falsified-ozempic-\(semaglutide\)](https://www.who.int/fr/news/item/19-06-2024-medical-product-alert-n-2-2024--falsified-ozempic-(semaglutide)) (accessed 2025-02-07).
- (62) *Express_Case693. Click charts for Ozempic*. [r/Ozempic. www.reddit.com/r/Ozempic/comments/wyzpzk/click_charts_for_ozempic/](https://www.reddit.com/r/Ozempic/comments/wyzpzk/click_charts_for_ozempic/)
(accessed 2024-12-11).
- (63) Bakker, W.; Imbernon, M.; Salinas, C. G.; Chao, D. H. M.; Hassouna, R.; Morel, C.; Martin, C.; Leger, C.; Denis, R. G. P.; Castel, J.; Peter, A.; Heni, M.; Maetzler, W.; Nielsen, H. S.; Duquenne, M.; Schwaninger, M.; Lundh, S.; Hogendorf, W. F. J.; Gangarossa, G.; Secher, A.; Hecksher-Sørensen, J.; Pedersen, T. Å.; Prevot, V.; Luquet, S. Acute Changes in Systemic Glycemia Gate Access and Action of GLP-1R Agonist on Brain Structures Controlling Energy Homeostasis. *Cell Rep.* **2022**, *41* (8). <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2022.111698>.
- (64) *Contrôler la glycémie pour une meilleure action centrale des signaux métaboliques | CNRS Biologie*. <https://www.insb.cnrs.fr/fr/cnrsinfo/controler-la-glycemie-pour-une-meilleure-action-centrale-des-signaux-metaboliques>
(accessed 2025-01-29).
- (65) DAUVILLIER, M. *Facturation OZEMPIC, TRULICITY et VICTOZA au 1er février*. Fédération des Pharmaciens de France. <http://www.fspf.fr/facturation-ozempic-trulicity-et-victoza-au-1er-fevrier/> (accessed 2025-04-13).
- (66) *Formulaire-Prescription-Renforcee-OZEMPIC.Pdf*.
<https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/Formulaire-prescription-renforcee-OZEMPIC.pdf> (accessed 2025-04-13).

Université de Lille
UFR3S-Pharmacie
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2024/2025

Nom : MAES
Prénom : CHIARA

Titre de la thèse : Bon usage et mésusage du Sémaglutide

Mots-clés : Médecine et santé, diabète, obésité, perte de poids, analogues du GLP-1, Sémaglutide, Ozempic, Wegovy

Résumé : L'Ozempic, traitement du diabète de type 2, est victime d'un mésusage mondial depuis 2022 à des fins amaigrissantes. Ce phénomène, principalement retrouvé aux Etats-Unis et développé par les réseaux sociaux, a engendré une pénurie mondiale de la spécialité, rendant quasiment impossible pour les patients diabétiques de se procurer de l'Ozempic, tout dosage confondu. Les difficultés d'approvisionnement ont ouvert la porte au marché noir de l'Ozempic, à l'apparition de stylos falsifiés ainsi qu'à l'élaboration de stratégies telle que le décompte de clics pour obtenir la dose voulue. En France, il a été l'objet de nombreuses prescriptions hors AMM, dont les médecins généralistes sont à l'origine à 75%. Mais la part de patients considérés comme en mésusage parmi ceux ayant perçu un remboursement d'Ozempic n'a pas dépassé 1,4%. En France, son détournement n'a pas révélé de nouvel effet indésirable. Pour contrer ce mésusage, l'ANSM et l'Assurance Maladie ont restreint les initiations et les conditions de prescriptions de l'Ozempic, allant même jusqu'à exiger un justificatif de remboursement du médicament. En parallèle, une nouvelle spécialité à base de Sémaglutide, le Wegovy, indiquée dans le contrôle du poids, a fait son apparition.

Membres du jury :

Président : Pr. GRESSIER Bernard, Professeur de pharmacologie, pharmacocinétique et pharmacie clinique, Université de Lille – Praticien hospitalier au Centre Hospitalier d'Armentières

Assesseur : Pr. DINE Thierry, Professeur de pharmacologie, pharmacocinétique et pharmacie clinique, Université de Lille – Praticien hospitalier au Groupe hospitalier Loos Haubourdin

Membre extérieur : Dr. COQUEREL Valentin, Pharmacien adjoint à la Pharmacie Levecq-Villette de Maubeuge