

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

Soutenue publiquement le 13 Mai 2026
Par Mme LANNON Marine

**La lutte contre l'obésité, un enjeu de santé publique.
La place des analogues du GLP-1 dans l'obésité au sein de
l'officine.**

Membres du jury :

Président : Monsieur Thierry BROUSSEAU, Maître de Conférences
Universitaire - Praticiens Hospitaliers (PU-PH), Faculté de Pharmacie de Lille

Assesseur : Monsieur DINE Thierry, Maître de Conférences Universitaire -
Praticiens Hospitaliers (PU-PH), Faculté de Pharmacie de Lille

Membre extérieur : Madame CAPPELAERE Cloé, Docteur en pharmacie,
Pharmacien adjoint à Roubaix

Université de Lille

Président	Régis BORDET
Premier Vice-président	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-présidente Formation	Corinne ROBACZEWSKI
Vice-président Recherche	Olivier COLOT
Vice-président Ressources Humaine	Jean-Philippe TRICOIT
Directrice Générale des Services	Anne-Valérie CHIRIS-FABRE

UFR3S

Doyen	Dominique LACROIX
Premier Vice-Doyen, Vice-Doyen RH, SI et Qualité	Hervé HUBERT
Vice-Doyenne Recherche	Karine FAURE
Vice-Doyen Finances et Patrimoine	Emmanuelle LIPKA
Vice-Doyen International	Vincent DERAMECOURT
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires	Sébastien D'HARANCY
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie	Caroline LANIER
Vice-Doyen Territoire-Partenariats	Thomas MORGENROTH
Vice-Doyen Santé numérique et Communication	Vincent SOBANSKI
Vice-Doyenne Vie de Campus	Anne-Laure BARBOTIN
Vice-Doyen étudiant	Victor HELENA

Faculté de Pharmacie

Vice - Doyen	Pascal ODOU
Premier Assesseur et Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement Assesseur à la Vie de la Faculté et Assesseur aux Ressources et Personnels	Anne GARAT
Responsable de l'Administration et du Pilotage Représentant étudiant	Emmanuelle LIPKA
Chargé de mission 1er cycle Chargée de mission 2eme cycle	Cyrille PORTA Honoré GUISE
Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche	Philippe GERVOIS Héloïse HENRY
Chargé de mission Relations Internationales Chargée de Mission Qualité Chargé de mission dossier HCERES	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 Économie pharmaceutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Économie 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 Économie 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 Économie 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
M	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	Alexandr	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

À Monsieur Thierry Brousseau, je tiens à vous exprimer ma profonde gratitude pour avoir accepté de m'encadrer lors de la rédaction de cette thèse et de présider ce jury. Votre investissement, vos relectures et votre disponibilité tout au long de la rédaction m'ont été indispensables pour mener à bien ce travail.

À Monsieur Thierry Dine, je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Merci pour la qualité de vos enseignements et de votre pédagogie tout au long de mon parcours.

À Cloé, merci de faire partie de ce jury et de m'apporter ton soutien. J'ai apprécié travailler avec toi à la pharmacie de l'Avenir et je souhaite te remercier pour tous les précieux conseils que tu m'as donnés tout au long de ma formation.

À mes parents, merci du plus profond de mon cœur pour votre soutien sans faille et pour avoir toujours cru en moi, même dans les moments de doute. Je vous suis profondément reconnaissante pour tous les sacrifices que vous avez fait pour moi, pour l'amour que vous m'avez donné et pour la confiance que vous m'avez accordée depuis le début de mon parcours. Sans vous, je n'en serais pas là où j'en suis aujourd'hui. Cette réussite est aussi la vôtre.

À ma famille et belle famille, merci d'avoir toujours été présents pour moi malgré la distance qui nous sépare. Votre soutien m'a beaucoup aidé tout au long de mes études. Sachez que même si je ne pense jamais à vous appeler, je pense à vous chaque jour.

À Quentin, mon partenaire au quotidien, merci pour ton soutien infaillible tout le long de mes études dans les doutes, les pleurs et les incertitudes. Tu as toujours été là pour m'encourager, me rassurer et me faire rire, même lorsque je débarquais en larmes dans ton bureau. Merci pour ta patience, ta confiance et l'amour que tu m'apportes chaque jour. Je t'aime et je suis impatiente de voir ce que la vie nous réserve.

À mes amis,

À Hugo, Simon, Noémie, Déborah, Louise et Pauline, mes amis de fac, merci d'avoir été à mes côtés ces six dernières années. Vous avez rendu ce parcours plus agréable à vivre. Nous avons traversé des moments difficiles, des périodes de doute, mais nous avons aussi partagé de nombreux fous rires pendant nos interminables pauses en cafét et des soirées mémorables que nous ne pouvons pas raconter... Tous ces souvenirs resteront gravés. Je suis fière du chemin que nous avons parcouru et je suis sûre qu'il nous reste encore beaucoup de belles choses à vivre ensemble.

À Paul et Lise, mes amis du lycée, avec qui j'ai partagé mes premières soirées dont je garde de bons souvenirs parfois honteux mais c'était la belle époque...

Paul, nous avons construit une amitié précieuse depuis notre rencontre au collège. Nous avons partagé beaucoup de choses inoubliables ensemble. Nous nous voyons moins aujourd'hui mais je n'oublie rien de ce que nous avons vécu et j'espère que nous prendrons plus de temps pour se voir plus souvent.

À Valentin, merci de m'avoir accompagné tout au long de mes études depuis notre rencontre à la pharmacie de l'Avenir. Je te suis reconnaissante pour ton investissement pendant ma sixième année dans mes révisions du commentaire d'ordonnance, c'était pas gagné... Parce que c'est notre projet.

Merci à toutes les personnes que j'ai rencontrées tout au long de mon parcours, de près ou de loin.

TABLES DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS.....	12
TABLES DES MATIÈRES.....	13
TABLE DES FIGURES.....	16
INTRODUCTION.....	18
1. GENERALITES SUR L'OBÉSITÉ.....	19
1.1. Définition de l'obésité.....	19
1.2. Données épidémiologiques de l'obésité.....	20
1.2.1. En France.....	20
1.2.2. Dans le monde.....	21
1.3. Physiopathologie de l'obésité.....	22
1.3.1. Physiologie du tissu adipeux.....	23
1.3.1.1. Le tissu adipeux blanc.....	23
1.3.1.2. Le tissu adipeux brun.....	25
1.3.2. Les dépenses énergétiques.....	26
1.3.3. Les apports énergétiques.....	27
1.3.4. La prise de poids.....	29
1.4. Étiologie de l'obésité.....	30
1.4.1. Facteurs comportementaux.....	30
1.4.2. Facteurs génétiques.....	31
1.4.3. Facteurs psychologiques.....	31
1.4.4. Facteurs socio-économiques.....	32
1.4.5. Sédentarité.....	33
1.4.6. Pathologies et iatrogénie médicamenteuse.....	34
1.4.7. La pandémie de COVID-19.....	34
1.5. Les complications de l'obésité.....	35
1.5.1. Les complications cardio-vasculaires.....	35
1.5.2. Les complications respiratoires.....	36
1.5.3. Les complications rhumatologiques.....	37
1.5.4. Les complications endocriniennes.....	37
1.5.5. Les complications métaboliques.....	38
1.5.6. Lien obésité et cancers.....	38
1.6. Conséquences de l'obésité sur la qualité de vie et son impact psychosocial.....	39
1.6.1. Grossophobie et stigmatisation.....	39
1.6.2. Altération de son image corporelle et baisse de l'estime de soi.....	40
1.6.3. Troubles psychiques.....	40
1.6.4. Cercle vicieux.....	41
2. LA LUTTE CONTRE L'OBÉSITÉ : UN ENJEU DE SANTÉ PUBLIQUE MAJEUR ET LA PLACE DU PHARMACIEN.....	41
2.1. Les politiques de santé publique mises en place.....	41
2.1.1. Programme National Nutrition Santé (PNNS).....	41
2.1.2. Plan Obésité.....	43
2.1.3. Plan National Sport-Santé.....	44

2.1.4. “Mission : Retrouve ton cap”	44
2.2. Le rôle du pharmacien dans la promotion de la prévention.....	45
2.2.1. Repérage précoce.....	45
2.2.2. Education nutritionnelle.....	47
2.2.3. Incitation à l’activité physique.....	50
3. LES ANALOGUES DU GLP-1 (Glucagon-Like Peptide-1) : UNE INNOVATION DANS LA PRISE EN CHARGE DE L’OBÉSITÉ À L’OFFICINE.....	52
3.1. Historique du développement des analogues du GLP-1.....	52
3.1.1. Découverte des hormones incrétones.....	52
3.1.2. L’exendine-4 : Première molécule thérapeutique.....	54
3.1.3. Amélioration du GLP-1 natif.....	56
3.2. Mécanisme d’action et effets indésirables des analogues du GLP-1.....	58
3.2.1. Mécanisme d’action des analogues du GLP-1.....	58
3.2.1.1. Action pancréatique.....	58
3.2.1.2. Action sur le système nerveux central.....	59
3.2.1.3. Action sur le tube digestif.....	60
3.2.2. Effets indésirables des analogues du GLP-1.....	60
3.3. Molécules disponibles sur le marché français.....	62
3.3.1. Le liraglutide.....	62
3.3.2. Le lixisénatide.....	63
3.3.2. Le dulaglutide.....	64
3.3.3. Le sémaglutide.....	65
3.3.4. Le tirzépatide.....	66
3.4. Découverte de l’effet amaigrissant et détournement des analogues du GLP-1.....	67
3.4.1. Etude SUSTAIN.....	67
3.4.2. Usage hors AMM.....	69
3.4.3. Ruptures de stock des analogues du GLP-1.....	70
3.4.4. Mise en place d’un cadre réglementé dans le cadre du diabète.....	71
3.5. Développement officiel des analogues du GLP-1 dans l’obésité.....	72
3.5.1. AMM et formulations spécifiques pour l’obésité.....	72
3.5.1.1. SAXENDA.....	73
3.5.1.2. WEGOVY.....	74
3.5.1.3. MOUNJARO.....	75
3.5.1.4. Les thérapeutiques futures.....	76
3.5.2. Essais cliniques.....	77
3.5.2.1. Etude SCALE 1.....	77
3.5.2.2. Etude STEP 1.....	79
3.5.2.3. Etude SURMOUNT 1.....	82
3.5.2.4. Etude SURMOUNT 5.....	84
3.5.3. Critères d’éligibilité.....	86
3.5.4. Règles de prescription.....	87
3.5.5. Arrêt du traitement.....	87
3.6. Le rôle du pharmacien dans la dispensation de ces traitements.....	89
3.6.1. Orientation du patient dans un parcours de soins coordonné.....	90

3.6.2. Modalités de conservation et d'injection.....	90
3.6.3. Surveillance et sécurisation du traitement.....	92
3.6.4. Conseils hygiéno-diététiques associés.....	93
CONCLUSION.....	95
BIBLIOGRAPHIE.....	96

TABLE DES FIGURES

- Figure 1 - Calcul de l'Indice de Masse Corporelle et Classification par l'OMS**
- Figure 2 : Type d'obésité selon la répartition de la masse grasse**
- Figure 3 : Evolution de la prévalence de l'obésité de 1997 à 2024**
- Figure 4 : Prévalence de l'obésité en France par région**
- Figure 5 : Carte de la prévalence de l'obésité chez les adultes dans le monde en 2022**
- Figure 6 : Schéma d'un adipocyte blanc**
- Figure 7 : Cercle vicieux de l'obésité**
- Figure 8 : Schéma simplifié représentant le découplage mitochondrial par UCP1 au sein d'un adipocyte brun**
- Figure 9 : Schéma des composantes de la dépense énergétique totale**
- Figure 10 : Les différents types de glucides**
- Figure 11 : Prévalence de l'obésité selon la catégorie socioprofessionnelle**
- Figure 12 : Cercle vicieux de l'inactivité physique**
- Figure 13 : Schéma d'une artère saine et d'une artère athéroscléreuse**
- Figure 14 : Risque relatif de cancer pour une augmentation de masse corporelle (IMC) de 5 kg/m² par sexe**
- Figure 15 : Logo du Nutri-score**
- Figure 16 : Disques de mesure de l'IMC proposés par le Cespharm**
- Figure 17 : Repères nutritionnels proposés par l'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail (ANSES)**
- Figure 18 : Affiche de Santé Publique France visant à promouvoir une alimentation équilibrée**
- Figure 19 : Recommandations de l'ANSES pour l'activité physique**
- Figure 20 : Structure du GLP-1 natif humain**
- Figure 21 : Structure de l'exendine-4**
- Figure 22 : Byetta, premier analogue du GLP-1 disponible sur le marché**
- Figure 23 : Structure de l'albumine sérique humaine, représentant les domaines et les sites de liaison aux acides gras**
- Figure 24 : Structure du liraglutide**
- Figure 25 : Structure du dulaglutide**
- Figure 26 : Spécialités Victoza, Saxenda et Xultophy**
- Figure 27 : Spécialités Lyxumia et Suliqua**
- Figure 28 : Spécialité Trulicity**
- Figure 29 : Structure du Sémaglutide**
- Figure 30 : Spécialités Ozempic et Wegovy**
- Figure 31 : Structure du tirzépate**
- Figure 32 : Spécialité Mounjaro**
- Figure 33 : Programme de développement des études cliniques de phase IIIa SUSTAIN**
- Figure 34 : Évolution du poids – variation absolue en kg depuis l'inclusion dans les études SUSTAIN 1-5**
- Figure 35 : Vidéos de promotion de l'Ozempic publiées sur le réseau social TikTok**

Figure 36 : Formulaire d'accompagnement à la prescription
Figure 37 : Escalade de dose du Saxenda
Figure 38 : Escalade de dose du Wegovy
Figure 39 : Escalade de dose du Mounjaro
Figure 40 : Conception de l'essai clinique SCALE 1
Figure 41 : Variation moyenne en pourcentage du poids corporel des patients
Figure 42 : Pourcentages de patients ayant présenté une perte de poids d'au moins 5 %, 10 % et 15 %
Figure 43 : Pourcentage cumulé de patients présentant les variations de poids après 56 semaines de traitement
Figure 44 : Conception de l'essai clinique STEP 1
Figure 45 : Variation moyenne en pourcentage du poids corporel par rapport à la valeur initiale au cours du temps
Figure 46 : Pourcentages de patients ayant présenté une perte de poids d'au moins 5 %, 10 %, 15 % et 20 %
Figure 47 : Conception de l'essai clinique SURMONT 1
Figure 48 : Variation moyenne en pourcentage du poids corporel par rapport à la valeur initiale à la semaine 72
Figure 49 : Pourcentages de patients ayant présenté une perte de poids d'au moins 5 %, 10 %, 15 % et 20 %
Figure 50 : Pourcentages de patients ayant présenté une perte de poids d'au moins 10 %, 15 %, 20 % et 25%
Figure 51 : Diminution du tour de taille au cours du temps
Figure 52 : Stratégie de l'arrêt des analogues du GLP 1
Figure 53 : Variation du poids corporel (kg) par rapport à la valeur initiale pour toutes les études utilisant le sémaglutide et le tirzépate
Figure 54 : Stylo prêt à l'utilisation
Figure 55 : Position d'amorçage
Figure 56 : Amorçage
Figure 57 : Sites d'injection
Figure 58 : Lipodystrophie
Figure 59 : Flyer du laboratoire Lilly

INTRODUCTION

Depuis les années 1990, la prévalence de l'obésité connaît une progression significative à l'échelle mondiale. Cette progression est associée à la modification des habitudes de vie de la population caractérisée par une alimentation riche en aliments gras, sucrés et salés, souvent ultra-transformés, ainsi que par la diminution de l'activité physique. Depuis 1997, l'Organisation Mondiale de la Santé reconnaît l'obésité comme une maladie chronique multifactorielle. En raison des nombreux risques de complications, cette maladie chronique augmente de manière importante la morbidité et la mortalité, ce qui engendre également des coûts importants pour les systèmes de santé.

Face à cette augmentation préoccupante de la prévalence de l'obésité, les autorités sanitaires ont renforcé les politiques de santé publique axée sur la prévention. L'obésité est devenu un des défis majeurs de santé publique. Pour cela, de nombreuses campagnes de prévention sont mises en place à l'échelle nationale afin de sensibiliser un large éventail de la population et de freiner la progression de cette pandémie.

Jusqu'à l'émergence des analogues du GLP-1, la prise en charge de l'obésité reposait sur une approche globale avec la mise en place de mesures hygiéno-diététiques et d'un accompagnement comportemental. Dans les cas les plus sévères, le recours à la chirurgie bariatrique, plus invasive, pourrait être proposé.

Les analogues du GLP-1, tels que le sémaglutide ou le liraglutide, constituent une avancée thérapeutique majeure dans la prise en charge de l'obésité. Récemment mis sur le marché français, ces traitements permettent d'obtenir une perte de poids significative en régulant l'appétit et la satiété. Leur essor est en lien avec le besoin de solutions plus efficaces et soulève des enjeux importants en matière de bon usage, de suivi des patients et de prévention de la reprise pondérale à l'arrêt.

Afin d'assurer le bon usage de ces traitements, le pharmacien d'officine joue un rôle clé dans le parcours de soins par sa proximité et son accessibilité. Il assure la sécurisation de la dispensation des traitements et s'inscrit comme un véritable éducateur thérapeutique pour assurer la durabilité de la perte pondérale.

1. GENERALITES SUR L'OBÉSITÉ

1.1. Définition de l'obésité

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit le surpoids et l'obésité comme “une accumulation anormale ou excessive de graisse qui présente un risque pour la santé” (1). Afin d'établir des classifications, l'OMS utilise, depuis 1997, l'IMC développé par Adolphe Quetelet au milieu du XIXème siècle. Cet IMC est obtenu en divisant le poids en kilogrammes par la taille en mètre carré d'un individu (2).

Selon cet indice, une personne est considérée en surpoids si son IMC est supérieur à 25 et comme obèse lorsque celui ci est supérieur à 30. On distingue trois niveaux d'obésité différents : l'obésité de classe I, l'obésité de classe II (sévère) et l'obésité de classe III (morbide)(1). (Figure 1)

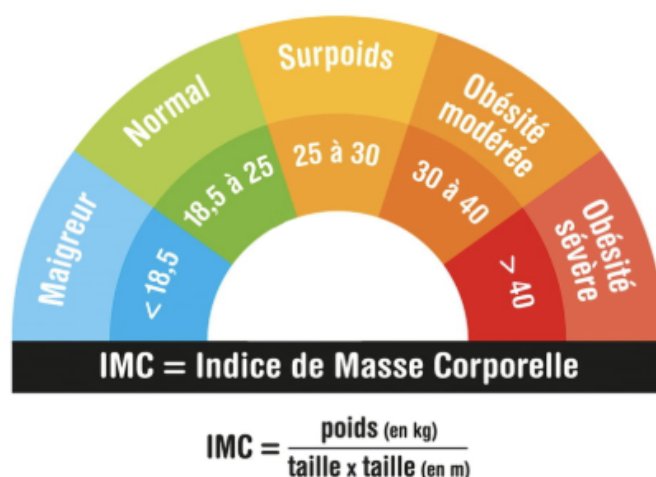


Figure 1 - Calcul de l'Indice de Masse Corporelle et Classification par l'OMS

Selon la façon dont la graisse est répartie dans le corps, on distingue deux grandes morphologies d'obésité : l'obésité gynoïde et l'obésité androïde (3). L'obésité androïde, également appelée obésité viscérale, correspond à une accumulation de graisse autour des organes abdominaux. A l'inverse, l'obésité gynoïde se caractérise par un stockage de la graisse autour des hanches, des cuisses et des fesses. (Figure 2)

De manière générale, les femmes sont plus fréquemment touchées par l'obésité gynoïde, tandis que les hommes sont plus souvent sujets à la forme androïde. L'obésité viscérale est la plus préoccupante sur le plan des risques de complication. En effet, les personnes souffrant d'obésité viscérale sont les plus à risque de développer des maladies cardiaques, un diabète ou certains cancers. De plus, la graisse abdominale est réputée comme plus difficile à éliminer. L'obésité gynoïde, quant à elle, provoque des problèmes de santé moins graves comme des douleurs dorsales ou articulaires.

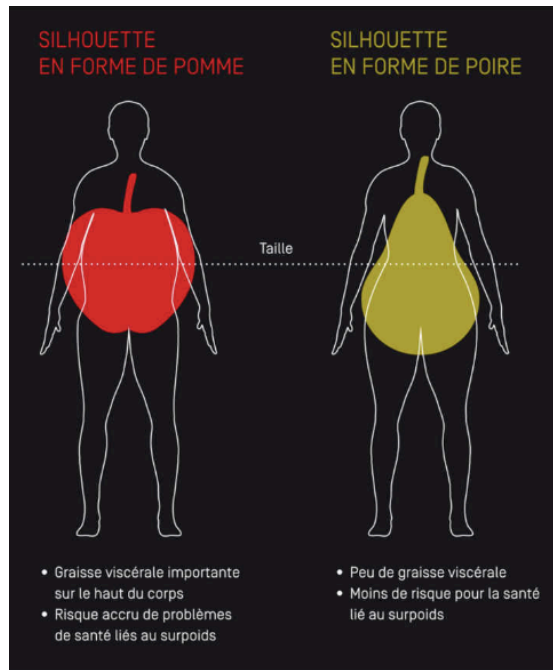


Figure 2 : Type d'obésité selon la répartition de la masse grasse

La mesure du tour de taille indique l'excès de masse grasseuse au niveau de l'abdomen. Chez les hommes, le tour de taille est associé à un risque cardiovasculaire et à un risque de complications métaboliques lorsqu'il est supérieur à 94 cm. Chez la femme ce seuil est fixé à 80 cm. (1)

1.2. Données épidémiologiques de l'obésité

1.2.1. En France

En 2025, la prévalence de l'obésité en France est estimée à 18 %, soit environ 10 millions d'individus. L'étude OFEO (4) de 2024 menée par la Ligue Nationale contre l'obésité met en évidence une progression significative de l'obésité depuis les années 1990, avec une augmentation de la proportion de personnes obèses de 8,5 % en 1997 à 17,9 % en 2024. (Figure 3) La prévalence de l'obésité semble globalement comparable entre les hommes et les femmes, mais elle augmente de manière significative avec l'âge.

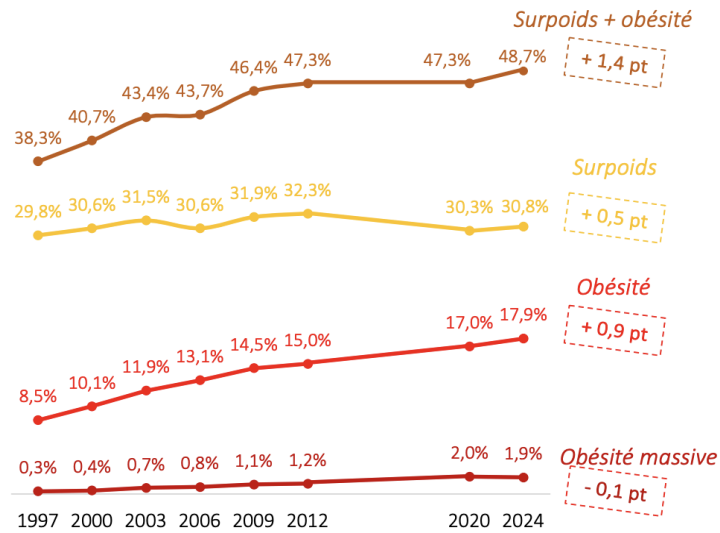


Figure 3 : Evolution de la prévalence de l'obésité de 1997 à 2024

À l'échelle régionale, la prévalence de l'obésité présente une hétérogénéité assez marquée. Un gradient Nord-Sud se dévoile avec des régions du nord de la France affichant des taux d'obésité plus élevés que les régions du sud. La région des Hauts-de-France se situe en tête, avec une prévalence atteignant 22,2 % de la population adulte. La région la moins touchée par l'obésité est la région Occitanie (15,5%). (Figure 4)

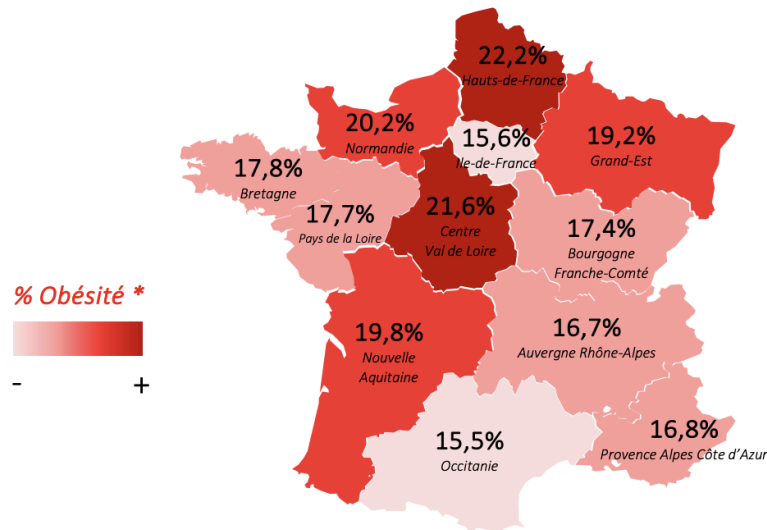


Figure 4 : Prévalence de l'obésité en France par région

1.2.2. Dans le monde

Entre 1990 et 2022, le taux mondial de l'obésité a connu une progression significative, passant de 6,11 % à 16,06 % (5). En 2022, on estime à environ 890 millions le

nombre d'individus obèses (2). L'analyse par sexe révèle une prévalence multipliée par trois chez les hommes (de 3,2 % à 10,8 %) et doublée chez les femmes (de 6,4 % à 14,9 %). Les projections prévoient qu'en 2040, la proportion d'adultes obèses pourrait atteindre 38,96 %, soit un doublement par rapport aux niveaux actuels (5).

La distribution géographique de l'obésité met en évidence des disparités marquées. Les taux les plus élevés sont observés dans la région du Pacifique occidental, tandis que l'Afrique et l'Asie du Sud-Est présentent des prévalences plus faibles. (Figure 5) Cependant, ces régions, en particulier l'Afrique subsaharienne, l'Asie du Sud et l'Asie du Sud-Est, enregistrent une accélération importante de la croissance de l'obésité au cours des dernières décennies. (6)

Obesity BMI ≥ 30 kg/m²

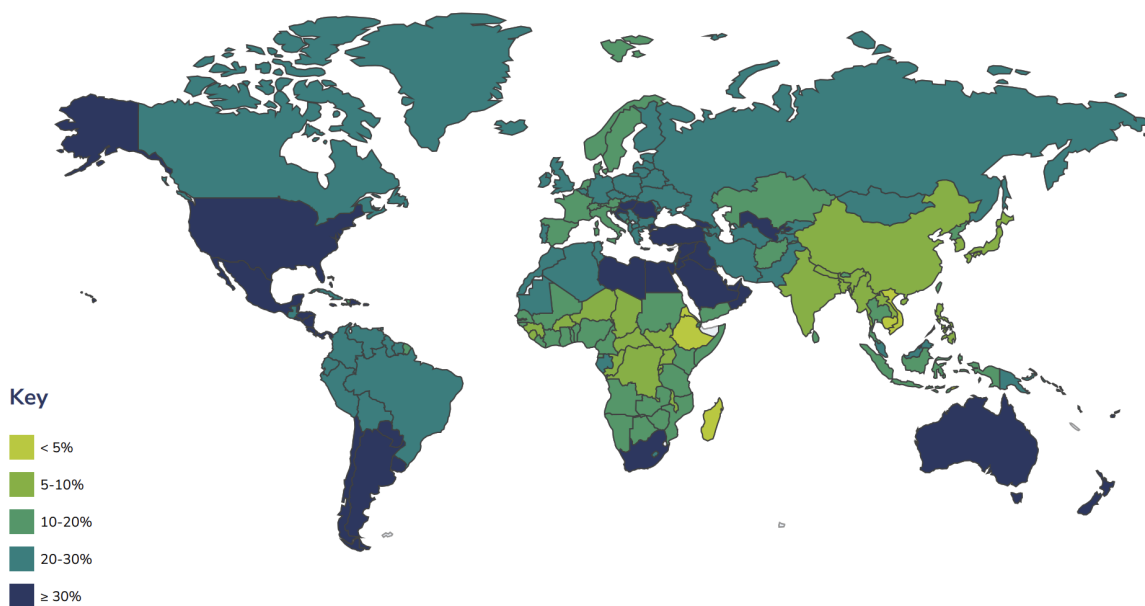


Figure 5 : Carte de la prévalence de l'obésité chez les adultes dans le monde en 2022

1.3. Physiopathologie de l'obésité

Le tissu adipeux a longtemps été vu comme un simple organe de stockage des lipides sous forme de triglycérides mais celui-ci a un rôle bien plus complexe. Il a un rôle essentiel dans la régulation du métabolisme énergétique, la sécrétion de messagers moléculaires et la modulation des processus inflammatoires. En tant qu'organe endocrine, le tissu adipeux synthétise des cytokines appelées les adipokines. Ce sont des substances clés dans le maintien de l'équilibre métabolique.

Chez les personnes obèses, certaines adipokines sont sécrétées en excès, d'autres en quantité insuffisante. Cela peut entraîner des concentrations anormales d'adipokines dans le sang, contribuant à l'apparition de complications métaboliques. L'expansion excessive du tissu adipeux s'accompagne de dysfonctionnements cellulaires et d'une inflammation chronique.

1.3.1. Physiologie du tissu adipeux

Il existe deux types de tissu adipeux différents que sont le tissu adipeux blanc et tissu adipeux brun. Le tissu adipeux représente environ de 10 à 20% du poids corporel chez l'homme et environ de 15 à 30% chez la femme dans la population non-obèse. (42)

1.3.1.1. Le tissu adipeux blanc

Le tissu adipeux blanc représente la forme la plus abondante de tissu adipeux chez l'adulte et constitue la plus grande réserve énergétique de l'organisme. Il est organisé en lobules séparés par du tissu conjonctif riche en vaisseaux sanguins et fibres nerveuses afin d'agir dès la réception de signaux hormonaux et nutritionnels. Au cœur de ces lobules se trouvent les adipocytes blancs (Figure 6) de forme sphérique de 100 à 200 micromètres de diamètre. Ils sont composés d'une seule gouttelette lipidique volumineuse qui repousse le noyau vers la périphérie de la cellule. Les rôles de ces adipocytes sont de synthétiser et d'hydrolyser les triglycérides mais aussi de sécréter des adipokines. (42)

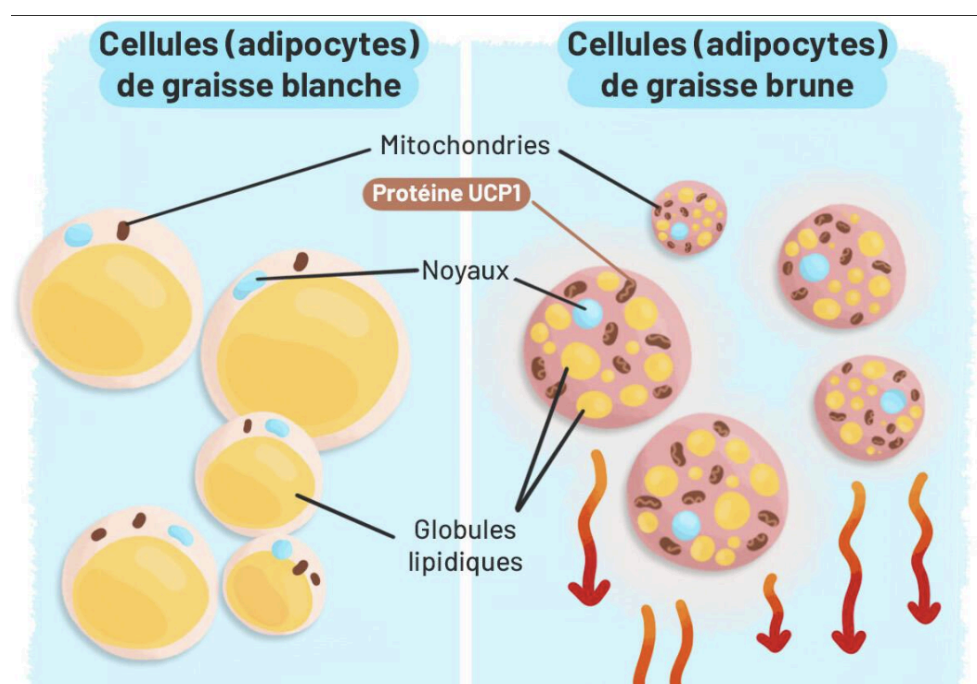


Figure 6 : Schéma d'un adipocyte blanc et d'un adipocyte brun

Dans l'organisme, on trouve divers dépôts de tissu adipeux blanc que sont le tissu adipeux sous-cutané et le tissu adipeux viscéral. Ces dépôts auront un rôle essentiel dans le métabolisme énergétique.

Le tissu adipeux sous-cutané se situe entre l'épiderme et l'aponévrose musculaire. Il représente 80 % de la masse grasseuse de l'organisme. Ce tissu assure les fonctions d'isolation thermique et de protection mécanique contre les chocs.

Le tissu adipeux viscéral est situé autour des organes internes au niveau de la cavité abdominale. Il représente environ 10 à 20 % de la masse grasseuse chez l'homme. La présence de ce dépôt est fortement associée à un risque accru de développer un diabète de type 2 ou une maladie cardiovasculaire. (42)

Le tissu adipeux blanc est une réserve d'énergie tampon afin de répondre aux besoins de l'organisme. Lors d'un excès énergétique, le tissu adipeux est capable de stocker de l'énergie sous forme de triglycérides grâce à la lipogenèse. La sécrétion d'insuline va stimuler la lipogenèse et favoriser la captation du glucose et la synthèse d'acides gras dans l'adipocyte. A l'inverse, lors d'un déficit énergétique, le tissu adipeux va libérer des acides gras grâce à la lipolyse. Les catécholamines stimulent la lipolyse alors que l'insuline l'inhibe. (42)

Le tissu adipeux blanc est aussi un organe endocrine sécrétant des adipokines. La leptine est une adipokine qui régule l'appétit proportionnellement à la masse de tissu adipeux grâce à un rétro-contrôle hypothalamique en activant la voie anorexigène et en inhibant la voie orexigène (Figure 7). Le tissu adipeux sécrète également de l'adiponectine qui permet d'améliorer la sensibilité à l'insuline et diminue la néoglucogenèse. De nombreuses autres adipokines jouent un rôle dans le surpoids et l'obésité. L'obésité altère leur sécrétion ce qui perturbe l'homéostasie énergétique et contribue à l'émergence de maladies métaboliques chroniques. (42)

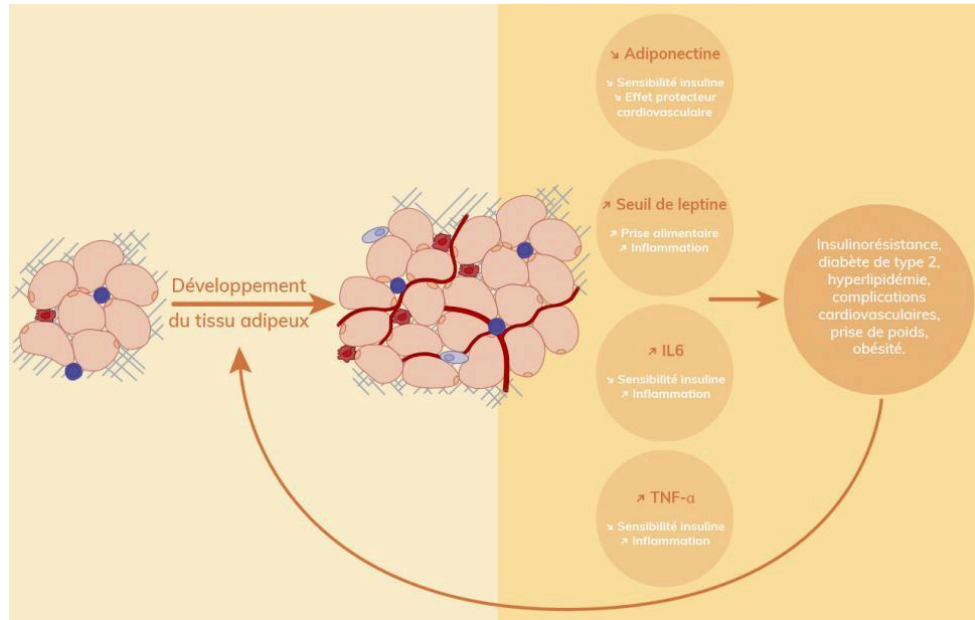


Figure 7 : Cercle vicieux de l'obésité

Enfin, le tissu adipeux blanc va jouer un rôle dans le système immunitaire avec la sécrétion du TNF-alpha et de l'IL-6, adipokines pro-inflammatoires impliquées dans la résistance à l'insuline et les processus inflammatoires chroniques. (Figure 7)(42)

1.3.1.2. Le tissu adipeux brun

Le tissu adipeux brun est spécialisé dans la thermogénèse adaptative chez les mammifères, particulièrement chez les nouveau-nés. Ce tissu permet à l'organisme de maintenir la température corporelle lors d'une exposition au froid.

Ce tissu est constitué d'adipocytes bruns (Figure 6). Ils présentent un noyau central et contrairement aux adipocytes blancs, on trouve dans le cytoplasme de la cellule de nombreuses petites gouttelettes lipidiques au lieu d'une seule vacuole volumineuse. Ces cellules sont riches en mitochondries contenant du fer, ce qui confère au tissu sa couleur brunâtre. L'abondance de mitochondries dans ces cellules traduit une forte capacité oxydative, essentielle pour la production de chaleur. Les adipocytes bruns mesurent, en moyenne, entre 15 à 50 μm de diamètre. (42)

Ce tissu a d'abord été découvert chez les animaux hibernant, ce qui a permis de le décrire sur les plans anatomiques et fonctionnels. Chez le nouveau-né, les adipocytes bruns se répartissent dans les régions inter-scapulaires, péri-aortiques, autour du cœur et des reins, ainsi qu'entre les muscles du cou. Le tissu adipeux brun est richement vascularisé et innervé par le système nerveux sympathique, afin de dissiper rapidement la chaleur produite. (42)

Les adipocytes bruns vont être capables de libérer de la chaleur grâce au mécanisme de découplage mitochondrial (Figure 8). En effet, l'énergie issue de l'oxydation des acides gras ne va pas être transformée en ATP mais elle va être dissipée sous forme de chaleur. Ce mécanisme repose sur la protéine UCP1 (Uncoupling protein 1) aussi appelée thermogénine, une protéine spécifique du tissu adipeux brun.

Chez les rongeurs exposés au froid, l'hypothalamus active les fibres orthosympathiques qui innervent les adipocytes bruns. Cela entraîne la libération de noradrénaline qui se fixe sur les récepteurs adrénérgiques des cellules. Ces récepteurs stimulent la lipolyse des gouttelettes lipidiques riches en triglycérides, libérant des acides gras libres. Habituellement, dans la chaîne respiratoire, l'oxydation de ces substrats permet la génération d'un gradient de protons permettant la production d'ATP à partir d'ADP via l'ATPase mitochondriale.

Mais dans les mitochondries des adipocytes bruns, une partie du gradient de protons est détournée vers la protéine UCP1. En traversant cette protéine, le gradient de protons ne produit plus d'ATP mais uniquement de la chaleur. Ce mécanisme contribue à maintenir la température corporelle face au froid. (42)

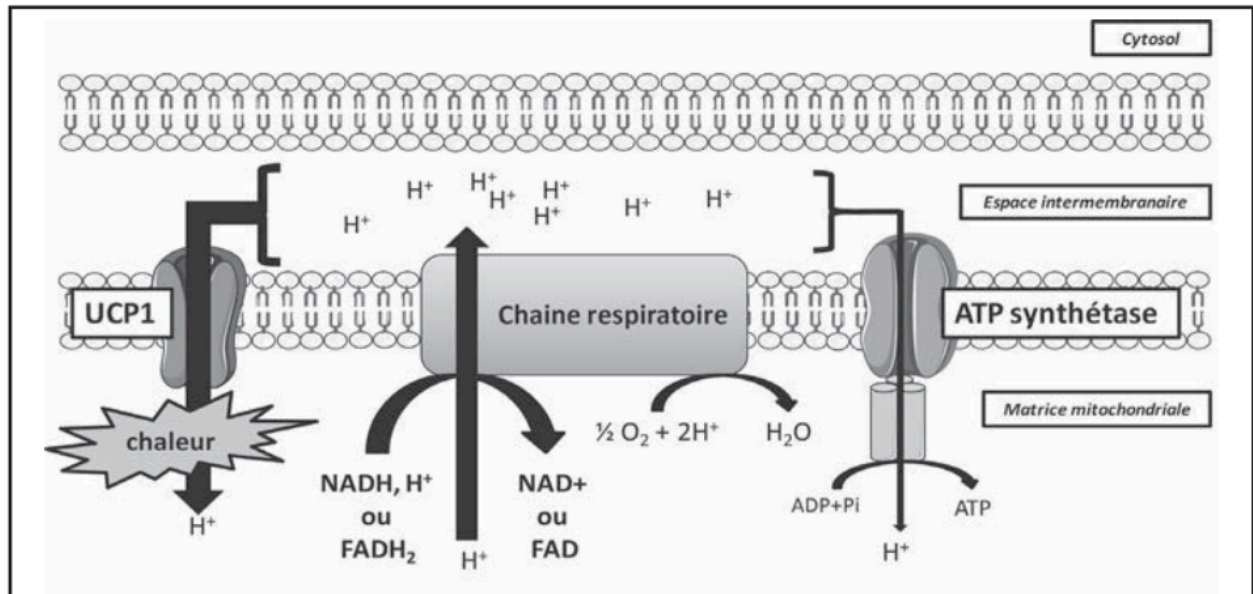


Figure 8 : Schéma simplifié représentant le découplage mitochondrial par UCP1 au sein d'un adipocyte brun

UCP1 : Uncoupling protein 1 ; NADH : nicotinamide adénine dinucléotide ; FADH₂ : flavine adénine dinucléotide ; ADP : adénine diphosphate ; ATP : adénine triphosphate ; Pi : phosphate inorganique.

Le tissu adipeux brun apparaît comme une piste thérapeutique prometteuse dans la lutte contre l'obésité grâce à sa capacité à convertir l'énergie stockée en chaleur, à consommer le glucose et les lipides, et à améliorer la sensibilité à l'insuline.

1.3.2. Les dépenses énergétiques

La dépense énergétique totale est composée de trois parties différentes : le métabolisme de base, la dépense énergétique liée à la thermogénèse post-prandiale et la dépense énergétique liée à l'activité physique. (Figure 9)(17)

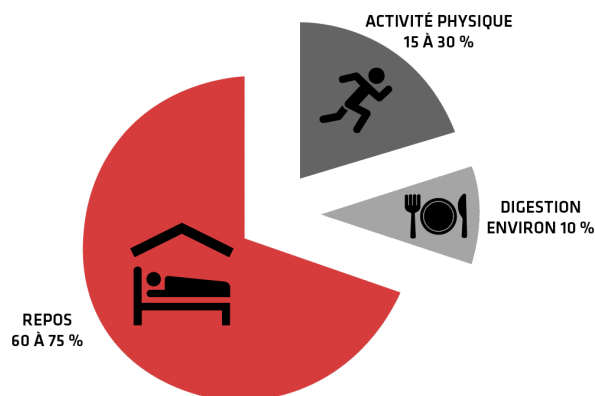


Figure 9 : Schéma des composantes de la dépense énergétique totale

Le métabolisme de base, ou métabolisme de repos, correspond à l'énergie minimale nécessaire à l'organisme pour assurer les fonctions vitales lorsqu'il est au repos. Il représente à lui seul 60 à 75 % des dépenses énergétiques journalières chez un individu sédentaire. Beaucoup de facteurs individuels influencent le métabolisme de base, tels que l'âge, le sexe, le poids et notamment la quantité de masse maigre. En effet, plus un organisme possède de tissu musculaire, plus il consomme d'énergie, car le tissu musculaire a une demande métabolique supérieure à celle du tissu adipeux. (17)

La thermogénèse induite par l'alimentation correspond à l'énergie nécessaire pour digérer, absorber, stocker et transformer les nutriments après un repas. Elle représente 10 % de la dépense énergétique totale. La thermogénèse est variable selon le type de macro nutriment ingéré. Les protéines représentent la thermogénèse la plus importante tandis que les lipides, faciles à stocker, mobilisent peu d'énergie. La thermogénèse induite par l'alimentation est divisée en deux phases : la phase céphalique et la phase gastro-intestinale. La phase céphalique correspond à l'activation du système nerveux sympathique par les propriétés sensorielles des aliments tandis que la phase gastro-intestinale représente la consommation d'ATP lors de l'absorption et de l'utilisation des nutriments. Un déficit de thermogénèse peut favoriser le stockage de triglycérides chez les personnes obèses. (17)

La dépense énergétique liée à l'activité physique est la composante la plus variable du métabolisme. Elle représente 15 à 30 % de la dépense énergétique totale. L'augmentation de la dépense énergétique liée à l'exercice dépend du niveau d'entraînement. Cette dépense se compose d'une part de la thermogénèse liée à l'activité non sportive, comme marcher et se tenir debout, et d'autre part l'activité physique volontaire. (17)

1.3.3. Les apports énergétiques

Les apports énergétiques correspondent à l'énergie fournie par l'alimentation. Cette énergie est indispensable au fonctionnement de l'organisme puisqu'elle va permettre d'assurer l'activité cellulaire, la croissance et la réparation des tissus. Les aliments et les boissons apportent, en proportions variables, trois grandes catégories de macro nutriments : les glucides, les lipides et les protéines. Leur quantité et leur utilisation métabolique peuvent influencer le bilan énergétique et peuvent, en cas d'excès prolongé, contribuer au développement de l'obésité.

L'alimentation fournit des micro nutriments, tels que les vitamines et les oligo-éléments. Ils ne sont pas caloriques mais soutiennent de nombreuses fonctions métaboliques, notamment la respiration mitochondriale et la synthèse hormonale.

Les glucides fournissent 4 kilocalories par gramme et constituent la source principale d'énergie pour le cerveau ainsi que pour les muscles en cas d'effort. On distingue deux grandes catégories de glucides : les glucides simples aussi appelés sucres rapides (sucre

blanc, miel, soda) et les glucides complexes (céréales complètes, pâtes, riz, légumineuses). (Figure 11)

Les sucres simples sont composés d'une ou deux unités de sucres (monosaccharide ou disaccharide). Rapidement absorbés, ils provoquent une élévation importante de la glycémie. A l'inverse, les glucides complexes sont composés de longues chaînes de glucose, appelées polysaccharide. Leur absorption plus lente entraîne une augmentation progressive de la glycémie. (43)

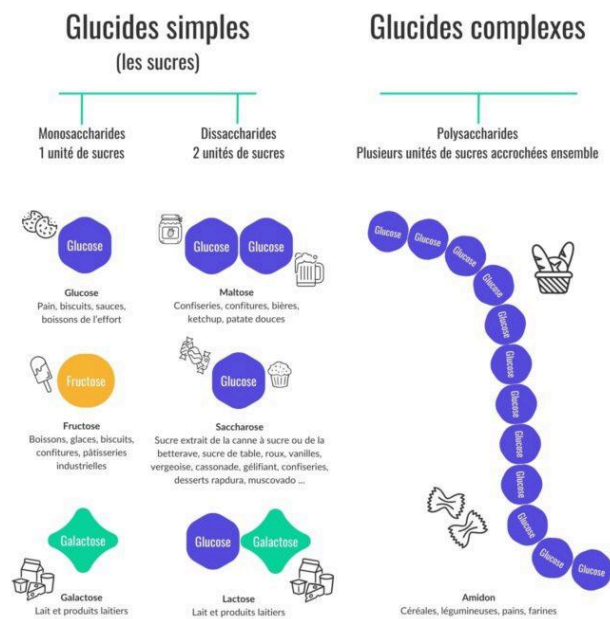


Figure 11 : Les différents types de glucides

Les réserves glucidiques, stockées sous forme de glycogène dans l'organisme, sont faibles. Lorsque les glucides apportés par l'alimentation dépassent les capacités de stockage, l'organisme augmente l'oxydation des glucides, la synthèse des acides gras et favorise le stockage des lipides. Il est recommandé de privilégier la consommation de glucides complexes puisque la consommation excessive de glucides simples favorise un stockage accru des graisses. Cet excès peut également provoquer une résistance à l'insuline et des pics glycémiques répétés qui sont des mécanismes associés au développement de l'obésité abdominale. (43)

Les lipides sont les plus riches en énergie, fournissant 9 kilocalories par gramme. Les lipides jouent un rôle structural important, notamment sous forme de phospholipides qui assurent la fluidité des membranes cellulaires. Ils interviennent également dans le stockage de l'énergie, principalement sous forme de triglycérides dans le tissu adipeux.

On distingue trois grandes catégories de lipides : les acides gras saturés, monoinsaturés et polyinsaturés. Parmi les acides gras polyinsaturés figurent les oméga 3 et 6, dits essentiels c'est-à-dire que notre corps est incapable de fabriquer alors qu'ils sont indispensables au fonctionnement de l'organisme.

Les acides gras saturés doivent être à limités au maximum car une consommation excessive est associée à un risque cardiovasculaire et à l'accumulation de la graisse viscérale. Enfin, les lipides sont facilement stockés et leur oxydation demande peu d'énergie, favorisant leur accumulation en cas d'excès. (43)

Les protéines fournissent, comme les glucides, 4 kilocalories par gramme. Elles sont constituées d'acides aminés reliés par des liaisons peptidiques pour former des chaînes polypeptidiques. Les protéines n'ont un rôle énergétique qu'en dernier recours en cas d'un déficit en glucides. Dans ce cas, le foie fabrique du glucose à partir des acides aminés issus des muscles.

Les protéines interviennent dans la majorité des processus biologiques. Elles sont essentielles à la croissance et la régénération des tissus. Les enzymes qui catalysent les réactions chimiques de l'organisme sont de nature protéique. Les protéines jouent aussi un rôle dans l'immunité (anticorps) et dans le transport de molécules dans le corps (albumine, hémoglobine).

Lors de la thermogénèse des protéines, environ 20 à 30 % de leurs calories sont dépensées lors de leur métabolisation. Les protéines apportent une satiété élevée et assurent le maintien de la masse maigre. (43)

1.3.4. La prise de poids

La prise, la perte et la stabilité du poids dépendent directement de l'équilibre énergétique. La balance énergétique correspond à la différence entre les apports énergétiques alimentaires et les dépenses énergétiques de l'organisme. Tout déséquilibre de cette balance énergétique provoque une modification de la masse corporelle.

En effet, lorsque la balance énergétique est positive, c'est-à-dire lorsque les apports sont supérieurs aux dépenses, l'excédent va être métabolisé et stocké sous forme de graisse, conduisant progressivement à une prise de poids. (44)

La modernisation des modes de vie marquée par l'urbanisation, la sédentarité au travail et l'utilisation des transports en commun a renforcé le déséquilibre de la balance énergétique. Cela a conduit à réduire les dépenses énergétiques liées à l'activité physique, contribuant à la progression de l'obésité ces dernières décennies.

A l'inverse, une balance négative va entraîner une mobilisation des réserves et va conduire à une perte de poids lorsqu'elle est maintenue sur le long terme.

L'obésité va s'installer lorsque l'excès énergétique devient chronique. A titre d'exemple, consommer seulement 15 calories de plus que ses besoins chaque jour est suffisant pour prendre 1 kilo par an. (45) Au fur et à mesure, les excès répétés saturer les réserves de glycogène et l'excédent est métabolisé en acides gras, alimentant l'expansion du tissu adipeux. De plus, la masse maigre peut diminuer, contribuant à diminuer les dépenses énergétiques quotidiennes. Ce mécanisme engendre un véritable cercle vicieux, favorisant la prise de poids.

1.4. Étiologie de l'obésité

L'obésité est une pathologie multifactorielle résultant d'interactions complexes entre mode de vie, facteurs biologiques et environnementaux. L'évolution des habitudes alimentaires, la sédentarité croissante et certaines pathologies ou traitements médicamenteux contribuent à un déséquilibre énergétique favorable à la prise de poids.

1.4.1. Facteurs comportementaux

Ces dernières années, les habitudes alimentaires ont évolué. L'essor de la restauration rapide, l'augmentation de la taille des portions, la consommation fréquente de boissons sucrées ou encore la multiplication des plats préparés dans les supermarchés ont contribué à un mode d'alimentation riche en graisses, en sels et en sucres. Ces régimes hypercaloriques déséquilibrent les apports énergétiques et sont responsables d'une prise pondérale. De plus, la contrainte du rythme professionnel conduit à des repas pris sur le pouce, générant une sensation moins importante de satiété et incitant au grignotage. La consommation d'alcool s'ajoute également à ces facteurs en augmentant l'apport calorique et en stimulant la faim.

L'arrêt du tabac est également un facteur étiologique lié à la prise de poids (7). En effet, la nicotine exerce un effet anorexigène en élevant la glycémie et provoque donc un effet coupe-faim. L'arrêt du tabac entraîne, en parallèle, une redécouverte des saveurs et des odeurs, ce qui stimule l'appétit. Enfin, le tabac augmente de 10% la dépense énergétique de base, ce qui équivaut à 200 calories par jour. Ainsi, la diminution de la dépense énergétique favorise une prise pondérale.

L'étude NHANES a montré que la diminution du temps de sommeil est associée à une consommation accrue de graisses (8). Le sommeil régule l'activité de la leptine et de la ghréline qui sont respectivement l'hormone de la satiété et l'hormone de l'appétit. Un manque de sommeil perturbe ces hormones en diminuant la sécrétion de la leptine et en augmentant la sécrétion de ghréline (9). Le manque de sommeil induit ainsi une augmentation de l'appétit et des apports caloriques, auxquels s'ajoute une baisse des dépenses énergétiques liée à la fatigue, renforçant le risque de prise de poids.

1.4.2. Facteurs génétiques

L'obésité infantile présente une forte composante héréditaire. Lorsqu'au moins un des deux parents est obèse, le risque pour l'enfant d'être également atteint est multiplié par trois. Ce même risque est multiplié par cinq lorsque les deux parents le sont. (10)

L'obésité est influencée par des facteurs épigénétiques, neuronaux et cellulaires. La prédisposition génétique est de plus en plus reconnue comme un déterminant majeur de la susceptibilité individuelle à la prise de poids. Les facteurs génétiques influencent la régulation de l'appétit, la combustion de l'énergie et le stockage des graisses. Plus de 700 loci (emplacement précis qu'occupe un gène ou une séquence de gènes sur un chromosome) ont été identifiés comme associés aux formes communes d'obésité. (11)

L'obésité monogénique est rare et résulte de la mutation d'un seul gène avec une faible influence de l'environnement. Par exemple, une déficience en leptine entraîne systématiquement une obésité. (12,13)

Les obésités oligogéniques sont plus fréquentes et impliquent des mutations sur un gène majeur dont l'expression reste modulée par les facteurs environnementaux. C'est le cas des mutations du récepteur de type 4 aux mélanocortines qui joue un rôle fondamental dans le contrôle de l'homéostasie énergétique. (12,13)

Les obésités polygéniques sont les formes les plus communes d'obésité. Elles résultent de nombreuses interactions de gènes entre eux, associées à des facteurs environnementaux comme la suralimentation, la sédentarité ou le stress. (12,13)

1.4.3. Facteurs psychologiques

Un lien significatif a été établi entre les troubles psychologiques, tels que l'anxiété et la dépression, et la prise de poids. Les événements de vie difficiles, comme la perte d'un emploi, un deuil ou une séparation, peuvent entraîner un mal-être favorisant le recours à une alimentation émotionnelle réconfortante. Ces facteurs psychologiques modifient les habitudes alimentaires et peuvent devenir pathologiques comme le développement de compulsions alimentaires. Celles-ci sont définies comme la consommation, en cachette, d'une plus ou moins grande quantité d'aliments, avec ou sans perte de contrôle, suivie d'un fort sentiment de culpabilité. Ces compulsions peuvent avoir des conséquences dramatiques telles que la prise de poids mais aussi renforce la détresse psychologique de la personne. (6)

Sur le plan biologique, le stress entraîne une libération de cortisol. Cette hormone est impliquée dans le métabolisme énergétique. Des liens ont été établis entre un excès de cortisol et la prise de poids. Cela augmente aussi le risque de développer un syndrome métabolique et de provoquer une résistance à l'insuline. La dépression s'accompagne d'une diminution de la sécrétion de la sérotonine. Ce neurotransmetteur joue un rôle dans la régulation de l'humeur et de l'appétit. La baisse des taux de sérotonine nous rend plus vulnérable aux fringales, notamment pour les aliments riches en glucides et en sucre. De plus, très souvent, ces périodes de vulnérabilité psychologique s'accompagnent d'une diminution

de l'activité physique par manque de motivation accentuant à nouveau le risque de prendre du poids. (14)

1.4.4. Facteurs socio-économiques

Une corrélation entre le statut socio-économique et le risque de développer de l'obésité a été établie. Selon les données de la DREES (Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques), les individus appartenant aux catégories socio-professionnelles les plus défavorisées, c'est à dire ceux caractérisés par de faibles revenus, un niveau de scolarisation limité ou une catégorie professionnelle peu qualifiée, présentent une probabilité importante de développer de l'obésité. (15)

En France, l'étude OFEO 2024 illustre parfaitement ces faits puisque celle-ci a montré que 41% des obèses sont ouvriers ou employés contre seulement 13 % parmi les cadres. (Figure 12) (4) Depuis les années 90, le taux d'obésité a augmenté de 4 points chez les cadres, tandis qu'il a évolué de plus de 9 points chez les ouvriers et de plus de 10 points chez les employés. Ce phénomène s'explique par un statut socio-économique faible plus prédictif d'un faible niveau d'activité physique, une alimentation riche en féculents, en produits transformés et en boissons sucrées. En moyenne, les ouvriers et les employés consomment aussi moins de fibres et de nutriments retrouvés dans les fruits et les légumes. Ces comportements, favorisés par un statut socio-économique défavorable, accentuent le déséquilibre énergétique et contribuent à l'augmentation du risque d'obésité dans ces populations. (15)

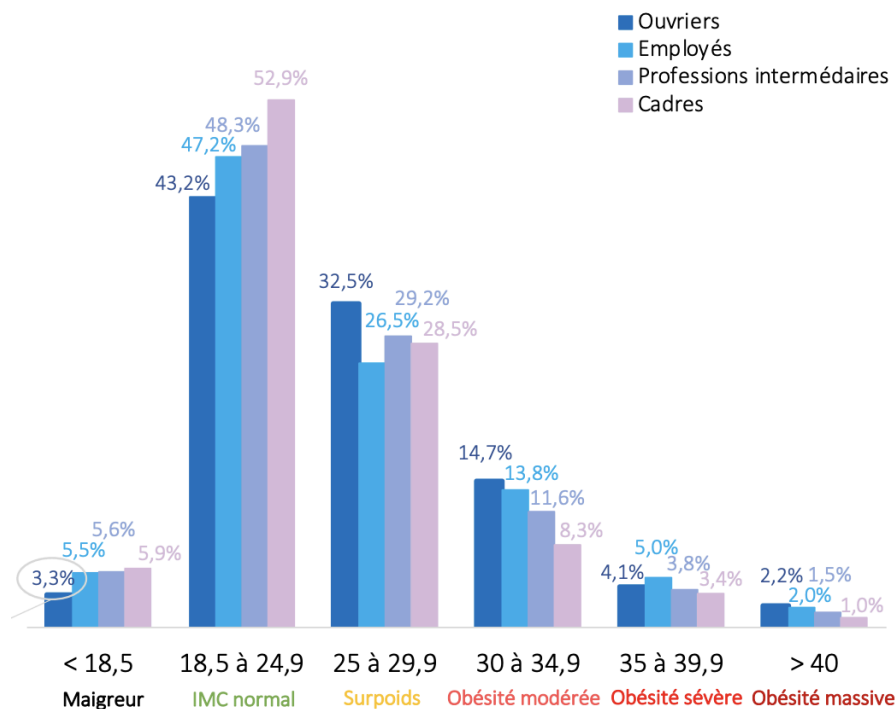


Figure 12 : Prévalence de l'obésité selon la catégorie socioprofessionnelle

En ce qui concerne le niveau d'éducation, les détenteurs d'un diplôme de l'enseignement supérieur présentent une probabilité moindre d'obésité que ceux titulaires du baccalauréat ou d'un diplôme équivalent. A l'inverse, les individus ayant un niveau d'éducation inférieur au baccalauréat sont davantage exposés à l'obésité (15). Le capital culturel a donc un rôle protecteur sur le poids. Les individus dotés d'un niveau d'éducation plus élevé vont avoir une meilleure compréhension des principes nutritionnels ainsi que des risques pour la santé. Ils bénéficient également d'un accès plus facile à des informations fiables sur l'alimentation, l'activité physique et les habitudes de vie saine.

1.4.5. Sédentarité

La Haute Autorité de Santé définit la sédentarité comme “une situation d'éveil caractérisée par une dépense énergétique inférieure ou égale à 1,5 MET (Metabolic Equivalent of Task)”. Un MET est une unité de mesure qui estime la dépense énergétique d'une activité physique. Un MET représente la quantité d'énergie dépensée au repos, en position assise sur une chaise. Cette sédentarité a, à l'échelle mondiale, une prévalence croissante. Elle constitue la quatrième cause de décès prématurés. (16)

La pratique d'une activité physique permet de réguler la prise de poids en augmentant les dépenses énergétiques totales. Celle-ci stimule l'oxydation lipidique, ce qui contribue à diminuer le stockage des graisses. L'activité physique permet, selon son intensité et sa durée, d'augmenter plus ou moins cette dépense énergétique (17). Elle permet de développer de la masse maigre pour entretenir le métabolisme de base pour protéger de la prise de poids.

L'évolution technologique et l'automatisation du travail ont contribué à diminuer les dépenses énergétiques quotidiennes que ce soit lors de nos activités physiques professionnelles, activité physique réalisée à domicile ou aux déplacements. A cela s'ajoute l'augmentation du temps passé devant les écrans et donc en position assise. Ce mode de vie induit l'instauration d'un cercle vicieux. (Figure 13) La sédentarité va provoquer une prise de poids qui va progressivement altérer la mobilité, accentuer la fatigue et la dyspnée à l'effort, ce qui constitue un frein majeur au maintien d'une activité physique régulière.

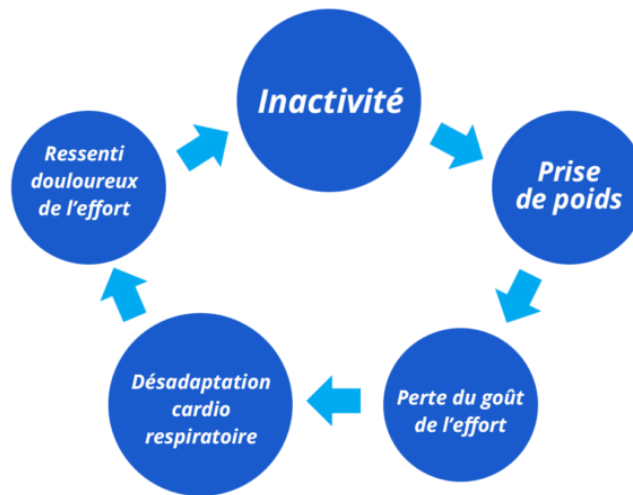


Figure 13 : Cercle vicieux de l'inactivité physique

1.4.6. Pathologies et iatrogénie médicamenteuse

Certaines pathologies et traitements peuvent entraîner une prise de poids ou aggraver une obésité. Les médicaments les plus fréquemment mis en cause sont les corticoïdes, les neuroleptiques et antidépresseurs, les contraceptifs hormonaux, certains antidiabétiques oraux et l'insuline mais aussi certains antihypertenseurs comme le propranolol. Ces traitements peuvent agir en augmentant l'appétit, en modifiant la régulation hormonale, en favorisant le stockage des graisses ou en réduisant la dépense énergétique.

Sur le plan médical, des maladies endocriniennes comme l'hypothyroïdie ou encore le syndrome des ovaires polykystiques favorisent la prise de poids par des perturbations hormonales. Des troubles psychiatriques sont associés à un risque accru d'obésité à cause de la diminution de l'activité physique et parfois des modifications du comportement alimentaire. (6)

1.4.7. La pandémie de COVID-19

Pendant la pandémie de COVID-19, les autorités sanitaires ont instauré un confinement total afin de freiner la propagation du virus sur le territoire. Le confinement a contribué à la progression de l'épidémie d'obésité à l'échelle mondiale en bouleversant le mode de vie des individus. Selon l'analyse IFOP, en France, les adultes ont pris en moyenne 2,5 kg pendant le confinement. (18)

La prise de poids s'explique par l'association de plusieurs facteurs mais le facteur principal est la diminution brutale de l'activité physique. En effet, la fermeture des salles de sport, des piscines et des clubs a réduit la possibilité de pratiquer une activité sportive.

La NEAT (Non-Exercise Activity Thermogenesis) qui correspond à la dépense énergétique liée aux activités physiques quotidiennes, a également été réduite de manière

importante du fait que les individus étaient restreints dans leurs déplacements quotidiens. Pour de nombreuses personnes, la mise en place du télétravail s'est traduite par une augmentation des heures assises derrière un écran, sans déplacements professionnels, ce qui a diminué de façon inquiétante la dépense énergétique quotidienne.

A cette sédentarité vient s'ajouter le changement des habitudes alimentaires. L'isolement et l'ennui ont favorisé le grignotage et une alimentation déséquilibrée avec des aliments gras et sucrés. Pendant la pandémie, les apéritifs à distance en famille sont apparus, favorisant une consommation plus importante d'alcool, de boissons gazeuses ou encore de biscuits apéritifs. Le stress chronique associé à la pandémie a provoqué une augmentation de la sécrétion de cortisol, hormone stimulant l'appétit en dérégulant les signaux de faim et de satiété. Dans cet environnement anxigène, la nourriture est devenue un réconfort, augmentant les excès alimentaires.(19)

La diminution des dépenses énergétiques associée à une alimentation déséquilibrée a favorisé une prise de poids importante pendant cette pandémie.

1.5. Les complications de l'obésité

L'obésité est une maladie chronique qui perturbe le fonctionnement de nombreux organes. Elle augmente le risque de développer de nombreuses pathologies telles que le diabète de type 2, la stéatose hépatique, des maladies cardiovasculaires, l'apnée du sommeil et des cancers. Ces complications s'expliquent par une inflammation chronique, des troubles hormonaux et une accumulation de graisses dans les tissus.

1.5.1. Les complications cardio-vasculaires

Parmi les complications cardiovasculaires, l'hypertension artérielle est la plus fréquente. L'étude ObEpi menée en 2012, a montré que les personnes obèses avaient 3,6 fois plus de risque de développer de l'hypertension par rapport aux personnes avec un IMC inférieur à 25 kg/m² (20). Ce phénomène s'explique par l'augmentation du volume sanguin total, du débit cardiaque et de la fréquence cardiaque induit par l'excès pondéral, ainsi que par l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) avec une augmentation de la production d'angiotensine II et d'aldostérone. L'angiotensine II est responsable de l'augmentation des résistances vasculaires par vasoconstriction et l'aldostérone augmente le volume sanguin par réabsorption du sodium et de l'eau. L'hypertension a souvent pour conséquence une hypertrophie ventriculaire gauche qui augmente le risque d'insuffisance cardiaque. L'excès pondéral exerce une surcharge mécanique sur le cœur, contribuant à des dysfonctionnements systoliques et diastoliques, et accroît le risque d'accident vasculaire cérébral via l'inflammation chronique. (6,24)

L'obésité favorise l'athérosclérose (Figure 14), caractérisée par le dépôt de plaques graisseuses dans les artères, ce qu'on appelle des athéromes. Ces athéromes réduisent le flux sanguin et augmentent la tension causant une hypertension. Ainsi, cette hypertension chronique favorise l'instabilité de ces plaques pouvant provoquer leur rupture, majorant alors le risque d'accident cardiovasculaire. Cela est particulièrement le cas dans les artères qui alimentent le cœur, appelées artères coronaires, ainsi que dans celles qui alimentent le cerveau renforçant le risque d'infarctus du myocarde et d'AVC. (21)

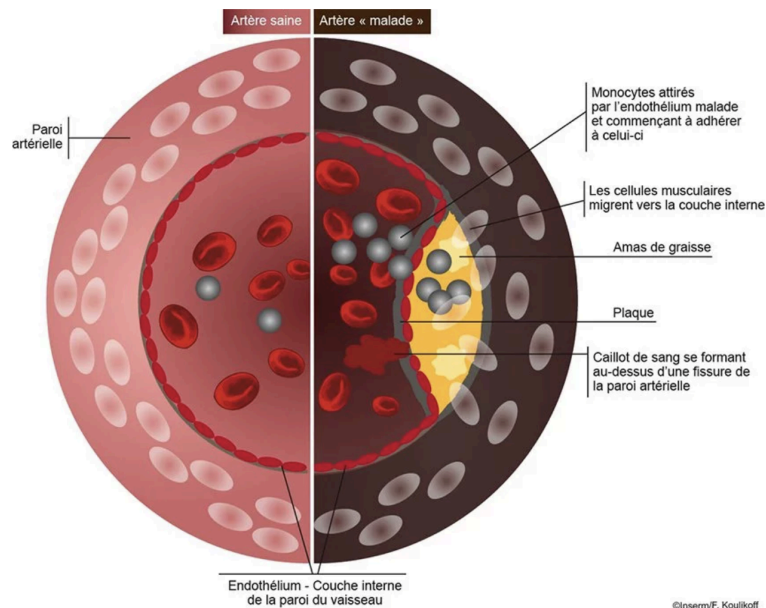


Figure 14 : Schéma d'une artère saine et d'une artère athéroscléreuse

Le risque thromboembolique veineux est également majoré. L'obésité favorise l'insuffisance veineuse des membres inférieurs pouvant entraîner des varices, le syndrome des jambes lourdes. Le risque de phlébite est doublé chez les obèses de plus de 100 kg. Cette complication peut avoir des conséquences sévères comme le développement d'une embolie pulmonaire.

1.5.2. Les complications respiratoires

Les atteintes respiratoires sont fréquentes chez les patients obèses. Elles résultent de l'accumulation du tissu adipeux au niveau de la cage thoracique et du diaphragme entraînant une surcharge mécanique qui diminue l'amplitude respiratoire et provoque une ventilation à faible volume et à fréquence élevée. Parmi les complications les plus fréquentes, on peut citer le syndrome obésité-hypoventilation (SOH) et le syndrome d'apnées-hypopnées du sommeil (SAHOS).

Le syndrome obésité-hypoventilation est l'association d'une obésité morbide et d'une hypercapnie diurne en l'absence de pathologie pulmonaire. Ce syndrome se manifeste par une dyspnée, une somnolence diurne et parfois à une insuffisance cardiaque droite. Ce syndrome est lié à une résistance à la leptine provoquant une hypoventilation, une réponse ventilatoire altérée à l'hypercapnie et une altération mécanique de la respiration. Ce syndrome augmente le risque de développer une insuffisance cardiaque droite et une hypertension pulmonaire.

Le syndrome d'apnées-hypopnées du sommeil correspond à des pauses respiratoires d'au moins dix secondes plus de cinq fois par heure de sommeil. Il provoque une hypopnée nocturne, aggrave l'hypoventilation alvéolaire et favorise l'apparition d'une hypertension, de troubles du rythme et d'une hypertension pulmonaire. (6,24)

Enfin, il y a une évolution croissante de l'obésité et de l'asthme, suggérant un lien direct entre l'IMC et le risque de développer de l'asthme. Ce phénomène s'explique par des mécanismes mécaniques et inflammatoires. Comme expliqué précédemment, le tissu adipeux provoque une hyperactivité bronchique et conduit à un état inflammatoire. L'obésité diminue également l'efficacité des traitements médicamenteux de l'asthme à cause des difficultés d'inhalation. (22)

1.5.3. Les complications rhumatologiques

L'excès pondéral exerce une pression mécanique importante sur les articulations, les tendons et les os. Ces contraintes vont favoriser la dégradation de la matrice cartilagineuse. L'arthrose, notamment la gonarthrose, est l'affection la plus fréquemment associée à l'obésité. Le tissu adipeux est également à l'origine de la détérioration des articulations par la synthèse de médiateurs hormonaux et inflammatoires qui dégradent le cartilage et l'os. On trouve dans le cartilage des récepteurs sensibles à la tension ce qui accentue les douleurs inflammatoires, limitant la pratique d'activité physique et renforçant le cercle vicieux de la prise de poids.

Les lombalgies chroniques sont également fréquentes chez les personnes obèses. Le poids augmente les contraintes exercées sur les disques intervertébraux, accélérant leur dégénérescence, ainsi que sur les muscles de soutien du dos. La goutte, qui est caractérisée par la formation de cristaux d'acide urique dans les articulations et souvent favorisée par des excès alimentaires, est aussi associée à l'obésité. (6,24)

1.5.4. Les complications endocriniennes

L'obésité altère les fonctions reproductrices chez l'homme et la femme. Chez la femme, l'obésité est associée à un risque important de développer le syndrome des ovaires polykystiques, se manifestant par des règles irrégulières, une réduction de l'ovulation et une baisse de la fertilité. Ce syndrome s'accompagne d'une hyperandrogénie, liée à une élévation

des taux de testostérone. Cela est responsable d'un hirsutisme caractérisé par l'apparition d'une pilosité de type masculin chez la femme.

A l'inverse, chez les hommes, les taux de testostérone vont diminuer, entraînant des troubles de l'érection et une diminution de la spermatogenèse. On observe également une augmentation des œstrogènes pouvant provoquer une gynécomastie. (23)

1.5.5. Les complications métaboliques

Les patients obèses sont plus susceptibles de développer des complications telles que l'insulinorésistance et le diabète de type 2. La glycémie des patients obèses a tendance à augmenter. En réponse, le pancréas va sécréter une quantité plus importante d'insuline afin de tenter de réduire cette glycémie. Le pancréas va travailler plus qu'à la normale et à terme les cellules β du pancréas vont se détériorer et elles ne parviennent plus à sécréter assez d'insuline provoquant de l'hyperglycémie. C'est ainsi que le diabète va se développer. De plus, l'excès de graisse viscérale sécrète des acides gras libres qui altèrent les voies de signalisation de l'insuline provoquant le développement de l'insulinorésistance. Une personne obèse a un risque multiplié par trois de devenir diabétique par rapport à une personne avec un IMC normal. De plus, 75% des patients diabétiques de type 2 sont obèses.

L'obésité provoque des dyslipidémies qui sont caractérisées par une hypertriglycéridémie et une diminution du HDL-cholestérol. Le LDL-cholestérol est normal mais constitué de lipoparticules petites et denses athérogènes. L'hypertriglycéridémie est due à l'augmentation de la production hépatique de VLDL riches en triglycérides et à la diminution de l'activité de la lipoprotéine lipase provoquant une diminution du catabolisme des VLDL. Cette hypertriglycéridémie hépatocytaire provoque souvent chez les patients obèses une stéatohépatite non alcoolique qui peut évoluer en fibrose hépatique puis en cirrhose dans les cas les plus graves. Ces anomalies lipidiques peuvent être responsables des complications cardiaques. (6,24)

1.5.6. Lien obésité et cancers

L'obésité a été démontré comme l'un des facteurs cancérogènes pour de nombreux cancers, notamment ceux de l'œsophage, du côlon-rectum, du pancréas, du foie, du rein, de la vésicule biliaire, de la prostate, du sein et de l'endomètre. (Figure 15) La prise de poids augmente le risque de récurrence, de survenue d'un second cancer et de mortalité.

Les mécanismes associés au risque de développer un cancer sont multiples et complexes. L'inflammation chronique, le déséquilibre hormonal et la résistance à l'insuline sont fortement mis en cause. L'état inflammatoire induit une élévation de médiateurs pro-inflammatoires qui ont pour conséquence de provoquer la prolifération cellulaire et le processus d'initiation de la cancérogenèse. (6,24)

Localisation	RR pour une augmentation de l'IMC de 5 kg/m ² (IC 95 %)		Études
	Hommes	Femmes	
Endomètre	–	1,60 (1,52–1,68)	Crosbie et al. 2010 [23]
Vésicule biliaire	1,09 (0,99–1,21)	1,59 (1,02–2,47)	Renehan et al. 2008 [24]
Adénocarcinome de l'œsophage	1,52 (1,33–1,74)	1,51 (1,31–1,74)	Renehan et al. 2008 [24]
Rein	1,24 (1,15–1,34)	1,34 (1,25–1,43)	Renehan et al. 2008 [24]
Côlon	1,24 (1,20–1,28)	1,09 (1,04–1,14)	Harris et al. 2009 [25]
Leucémie	1,08 (1,02–1,14)	1,17 (1,04–1,32)	Renehan et al. 2008 [24]
Sein (post-ménopause)	–	1,13 (1,08–1,18)	WCRF, 2010 [26]
Pancréas	1,13 (1,04–1,22)	1,10 (1,04–1,16)	Aune et al. 2012 [27]
Myélome multiple	1,15 (1,005–1,25)	1,10 (1,05–1,15)	Wallin et al. [28]
Lymphome non hodgkinien	1,09 (1,04–1,14)	1,07 (1,02–1,13)	Larsson et al. 2011 [29]
Rectum	1,09 (1,06–1,12)	1,02 (1,00–1,05)	Renehan et al. 2008 [24]
Sein (préménopause)	–	0,93 (0,88–0,98)	WCRF, 2010 [26]
Poumon	0,76 (0,70–0,83)	0,80 (0,66–0,97)	Renehan et al. 2008 [24]

Figure 15 : Risque relatif de cancer pour une augmentation de masse corporelle (IMC) de 5 kg/m² par sexe

1.6. Conséquences de l'obésité sur la qualité de vie et son impact psychosocial

L'obésité ne se limite pas à des effets néfastes sur la santé physique, elle a également un important retentissement sur la qualité de vie et le bien-être psychologique. Les personnes concernées sont souvent confrontées à un regard social stigmatisant, du jugement et parfois une mise à l'écart. Cette stigmatisation entraîne souvent une baisse de l'estime de soi et des difficultés relationnelles ce qui traduit l'impact psychosocial majeur.

1.6.1. Grossophobie et stigmatisation

La stigmatisation dont sont victimes les personnes obèses est de plus en plus présente dans la société et engendre de nombreuses répercussions, tant physiques que psychologiques. La grossophobie désigne l'ensemble des attitudes et des comportements hostiles dirigés contre les personnes en surpoids ou en situation d'obésité, que ce soit dans la vie quotidienne, dans le milieu professionnel, dans le système de santé ou encore dans le milieu scolaire. Elle se manifeste à travers les moqueries, les humiliations, les exclusions sociales et les inégalités dans le monde du travail et de la santé.

Selon une étude menée par la Ligue contre l'Obésité, 23% des personnes en situation d'obésité et 41% des personnes en obésité massive déclarent avoir déjà été victimes de discrimination, soit un taux deux fois plus important à celui observé dans la population générale. (26)

Ces remarques dévalorisantes répétées peuvent avoir des conséquences psychosociales importantes telles que la dépression, des troubles du comportement ou la perte d'estime de soi. Beaucoup de ces individus finissent par éviter les lieux publics, redoutant le regard des autres, tandis que d'autres rencontrent des obstacles à l'embauche ou à l'évolution professionnelle. La grossophobie correspond ainsi à de la violence sociale qui accentue les inégalités et fragilise les personnes concernées. (25,27)

1.6.2. Altération de son image corporelle et baisse de l'estime de soi

Les personnes atteintes d'obésité peuvent ressentir un sentiment d'infériorité face aux normes sociétales qui valorisent la minceur comme un symbole de beauté, de santé et de réussite. En effet, les médias et les réseaux sociaux y participent en diffusant des modèles corporels idéalisés et très peu diversifiés. Ce manque de représentations réalistes altère l'image corporelle de nombreux individus. Les personnes obèses se perçoivent donc en dehors des standards imposés engendrant une insatisfaction corporelle durable. Cette perception négative du corps s'accompagne d'une baisse de l'estime de soi pouvant ainsi générer un sentiment de honte et une perte de confiance en ses capacités.

De plus, le regard de la société sur le surpoids et l'obésité reste stigmatisant, ces conditions étant associées à la paresse, au laisser-aller ou à un manque de volonté. Cette stigmatisation renforce la dévalorisation et le mal-être. La baisse de l'estime de soi peut diminuer la volonté d'engager des démarches de santé pour adopter des comportements favorables comme la pratique d'une activité physique ou une alimentation équilibrée car elles se sentent découragées. (25,27)

1.6.3. Troubles psychiques

La stigmatisation subie par les personnes obèses entraîne des répercussions psychosociales importantes. La honte, le rejet ou encore les remarques dévalorisantes peuvent fragiliser peu à peu l'équilibre émotionnel, installant un sentiment de vulnérabilité durable. La dégradation de l'estime de soi contribue à favoriser le développement de troubles dépressifs et anxieux, ce qui accentue davantage le mal-être. Face au stress, certains individus peuvent développer des comportements alimentaires pathologiques tels que la boulimie, l'hyperphagie ou la restriction alimentaire pour essayer d'apaiser leurs sentiments par le contrôle ou la compensation alimentaire. (24,25,27)

1.6.4. Cercle vicieux

L'obésité entraîne une augmentation significative de la masse grasseuse, provoquant une surcharge mécanique importante sur les articulations et une diminution de la mobilité. La perte de confort dans les mouvements conduit progressivement à une réduction de l'autonomie dans le

quotidien, altérant leur qualité de vie. En effet, les gestes simples du quotidien comme la marche, la toilette ou l'habillement deviennent difficiles, nécessitant parfois l'intervention d'une aide extérieure. Cela alimente un cercle vicieux où la sédentarité renforce la perte d'autonomie et inversement.

Parallèlement, la dépression et l'anxiété associés à l'obésité peuvent entraîner un isolement social augmentant le risque de sédentarité. La dépression joue un rôle dans le manque de motivation et d'énergie. Ainsi, ces individus sont moins motivés à exercer une activité physique, augmentant une nouvelle fois cette sédentarité. De plus, la dépression peut aussi augmenter les envies de sucre et induire de l'hyperphagie ce qui accentue la prise de poids. Ce cercle vicieux entre souffrance psychique, inactivité et alimentation déséquilibrée aggrave le mal-être, aggravant alors l'obésité.

2. LA LUTTE CONTRE L'OBÉSITÉ : UN ENJEU DE SANTÉ PUBLIQUE MAJEUR ET LA PLACE DU PHARMACIEN

2.1. Les politiques de santé publique mises en place

Face à l'évolution préoccupante de la prévalence du surpoids et de l'obésité en France, les autorités sanitaires ont mis en place une politique de santé publique axée sur la prévention nutritionnelle et la promotion de modes de vie sains.

2.1.1. Programme National Nutrition Santé (PNNS)

Le PNNS a été lancé en 2001 dans le but d'améliorer l'état de santé des citoyens français en agissant sur l'un de ses principaux déterminants qu'est la nutrition. La nutrition concerne non seulement les nutriments et l'alimentation, mais aussi l'activité physique ainsi que les dimensions sociales, culturelles et économiques qui influencent les comportements alimentaires.

L'objectif de ce programme est de faire évoluer les habitudes alimentaires à travers des campagnes d'information et de sensibilisation qui promeuvent des modes de vie plus sains. Le PNNS a été reconduit à 3 reprises pour arriver au PNNS 4 et nous attendons aujourd'hui la publication du PNNS 5.

Le PNNS est constitué d'un comité de pilotage qui est formé par les Ministères de la santé, de l'agriculture, de l'éducation nationale, de la jeunesse et du sport, de l'intérieur, mais aussi par les agences sanitaires, le Conseil National de l'Alimentation, l'INSERM, l'INRA, les associations des Maires de France et des Départements de France et divers experts scientifiques. (28,30)

Le PNNS 4 s’articule autour de 10 grandes mesures, axées sur la promotion d’une nutrition favorable à la santé pour la population, en particulier pour les populations défavorisées ou à moindre niveau d’éducation. Il diffuse des recommandations nutritionnelles via des dispositifs accessibles au grand public tels que le site Manger-Bouger ou La Fabrique à Menu qui encouragent une alimentation plus riche en fibres et une réduction du sel, du sucre et des graisses. L’objectif est d’augmenter la consommation de fibres et de réduire les quantités de sel, sucre et gras dans les aliments de consommation courante. (29,30)

A travers ce programme, la France s’est engagée auprès de l’OMS à réduire la consommation de sel de 30%. Pour prévenir l’obésité, le PNNS veut essayer de réduire les apports lipidiques totaux à moins de 35 % dans la population tout en augmentant la consommation de fruits et légumes selon la recommandation “5 fruits et légumes par jour”.

Parallèlement, Santé Publique France a développé, dans le cadre du PNNS et de la Loi de Santé de 2016, le Nutri-score. Il s’agit d’un système d’étiquetage nutritionnel (Figure 16) apposé sur les produits visant à informer les consommateurs sur la qualité nutritionnelle des produits, en leur attribuant une lettre et une couleur selon leur teneur en nutriments favorables ou défavorables à la santé. (31)

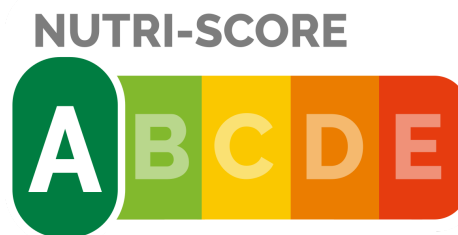


Figure 16 : Logo du Nutri-score

Un des autres axes majeurs du programme consiste à agir dès le plus jeune âge en protégeant les enfants de l’exposition à la publicité pour des aliments et boissons non recommandés, tout en leur permettant de bénéficier d’une restauration collective de qualité avec un approvisionnement de 50% de produits bio et durables. L’éducation à l’alimentation se fait maintenant dès la maternelle, à travers des outils pédagogiques tandis que l’activité physique est davantage valorisée en milieu scolaire.

Enfin, le PNNS veut développer la pratique d’Activité Physique Adaptée (APA) pour les personnes atteintes de maladies chroniques, avec une volonté d’élargir ce dispositif à celles qui présentent des facteurs de risque tels que l’obésité.

A travers ces mesures, les autorités sanitaires espèrent réduire de 5 % la cholestérol chez les adultes, de faire diminuer de 10 mmHg la pression artérielle systolique et surtout de réduire de 20 % la prévalence du surpoids et de l’obésité chez les adultes. Le programme veut endiguer la progression rapide de l’obésité infantile, devenue un enjeu majeur de santé publique. Depuis la mise en place du PNNS, la prévalence du surpoids et de l’obésité s’est

stabilisée chez les enfants de 7 à 10 ans. Le bilan du PNNS 4 révèle qu'il y a eu une baisse de 2 points de la prévalence de l'obésité chez les femmes et une stabilité chez les hommes. (30)

2.1.2. Plan Obésité

Dans le cadre de la Loi de Santé Publique de 2004, le Ministère de la Santé et des Sports a mis en place le Plan Obésité 2010-2013, conçu pour répondre à l'augmentation préoccupante de la prévalence de l'obésité en France. En complément du Programme National Nutrition Santé (PNNS), ce plan veut structurer la prise en charge de l'obésité en tenant compte de la diversité des situations individuelles. Pour atteindre cet objectif, il s'appuie sur une meilleure organisation des soins, la formation continue des professionnels de santé et l'adaptation des équipements médicaux.

Le Plan Obésité repose sur quatre grands objectifs. Le premier est l'amélioration de la prévention et du dépistage précoce chez l'enfant et l'adolescent. Cet axe vise à rendre les soins accessibles à tous afin de renforcer leur qualité et leur sécurité. L'approche se veut globale et doit inclure une dimension préventive et sociale afin de favoriser un dépistage précoce de l'obésité et de ses risques.

Le second est de mobiliser les partenaires de la prévention, agir sur l'environnement et promouvoir l'activité physique. Étroitement lié au PNNS, cet axe vise à améliorer l'alimentation en milieu scolaire et en restauration collective, tout en encourageant la pratique régulière d'une activité physique.

Le troisième est de prendre en compte les situations de vulnérabilité et de lutter contre la discrimination. Le plan dénonce l'influence des facteurs socio-économiques sur l'accès aux soins et sur l'impact des messages de prévention. Il veut également limiter la discrimination à l'embauche, souvent source de désinsertion et de précarité qui freinent l'accès aux soins et entretiennent un cercle vicieux.

Enfin, ce plan veut investir dans la recherche sur l'obésité avec la création d'une fondation de coopération scientifique. La priorité sera portée sur l'analyse des comportements alimentaires mais aussi sur l'évaluation de l'impact des messages de santé publique et la compréhension des mécanismes psychologiques et sociaux de l'obésité.

Le plan a permis la création de 37 Centres Spécialisés de l'Obésité (CSO) répartis sur tout le territoire afin de coordonner la prise en charge multidisciplinaire avec des chirurgiens, nutritionnistes, psychologues, kinésithérapeutes. Il a également permis d'assurer la continuité des soins entre la médecine de ville et l'hôpital. Il a favorisé la mise en place d'un parcours de soins gradué, de campagnes de prévention et de programmes d'éducation thérapeutique du patient. (32)

Malheureusement, son impact sur la prévalence de l'obésité reste limité à cause du manque de coordination entre les politiques de prévention et les moyens financiers jugés insuffisants.

2.1.3. Plan National Sport-Santé

Le Plan National Sport-Santé a été mis en place face au constat alarmant de l'accroissement de la sédentarité, de l'inactivité physique et de la progression de l'ensemble des maladies chroniques qui y sont associées. Depuis plusieurs années, la recherche scientifique a largement prouvé les bénéfices de l'activité physique adaptée dans la prévention et la prise en charge de l'obésité. Le Plan National Sport-Santé, co-dirigé par le Ministère des Sports et le Ministère des Solidarités et de la Santé, a pour objectif de promouvoir l'activité physique et sportive comme un déterminant majeur de la santé et du bien-être tout au long de la vie. Il s'inscrit dans la continuité du PNNS et du Plan Obésité, en plaçant le mouvement au cœur de la stratégie nationale de prévention.

Le programme s'articule autour de quatre grands axes. Il souhaite promouvoir la pratique régulière et durable d'une activité physique et sportive à tout âge afin de lutter contre la sédentarité.

De plus, le but est de développer la prescription de l'activité physique adaptée (APA), surtout pour les personnes atteintes de maladies chroniques en l'intégrant pleinement dans leur parcours de soin.

Un accent majeur est mis sur la protection de la santé des sportifs en renforçant la sécurité des multiples pratiques sportives. Le plan cherche à prévenir les accidents et les maladies pouvant être provoquées par une activité physique ou sportive mal maîtrisée.

Enfin, il cherche à diffuser les bienfaits de la pratique d'une activité physique et sportive sur la santé et la condition physique. L'activité physique joue un rôle dans le traitement et la prévention secondaire et tertiaire des maladies chroniques, tout en soulignant les retombées économiques positives dans la prévention des maladies chroniques.

Le plan Sport-Santé a permis la création sur l'ensemble du territoire de Maisons Sport-Santé, lieux qui permettent d'orienter les citoyens vers des activités physiques adaptées à leur condition mais aussi de les sensibiliser à leur intérêt. Les nombreux bilans réalisés montrent une meilleure accessibilité de l'activité physique pour les personnes obèses, une amélioration de la condition physique et un impact positif sur la qualité de vie. (33)

En lien direct avec la lutte contre l'obésité, le Plan Sport-Santé agit sur deux leviers essentiels que sont la réduction de la sédentarité et l'augmentation de la dépense énergétique. Ce sont deux facteurs qui contribuent à maintenir un poids stable et à prévenir les complications métaboliques.

2.1.4. "Mission : Retrouve ton cap"

Lancé par l'Assurance Maladie en association avec le Ministère des Solidarités et de la Santé, le dispositif "Mission : Retrouve Ton Cap" (MRTC) a pour objectif de prévenir le surpoids et l'obésité infantile en accompagnant les enfants vers des habitudes de vie plus saines. Ce dispositif s'adresse aux enfants de 3 à 12 ans en surpoids ou en obésité

non complexe et/ou présentant des signes d'alerte sur leur courbe de corpulence associés à un risque de développer un surpoids ou une obésité. (35)

Le dispositif offre une prise en charge précoce et pluridisciplinaire avec l'intervention de kinésithérapeutes, diététiciens ou encore de psychologues. Il peut être proposé et prescrit par le médecin traitant, le pédiatre ou le médecin scolaire et bénéficie d'un remboursement intégral par l'Assurance Maladie, sans avance de frais. Selon les besoins des enfants, la prise en charge peut s'étendre sur une période de deux ans, au sein d'une même structure de santé.

Le parcours est composé de trois bilans avec un bilan diététique systématique pouvant éventuellement être accompagné d'un bilan d'activité physique et/ou bilan psychologique. En complément de ces bilans, sont proposées des séquences de 6 séances de suivi, renouvelable jusqu'à 18 séances. Durant ce programme, l'enfant et sa famille sont guidés pas à pas par divers professionnels afin de transformer durablement leur alimentation, leur rapport à l'activité physique et leur hygiène de vie globale. (34,35)

Déployé en 2023 à l'échelle nationale, MRTC est présent dans 228 maisons de santé pluri-professionnelles et 33 centres de santé. Lors de son expérimentation de 2018 à 2020, le dispositif a permis à 52% des enfants de voir leur IMC progresser dans le bon sens et 8% ont obtenu une stabilisation. Dans 82% des cas, les enfants ont modifié au moins une habitude de vie. En effet, 55% des enfants ne grignotent plus entre les repas, 43% se sont mis à manger davantage de fruits et légumes et 44% ont diminué leur consommation de boissons sucrées pendant les repas. (35)

2.2. Le rôle du pharmacien dans la promotion de la prévention

Professionnels de santé de proximité, les pharmaciens sont facilement accessibles et régulièrement sollicités par les patients, ce qui leur permet de jouer un rôle clé dans la promotion de comportements favorables à la santé. Leur position leur prodigue la possibilité d'identifier rapidement les facteurs de risque et d'accompagner les patients vers des changements bénéfiques pour leur santé.

Ainsi, le pharmacien s'impose comme un acteur majeur de la prévention, de l'éducation thérapeutique et de l'orientation dans la prise en charge, contribuant de façon importante aux stratégies de lutte contre l'obésité en France.

2.2.1. Repérage précoce

Comme évoqué précédemment, le pharmacien est en contact régulier avec ses patients, ce qui fait de lui un acteur essentiel dans la prévention de l'obésité ainsi que dans l'accompagnement des patients qui en sont déjà atteints. Le Comité d'Education Sanitaire et Sociale de la Pharmacie Française (Cespharm) met à disposition de la profession de nombreux outils visant à promouvoir et structurer l'éducation sanitaire du public. Dans le

cadre du PNNS, le Cespharm a créé, en collaboration avec l'Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé (INPES) et le Ministère de la Santé, des disques de mesure de l'IMC. (Figure 17) Cet outil permet aux pharmaciens d'assurer une surveillance régulière de l'IMC afin d'identifier précocement les personnes présentant un risque accru de développer une obésité et d'instaurer rapidement des mesures de prévention adaptées. Il peut également proposer de mesurer le tour de taille, un indicateur pertinent pour détecter l'obésité abdominale qui est associée à un risque cardiométabolique. (36)



Figure 17 : Disques de mesure de l'IMC proposés par le Cespharm

Grâce à la fréquence de leurs échanges avec les patients, les pharmaciens sont capables de repérer une prise de poids progressive ou une modification de leurs comportements alimentaires. Leur rôle est aussi d'identifier des situations à risque de favoriser une prise de poids telles que l'arrêt du tabac, la sédentarité, les troubles du sommeil ou encore certains troubles psychologiques. Chez les enfants, une attention doit être portée dès le changement de couloir sur la courbe d'IMC, marqueur précoce d'un risque de prise ou perte pondérale. L'obésité parentale et une prise de poids importante de la mère pendant la grossesse représentent également des facteurs prédictifs d'obésité infantile. Dans ces situations, il est important d'accompagner les parents pour qu'ils adoptent des habitudes alimentaires équilibrées afin de prévenir l'installation d'un surpoids durable chez l'enfant.

Lors de la délivrance de nouveaux traitements, le pharmacien se doit d'informer les patients des effets indésirables possibles. Pour les traitements susceptibles de provoquer des effets sur le poids, il doit avertir du risque de prise pondérale pour permettre au patient de réagir rapidement en cas de variation pondérale anormale. Il se doit d'être rassurant en expliquant aux patients que des alternatives thérapeutiques existent. Celles-ci pourront être envisagées, si un événement indésirable survient, en accord avec le médecin. Ces interventions peuvent prendre place dans le cadre d'un entretien pharmaceutique ou proposées de manière spontanée en officine.

Le pharmacien exerce également un rôle motivationnel indispensable. Son action est d'encourager les patients à s'engager dans une prise en charge, en les orientant vers les professionnels de santé compétents comme un médecin généraliste ou un diététicien-nutritionniste. Il pourra les informer des différentes options thérapeutiques de l'obésité en soulignant les bénéfices d'un suivi médical. Le suivi médical de l'obésité vise à diminuer les risques de comorbidités et d'améliorer leur qualité de vie.

L'ensemble de ces actions s'inscrit dans une démarche globale de parcours de soins, où le pharmacien assure un rôle de coordination et de soutien au long cours.

2.2.2. Education nutritionnelle

Pour accompagner durablement les personnes en surpoids ou obèses dans le changement de leurs habitudes alimentaires, le pharmacien appuie ses conseils nutritionnels sur les recommandations établies par le Programme National Nutrition Santé. (Figure 18) Ces recommandations, développées à partir de données scientifiques actualisées, représentent la référence nationale pour adopter une alimentation équilibrée. A partir de ces repères, le pharmacien dispense des conseils nutritionnels adaptés, en prenant en compte le mode de vie et le budget des patients pour favoriser une mise en place durable. (30)

L'objectif de la prise en charge nutritionnelle est d'entraîner une balance énergétique négative pour aboutir à une perte de poids. Pour cela, il faut soit réduire les apports énergétiques, soit augmenter les dépenses énergétiques, ou idéalement l'association des deux pour assurer une perte de poids durable.

Pour le pharmacien, il est important de déconseiller les régimes restrictifs aux patients, souvent responsables de "l'effet yoyo". Ces régimes sont souvent responsables d'adaptations métaboliques comme la réduction du métabolisme de base, une augmentation de l'appétit ou encore des perturbations hormonales. Ces adaptations entraînent la plupart du temps une reprise de poids rapide à l'arrêt lorsque les patients ne bénéficient pas d'un accompagnement.

Le pharmacien va préférer conseiller un rééquilibrage alimentaire, proposant au patient de modifier progressivement ses habitudes alimentaires. Cette stratégie s'appuie sur les recommandations du PNNS et de la HAS qui encouragent une alimentation variée et équilibrée riche en fibres et en aliments à faible densité énergétique. Afin de conserver le plaisir alimentaire et d'éviter la frustration, cette démarche ne diabolise pas certains aliments jugés caloriques mais les intègre intelligemment en adaptant les portions et la fréquence. Cette stratégie permet de rétablir une relation saine avec l'alimentation et le patient est plus susceptible de maintenir ses efforts sur le long terme. (38)

Grâce aux recommandations du PNNS, le pharmacien dispose de nombreux repères diététiques fiables pour accompagner au mieux les patients souhaitant perdre du poids.

Il est recommandé de mettre en place des horaires de repas réguliers et d'éviter de sauter des repas afin de lutter contre les grignotages et les prises alimentaires plus riches lors des repas suivants. Lorsque la sensation se manifeste entre les trois repas principaux, il vaut

mieux orienter le patient vers des encas riches en fibres et à faible densité énergétique, comme certains fruits (pomme, banane), plutôt que vers des aliments gras et sucrés.

La mastication occupe une place centrale dans la régulation de la satiété en favorisant la libération d'hormones impliqués dans la satiété, comme la leptine. Le temps accordé à la mastication permet donc de laisser au cerveau le temps d'analyser les signaux de satiété envoyés par le système digestif, ce qui peut aider à se sentir rassasié plus rapidement.

En ce qui concerne l'alimentation, il faut s'orienter vers une augmentation de la consommation de fruits, légumes et légumineuses (lentilles, haricots secs). Ces aliments, riches en fibres, vitamines et minéraux, possèdent une faible densité énergétique ce qui favorise la satiété sans excès calorique. Les fibres contribuent également à contrôler la glycémie post-prandiale et à diminuer le LDL-cholestérol. Le pharmacien peut, par exemple, proposer l'ajout d'une portion de légumes à chaque repas ou proposer de remplacer une portion de féculents par des légumineuses.

On va privilégier les céréales complètes, également riches en fibres. Pour cela, on peut conseiller de remplacer les pâtes, le riz et le pain par leurs équivalents complets.

A l'inverse, les produits sucrés, gras et ultra transformés (plats préparés, nuggets, pizza industrielle, bonbons) sont à éviter pour laisser place au fait maison. Ces produits sont souvent riches en additifs, colorants et conservateurs. Ils ont subi de nombreuses transformations chimiques et physiques les rendant pauvres en nutriments. Ils possèdent une densité énergétique élevée et une faible qualité, favorisant la prise pondérale. Les aliments ultra transformés sont fréquemment classés dans la catégorie E du Nutri Score en raison de leur teneur élevée en graisses saturées, sucre et sel.

Pour les sources de protéines, une alimentation équilibrée favorise les viandes maigres (volaille), les œufs et les poissons maigres (merlan, cabillaud). Les modes de cuisson doivent être adaptés afin de limiter les matières grasses, notamment le beurre : la cuisson vapeur ou en papillote sont à encourager. Cependant, les huiles végétales, riches en Oméga-3 peuvent être consommées en petites quantités pour assurer les besoins en acides gras essentiels.

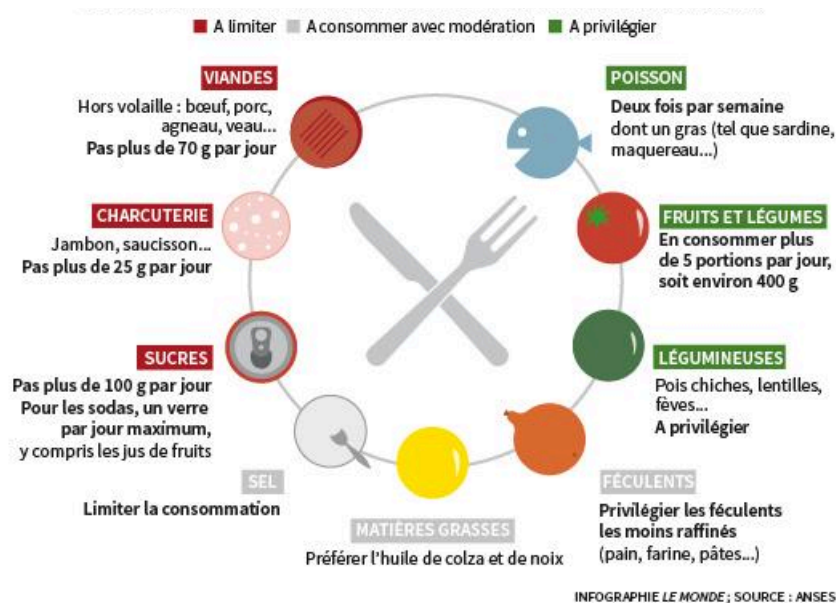


Figure 18 : Repères nutritionnels proposés par l'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail (ANSES)

En ce qui concerne l'hydratation, on conseille de limiter la consommation de boissons sucrées et de jus de fruits, riches en sucres rapides, favorisant des pics glycémiques rapides, un apport calorique non compensé et, donc à terme, une prise de poids. A la place des jus, il faut privilégier un fruit entier qui apportera une meilleure satiété. L'eau est la seule boisson recommandée à volonté, seule l'eau doit être retrouvée sur la table pendant les repas pour éviter les tentations. Le thé ou le café non sucrés font également partie de l'hydratation.

La consommation d'alcool doit être évitée puisqu'il s'agit aussi d'une source énergétique dense (7 kcal par gramme), apportant des calories sans valeur nutritionnelle. De plus, l'alcool est métabolisé par le foie, ce qui inhibe temporairement l'oxydation des lipides, favorisant leur stockage. L'alcool va également stimuler l'appétit, ce qui conduit à consommer des aliments riches en graisses saturées et en sucres dans un contexte généralement festif. (37)

Grâce à l'ensemble de ces recommandations simples, le pharmacien va pouvoir jouer un rôle majeur dans l'éducation nutritionnelle en les aidant à adopter des comportements alimentaires adaptés, réalistes et durables.

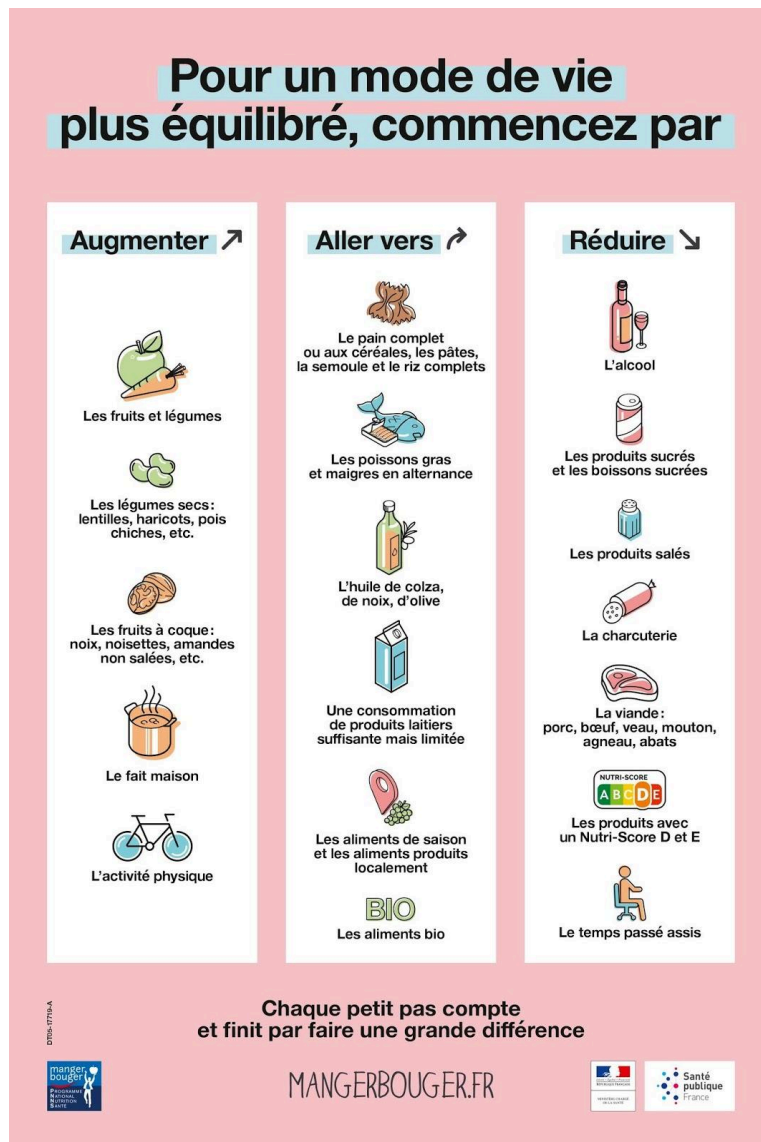


Figure 19 : Affiche de Santé Publique France visant à promouvoir une alimentation équilibrée

2.2.3. Incitation à l'activité physique

A travers les recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et du PNNS, le pharmacien est capable d'accompagner les patients vers une pratique régulière d'activité sportive.

L'activité physique constitue un élément central dans la prise en charge de l'obésité. En effet, elle va augmenter la dépense énergétique totale en mobilisant l'énergie liée au mouvement mais elle va aussi stimuler le métabolisme de repos grâce au développement de la masse musculaire qui est plus énergivore que la masse grasse. L'activité physique contribue à diminuer la sédentarité et le bien-être psychologique des patients, facilitant l'adhésion aux modifications des habitudes de vie.

Chez les adultes, les recommandations officielles de l'OMS et du PNNS (Figure 20) préconisent la pratique hebdomadaire de 150 à 300 minutes d'activité physique d'intensité modérée comme la marche rapide, le jardinage et la natation douce ou 75 à 150 minutes d'activité intense comme la course, le basketball ou le tennis. En complément doivent s'ajouter au moins deux séances de renforcement musculaire hebdomadaires, ainsi que des exercices de souplesse ou d'équilibre, travail important chez les personnes obèses présentant des douleurs articulaires. (39,40)

Une recommandation principale consiste à réduire la sédentarité. Le temps passé assis, souvent derrière les écrans, constitue un facteur de risque cardiométabolique majeur. Il est recommandé d'interrompre les périodes d'inactivité toutes les heures en faisant des étirements et en marchant quelques instants afin de mobiliser les articulations. (40,41) Ces recommandations vont permettre de favoriser une perte de masse graisseuse, de prévenir le risque d'effet yo-yo et de diminuer le risque de complications cardiovasculaires, fréquentes chez les personnes atteintes d'obésité.

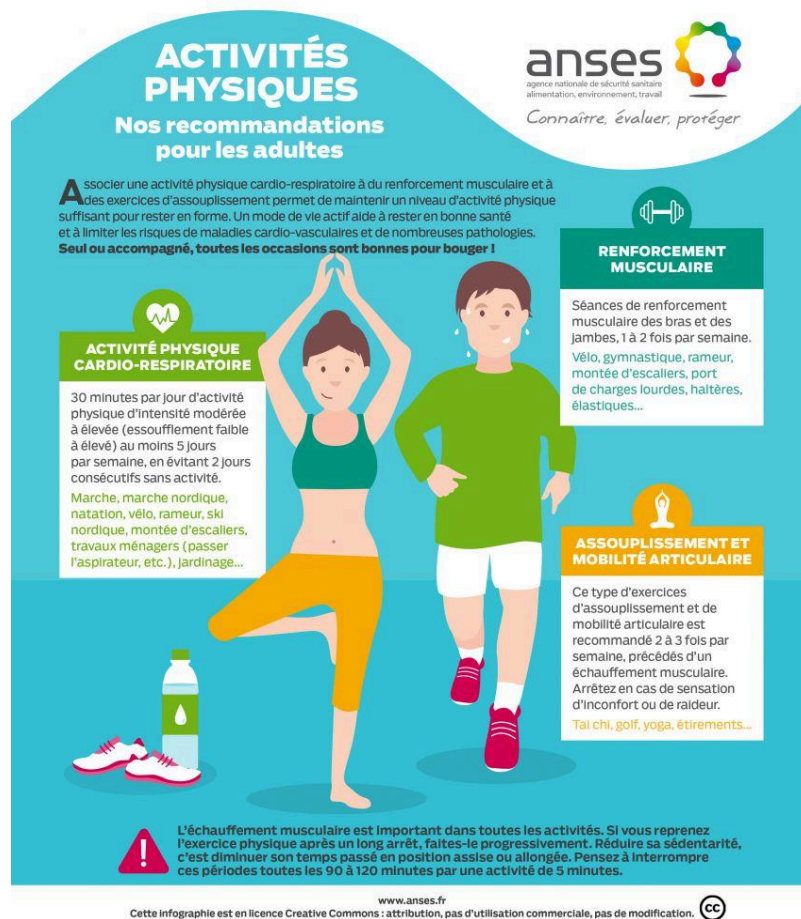


Figure 20 : Recommandations de l'ANSES pour l'activité physique

Le pharmacien, de par sa proximité, joue un rôle majeur dans la diffusion des recommandations aux patients. Il explique l'ensemble de ces repères aux patients en rappelant que toute forme d'activité physique compte, que ce soit sous forme d'activité sportive ou que ce soit celle pratiquée dans le cadre des tâches ménagères et quotidiennes. En

prenant en compte les limitations articulaires, le poids, l'âge et les pathologies pathologie du patient, il adapte les conseils à la situation du patient. Pour les personnes obèses présentant des douleurs articulaires, il faudra plutôt préconiser des activités à faible impact articulaire, telles que la natation, le vélo d'appartement ou le vélo elliptique.

Au quotidien, l'objectif est d'aider le patient à intégrer des habitudes de mouvement afin de limiter la sédentarité. Le pharmacien va conseiller aux patients de se lever régulièrement pour pratiquer quelques minutes de marche. Pour augmenter davantage la dépense énergétique quotidienne, il peut, par exemple, conseiller au patient de privilégier les escaliers plutôt que de prendre l'ascenseur ou de marcher pour effectuer les petits trajets plutôt que de prendre la voiture ou encore de marcher en téléphonant. Ces changements simples et progressifs constituent une première étape accessible pour augmenter la dépense énergétique quotidienne des plus sédentaires.

Grâce à ses contacts réguliers avec les patients, le pharmacien joue un rôle motivationnel important afin que les patients maintiennent leurs efforts sur le long terme. Il peut valoriser les progrès, encourager la persévérance, rassurer les patients sur leurs capacités physiques et les déculpabiliser en cas de difficultés. Si il le juge nécessaire, il peut orienter les patients vers des kinésithérapeutes ou des éducateurs en activité physique pour mieux sécuriser et accompagner la pratique sportive.

3. LES ANALOGUES DU GLP-1 (Glucagon-Like Peptide-1) : UNE INNOVATION DANS LA PRISE EN CHARGE DE L'OBÉSITÉ À L'OFFICINE

3.1. Historique du développement des analogues du GLP-1

Les analogues du GLP-1 représentent une avancée thérapeutique majeure dans la prise en charge du diabète de type 2 et, plus récemment, dans le traitement de l'obésité. Leur développement résulte de la découverte, dans les années 1980, du rôle de l'hormone incrétine GLP-1 dans la régulation de la glycémie, de la satiété et de la vidange gastrique. Par la suite, des travaux ont été menés afin de concevoir des molécules plus stables et plus efficaces que l'hormone native. Retracer l'histoire de ces traitements permet de comprendre comment les avancées scientifiques et biotechnologiques ont conduit au développement d'une classe thérapeutique aujourd'hui indispensable dans l'arsenal thérapeutique des maladies métaboliques.

3.1.1. Découverte des hormones incrétones

L'émergence du concept d'hormones intestinales, remonte aux travaux de William Bayliss et Ernest Starling au début du XXème siècle. En 1902, les deux scientifiques ont

réalisé une expérience qui consistait à prélever un fragment de muqueuse duodénale, à le mélanger avec une solution acide et ils ont broyé et filtré le mélange. Ils ont fini par l'injecter par voie intraveineuse à un chien puis ils ont constaté que cette injection entraînait une stimulation de la sécrétion pancréatique. Cette expérience leur a permis d'identifier une substance présente dans l'intestin grêle responsable de la sécrétion pancréatique à laquelle ils donnèrent le nom de sécrétine. Ces travaux fondateurs ont ouvert la voie à la découverte des hormones incrétines. (46,49)

En 1929, le physiologiste Jean La Barre réalise une série d'expériences de circulation croisée chez le chien afin de prouver l'existence d'un facteur intestinal capable de modifier la glycémie. Pour mettre en œuvre cette expérience, La Barre a utilisé des extraits duodénaux qu'il a injecté dans la circulation de chiens. L'injection de ces extraits a provoqué une stimulation de la sécrétion exocrine du pancréas mais aussi un effet hypoglycémiant. La Barre a admis que l'effet hypoglycémiant implique une stimulation de la sécrétion d'insuline par le pancréas, lui laissant postuler l'existence d'un facteur intestinal insulinothèque. C'est alors qu'il propose pour la première fois, en 1932, le terme "incrétine", construit à partir des mots "sécrétine" et "incrément", pour désigner ce facteur insulinothèque glucose-dépendant.

Malgré cette avancée majeure, le concept d'incrétine est resté pendant de nombreuses années en suspens étant donné que les techniques disponibles à l'époque n'ont pas permis d'isoler la substance active. (47,48,49)

Le concept d'incrétine renaît en 1964 lorsque Murray Perley et David Kipnis tentent de quantifier l'effet incrétine induit par le glucose. A travers leurs démonstrations, ils ont montré que la prise de glucose par voie orale provoque une sécrétion d'insuline largement supérieure à celle provoquée par l'administration intraveineuse, chez des sujets présentant des glycémies comparables. La réponse insulinothèque à l'ingestion orale de glucose représente quasiment 70% de la réponse insulinothèque totale, ce qui démontre l'existence de signaux insulinothèques d'origine intestinale. Cette observation a permis de démontrer ce que l'on appelle aujourd'hui l'effet incrétine. (48)

Suite aux travaux de Perley et Kipnis, les recherches se sont concentrées sur l'identification des facteurs intestinaux capables de stimuler la sécrétion d'insuline après l'ingestion de glucose. En 1971, John Brown et son équipe réussissent à isoler un peptide qu'ils nomment le Gastric Inhibitory Polypeptide (GIP) en raison de son effet inhibiteur initialement décrit sur la sécrétion d'acide gastrique.

Cependant, des études supplémentaires ont été menées, révélant que le GIP n'exerce pas une fonction digestive mais plutôt une fonction métabolique en stimulant de manière importante la sécrétion d'insuline, uniquement en présence de glucose. Cette découverte a conduit à renommer le GIP en polypeptide insulinothèque glucose-dépendant. Il s'agit de la première hormone incrétine identifiée. (48,49)

Des études menées en 1980 sur l'effet incrétine du GIP ont montré que le GIP exerce une action insulinothèque altérée chez les patients atteints de diabète de type 2. Il a donc été

suggéré que le GIP ne pouvait pas être responsable, à lui seul, de l'intégralité de l'effet hormonal intestinal sur la sécrétion d'insuline après l'ingestion de glucose par voie orale.

Dans les années 1980, une seconde hormone intestinale dotée d'une activité incrétine a été identifiée grâce à l'étude du proglucagon. En 1983, Graeme Bell réussit à cloner et séquencer le gène codant le proglucagon, ce qui a permis de révéler qu'il ne code pas uniquement la séquence du glucagon pancréatique mais également celles de deux nouveaux peptides de type glucagon produits dans l'intestin, nommés GLP-1 et GLP-2. (49)

Entre 1985 et 1987, les équipes de Jens Holst et Habener ont réussi à isoler la forme active du peptide : GLP-1 (7–36) amide (Figure 21), produite par le clivage du proglucagon dans les cellules L de l'iléon. (49)

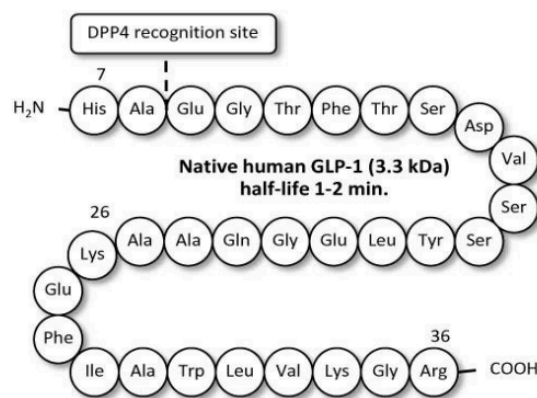


Figure 21 : Structure du GLP-1 natif humain

Lors de leurs expériences, l'administration de cette forme tronquée du GLP-1 chez les animaux puis chez l'être humain, provoque une stimulation insulinaire marquée et glucose-dépendante, propriété des hormones incrétines. De plus, le GLP-1 tronqué inhibe la sécrétion du glucagon post-prandiale, renforçant ainsi son efficacité dans le contrôle de l'hyperglycémie. Ces travaux ont également démontré que le GLP-1 est responsable du ralentissement de la vidange gastrique et qu'il favorise la satiété. Le GLP-1 est donc la principale hormone incrétine fonctionnelle décrite.

3.1.2. L'exendine-4 : Première molécule thérapeutique

Suite à sa découverte, le GLP-1 natif a présenté un intérêt thérapeutique important en tant que candidat dans le traitement du diabète de type 2. Malheureusement son utilisation en thérapeutique a été freinée par la découverte au début des années 1990, de sa demi-vie très courte, de l'ordre 1 à 2 minutes lors de son injection par voie intraveineuse. Les travaux de Deacon et Holst ont permis d'identifier l'enzyme responsable de l'inactivation du GLP-1, la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4). (48)

Afin de contrer cette limite, les chercheurs ont tenté de développer de nouvelles molécules possédant les mêmes effets que le GLP-1 tout en étant résistantes à la DPP-4.

Une avancée majeure survient en 1992 lorsque John Eng découvre en étudiant les peptides de la salive du monstre de Gila, un peptide nommé exendine-4. (Figure 22) Il s'agit d'un peptide de 39 acides aminés qui partage 53% d'homologie de séquence avec le GLP-1 humain. Contrairement au GLP-1 humain, l'exendine-4 ne présente pas de résidu alanine en position 2, le rendant résistant à la dégradation par l'enzyme DPP-4. De plus, ce peptide est filtré librement par les reins ce qui lui permet d'avoir une demi-vie intraveineuse d'environ 30 minutes et son effet, après injection, perdure pendant 5 heures. (48)

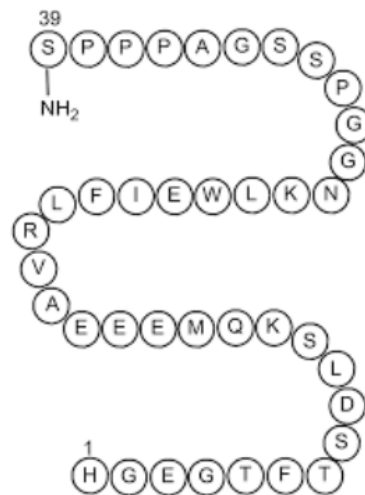


Figure 22 : Structure de l'exendine-4

L'exendine-4 s'est alors présenté comme le candidat idéal pour le développement du premier analogue du GLP-1.

Un analogue synthétique de l'exendine-4 a été développé pour le traitement du diabète de type 2 : l'exénatide. Cet analogue doit être administré en deux injections quotidiennes. L'essai clinique AMIGO, mené sur 377 patients diabétiques a démontré que le médicament entraînait une diminution de 1% de l'HbA1c (hémoglobine glyquée) par rapport au placebo. L'essai a également montré que le traitement est responsable, sur 6 mois, d'une perte de poids de 2 à 3 kg. La FDA américaine a donné son approbation le 28 avril 2005, marquant un tournant majeur dans la prise en charge du diabète. (48) Commercialisé sous le nom Byetta (Figure 23), l'exénatide devient le premier agoniste des récepteurs du GLP-1 autorisé pour un usage clinique.



Figure 23 : Byetta, premier analogue du GLP-1 disponible sur le marché

Sa commercialisation n'est plus d'actualité en France depuis Décembre 2024 suite au développement de nouveaux analogues plus efficaces.

3.1.3. Amélioration du GLP-1 natif

La demi-vie très courte du GLP-1 natif limite son efficacité clinique, c'est pourquoi des stratégies ont été mises en place pour apporter des améliorations au GLP-1 natif afin de le rendre utilisable en thérapeutique, dans le traitement du diabète de type 2 principalement. Plusieurs approches ont été développées pour améliorer sa durée d'action.

Dans un premier temps, les chercheurs ont tenté de modifier sa structure peptidique tout en conservant l'affinité pour le récepteur du GLP-1. La stratégie principale repose sur l'augmentation du poids moléculaire du peptide pour réduire son élimination par filtration rénale.

L'objectif est de favoriser la liaison réversible du GLP-1 à l'albumine (Figure 24), protéine plasmatique circulante stable présente en forte concentration. Cette protéine en forme de cœur est composée de trois domaines homologues. Quotidiennement, le foie est capable d'en produire jusqu'à 15 g. L'albumine possède une demi-vie de plusieurs semaines, permettant à l'albumine d'avoir une concentration plasmatique de 35 à 50 g/L. L'albumine possède plusieurs sites de liaison pour les acides gras, faisant d'elle un support idéal pour le transport des peptides thérapeutiques. (50)

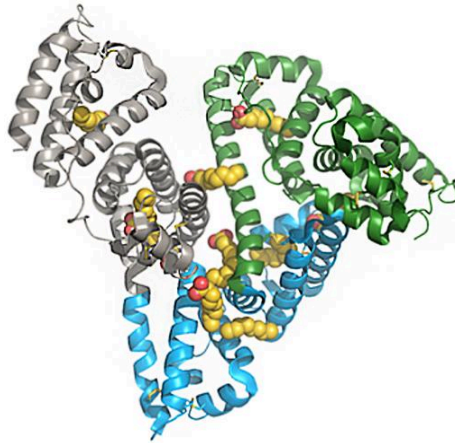


Figure 24 : Structure de l'albumine sérique humaine, représentant les domaines et les sites de liaison aux acides gras

Vert : sous-domaine I ; bleu : sous-domaine II ; gris : sous-domaine III ; jaune/rouge : acides gras.

L'acylation du GLP-1, c'est-à-dire l'ajout de chaînes lipidiques longues, a permis sa liaison réversible à l'albumine sérique humaine. Cette stratégie a été utilisée pour développer le premier analogue humain : le liraglutide. Dans le cas du liraglutide, la liaison à l'albumine a pu être permise pour la substitution d'une lysine en position 34 par une arginine, tandis qu'une chaîne acylée C16 est attachée à la lysine en position 26. (Figure 25) Ces modifications conformationnelles permettent d'obtenir une demi vie de plus de 10 heures en réduisant la clairance rénale. (48,50)

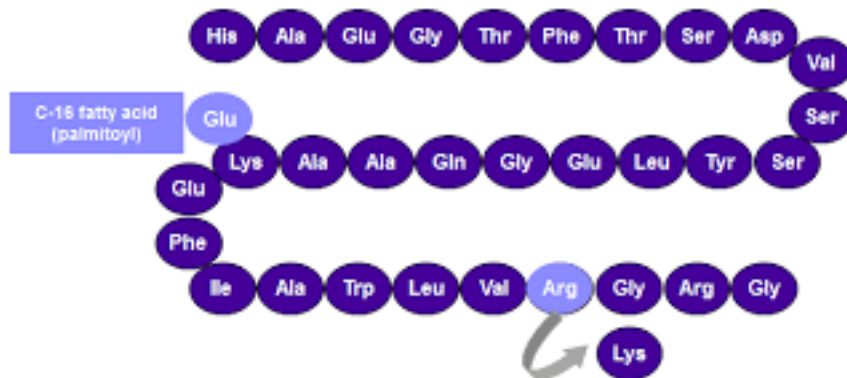


Figure 25 : Structure du liraglutide

Le développement d'autres analogues du GLP-1 reposait sur des techniques semblables avec la fusion à des fragments d'immunoglobulines (IgG) ou à l'albumine humaine. Par exemple, le dulaglutide est constitué de deux copies modifiées du GLP-1 liées à deux fragments de chaîne lourde d'immunoglobuline IgG4 (Figure 26), permettant d'obtenir une thérapeutique avec une durée d'action amplifiée. (48,51)

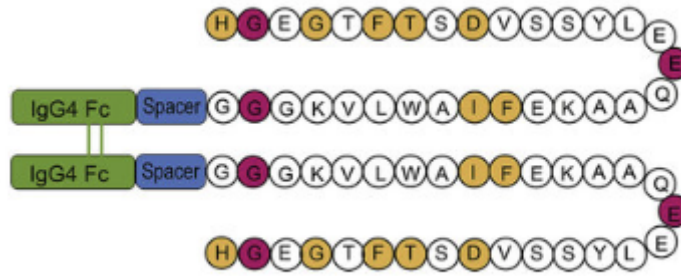


Figure 26 : Structure du dulaglutide

3.2. Mécanisme d'action et effets indésirables des analogues du GLP-1

3.2.1. Mécanisme d'action des analogues du GLP-1

Physiologiquement, le GLP-1 est une hormone incrétine sécrétée, en réponse à l'ingestion de nourriture, par les cellules L de l'intestin. Il exerce son action en se liant aux récepteurs du GLP-1 (GLP-1R) qui sont présents dans le pancréas, le système nerveux central, le tractus gastro-intestinal et dans des tissus périphériques. Il s'agit d'un récepteur membranaire appartenant à la famille des récepteurs couplés aux protéines G.

Les analogues du GLP-1 ont été conçus pour reproduire l'action du GLP-1 physiologique tout en étant rendus résistants à la dégradation par l'enzyme dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4). Ces modifications structurales leur confèrent une demi vie prolongée, ce qui permet d'augmenter leur durée d'action.

3.2.1.1. Action pancréatique

Les analogues du GLP-1 stimulent la sécrétion d'insuline dans les cellules β des îlots de Langerhans en période post prandiale. Après un repas, l'augmentation de la glycémie entraîne une augmentation de la synthèse d'ATP dans les cellules β . La synthèse d'ATP provoque la fermeture des canaux potassium sensibles à l'ATP, ce qui entraîne une dépolarisation de la membrane cellulaire. Cette dépolarisation ouvre les canaux calciques voltage dépendants, permettant l'afflux de calcium extracellulaire qui déclenche l'exocytose des granules d'insuline.

Les analogues du GLP-1 agissent en amplifiant l'afflux calcique et en augmentant l'exocytose des granules d'insuline. Les cellules deviennent plus sensibles au glucose, ce qui augmente davantage la sécrétion d'insuline. L'insuline va réduire la glycémie post prandiale en favorisant le stockage du glucose.

Les analogues du GLP-1 vont également inhiber la sécrétion de glucagon. Le glucagon est une hormone hypoglycémiant sécrétée par les cellules alpha des îlots de Langerhans. Le glucagon active la glycogénolyse hépatique pour augmenter la glycémie.

En se liant aux récepteurs pancréatiques, les analogues provoquent une augmentation de l'AMPc dans les cellules alpha, ce qui entraîne une diminution de l'entrée du calcium dans les cellules et donc une diminution de la sécrétion de glucagon par les cellules alpha du pancréas. En réponse, la production hépatique de glucose est diminuée et donc la glycémie est réduite.

Par leur action sur la sécrétion d'insuline et de glucagon, les analogues du GLP-1 assurent un meilleur contrôle de la glycémie. (94,95)

3.2.1.2. Action sur le système nerveux central

Les analogues du GLP-1 vont se fixer sur leurs récepteurs présents dans le noyau arqué de l'hypothalamus. Ils vont stimuler des neurones impliqués dans la régulation de l'appétit via le système mélanocortine.

Les analogues activent les neurones anorexigènes POMC responsables de la libération de la pro-opiomélanocortine qui est clivée en α -MSH. L' α -MSH se fixe sur les récepteurs mélanocortine (MC3-R et MC4-R), ce qui contribue à diminuer l'appétit.

Parallèlement, ils inhibent les neurones orexigènes NPY/AgRP qui produisent le neuropeptide Y (NPY) et l'agouti-related protein (AgRP). Le NPY stimule l'appétit tandis que l'AgRP inhibe les effets anorexigènes des neurones POMC. L'inhibition de ces neurones réduit les signaux de faim.

L'activation des neurones anorexigènes et l'inhibition des neurones orexigènes vont agir de manière complémentaire pour réduire l'appétit.

Les analogues du GLP-1 agissent aussi sur les noyaux du tractus solitaire du tronc cérébral. Les messages de distension de l'estomac et de l'intestin vont être envoyés par le nerf vague vers ces noyaux afin de réguler l'appétit. Les analogues du GLP-1 augmentent l'afflux des signaux de satiété provenant du tube digestif et augmentent la sensibilité des neurones des noyaux du tractus solitaire aux signaux de satiété.

Ces mécanismes vont induire un sentiment de satiété précoce, provoquant une diminution de la taille des portions et des grignotages.

Enfin, ils vont agir sur le système limbique, notamment sur le noyau accumbens et le cortex préfrontal, qui est impliqué dans la perception du plaisir et de la récompense associés à la nourriture, en particulier avec les aliments riches en graisses et en sucres.

Les analogues modulent la libération de la dopamine en agissant sur le système mésolimbique dopaminergique. Leur fixation sur les récepteurs du GLP-1 entraîne une réduction de la libération de dopamine dans le noyau accumbens et une réduction de l'activité des neurones dopaminergiques. La diminution des concentrations en dopamine dans le noyau accumbens est responsable de la diminution du sentiment de plaisir associé aux aliments caloriques, permettant de réduire leur consommation. (94,95)

L'ensemble de ces mécanismes expliquent l'efficacité des analogues du GLP-1 dans la prise en charge de l'obésité.

3.2.1.3. Action sur le tube digestif

Les analogues du GLP-1 ralentissent la vidange gastrique en agissant sur les muscles lisses de l'estomac. Ils vont inhiber le péristaltisme intestinal, c'est-à-dire les mouvements de contraction de l'estomac, en se fixant sur les récepteurs situés sur les neurones du système nerveux entérique et les fibres vagues.

Les analogues se fixent sur les récepteurs du GLP-1 des neurones entériques, ce qui provoque l'augmentation de l'AMPc intracellulaire. Cette augmentation diminue la libération d'acétylcholine, neurotransmetteur excitateur responsable de la contraction des cellules musculaires lisses. Les analogues du GLP1 induisent une diminution des contractions antrales et une augmentation du tonus pylorique, ce qui participe à ralentir la vidange gastrique.

Parallèlement, ils augmentent la libération de monoxyde d'azote. Ce monoxyde d'azote active la guanylate cyclase présente dans les cellules musculaires, augmente le GMPc et aboutit à la relaxation des fibres musculaires intestinales. Le transit se retrouve ralenti, expliquant le risque important de constipation pendant le traitement.

Les analogues du GLP-1 réduisent également la sécrétion d'acide gastrique par inhibition de la stimulation vagale. La diminution d'acide gastrique par modulation de la sécrétion de gastrine contribue à ralentir la vidange gastrique.

Le ralentissement de la vidange gastrique modifie l'absorption des glucides. Le glucose arrive dans l'intestin de manière plus progressive. De ce fait, le pic glycémique post prandial est atténué et la sécrétion d'insuline est plus adaptée.

De plus, les aliments restent plus longtemps dans l'estomac, ce qui prolonge la sensation de satiété et réduit le risque de grignotage entre les repas. (94,95)

3.2.2. Effets indésirables des analogues du GLP-1

Les troubles gastro-intestinaux sont les effets indésirables les plus fréquents lors des traitements par les analogues du GLP-1. Les nausées d'intensité légères à modérées sont l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté par les patients, plus d'un patient sur deux est concerné. Parmi les autres effets gastro-intestinaux, on retrouve des vomissements, des diarrhées, des reflux gastro-oesophagiens, des douleurs abdominales ou encore de la constipation. Ces effets touchent 50% des patients. Ils sont généralement dose-dépendants et s'atténuent avec la poursuite du traitement. Ces effets indésirables sont alloués au ralentissement de la vidange gastrique induit par les agonistes des récepteurs du GLP 1.

Suite à des signalements de cas d'obstruction intestinale par l'Agence Européenne des Médicaments, les analogues du GLP-1 font l'objet d'une surveillance par la FDA américaine. L'Organisation Mondiale de la Santé rapporte que les occlusions intestinales sont 4 à 5 fois plus fréquentes avec ces médicaments qu'avec les autres médicaments utilisés dans le traitement du diabète. (64,65)

Des cas de pancréatite aiguë ont été rapportés chez les patients traités par les agonistes des récepteurs du GLP-1. C'est pour cela que la FDA et l'EMA ont réévalué les études toxicologiques réalisées sur 18 000 animaux sains et plus de 200 essais cliniques sur 28 000 patients traités par ces médicaments. Cette réévaluation a conduit les agences à conclure qu'aucune relation de causalité ne peut être établie entre les agonistes des récepteurs du GLP-1 et la pancréatite. (64,65)

Les analogues du GLP-1 sont également associés à une augmentation du risque de lithiases biliaires, en particulier chez les patients présentant une perte de poids rapide. En effet, la perte de poids rapide va modifier la composition de la bile, favorisant la formation de calculs. Cette perte de poids est un effet indésirable de cette classe thérapeutique et a contribué au détournement d'usage de cette classe. De plus, les analogues du GLP-1 ralentissent la motilité de la vésicule biliaire ce qui favorise la stase biliaire. L'association de ces deux mécanismes augmente le risque de formation de calculs biliaires. (64,65)

Des cas de pneumopathies d'inhalation lors d'une anesthésie générale ou d'une sédation profonde ont été rapportés chez les patients traités par ces médicaments. Le risque de pneumopathie d'inhalation survient lorsque le contenu de l'estomac remonte dans la gorge lors d'une anesthésie. Le retard de la vidange gastrique associé au mécanisme d'action des analogues du GLP-1 augmente le risque de ne pas avoir l'estomac vide alors que le patient est à jeun depuis plusieurs heures. Le comité de pharmacovigilance (PRAC) n'est pas parvenu à démontrer un lien de causalité entre cet effet indésirable et le traitement par analogue du GLP-1. Cependant, les professionnels de santé doivent informer les patients traités de ce risque avant l'anesthésie. (103)

L'injection peut être responsable de réactions au point d'injection, telles que des éruptions cutanées, un érythème ou des démangeaisons. En début de traitement, une fatigue modérée pouvant être associée à des céphalées, est rapportée chez certains patients. Ces symptômes sont généralement transitoires et n'aboutissent généralement pas à un arrêt de traitement. Des vertiges peuvent également être observés.

Les analogues du GLP-1 ont une action glucose-dépendante donc ils sont rarement responsables d'hypoglycémie lorsqu'ils sont utilisés seuls. Par contre, ce risque augmente en association avec une insuline ou avec des sulfamides hypoglycémifiants. Dans ce cas, une adaptation posologique des traitements sera nécessaire.

Cette classe thérapeutique peut entraîner une augmentation modérée de la fréquence cardiaque, rarement responsable de l'arrêt du traitement.

10 cas de neuropathies optique ischémique antérieure non artéritique (NOIAN) ont été recensés chez des patients traités par le sémaglutide. Le mécanisme n'a pas encore été élucidé mais le risque de NOIAN serait dû à l'effet des analogues du GLP-1 sur l'hémodynamique et la microcirculation du nerf optique. Il est recommandé de consulter en cas de dégradation de la vision. Des recherches sont en cours pour vérifier si le risque est également imputable aux autres analogues du GLP-1. (103)

Enfin, en ce qui concerne le risque de cancers, des études menées chez des rongeurs traités par des agonistes du GLP-1 ont montré le développement des tumeurs des cellules C de la thyroïde. En 2023, L'EMA (PRAC) a conclu à partir des études observationnelles ainsi que les données cumulées publiées qu'aucun lien de causalité ne pouvait être établi entre les agonistes des récepteurs au GLP-1 et le cancer thyroïdien. (66,67)

Des cas d'urolithiases (6) et de cytolysse hépatique (2) ont été rapportés mais ces effets sont toujours en cours d'évaluation.

	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire			Hyper-sensibilité	Réaction anaphylactique	Angio oedème
Affections gastro intestinales	Nausées Diarrhées Vomissement Douleurs abdominales Constipation	Dyspepsie Distension abdominal Éructation Flatulence, Reflux gastro-œsophagien	Lithiase biliaire Pancréatite aiguë Retard de la vidange gastrique		
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypoglycémie en cas d'utilisation avec de l'insuline ou un sulfamide hypoglycémiant	Hypoglycémie en cas d'utilisation avec d'autres antidiabétiques oraux Perte de poids Diminution de l'appétit			
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Fatigue Réactions et douleur au site d'injection			
Affections cardiaques		Augmentation de la fréquence cardiaque			
Affections oculaires		Complications de la rétinopathie diabétique		Neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique	

Affections du système nerveux		Vertiges Maux de tête	Dysgueusie		
--------------------------------------	--	--------------------------	------------	--	--

Tableau récapitulatif des effets indésirables des agonistes des récepteurs du GLP-1

3.3. Molécules disponibles sur le marché français

3.3.1. Le liraglutide

Le liraglutide est homologue à 97% au GLP-1 humain. En France, il se décline en trois spécialités différentes administrées quotidiennement par voie sous cutanée.

La première spécialité, Victoza (Figure 27), est indiquée dans le diabète de type 2. L'Agence Européenne des Médicaments (EMA) lui a donné une autorisation de mise sur le marché (AMM) en juin 2009. Le traitement débute par une dose de 0,6 mg, dite dose d'initiation, puis la dose augmente progressivement pour atteindre une dose maximale de 1,8 mg. Un arrêt de commercialisation du Victoza est programmé pour fin 2026 pour des raisons commerciales. (55)

La seconde, Saxenda (Figure 27), bénéficie d'une AMM dans le traitement de l'obésité chez les patients avec un IMC supérieur ou égal à 30 kg/m² ou 27 kg/m² en présence d'une comorbidité (hypertension, dyslipidémie). L'AMM a été obtenue le 23 mars 2015. Chaque stylo peut délivrer des doses de 0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg ou 3 mg de liraglutide, 3 mg étant la dose d'entretien. Le Saxenda n'est pas remboursé par l'Assurance maladie. (56)

Enfin, le Xultophy (Figure 27), approuvé par l'EMA en septembre 2014, est une spécialité composée d'une association de liraglutide et d'insuline degludec (insuline basale à action ultra-longue). Cette spécialité est indiquée pour les diabétiques de type 2 avec un contrôle glycémique insuffisant sous traitement oral ou sous insuline seule. Les stylos délivrent jusqu'à 50 unités mais la dose injectée sera variable selon la glycémie. (57)



Figure 27 : Spécialités Victoza, Saxenda et Xultophy

3.3.2. Le lixisénatide

Le lixisénatide est un analogue du GLP-1 de courte durée d'action, dérivé de l'exendine 4. Sa structure a été modifiée en ajoutant six résidus lysine en position C-terminale afin de le rendre résistant à l'enzyme DPP-4. Il possède une demi-vie courte, imposant une injection quotidienne en sous cutané.

En France, il est commercialisé sous le nom Lyxumia (Figure 28). Il a obtenu son AMM européenne en février 2013. Le traitement par Lyxumia est initié à la dose de 10 µg par jour pendant 14 jours, suivie d'une dose d'entretien de 20 µg par jour. (62)

Une deuxième spécialité est disponible, Suliqua (Figure 28), une association de lixisénatide et d'insuline glargine (insuline lente). Ce médicament est utilisé en association avec la metformine. (63)

Ces deux spécialités, utilisées dans le diabète de type 2, ne sont pas prises en charge par l'assurance maladie et leur utilisation reste faible sur le territoire. Les formes à injection hebdomadaire sont privilégiées, assurant une meilleure observance et une meilleure efficacité sur la réduction de l'HbA1c (Hémoglobine glyquée).



Figure 28 : Spécialités Lyxumia et Suliqua

3.3.2. Le dulaglutide

Le dulaglutide, commercialisé sous le nom Trulicity (Figure 29), est un analogue humain de GLP-1 à action prolongée. Il est composé de deux molécules de GLP-1 fusionnées à un fragment d'immunoglobuline G4 (IgG4) humaine. (48) Ces modifications structurales lui permettent une routine d'injection hebdomadaire par voie sous cutanée. Il a obtenu son AMM en Novembre 2014.

Le Trulicity est indiqué dans le diabète de type 2, en monothérapie ou en association avec d'autres antidiabétiques. Il se présente sous forme de stylos avec 4 dosages différents : 0,75 mg, 1,5 mg, 3 mg et 4,5 mg. (58)

L'étude REWIND a montré que le Trulicity est responsable d'une diminution de 12% des événements cardiovasculaires majeurs (MACE) chez les patients diabétiques de type 2 avec des facteurs de risque. (52)



Figure 29 : Spécialité Trulicity

3.3.3. Le sémaglutide

Le sémaglutide est un analogue du GLP-1 d'action prolongée possédant 94 % d'homologie avec le GLP-1 humain. Le Sémaglutide a été produit à partir du GLP-1 humain grâce à la substitution de l'alanine en position 8 par l'acide α aminoisobutyrique (Aib), la substitution de lysine en position 34 par une arginine ainsi que l'ajout d'un espaceur pour conjuguer le diacide gras C18 à la lysine en position 26. (Figure 30)(48)

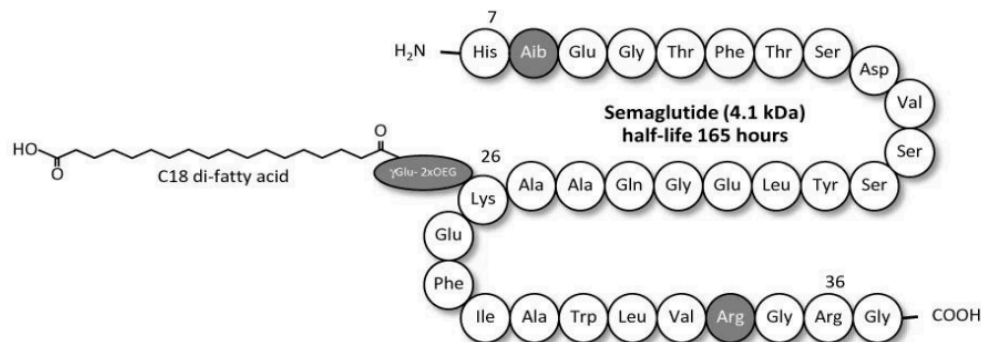


Figure 30 : Structure du Sémaglutide

Grâce à ces modifications, il possède une affinité élevée pour l'albumine et une résistance à l'enzyme DPP4, lui permettant une demi-vie d'environ 7 jours. Cette demi-vie permet une administration hebdomadaire en sous cutané.

En France, il est commercialisé sous les noms Ozempic et Wegovy (Figure 31). L'Ozempic est indiqué comme traitement du diabète de type 2 en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique. Il a été approuvé par l'EMA en février 2018. Ces stylos existent sous 3 dosages : 0,25 mg (initiation), 0,5 mg et 1 mg. (59)

Wegovy a obtenu son AMM européenne en janvier 2022 dans le cadre du traitement de l'obésité chez les adultes avec un IMC supérieur à 30 kg/m² ou 27 kg/m² avec comorbidités. Le Wegovy existe en 5 dosages : 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 1,7 mg et 2,4 mg. Ce médicament n'est pas remboursé par l'assurance maladie. (60)



Figure 31 : Spécialités Ozempic et Wegovy

3.3.4. Le tirzépate

Le tirzépate, commercialisé sous le nom Mounjaro, est un double agoniste des récepteurs du GLP-1 et du GIP. Le tirzépate est un peptide de 39 acides aminés dans lequel le GIP natif a été modifié par l'ajout d'une chaîne diacide gras en C20. (Figure 32)(53,54)

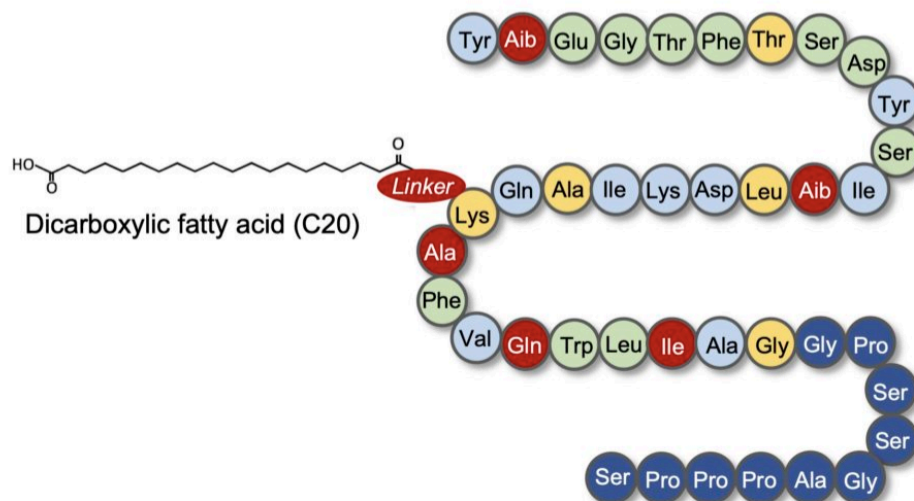


Figure 32 : Structure du tirzépate

Le Mounjaro a obtenu son AMM européenne en septembre 2022 dans le cadre du diabète de type 2 ainsi que dans le traitement de l'obésité chez les adultes avec un IMC supérieur à 30 kg/m² ou 27 kg/m² avec comorbidités.

Le Mounjaro (Figure 33) est disponible en 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 12,5 mg et 15 mg. La dose d'initiation est de 2,5 mg pendant 4 semaines, puis la dose est augmentée par paliers progressifs de 2,5 mg. Cette formulation n'est pas remboursée par l'assurance maladie. (61)



Figure 33 : Spécialité Mounjaro

3.4. Découverte de l'effet amaigrissant et détournement des analogues du GLP-1

Initialement, les agonistes des récepteurs du GLP-1 ont été développés dans le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé avec pour objectif d'améliorer le contrôle glycémique. Au cours de leur commercialisation et des essais cliniques, un effet amaigrissant a été mis en évidence. Cet effet s'est présenté comme bénéfique chez les patients diabétiques en situation d'obésité mais a également favorisé un détournement d'utilisation à des fins esthétiques, en dehors du cadre de leur AMM.

La médiatisation de cet effet sur les réseaux sociaux, notamment par certains influenceurs, a contribué à une augmentation de la demande. Cela a provoqué des pénuries qui ont compromis l'accès à ces traitements pour les patients diabétiques. Pour lutter contre ce phénomène, les autorités sanitaires ont été contraintes de mettre en place des mesures de régulation visant à mieux encadrer les prescriptions

3.4.1. Etude SUSTAIN

Parmi les effets indésirables des analogues du GLP-1, la perte de poids s'est révélée bénéfique chez les patients diabétiques en situation d'obésité. Le programme d'étude clinique SUSTAIN (Semaglutide Unabated Sustainability in Treatment of Type 2 Diabetes) a permis de caractériser cet effet avec le sémaglutide (Ozempic), en démontrant une perte de poids variant de 3,5 à 6,4 kg selon la dose et la durée du traitement. Ce programme comprend 6

études de phase IIIa incluant plus de 7 000 patients diabétiques adultes. (Figure 34) Pendant cette étude, les patients ont poursuivi leurs traitements, que ce soit des antidiabétiques oraux ou d'insulinothérapie. (69)

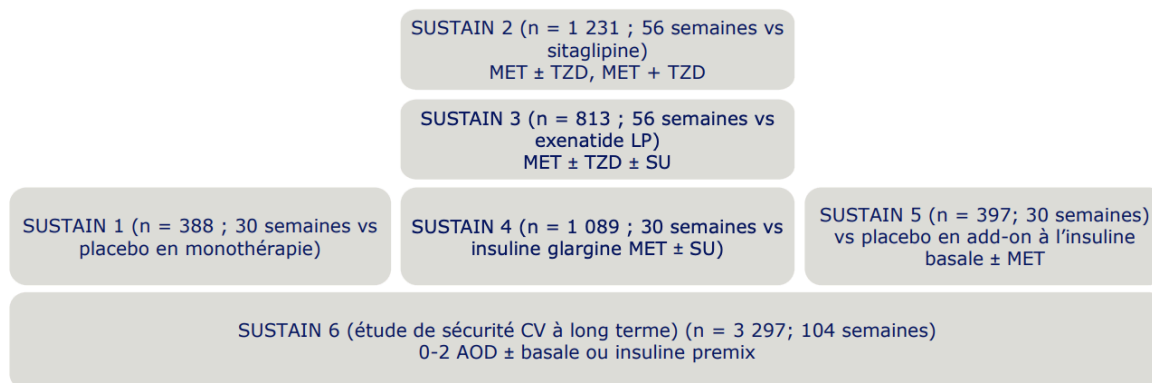


Figure 34 : Programme de développement des études cliniques de phase IIIa SUSTAIN

L'étude SUSTAIN 2 a montré que les patients ayant reçu 1 mg de sémaglutide ont perdu 6,1 kg en moyenne, contre 1,9 kg pour les patients recevant de la sitagliptine. Dans l'étude SUSTAIN 3, la perte pondérale moyenne atteignait 5,6 kg avec le sémaglutide, comparativement à 1,9 kg avec l'exénatide à libération prolongée. L'étude SUSTAIN 4 a mis en évidence une prise de poids de 1,2 kg avec l'insuline glargine alors que le sémaglutide a entraîné une perte de poids de 5,2 kg. Enfin, l'étude 5 compare le sémaglutide avec un placebo et rapporte une perte de poids de 6,4 kg avec le sémaglutide. (Figure 35)(69)

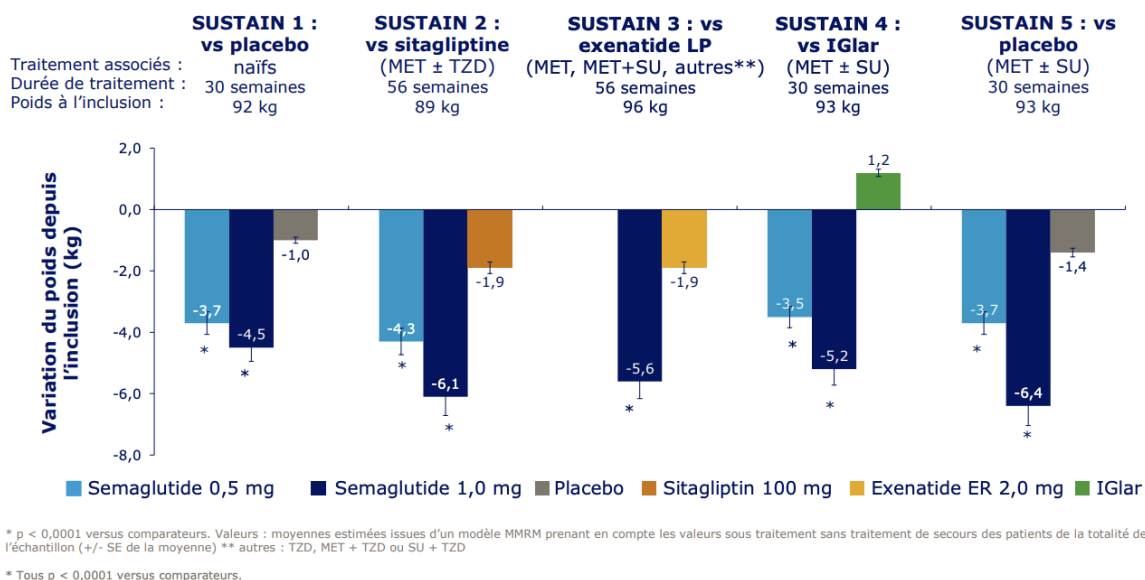


Figure 35 : Évolution du poids – variation absolue en kg depuis l'inclusion dans les études SUSTAIN 1-5

Peu importe le profil des patients, que ce soit les patients sans traitement au ceux traités par insuline, la perte de poids est généralement comprise entre 5 % et 10 % du poids corporel, ce qui est significativement supérieure à celle obtenue avec les comparateurs.

Bien que cet effet représente un avantage thérapeutique important dans le traitement du diabète de type 2, il est aussi responsable d'un détournement d'usage. Ce détournement à des fins esthétiques sera développé dans la partie suivante.

3.4.2. Usage hors AMM

Entre 2022 à 2023, les spécialités Ozempic et Trulicity ont fait l'objet d'un usage détourné en raison de leur effet amaigrissant. Comme développé précédemment dans leur mécanisme d'action, les analogues du GLP-1 stimulent la sécrétion d'insuline pour réguler le glucose et retardent la vidange gastrique, ce qui renforce l'effet anorexigène. Ces traitements agissent également au niveau de l'hypothalamus sur les centres de la régulation de l'appétit. L'action sur le système nerveux central provoque une sensation de satiété et diminue la faim.

L'usage détourné de l'Ozempic fait suite à de nombreuses vidéos montrant des individus s'injectant de l'Ozempic publiées sur TikTok. (Figure 36) Le hashtag #ozempic cumule des centaines de millions de vues ce qui montre l'ampleur du phénomène.

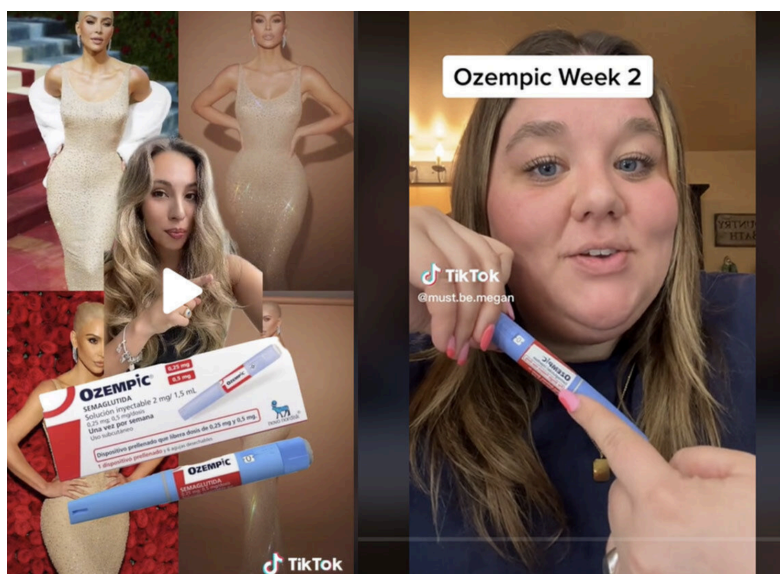


Figure 36 : Vidéos de promotion de l'Ozempic publiées sur le réseau social TikTok

De plus, de nombreux influenceurs ont relayé sur Instagram les effets anorexigènes et amaigrissants du médicament, sans évoquer les indications thérapeutiques ni les risques associés au traitement. Le mésusage induit par cette médiatisation constitue un problème de santé publique majeur.

En effet, l'utilisation en dehors du cadre de l'AMM et sans suivi par un professionnel de santé expose à des effets indésirables graves. Ces effets peuvent être des troubles

gastro-intestinaux, des hypoglycémies en cas d'associations inappropriées, des complications biliaires voire des atteintes pancréatiques. L'absence de surveillance clinique augmente le risque de survenue de ces effets indésirables.

Des données du Système National des Données de Santé (SDNS), l'ANSM et la Caisse Nationale d'Assurance Maladie (Cnam) ont estimé le mésusage de l'Ozempic. Les déclarations d'effets indésirables aux centres régionaux de pharmacovigilance ont également été prises en compte pour estimer ce mésusage.

D'octobre 2021 à Septembre 2022, environ 600 000 patients étaient traités par un analogue du GLP-1. Sur les 215 000 patients traités par Ozempic, l'Assurance Maladie estime que 2 185 patients n'étaient pas diabétiques. Ainsi, le mésusage potentiel de l'Ozempic est estimé à environ 1%.

En juillet et novembre 2023, l'ANSM a publié deux nouvelles alertes sanitaires pour faire le point sur la situation. Parmi les patients ayant reçu un remboursement d'Ozempic, on estime ce mésusage à 1,4% fin août 2023, tandis que pour Trulicity, le mésusage est estimé à 0,3%. Ces taux ne reflètent pas totalement la réalité du mésusage puisqu'ils ne tiennent compte que des chiffres de remboursements. (70)

3.4.3. Ruptures de stock des analogues du GLP-1

Des tensions d'approvisionnement sont apparues en France à partir de Septembre 2023, en lien avec la médiatisation de l'Ozempic sur les réseaux sociaux. Ces tensions d'approvisionnement résultent de l'augmentation de la demande mondiale et de contraintes de capacité de production rencontrées par les laboratoires Novo Nordisk et Lilly.

Ces difficultés d'approvisionnement en officine ont eu des conséquences sur la continuité des soins des patients atteints de diabète de type 2. Pendant cette période, certains malades ont dû se rendre dans des dizaines d'officine afin de se procurer leur traitement. D'autres ont été contraints d'interrompre temporairement leur traitement. Ces ruptures ont eu un impact défavorable sur la maladie avec une altération du contrôle glycémique. Cela a provoqué pour de nombreux patients une augmentation de leur hémoglobine glyquée (HbA1c), les exposant à un risque de complications métaboliques.

Dans une alerte publiée le 8 décembre 2023, l'ANSM annonce la suspension de l'approvisionnement en Ozempic 0,25 mg en ville et à l'hôpital jusqu'à la fin du premier trimestre de 2024. Cette suspension visait à stopper les initiations de traitement par analogues du GLP-1 (Trulicity, Victoza et Ozempic) afin d'assurer une continuité des soins pour les patients déjà traités avec ces médicaments. (72) Malgré ces mesures, des tensions d'approvisionnements se sont prolongées tout au long de l'année 2024. Les autorités sanitaires ont donc mis en place des recommandations strictes pour inciter les professionnels de santé à être plus vigilants lors de la prescription et de la délivrance de ces médicaments.

L'ANSM a annoncé le 9 mai 2025, une remise à disposition de l'Ozempic dans l'ensemble de ses dosages. (71)

3.4.4. Mise en place d'un cadre réglementé dans le cadre du diabète

Afin de lutter contre les tensions d'approvisionnement et d'assurer la continuité des soins des patients diabétiques, l'ANSM a mis à jour dans la même alerte du 8 Décembre 2023, les recommandations pour les médecins prescripteurs. Ces recommandations ont été établies en concertation avec la Société Francophone du Diabète (SFD), la Fédération Française des Diabétiques (FFD), le Collège de Médecine Générale (CMG) et l'Union des Syndicats de Pharmaciens d'Officine (USPO).

Des règles ont été établies. Le renouvellement des traitements chez les patients déjà traités par analogues du GLP 1 doit être poursuivi tandis que l'initiation du traitement doit être suspendue. Des alternatives thérapeutiques doivent être privilégiées pour améliorer le contrôle glycémique (HbA1c) et en cas de présence d'une maladie athéromateuse. Les médecins devront se reporter aux recommandations de la SFD sur les stratégies d'utilisation des traitements anti-hyperglycémiques dans le diabète de type 2. La SFD recommande le recours aux inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (iSGLT2) comme alternative aux analogues du GLP-1. (73,75)

Du côté de la délivrance, les pharmaciens doivent être vigilants lors de l'analyse des prescriptions. En cas de suspicion d'usage détourné, les pharmaciens doivent déclarer les ordonnances suspectes auprès de l'Agence Régionale de la Santé (ARS) ou de Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV). Les pharmaciens peuvent aussi refuser une délivrance en cas de doute ou de prescription hors AMM après avoir contacté le médecin.

Pour encadrer davantage la prescription des analogues du GLP-1, l'Assurance Maladie a mis en place un dispositif d'accompagnement à la prescription. Depuis le 1er février 2025, tout médecin voulant prescrire un analogue du GLP 1 doit remplir un formulaire (Figure 37) pour vérifier les critères d'éligibilité et pour s'assurer que le médicament est utilisé dans le cadre de son AMM. Ce justificatif est remis au patient et conditionne le remboursement. A chaque délivrance, le patient doit présenter son ordonnance accompagnée du formulaire. Une fois rempli, ce formulaire reste valable pour toute la durée du traitement. (74)

Enfin, pour lutter contre le mésusage et pour sécuriser la délivrance, la présentation de la carte Vitale est obligatoire pour bénéficier du tiers payant pour ces traitements depuis le mois de juin 2025. (76) Cette mesure a pour objectif d'améliorer la traçabilité des prescriptions pour limiter les usages détournés.

Volet 1 à adresser au service médical, sous enveloppe, à l'attention de « M. le Médecin-conseil »

Volet 2 (administratif) à adresser au contrôle médical, sous enveloppe, à l'attention de « M. le Médecin-conseil »

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

Le patient est-il âgé de 18 ans ou plus ? OUI NON
Le patient est-il atteint d'un diabète de type 2 insuffisamment contrôlé par un régime alimentaire et l'activité physique ? OUI NON
Ozempic® est-il prescrit dans l'une des situations suivantes :
- en association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète, OUI NON
- en monothérapie, **quand l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance ou de contre-indications.** OUI NON

Identification du prescripteur et de la structure dans laquelle il exerce

Nom et prénom :	Raison sociale :
Identifiant :	Adresse :
Numéro RPPS :	Numéro de structure : <small>(AM, P1955 ou SRE2)</small>

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

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 :	Raison sociale :
Identifiant :	Adresse :
Numéro RPPS :	Numéro de structure : <small>(AM, P1955 ou SRE2)</small>

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

Figure 37 : Formulaire d'accompagnement à la prescription (68)

3.5. Développement officiel des analogues du GLP-1 dans l'obésité

La découverte de la perte de poids induite par les analogues du récepteur du GLP-1 a accéléré la recherche clinique vers le développement de nouvelles thérapeutiques spécifiquement dédiées à la prise en charge de l'obésité. Ces thérapeutiques ont été conçues grâce à des essais cliniques distincts de ceux du diabète avec des posologies spécifiques et des critères d'éligibilité définis.

Le développement des molécules dédiées à l'obésité représente un grand pas dans la reconnaissance de l'obésité comme une maladie chronique multifactorielle. La prise en charge de l'obésité repose sur une prise en charge médicale au long cours associée au suivi nutritionnel et comportemental.

D'un point de vue de la santé publique, l'enjeu est important puisque ces nouvelles thérapeutiques permettent de sécuriser le bon usage et de réguler l'accès aux médicaments pour tous.

3.5.1. AMM et formulations spécifiques pour l'obésité

L'autorisation de mise sur le marché des analogues du GLP-1 indiqués dans l'obésité concerne les patients avec un IMC initial supérieur à 30 kg/m² ou un IMC compris entre 27 kg/m² et 30 kg/m² en présence d'au moins un facteur de comorbidité. Ces traitements doivent être prescrits en complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique dans le cadre d'une prise en charge globale du poids. Les spécialités bénéficiant de cette indication sont Wegovy, Mounjaro et Saxenda. (56,60,61)

A ce jour, ces traitements ne sont pas remboursés en France par l'Assurance Maladie. Néanmoins, la Commission de la Transparence de la Haute Autorité de Santé (HAS) a émis un avis favorable à leur remboursement dans la prise en charge de l'obésité, dans le cadre de leur AMM. Dans cette indication, la HAS a attribué un service médical rendu (SMR) important, ce qui signifie que ces traitements ont un réel intérêt thérapeutique dans cette pathologie. (79) Leur remboursement pourrait voir le jour en 2026 si les négociations tarifaires entre le Comité économique des produits de santé et les laboratoires concernés aboutissent.

3.5.1.1. SAXENDA

SAXENDA 6 mg/mL est une spécialité à base de liraglutide présentée sous forme de stylo pré-rempli pour une injection en sous cutané. Cette spécialité a obtenu son AMM le 23 Mars 2015 et est disponible sur le marché français depuis mars 2021.

Le traitement est destiné à être administré quotidiennement, à heure fixe. La posologie doit être augmentée progressivement afin d'améliorer la tolérance digestive, jusqu'à atteindre la dose maximale de 3,0 mg. (Figure 38) Le traitement est initié à la dose de 0,6 mg et chaque pallier va être maintenu au moins une semaine.

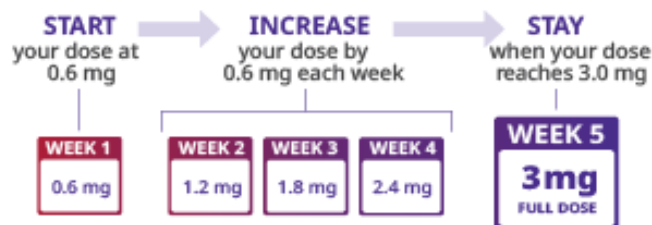


Figure 38 : Escalade de dose du Saxenda

En cas d'intolérance au traitement après augmentation de la dose, le traitement devra être interrompu. Le traitement doit également être interrompu si la perte de poids est inférieure à 5% du poids initial après 12 semaines à la dose de 3,0 mg.

En cas d'oubli, il faut prendre la dose quotidienne jusqu'à 12h suivant l'heure habituelle mais en aucun cas il ne faut doubler la dose le lendemain pour compenser une dose oubliée.

Chaque stylo prérempli contient 3 mL de solution, soit 18 mg de liraglutide. Les stylos peuvent délivrer 30 doses de 0,6 mg, 15 doses de 1,2 mg, 10 doses de 1,8 mg, 7,5 doses 2,4 mg et 6 doses de 3,0 mg. Les injections se font avec des aiguilles à usage unique d'une longueur maximale de 8 mm et d'un diamètre minimal de 32 G. Les aiguilles ne sont pas incluses dans l'emballage.

Le stylo se conserve au réfrigérateur, entre 2 et 8 °C jusqu'à la première utilisation. Après ouverture, le stylo peut être conservé à une température ambiante (maximum 30 °C) ou au réfrigérateur avec son capuchon pour protéger la solution de la lumière. (56)

Le prix de cette spécialité peut varier d'une officine à l'autre puisque son prix est libre mais le coût mensuel moyen est de 200 à 300 € par mois

3.5.1.2. WEGOVY

Wegovy est une spécialité à base de sémaglutide présentée sous forme de stylo pré rempli pour une injection en sous cutanée. Cette spécialité a reçu son AMM européenne le 6 janvier 2022 et est disponible en France depuis Octobre 2024.

Le traitement doit être injecté une fois par semaine, de préférence le même jour chaque semaine. Comme SAXENDA, la posologie est progressive avec une augmentation par paliers toutes les quatre semaines afin de réduire les effets digestifs. La dose initiale est de 0,25 mg et la dose d'entretien est de 2,4 mg. (Figure 39)

Le 17 février 2026, la Commission européenne a approuvé une nouvelle dose d'entretien du Wegovy suite à l'avis favorable rendu par le comité de l'EMA émis en décembre 2025. Cette approbation autorise l'intégration d'une dose d'entretien de 7,2 mg de sémaglutide dans le schéma posologique du traitement après quatre semaines à la dose de 2,4 mg. Ce dosage est administré sous forme d'injections successives de trois stylos dosés à 2,4 mg. Un stylo unidosé de 7,2 mg est en attente d'approbation en vue de sa mise sur le marché suite à la demande d'autorisation de mise sur le marché déposée par le laboratoire Novo Nordisk. (88)



Figure 39 : Escalade de dose du Wegovy

L'arrêt du traitement est recommandé si la perte de poids est inférieure à 5% du poids initial après 12 semaines à la dose de 2,4 mg.

En cas d'oubli de dose, la dose peut être administrée jusqu'à 5 jours suivant l'oubli. Si plus de 5 jours se sont passés, la dose oubliée ne doit pas être prise, et la dose suivante doit être administrée le jour normalement prévu.

Ce sont des stylos multidoses capables de délivrer 4 doses. Ils sont disponibles dans 5 dosages : 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 1,7 mg et 2,4 mg. Les injections se font avec les mêmes aiguilles que le Saxenda mais dans cette spécialité, elles sont fournies. Les conditions de conservation sont similaires à celles de SAXENDA. (60)

Le prix de cette spécialité varie également d'une officine à l'autre mais le coût mensuel moyen varie de 200 à 400 € par mois. Le prix varie également selon le dosage, les stylos dosés à 0,25 mg étant les moins chers.

3.5.1.3. MOUNJARO

Mounjaro contient du tirzépate destiné à être administré en injection sous cutanée. Il est le seul à être indiqué dans l'obésité mais aussi dans le diabète de type 2. Il a obtenu son AMM le 15 septembre 2022 et est commercialisé en France depuis novembre 2024.

De la même façon que WEGOVY, le traitement est administré de manière hebdomadaire. La posologie doit également être augmentée par paliers progressifs toutes les 4 semaines afin de réduire les effets digestifs. La dose initiale est de 2,5 mg et la dose d'entretien peut être soit de 5, 10 ou 15 mg. (Figure 40)

En cas d'oubli d'une dose, la dose peut être administrée jusqu'à 4 jours suivant la dose oubliée. Il faut sauter la dose oubliée si l'oubli date de plus de 4 jours.



Figure 40 : Escalade de dose du Mounjaro

Ce sont, comme Wegovy, des stylos multidoses capables de délivrer 4 doses. Ils sont disponibles dans 6 dosages : 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 12,5 mg et 15 mg. Les injections se font avec les mêmes aiguilles que les deux autres mais elles ne sont pas fournies dans le conditionnement. Les conditions de conservation sont identiques aux autres. (61)

Le prix de cette spécialité varie également d'une officine à l'autre mais le coût mensuel moyen varie de 200 à 500 € par mois. Le prix varie également selon le dosage, les stylos dosés à 2,5 mg étant les moins chers.

3.5.1.4. Les thérapeutiques futures

La première molécule est le rétatrutide, un triple agoniste développé par le laboratoire Lilly. Cette molécule cible à la fois les récepteurs du GLP-1, du GIP et du glucagon ce qui assure une action sur la régulation de la satiété, la stimulation de la sécrétion d'insuline de manière glucose dépendante et augmente la dépense énergétique avec la fixation sur le récepteur du glucagon. Cette molécule possède une demi-vie de six jours ce qui explique son administration hebdomadaire.

De la même façon que les autres agonistes injectables, l'injection se ferait de manière hebdomadaire par voie sous cutanée avec une escalade de dose pouvant aller jusqu'à 12 mg. Les essais de phase 2 menés par le laboratoire Lilly ont démontré que la perte moyenne de poids à la dose de 12 mg pouvait aller jusqu'à 24,2 % du poids initial après 48 semaines. (89)

L'une des principales révolution thérapeutique repose sur le développement d'analogues du GLP 1 administrables par voie orale. Des comprimés de sémaglutide possèdent déjà une autorisation de mise sur le marché dans le diabète de type 2 sous le nom de spécialité Rybelsus. Dans l'indication de l'obésité, le programme de phase III OASIS a étudié des comprimés dosés à 25 et 50 mg. Ces thérapeutiques doivent être administrées une fois par jour à jeun, 30 minutes avant le premier repas avec un volume d'eau inférieur à 120 mL pour optimiser l'absorption digestive puisqu'ils ont une faible biodisponibilité. L'efficacité des comprimés est comparable aux injections de sémaglutide avec une perte de poids moyenne comprise entre 15 à 17 % du poids initial après 68 semaines de traitement. (90)

Parallèlement, l'orforglipron, développée par le laboratoire Lilly, est un agoniste du GLP-1 oral non peptidique. Contrairement au sémaglutide, son administration quotidienne est indépendante des repas. L'essai de phase 3 ATTAIN-2 a étudié l'orforglipron dans l'obésité à des doses de 6, 12 et 36 mg. A la dose la plus élevée, l'essai a permis de mettre en évidence une perte de poids moyenne de 10,5 % du poids initial. Les résultats de phase 3 se révèlent prometteurs dans l'efficacité de cette molécule dans l'obésité. (91)

En ce qui concerne leur mise sur le marché européen et français, les formes orales sont en cours d'évaluation réglementaire. On s'attend à une autorisation européenne aux alentours de 2026–2027 en Europe sous réserve que l'EMA rende un avis favorable. Pour les

triple agonistes injectables encore en essais de phase 2, on s'attend à une autorisation plus tardive, plutôt vers 2028.

3.5.2. Essais cliniques

3.5.2.1. Etude SCALE 1

Cet essai avait pour objectif d'évaluer l'efficacité du liraglutide (Saxenda) dosé à 3,0 mg par jour dans la perte de poids en complément d'un régime hypocalorique et d'une activité physique chez les adultes non diabétiques présentant un IMC de plus de 30 kg/m² ou au moins 27 kg/m² associé à une comorbidité (dyslipidémie ou hypertension).

Il s'agit d'un essai randomisé en double aveugle d'une durée de 56 semaines rassemblant 3 731 patients non diabétiques. Parmi eux, 2 487 patients ont reçu des injections quotidiennes de liraglutide à la dose de 3,0 mg et les autres ont reçu un placebo. (Figure 41) Tous les participants ont bénéficié d'un accompagnement pour la mise en place d'un régime hypocalorique et d'une activité physique régulière.

Les critères d'évaluation étaient la variation du poids par rapport au poids initial et la proportion de patients obtenant une perte de poids supérieure à 5 % du poids initial.

Afin d'assurer la validité des résultats, des critères d'exclusion ont été établis et cela concerne : les patients diabétiques, les patients prenant des médicaments susceptibles d'entraîner une modification du poids, les patients ayant bénéficiés d'une chirurgie bariatrique ou ayant des antécédents de pancréatite, de dépression majeure ou d'autres troubles psychiatriques graves. (80,81)

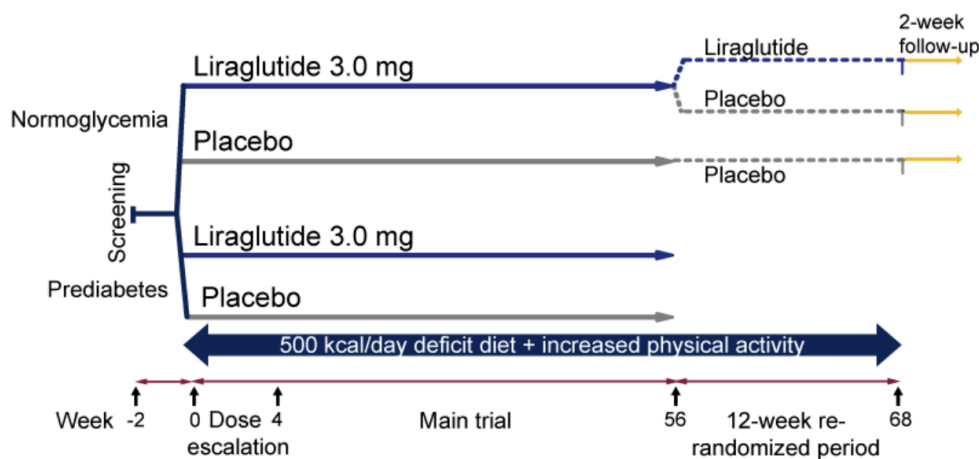


Figure 41 : Conception de l'essai clinique SCALE 1

Les patients traités par liraglutide ont reçu une dose initiale de 0,6 mg, augmentée par paliers de 0,6 mg toutes les semaines jusqu'à atteindre la dose de 3,0 mg par jour, palier maintenu jusqu'à la semaine 56.

A l'issue des 56 semaines, une phase d'extension de 12 semaines a été mise en place. Les patients sans prédiabète et traités par liraglutide ont été à nouveau randomisés afin de continuer à recevoir le traitement ou alors de recevoir un placebo. Les patients du groupe placebo ont continué à recevoir le placebo. Cette phase avait pour objectif de mesurer l'efficacité du liraglutide à l'arrêt du traitement, notamment le risque de reprise pondérale. (81)

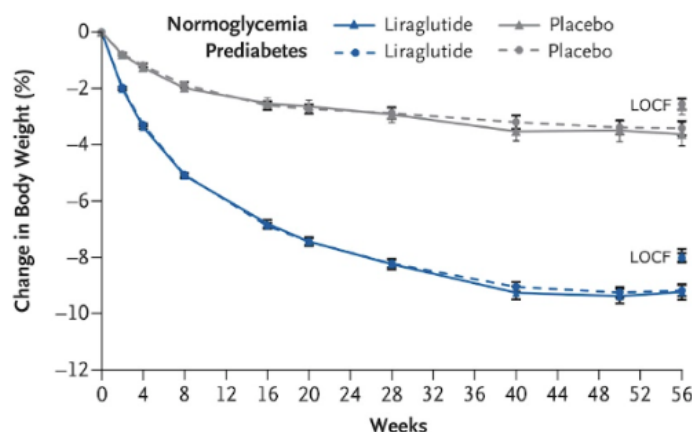


Figure 42 : Variation moyenne en pourcentage du poids corporel des patients

En ce qui concerne les principaux résultats de l'étude, les patients traités par liraglutide ont perdu en moyenne 8 % de leur poids corporel initial soit environ 8,4 kg, alors que les patients sous placebo ont perdu en moyenne 2,6 % de leur poids initial soit environ 2,8 kg. (Figure 42)(81)

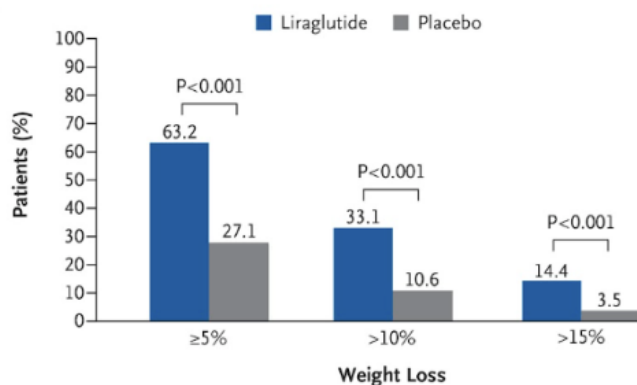


Figure 43 : Pourcentages de patients ayant présenté une perte de poids d'au moins 5 %, 10 % et 15 %

La proportion des patients présentant des seuils de perte de poids cliniquement significative était plus élevée sous liraglutide. En effet, 63,2 % des patients ont perdu plus de 5 % de leur poids corporel contre seulement 27,1 % des patients pour le groupe placebo, 33,1 % ont perdu plus de 10% et 14,4 % des patients ont perdu plus de 15 % de leur poids. (Figure 43)(81)

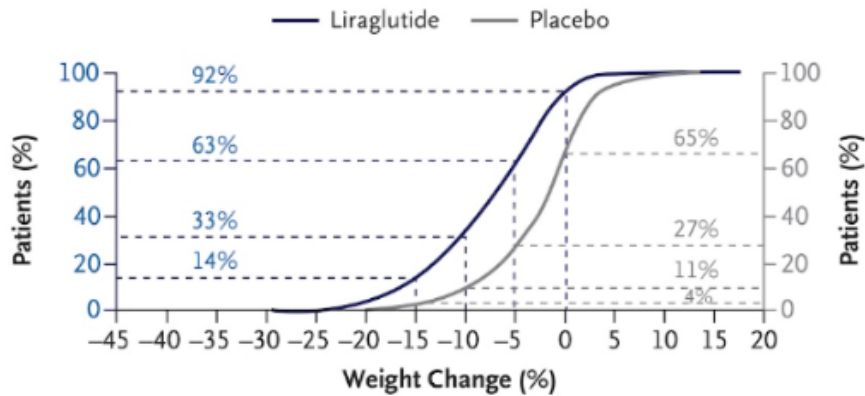


Figure 44 : Pourcentage cumulé de patients présentant les variations de poids après 56 semaines de traitement

De plus, 92 % des patients traités par liraglutide ont perdu du poids contre 65 % pour le groupe placebo, ce qui souligne l'efficacité du liraglutide comparativement aux mesures hygiéno-diététiques seules. (Figure 44)

Le liraglutide a montré une efficacité importante sur la perte de poids par rapport au placebo mais il a aussi démontré une réduction plus importante des taux d'hémoglobine glyquée, de glycémie à jeun et d'insulinémie à jeun. De plus, le liraglutide a contribué à une diminution significative de la pression artérielle, du tour de taille moyen et de l'IMC. (81)

Pour conclure, le liraglutide est associé à une perte de poids cliniquement significative par rapport au placebo, ce qui confirme sa place dans la prise en charge de l'obésité en association avec un régime hypocalorique et la pratique d'une activité physique.

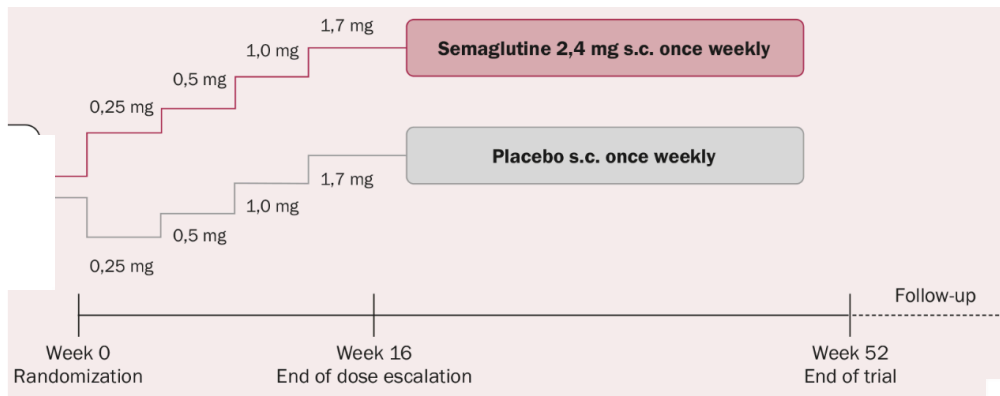
3.5.2.2. Etude STEP 1

Cet essai randomisé en double aveugle avait pour objectif d'évaluer l'efficacité du sémaglutide (Wegovy) dosé à 2,4 mg par semaine dans la perte de poids en complément d'un régime hypocalorique et d'une activité physique chez des adultes ayant déclaré avoir essayé de perdre du poids par un régime alimentaire mais sans succès. Cet essai inclut des adultes présentant un IMC de plus de 30 kg/m² ou au moins 27 kg/m² associé à une comorbidité (dyslipidémie syndrome d'apnées obstructives du sommeil ou hypertension).

Il s'agit d'un essai d'une durée de 68 semaines rassemblant 1 961 patients, parmi lesquels 1306 patients ont reçu des injections hebdomadaires de sémaglutide à la dose de 2,4 mg. Les autres patients inclus dans l'essai ont reçu un placebo. Au cours de l'étude, les participants ont bénéficié, de manière mensuelle, d'un accompagnement individuel pour les aider à suivre un régime hypocalorique et à augmenter leur activité physique.

Les critères d'évaluation principaux étaient la variation du poids par rapport au poids initial et la proportion de patients obtenant une perte de poids supérieure à 5 % du poids initial à la semaine 68.

Afin de garantir la fiabilité des résultats, des critères d'exclusion ont été établis : les patients atteints de diabète, un taux d'hémoglobine glyquée $\geq 6,5$ %, des antécédents de pancréatite chronique, les antécédents de pancréatite aiguë, les patients ayant bénéficiés d'un traitement chirurgical de l'obésité et la prise de médicaments anti-obésité dans les 90 jours précédant l'inclusion. (82)



68

Figure 45 : Conception de l'essai clinique STEP 1

Les patients traités par sémaglutide ont reçu une dose d'initiation de 0,25 mg pendant 4 semaines. Cette dose a été augmentée par paliers progressifs toutes les 4 semaines jusqu'à atteindre la dose d'entretien de 2,4 mg par semaine jusqu'à la semaine 56. (Figure 45)

A l'issue des 68 semaines, une phase d'extension de 7 semaines a été mise en place, période pendant laquelle les patients ne recevaient aucune injection de sémaglutide et de placebo. Cette phase avait pour objectif de mesurer l'efficacité du sémaglutide à l'arrêt du traitement, notamment le risque de reprise pondérale. (82)

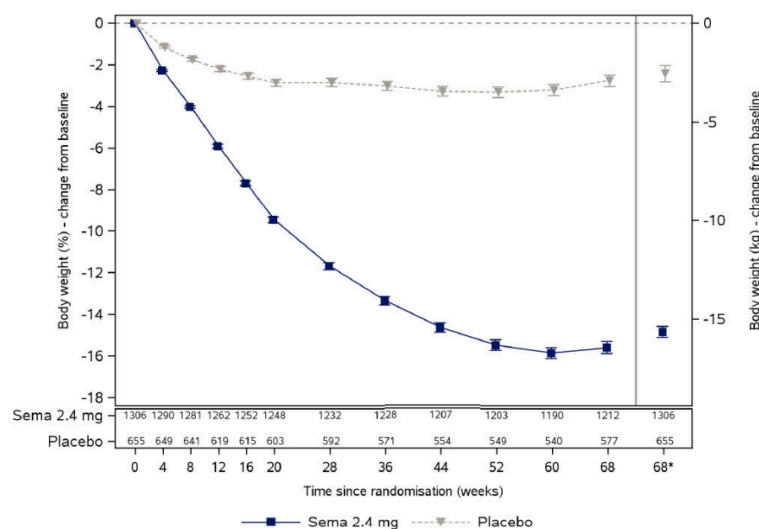


Figure 46 : Variation moyenne en pourcentage du poids corporel par rapport à la valeur initiale au cours du temps

A l'issue des 68 semaines, les patients traités par sémaglutide ont perdu 14,9 % de leur poids initial soit environ 15 kg, contre 2,4 % avec le placebo. (Figure 46)

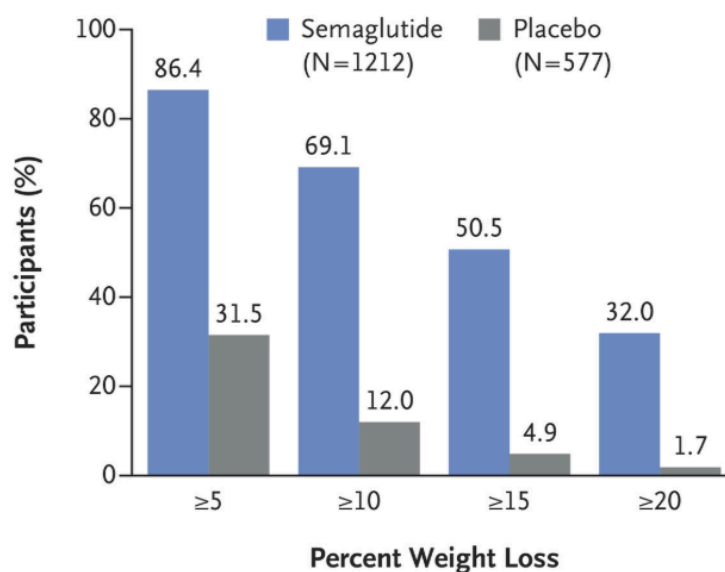


Figure 47 : Pourcentages de patients ayant présenté une perte de poids d'au moins 5 %, 10 %, 15 % et 20 %

Le sémaglutide a davantage permis aux patients de perdre 5 %, 10 %, 15 % et 20 % de leur poids corporel initial par rapport à ceux ayant reçu le placebo. Dans le groupe des patients sous sémaglutide, ces seuils ont été atteints respectivement par 86,4 %, 69,1 %, 50,5 % et 32,0 %, contre 31,5 %, 12,0 %, 4,9 % et 1,7 % dans le groupe placebo. (Figure 47)

Comme pour le liraglutide, le sémaglutide a contribué à diminuer significativement la pression artérielle, l'hémoglobine glyquée et la glycémie à jeun. De plus, le tour de taille de ces patients a été réduit en moyenne de 13,5 cm. (82)

Concernant la dose de 7,2 mg récemment autorisée, les essais cliniques de phase III STEP UP et STEP UP T2D ont montré qu'une administration hebdomadaire de sémaglutide permettait d'obtenir une perte de poids de 20,7 % contre 2,4 % dans le groupe placebo. De plus, sous sémaglutide 7,2 mg, 93,2% des patients ont perdu plus de 5 % de leur poids initial. (88)

En conclusion, le sémaglutide 2,4 mg induit une perte de poids moyenne supérieure à celle des analogues qui le précèdent ce qui confirme à nouveau sa place dans la prise en charge médicamenteuse de l'obésité.

3.5.2.3. Etude SURMOUNT 1

Cet essai évaluait l'efficacité du tirzepatide (Mounjaro) administré à la dose de 5, 10 ou 15 mg une fois par semaine dans la perte de poids en complément d'un régime hypocalorique et d'une activité physique chez les adultes présentant, comme pour les deux autres études, un IMC de plus de 30 kg/m² ou au moins 27 kg/m² associé à au moins une comorbidité. Les patients avaient déclaré avoir déjà tenté de perdre du poids grâce à un régime alimentaire mais sans perte de poids significative.

Il s'agit d'un essai randomisé en double aveugle d'une durée de 72 semaines rassemblant 2 539 adultes, parmi lesquels 1896 patients ont reçu des injections hebdomadaires de Tirzepatide et 643 ont reçu un placebo. Pendant l'essai, les participants ont bénéficié de séances d'accompagnement des modifications du mode de vie. Ces séances étaient réalisées par un diététicien afin d'aider les participants à adopter une alimentation équilibrée et à pratiquer une activité sportive.

Les critères d'évaluation étaient la variation du poids par rapport au poids initial et la proportion de patients obtenant une perte de poids supérieure à 5 % du poids initial.

Afin d'assurer la validité des résultats, des critères d'exclusion ont été définis : les patients diabétiques, les patients avec une variation de poids supérieure à 5 kg avant la sélection (90j avant), les patients ayant bénéficiés d'une chirurgie bariatrique et les patients ayant un traitement médicamenteux favorisant la perte de poids. (83)

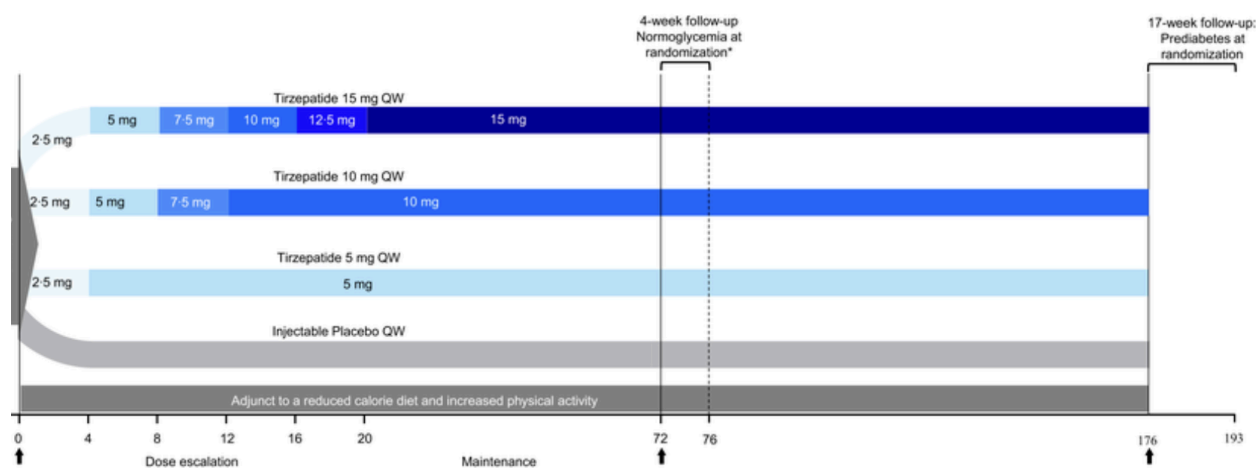


Figure 48 : Conception de l'essai clinique SURMONT 1

Les patients traités par tirzepatide ont été répartis dans trois sous groupes distincts correspondant aux doses d'entretien étudiées. Tous les participants ont débuté le traitement à une dose initiale de 2,5 mg par semaine pendant 4 semaines. Le premier sous-groupe a poursuivi le traitement avec des injections hebdomadaires dosées à 5 mg jusqu'à la fin de l'essai. Le deuxième et le troisième sous-groupe ont bénéficié d'une escalade de doses toutes les 4 semaines jusqu'à atteindre une dose d'entretien de 10 mg par semaine pour le deuxième

sous-groupe et une dose de 15 mg par semaine pour le troisième sous-groupe. Ces doses ont été poursuivies jusqu'à la semaine 72. (Figure 48)

A l'issue des 72 semaines, une phase de suivi de sécurité de 4 semaines a été mise en place pour surveiller la survenue d'effets indésirables en fin de traitement.

Les participants atteints de prédiabète ont été suivis pendant 176 semaines de traitement afin de disposer d'un temps de suivi suffisant pour évaluer l'impact du tirzépatide sur la progression vers le diabète de type 2. (83)

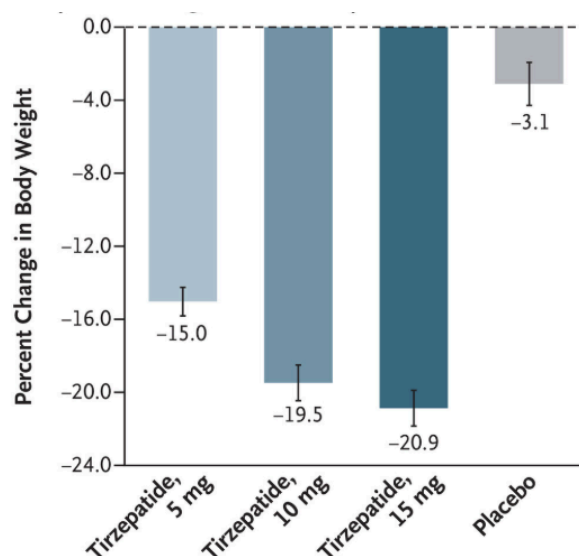


Figure 49 : Variation moyenne en pourcentage du poids corporel par rapport à la valeur initiale à la semaine 72

Avec une dose hebdomadaire de 5 mg de tirzépatide, les patients ont perdu en moyenne 15,0 % de leur poids initial, ce qui représente environ 16 kg. A 10 mg par semaine, la perte de poids moyenne était de 19,5 % du poids initial (-22 kg) et enfin, la perte de poids moyenne était de 20,9 % avec la dose de 15 mg, soit une perte moyenne de 23,5 kg. (Figure 49)

La perte de poids observée avec le placebo était nettement moins significative puisqu'elle n'était que de 3,1 % du poids initial.

Quelque soit la dose administrée, le traitement par tirzépatide a démontré une efficacité largement supérieure au placebo. (83)

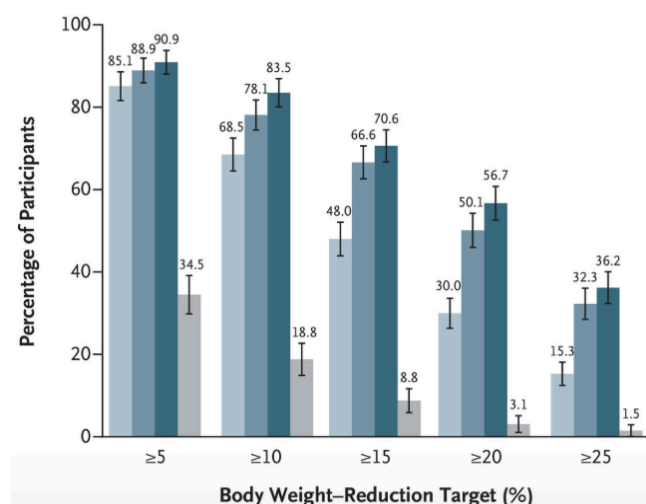


Figure 50 : Pourcentages de patients ayant présenté une perte de poids d'au moins 5 %, 10 %, 15 % et 20 %

Parmi les participants traités par tirzépate, 85 % (dose 5 mg), 89 % (10 mg) et 91 % (15 mg) des patients ont perdu au moins 5 % de leur poids corporel à 72 semaines, contre 35% des patients du groupe placebo. (Figure 50) Une proportion plus importante de patients traités par tirzépate a présenté une perte de poids d'au moins 10 %, 15 % et 20 % de leur poids initial comparativement aux participants du groupe placebo.

Comme dans les autres essais, la molécule étudiée a démontré un effet bénéfique sur le tour de taille, la pression artérielle, la glycémie à jeun et le profil lipidique. (83)

Ces résultats témoignent de l'efficacité du tirzépate sur la perte de poids et dépasse même la perte de poids observée avec les autres analogues du GLP-1. Cet essai justifie également la place du tirzépate dans la prise en charge de l'obésité.

3.5.2.4. Etude SURMOUNT 5

L'étude SURMOUNT-5 visait à comparer l'efficacité du tirzépate (Mounjaro) à celle du sémaglutide (Wegovy) dans la prise en charge du poids chez les adultes avec un IMC de plus de 30 kg/m² ou au moins 27 kg/m² associé à au moins une comorbidité (hypertension, dyslipidémie, apnée obstructive du sommeil).

Il s'agissait d'un essai randomisé de 72 semaines incluant 750 patients. Les patients ont été randomisés pour recevoir soit la dose maximale tolérée de sémaglutide (1,7 ou 2,4 mg) soit de tirzépate (10 ou 15 mg). L'IMC, le poids et le tour de taille moyens étaient respectivement de 39,4 kg/m², 113 kg et 118,3 cm à l'inclusion. Pendant l'essai, les participants bénéficiaient d'un accompagnement diététique et d'une augmentation de l'activité physique.

L'objectif de l'étude était d'évaluer la supériorité du tirzépate par rapport au sémaglutide en ce qui concerne la variation en pourcentage du poids.

Afin de garantir la validité des résultats, des critères d'exclusion ont été établis : les patients atteints de diabète, des antécédents de pancréatite, une variation de poids corporel supérieure à 5 kg (90 jours avant l'étude), des antécédents de trouble dépressif majeur ou de carcinome médullaire de la thyroïde et une obésité induite par des troubles endocriniens. (85)

Dans le premier groupe, les participants ont reçu une dose initiale de 2,5 mg de tirzépate une fois par semaine pendant 4 semaines, puis la dose a été augmentée de 2,5 mg toutes les 4 semaines jusqu'à atteindre la dose d'entretien de 15 mg (ou 10 mg selon la tolérance) jusqu'à la fin de l'essai.

Dans le second groupe, les participants ont reçu une dose initiale de 0,25 mg de sémaglutide une fois par semaine pendant 4 semaines, puis la dose a été augmentée toutes les 4 semaines jusqu'à atteindre la dose d'entretien de 2,4 mg (ou 1,7 mg selon la tolérance) jusqu'à la semaine 72.

Au bout des 72 semaines de traitement, les patients traités par tirzépate ont, en moyenne, présenté une perte de poids de 20,2 %, ce qui représente environ 22,8 kg. Le sémaglutide, lui, a entraîné une perte de seulement 13,7 % du poids initial soit environ 15 kg. Le tirzépate a entraîné une perte de poids significativement supérieure au sémaglutide sur la même période. (84)

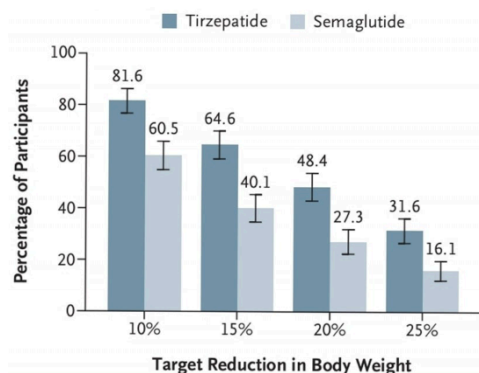


Figure 51 : Pourcentages de patients ayant présenté une perte de poids d'au moins 10 %, 15 %, 20 % et 25%

La supériorité du tirzépate dans la perte de poids se retrouve aussi dans les seuils de perte pondérale. Une proportion plus élevée de patients traités par tirzépate a atteint des seuils de perte de poids de plus de 10, 15, 20 % et 25% de leur poids initial par rapport aux patients recevant du sémaglutide. Seulement 16,1 % des patients sous sémaglutide ont obtenu une perte de poids d'au moins 25 % contre 31,6 % des patients traités avec le tirzépate. (Figure 51)(84)

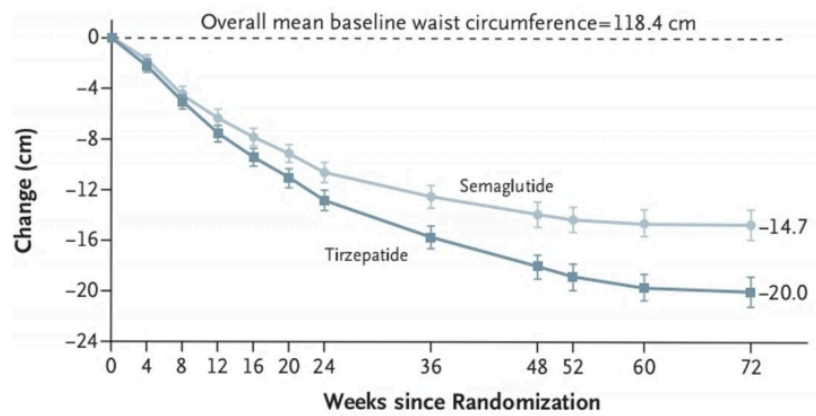


Figure 52 : Diminution du tour de taille au cours du temps

En ce qui concerne l'un des critères d'évaluation secondaires, la réduction du tour de taille s'est également révélée plus marquée dans le groupe du tirzépate. En effet, la réduction du tour de taille avec le tirzépate est supérieure de 36 % à la réduction observée dans le groupe du sémaglutide dans cet essai. (Figure 52)(84)

A travers cet essai, le tirzépate s'est montré largement supérieur sur le sémaglutide dans la perte de poids mais aussi en termes de modifications de la composition corporelle. On peut justifier cette supériorité par le double mécanisme d'action du tirzépate qui semble exercer un effet plus puissant. Ces résultats justifient l'intérêt du tirzépate en premier plan dans la prise en charge médicamenteuse de l'obésité.

3.5.3. Critères d'éligibilité

La prise en charge médicamenteuse de l'obésité intervient en deuxième intention uniquement après l'échec des mesures hygiéno-diététiques. Lorsque la mise en place du régime hypocalorique associé à l'activité physique régulière ne permet pas d'atteindre une perte de poids d'au moins 5 % du poids initial après six mois, alors le recours aux traitements médicamenteux peut être proposé. La prise en charge médicamenteuse reste néanmoins possible en première intention lorsque l'obésité menace l'autonomie des patients ou entraîne une altération sévère de la fonction d'un organe.

Les traitements Saxenda, Wegovy ou encore Mounjaro peuvent être proposés aux patients ayant un IMC initial supérieur à 30 kg/m² ou compromis entre 27 kg/m² et 30 kg/m² en présence d'au moins un facteur de comorbidité. Ces comorbidités incluent l'hypertension artérielle, l'hyperlipidémie, le diabète de type 2, les maladies cardiovasculaires et respiratoires, les atteintes articulaires ou certains cancers.

Wegovy et Saxenda disposent également d'une indication chez les adolescents obèses de plus de 12 ans avec un poids supérieur à 60 kg.

Il est indispensable de souligner que ces traitements doivent être initiés en association avec un régime hypocalorique et la pratique d'une activité physique. L'objectif est de

modifier durablement les comportements alimentaires afin de maintenir la perte de poids à la fin du traitement. (56,59,60)

En dernier recours, la chirurgie bariatrique pourra être proposée chez les sujets adultes lorsque l'IMC est supérieur à 40 kg/m² ou un IMC supérieur à 35 kg/m² associé à des comorbidités. (93)

Enfin, une vigilance majeure doit être portée afin d'éviter l'utilisation de ces traitements à des fins esthétiques, c'est-à-dire pour la perte de poids chez des personnes sans surpoids, ni obésité et qui n'ont pas de problèmes de santé liés au poids. Ces usages inappropriés exposent à des effets indésirables pouvant être graves sans bénéfice médical.

3.5.4. Règles de prescription

Depuis Octobre 2024, la prescription initiale de ces médicaments était réservée aux médecins spécialistes en endocrinologie-diabétologie-nutrition ou aux praticiens compétents en nutrition afin que les pharmaciens puissent délivrer ces médicaments. Cette restriction de prescription avait pour objectifs de limiter le mésusage et d'encadrer efficacement l'initiation des traitements. (78)

Cette mesure a entraîné des difficultés d'accès aux soins pour les patients éligibles à ces traitements. Les délais parfois importants pour obtenir une consultation chez un spécialiste, associé aux inégalités territoriales dans la répartition des professionnels de santé, ont freiné la prise en charge.

En concertation avec les professionnels de santé et les associations de patients au sein d'un comité scientifique temporaire, l'ANSM a réévalué les conditions de prescription et de délivrance de ces traitements. Cette réévaluation vise à améliorer l'accessibilité aux traitements pour les patients. Ainsi, depuis le 23 juin 2025 le droit de prescription de ces médicaments a été étendu à tout médecin sous réserve du respect des critères prévus par l'AMM. (77) Cette extension du droit de prescription reste sous surveillance continue pour assurer la sécurité d'utilisation.

3.5.5. Arrêt du traitement

Une fois l'objectif pondéral atteint, l'arrêt des analogues du GLP 1 doit être envisagé dans le cadre d'un sevrage progressif du traitement associé à une activité physique régulière et aux habitudes alimentaires mises en place pendant la prise en charge pour minimiser le risque de reprise pondérale. L'interruption du traitement repose sur une évaluation clinique médicale du patient pour s'assurer de la stabilité de la perte de poids et que le patient bénéficie des ressources nécessaires pour maintenir son poids.

Pour les trois thérapeutiques, l'arrêt s'effectue par une décroissance lente et progressive des doses pour limiter le rebond de l'appétit. Par la suite, un suivi médical

régulier est indispensable pour repérer rapidement un rebond pondéral. Le recours à un diététicien peut être proposé pour renforcer les comportements alimentaires nécessaires au maintien du poids à long terme. (Figure 53)(86)

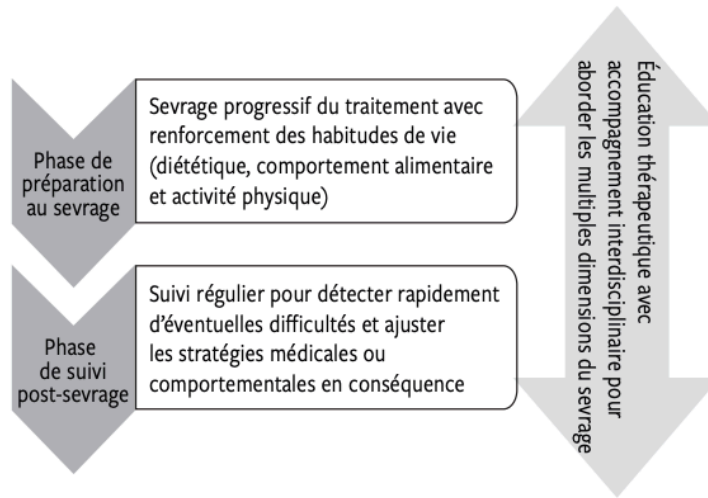


Figure 53 : Stratégie de l'arrêt des analogues du GLP 1

Le risque de rebond pondéral à l'arrêt des analogues du GLP 1 s'explique par le fait qu'ils ne guérissent pas l'obésité mais qu'ils modulent les mécanismes physiologiques impliqués dans la régulation du poids. L'arrêt du traitement va favoriser une augmentation des apports alimentaires en diminuant la sensation de satiété post prandiale, en augmentant la sensation de faim et en retournant à une vidange gastrique plus rapide.

Une perte de poids par restriction calorique entraîne des adaptations métaboliques compensatoires. Dans ce cas, l'organisme cherche à restaurer l'équilibre énergétique en diminuant le métabolisme basal de repos, en réduisant les concentrations d'hormones anorexigènes (leptine) et en augmentant les concentrations des hormones orexigènes (ghréline). Ces adaptations augmentent le risque de reprise pondérale par réapparition des fringales. Les agonistes du récepteur du GLP-1 permettent de contrer ce mécanisme en modulant les signaux hormonaux. A l'arrêt du traitement, les effets protecteurs disparaissent pour laisser les mécanismes compensatoires de l'organisme s'exprimer, ce qui favorise la prise de poids. (86)

La diminution progressive des doses va permettre à l'organisme de s'adapter progressivement à l'absence du médicament et peut atténuer ces mécanismes compensatoires.

Une revue publiée le 7 janvier 2026 dans le British Medical Journal (BMJ) met en évidence les limites de la prise charge de l'obésité par les agonistes du GLP-1. Cette revue regroupe les résultats de 37 études cliniques consacrées à l'évolution pondérale après l'arrêt de ces traitements. (87)

Les chercheurs de l'université d'Oxford estiment qu'une personne sur deux présente une reprise de poids plus rapide à l'arrêt du traitement qu'après un régime seul. A partir de ces études, ils estiment que les patients traités par analogue du GLP 1 reprennent en moyenne 0,4 kg par mois à l'arrêt. Selon la projection des chercheurs, les patients retrouvent, en moyenne, leur poids initial après 19 mois. (Figure 54) (87) A titre de comparaison, les

personnes ayant suivi un régime hypocalorique associé à la pratique d'une activité physique régulière perdaient moins de poids mais reprennent le poids perdu plus lentement, au bout de quatre ans en moyenne. (92)

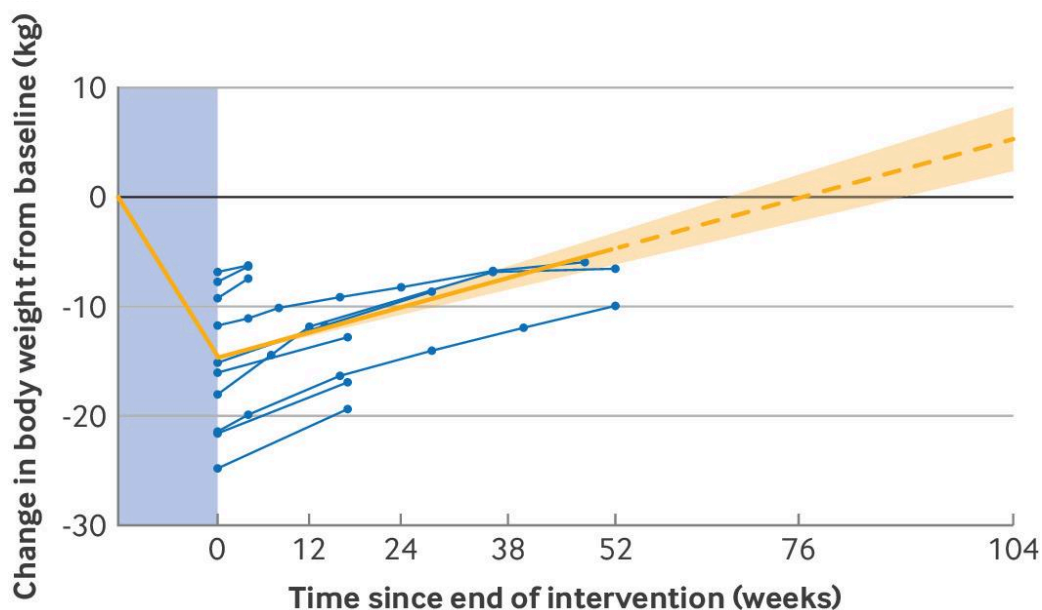


Figure 54 : Variation du poids corporel (kg) par rapport à la valeur initiale pour toutes les études utilisant le sémaglutide et le tirzépate

Ces études montrent également que les paramètres cardiovasculaires, notamment la tension artérielle, la glycémie et le taux de cholestérol, retrouvent leurs niveaux initiaux après 1,4 an. (92)

Ces données suggèrent que l'interruption des traitements par analogue du GLP 1 expose les patients à un risque important de reprise pondérale. Elles prouvent la nécessité d'une prise en charge globale avec une modification des habitudes de vie, un suivi médical régulier et un accompagnement comportemental pour maintenir les résultats à long terme.

3.6. Le rôle du pharmacien dans la dispensation de ces traitements

Le pharmacien joue un rôle majeur dans la délivrance des analogues du GLP-1 et, globalement, dans l'accompagnement des patients atteints de pathologies chroniques. Le pharmacien n'est pas qu'un simple dispensateur, il se doit de s'assurer de la compréhension des traitements par les patients. Il va également analyser la prescription afin d'assurer la compatibilité avec les traitements en cours pour sécuriser la prise en charge.

C'est aussi un pilier dans l'éducation thérapeutique des patients en expliquant les modalités d'administration, les effets indésirables les plus fréquents et les conduites à tenir en cas d'effet secondaire. Ces actions permettent d'assurer la sécurisation de leur usage et d'optimiser l'efficacité du traitement.

Avec l'essor des thérapies innovantes dans la prise en charge des pathologies chroniques, les pharmaciens voient leurs missions évoluer. En contact régulier avec les patients, il joue un rôle dans l'accompagnement des patients entre les consultations médicales et assure un suivi nécessaire à l'efficacité des traitements.

3.6.1. Orientation du patient dans un parcours de soins coordonné

Le pharmacien joue un rôle clé dans l'orientation des patients dans leur parcours de soins. Grâce à leurs contacts réguliers avec les patients, il participe au repérage des patients en situation d'obésité. Après avoir expliqué les règles hygiéno-diététiques indispensables à une perte de poids durable, il peut orienter les patients vers un Centre de l'Obésité et du Surpoids pour bénéficier d'une prise en charge globale.

Ces centres reposent sur une équipe pluridisciplinaire composée de médecins spécialistes de l'obésité, des diététiciens, des enseignants en Activité Physique Adaptée (APA) et des psychologues.

Ces centres donnent accès à des programmes d'éducation thérapeutique du patient composés de plusieurs séances d'ateliers collectifs. Ces ateliers cherchent à améliorer les compétences des patients notamment en ce qui concerne l'intérêt de la pratique d'une activité physique régulière, la place de l'alimentation au quotidien, la reconnaissance des signaux de faim et de satiété et le travail sur l'estime de soi et l'image corporelle.

Le parcours comprend également un accompagnement psychologique avec un psychologue pour identifier les facteurs comportementaux associés à la prise de poids. Un suivi nutritionnel est assuré par un diététicien tout au long de la prise en charge pour assurer l'adoption d'une alimentation équilibrée.

Cette prise en charge pluridisciplinaire permet au patient de modifier durablement ses comportements alimentaires, de se réapproprier son image corporelle et d'introduire une activité physique régulière adaptée à son quotidien. Cette prise en charge vise une perte pondérale durable et progressive mais aussi une diminution des complications associées à l'obésité. (96)(97)

3.6.2. Modalités de conservation et d'injection

Lors de la présentation d'une prescription comportant un analogue du GLP-1, le pharmacien se doit de rappeler systématiquement les modalités de conservation du traitement. Ces médicaments doivent être conservés au réfrigérateur entre 2 et 8°C. Il faut préciser au patient de ne pas placer la boîte dans la porte du réfrigérateur où il y a d'importantes variations de températures, ni dans la boîte à légumes. Ils ne doivent pas coller les médicaments contre les parois du réfrigérateur afin d'éviter tout risque de congélation. La conservation hors du réfrigérateur est possible, à condition que la température ne dépasse pas 30°C pour une durée de 28 jours. Lors du stockage, le capuchon du stylo doit toujours être remis à sa place afin de protéger le produit de la lumière pour ne pas nuire à sa stabilité. (56)(60)(61)

Les modalités d'administration représentent un point important dans l'éducation thérapeutique du patient afin de garantir la sécurité d'utilisation et de favoriser l'adhésion des patients. Les traitements actuellement disponibles sur le marché français se présentent sous forme de stylos pré remplis multidoses. Ces stylos permettent d'injecter le médicament par voie sous cutanée. Pour Mounjaro et Wegovy, les injections doivent être réalisées toutes les semaines alors que pour Saxenda, les injections sont réalisées quotidiennement.

Avant l'injection, le patient doit se laver les mains et vérifier l'intégrité des stylos. Il faut vérifier la date de péremption et s'assurer que le liquide contenu dans le stylo est incolore. Avant de placer l'aiguille, le bout du stylo doit être désinfecté avec un coton imbibé d'alcool. Une fois désinfecté, le patient place une aiguille pour stylo injecteur. Il est important de rappeler de toujours utiliser une nouvelle aiguille à chaque nouvelle injection afin de prévenir les infections et d'éviter l'obstruction du dispositif. Si l'aiguille est tordue ou endommagée, elle ne doit pas être utilisée.

Une étape d'amorçage est nécessaire pour vérifier l'écoulement du produit. Pour Saxenda et Wegovy, cette étape s'effectue uniquement à la première injection. Pour Mounjaro cette étape est répétée avant chaque injection. Le patient doit tourner le bouton dose jusqu'au symbole de contrôle de l'écoulement pour les stylos de NovoNordisk et jusqu'à entendre deux clic pour ceux de Lilly (Position d'amorçage). (Figure 55)



Figure 55 : Position d'amorçage

A gauche : Wegovy et Saxenda et à droite : Mounjaro

Le stylo doit être tenu verticalement pour appuyer sur le bouton dose pendant 5 secondes afin de faire perler une goutte au bout de l'aiguille. (Figure 56)

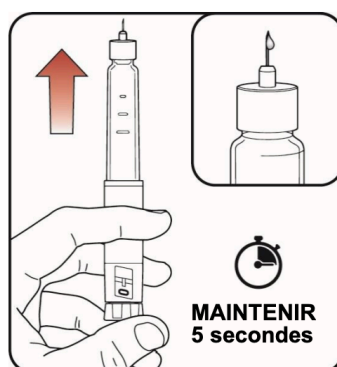


Figure 56 : Amorçage

L'injection peut se faire dans les cuisses ou le ventre à 5 centimètres du nombril. Si l'injection est faite avec un aidant, elle peut aussi être réalisée dans le haut du bras. (Figure 57)

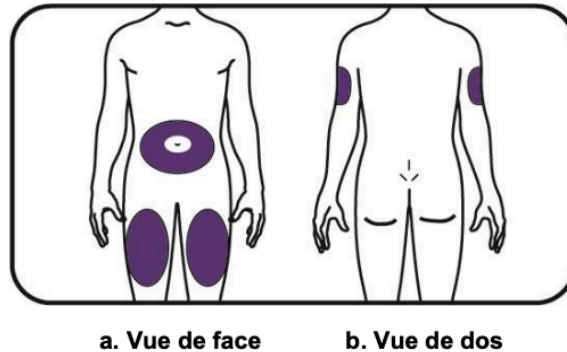


Figure 57 : Sites d'injection

Le site d'injection doit toujours varier pour éviter la formation de nodules ou les lipodystrophies par modification du tissu adipeux sous cutanée. (Figure 58) Le patient ne doit pas injecter le médicament sur une peau sensible, sur des cicatrices ou des lésions cutanées. L'injection dans les lipodystrophies peut altérer la diffusion du produit, nuisant à l'efficacité du traitement.

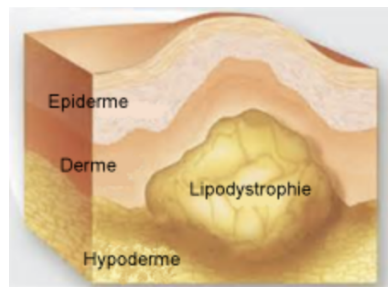


Figure 58 : Lipodystrophie

Pour préparer une dose, il suffit de tourner la molette du bouton dose jusqu'à atteindre l'annotation du stylo : 1 pour Mounjaro et la dose en milligramme pour Saxenda et Wegovy. Le patient fait un léger pli cutané au niveau du site d'injection pour insérer l'aiguille. Ensuite, il suffit d'appuyer sur le bouton dose jusqu'au bout puis compter lentement jusqu'à 5. Enfin, il suffit de retirer l'aiguille de la peau puis du stylo pour la jeter immédiatement dans un collecteur DASRI (Déchets d'Activité de Soins à Risque Infectieux). Une légère pression peut être exercée au niveau du point d'injection en cas de saignement. (98)(99)(100)

3.6.3. Surveillance et sécurisation du traitement

Lors de la délivrance, le pharmacien vérifie dans un premier temps la compatibilité et la sécurité du traitement pour le patient afin de détecter d'éventuelles contre-indications. Les analogues du GLP-1 sont contre-indiqués chez les patients ayant des antécédents personnels

ou familiaux de pancréatite, de cancer médullaire de la thyroïde et d'hypersensibilité à la molécule. Chez les patients diabétiques, une vigilance est requise en cas d'association avec les sulfamides hypoglycémiantes et l'insuline puisqu'ils exposent davantage au risque d'hypoglycémie.

Le respect du schéma thérapeutique représente aussi un point majeur. Le traitement doit toujours être initié à la dose la plus faible (0,25 mg pour Wegovy, 2,5 mg pour Mounjaro ou 0,6 mg pour Saxenda) pour assurer une meilleure tolérance digestive. L'initiation à des doses plus élevées peut exposer le patient à des effets indésirables digestifs (nausées, vomissements, diarrhées). Ces effets peuvent amener les patients à arrêter prématurément le traitement. Une augmentation par paliers progressifs permet à l'organisme de s'adapter plus facilement au traitement. Cette titration progressive assure une meilleure observance du traitement.

La première délivrance est le meilleur moment pour permettre l'éducation thérapeutique du patient. Le pharmacien explique le mode d'administration pour sécuriser l'utilisation du traitement. Il informe le patient des effets indésirables fréquents, notamment les effets digestifs (douleurs abdominales, vomissements, constipation, remontées acides). Des conseils hygiéno-diététiques peuvent être donnés pour améliorer la tolérance.

La délivrance doit s'accompagner de la remise d'un collecteur DASRI dans laquelle le patient jette les aiguilles après chaque injection et les stylos une fois vides. Ces collecteurs doivent être ramenés fermés à la pharmacie pour permettre leur élimination sécurisée.

Ainsi, le pharmacien joue un rôle central dans l'éducation thérapeutique du patient pour assurer la sécurisation et l'observance du traitement.

3.6.4. Conseils hygiéno-diététiques associés

Afin d'optimiser la perte de poids et son maintien dans le temps, le pharmacien joue un rôle important dans l'accompagnement du patient pour l'aider à adopter de nouvelles habitudes, tant au niveau de l'alimentation que de l'activité sportive.

Afin de lutter contre les effets secondaires gastro-intestinaux, il est recommandé d'éviter les aliments gras et ultra transformés qu'il faut plutôt remplacer par des aliments simples tels que les légumes bien cuits ou les protéines maigres qui apportent les besoins nutritionnels sans surcharger l'estomac. L'apport en fibres, présentes dans les légumes et les légumineuses, permet de lutter efficacement contre la constipation souvent associée au traitement par analogue du GLP-1.

Il est également recommandé de prendre des repas à horaires réguliers pour éviter les périodes de jeûne prolongé entraînant des prises alimentaires excessives et aggravant les effets indésirables digestifs. La mastication a une place importante, celle-ci doit être lente pour faciliter la digestion et la perception de la satiété.

Avec le traitement, l'appétit diminue mais il est important de conserver une alimentation adaptée, riche en protéines et nutriments, afin de prévenir les carences nutritionnelles et de lutter contre la fatigue. Le patient doit veiller à avoir un apport en protéines adéquat puisqu'elles permettent de préserver la masse musculaire. Il faut privilégier des protéines simples comme les œufs, le poisson, la volaille, les yaourts nature ou le skyr.

Les apports en glucides doivent être équilibrés tout au long de la journée afin de maintenir une glycémie constante. Il faut privilégier des glucides complexes à faible indice glycémique pour éviter les pics. Les féculents à index glycémique bas comme les légumineuses (lentilles, haricots) ou les céréales complètes doivent être intégrés dans l'alimentation en petites portions. Ils permettent d'apporter de l'énergie, de lutter contre la fatigue et au maintien de la satiété. (101)

L'hydratation est un point majeur de la prise en charge puisque la diminution de l'appétit expose les patients traités par analogue du GLP-1 à un risque de déshydratation important. Cette déshydratation peut favoriser la fatigue et le risque de constipation. Il est recommandé de consommer 1,5 litre d'eau par jour, réparti sur la journée en petites quantités afin de ne pas trop remplir l'estomac. Les boissons sucrées et alcoolisées sont à proscrire. Pour éviter les effets indésirables digestifs, il est conseillé de ne pas boire pendant les repas. (102)

En ce qui concerne l'activité physique, il est conseillé de mettre en place de l'exercice régulier et adapté. L'activité physique doit être adaptée aux capacités des patients avec une mise en place progressive. Par semaine, la HAS préconise 150 à 300 minutes d'activité physique d'intensité modérée. En plus, doivent s'ajouter des séances de renforcement musculaire une à deux fois par semaine. (16) Le travail de renforcement musculaire est intéressant chez ces patients pour préserver leur masse musculaire qui risque de diminuer à cause de leur perte de poids importante.

Le laboratoire Lilly met à disposition des pharmaciens des flyers (Figure 59) à remettre aux patients traités par Mounjaro afin de les orienter dans la mise en place d'une alimentation équilibrée. Ce flyer reprend les principes nutritionnels expliqués précédemment et montre ce que cela représente dans une assiette.



Figure 59 : Flyer du laboratoire Lilly

CONCLUSION

Face à la progression de l'obésité dans le monde, les campagnes mises en place par les autorités sanitaires visent à ralentir cette augmentation. Ces campagnes de sensibilisation ont pour objectif de prévenir cette pathologie et encouragent l'adoption de comportements favorables en matière d'alimentation et d'activité physique. Elles visent également à éviter l'apparition des complications associées à l'obésité pour lutter contre son impact sur les systèmes de soins.

Les analogues du GLP-1 représentent une avancée thérapeutique majeure dans la prise en charge médicamenteuse de l'obésité avec une efficacité significative sur la perte de poids en régulant l'appétit et la satiété. Avant leur mise sur le marché, les traitements médicamenteux disponibles pour ces patients étaient limités. Ces traitements offrent une alternative thérapeutique à la chirurgie bariatrique, technique invasive et impactante sur le long terme pour les patients.

Cependant, leur utilisation nécessite un accompagnement personnalisé pour assurer le bon usage et éviter la reprise pondérale à l'arrêt. Le pharmacien d'officine s'impose comme un pilier essentiel dans cet accompagnement. Par sa proximité, il assure l'éducation thérapeutique des patients en délivrant de nombreux conseils essentiels pour obtenir un changement des habitudes de vie. C'est un véritable acteur dans la prise en charge des patients pour assurer la durabilité de la perte de poids.

L'association des analogues du GLP-1 avec la prise en charge globale s'inscrit dans la stratégie de lutte contre l'obésité. La perspective d'une prise en charge par l'Assurance Maladie, prévue fin d'année, pourrait faciliter l'accessibilité à ses traitements aux personnes n'en ayant pas les moyens. Cependant, cette prise en charge pourrait s'accompagner de règles de prescription plus rigoureuses afin d'éviter un mésusage à visée esthétique.

Le développement de nouvelles formes galéniques comme les formes par voie orale pourrait représenter une autre innovation thérapeutique. Cette forme permettrait d'élargir l'adhésion des patients et l'accès à ces traitements. Ces innovations devront s'accompagner d'une vigilance des professionnels de santé pour répondre durablement aux enjeux de santé publique autour de l'obésité.

BIBLIOGRAPHIE

1. Surpoids et obésité de l'adulte : définition, fréquence, causes et risques
<https://www.ameli.fr/lille-douai/assure/sante/themes/surpoids-obesite-adulte/definition-causes-risques>
2. Obésité et surpoids
<https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
3. Définition & Épidémiologie
<https://www.obecentre.fr/tout-savoir-sur-l-obesite/generalites/definition-epidemiologie/>
4. Etude OFEO
<https://www.obecentre.fr/wp-content/uploads/2024/06/Etude-epidemiologique-sur-le-surpoids-et-lobesite-Odoxa-LNCO-OFEO-2024-ConfPresse.pdf>
5. Projecting Global Trends and Inequalities in Adult Overweight and Obesity, 2023–2040: Findings From the NCD-RisC Database
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/oby.24358>
6. Obesity: Prevalence, causes, consequences, management, preventive strategies and future research directions
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2589936825000313>
7. Arrêt du tabac et prise pondérale
<https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2003/revue-medicale-suisse-2452/arret-du-tabac-et-prise-ponderale>
8. Dietary Patterns Only Partially Explain the Effect of Short Sleep Duration on the Incidence of Obesity
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2881711/>
9. Le sommeil et les problèmes de poids : une nouvelle piste pour l'intervention ?
https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/1545_sommeilprobpoidsnouvpistinte.pdf
10. Predicting Obesity in Young Adulthood from Childhood and Parental Obesity
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199709253371301>
11. A Review of Syndromic Forms of Obesity: Genetic Etiology, Clinical Features, and Molecular Diagnosis
<https://www.mdpi.com/1467-3045/47/9/718>
12. Obésités génétiques : diagnostic et prise en charge en 2019
https://www.sfdiabete.org/files/files/jndes/2019/3_mced95_poitou.pdf
13. Genetic aspects of obesity
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0755498207003296>
14. The Relationship between Psychological Factors and Weight Gain
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7700826/>
15. Surpoids et obésité : facteurs de risques et politiques de prévention
<https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/sites/default/files/2024-07/DD118EMB.pdf>

16. Guide des connaissances sur l'activité physique et la sédentarité
https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-08/guide_connaissance_ap_sedentarite_vf.pdf
17. Energy expenditure: components and evaluation methods
https://scielo.isciii.es/pdf/nh/v26n3/02_revision_02.pdf
18. Quel est l'impact du confinement sur le poids et les habitudes alimentaires des français ?
https://www.ifop.com/wp-content/uploads/2020/05/analyse_ifop_darwin_fk_2020_05_06.pdf
19. Effect of the COVID-19 pandemic on obesity and its risk factors: a systematic review
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10227822/>
20. ObEpi 2012 Enquête épidémiologique
https://presse.inserm.fr/wp-content/uploads/2012/10/obepi_2012.pdf
21. Athérosclérose
<https://www.inserm.fr/dossier/atherosclerose/>
22. Asthme et obésité
https://orbi.uliege.be/bitstream/2268/223731/1/TROKART%202017_Asthme%20et%20ob%C3%A9sit%C3%A9_RMLg_ppediteur.pdf
23. Obésité et fertilité
<https://api.unil.ch/iris/server/api/core/bitstreams/22af5923-0957-41d3-b5bf-20c4f64f58b9/content>
24. Livre chirurgie bariatrique: Techniques, complications et perspectives
<https://www-sciencedirect-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/science/chapter/monograph/pii/B9782294758799000019>
25. Stigmatisation des personnes atteintes d'obésité : comprendre et affronter les préjugés sociétaux
<https://api.unil.ch/iris/server/api/core/bitstreams/bcd1c723-3b82-48df-ad54-6746783df837/content>
26. Les vrais chiffres de la grossophobie
<https://liguecontrelobesite.org/app/uploads/2021/03/Odoxa-pour-OBEPi-2021-Discriminations-et-obe%CC%81site%CC%81-complet.pdf>
27. La stigmatisation de l'obésité : considérations importantes pour la santé publique
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2866597/>
28. Qu'est ce que le PNNS ?
<https://www.mangerbouger.fr/ressources-pros/le-programme-national-nutrition-sante-pnns/qu-est-ce-que-le-pnns>
29. Les 10 mesures du PNNS 4
<https://www.mangerbouger.fr/ressources-pros/le-programme-national-nutrition-sante-pnns/les-10-mesures-phares-du-pnns-4>
30. Programme National Nutrition Santé
https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/240618_bilan_pnns_4_impression.pdf
31. Nutri-Score
<https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/nutrition-et-activite-physique/articles/nutri-score>

32. Plan obésité 2010-2013
https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_obesite_-_interactif.pdf
33. Plan Sport-Santé
<https://www.sports.gouv.fr/strategie-nationale-sport-sante-2019-2024-85>
34. Mission : Retrouve ton cap, un dispositif pour prévenir le surpoids et l'obésité infantile
<https://www.ameli.fr/lille-douai/medecin/sante-prevention/enfants-et-adolescents/prev-ention-du-surpoids-et-de-l-obesite-infantile/mission-retrouve-ton-cap-prevention-obes-ite-infantile>
35. Le dispositif « Mission Retrouve Ton Cap » se généralise progressivement sur le territoire
https://www.norm-uni.fr/portail.pro/minisite_24/media-files/36316/mrtc_2023-03-30-dp-mission-retrouve-ton-cap-1-.pdf
36. Indice de masse corporelle : outils de mesure pour l'adulte et l'enfant
<https://www.cespharm.fr/prevention-sante/actualites/Archives/Indice-de-masse-corpor-elle-outils-de-mesure-pour-l-adulte-et-l-enfant>
37. Les recommandations sur l'alimentation, l'activité physique et la sédentarité
<https://www.mangerbouger.fr/l-essentiel/les-recommandations-sur-l-alimentation-l-act-ivite-physique-et-la-sedentarite>
38. Régimes amaigrissants : quels risques pour la santé ?
<https://www.mangerbouger.fr/manger-mieux/se-faire-plaisir-en-mangeant-equilibre/m-anger-equilibre-ca-veut-dire-quoi-et-comment-y-arriver/regimes-amaigrissants-quels-risques-pour-la-sante>
39. Bienfaits & recommandations : Adultes
<https://www.sports.gouv.fr/adultes-475>
40. Adultes et seniors : à chaque âge son activité physique
<https://www.ameli.fr/lille-douai/assure/sante/themes/activite-physique-sante/age-activ-ite-physique>
41. Réduire le temps passé assis
<https://www.mangerbouger.fr/l-essentiel/les-recommandations-sur-l-alimentation-l-act-ivite-physique-et-la-sedentarite/reduire/reduire-le-temps-passe-assis>
42. Le tissu adipeux : couleur, localisation, fonctions et autres données nouvelles
https://www.researchgate.net/publication/299842733_Le_tissu_adipeux_couleur_loca-lisation_fonctions_et_autres_donnees_nouvelles
43. Glucides, protéines et lipides
<https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/troubles-de-la-nutrition/pr%C3%A9sentation-de-la-nutrition/glucides-prot%C3%A9ines-et-lipides>
44. Obésité : manger moins et bouger plus ? Pas si simple
https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/enseignement_therapeutique_pour_-maladies_chroniques/obesite_manger_moins_et_bouger_plus_pas_si_simple.pdf
45. Energy Balance and Obesity
<https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/circulationaha.111.087213>
46. Ernest Starling and 'Hormones': an historical commentary

- <https://joe.bioscientifica.com/view/journals/joe/184/1/1840005.xml>
47. From the Incretin Concept and the Discovery of GLP-1 to Today's Diabetes Therapy
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6497767/>
 48. History of glucagon-like peptide-1 receptor agonists
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1043661825004700?utm>
 49. The Origin and Understanding of the Incretin Concept
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6054964/>
 50. The Discovery and Development of Liraglutide and Semaglutide
<https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2019.00155/full>
 51. Le point sur un médicament : le dulaglutide (Trulicity®)
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1957255719300252>
 52. Trulicity® (dulaglutide) a considérablement réduit les événements cardiovasculaires majeurs chez une vaste population de patients atteints de diabète de type 2
<https://www.lilly.com/fr-CA/nouvelles/communiqués-de-presse/19.06.10-rewind-resultats>
 53. Tirzepatide
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/156588324>
 54. Tirzépate, sensibilité et sécrétion d'insuline
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1957255723001414>
 55. RCP Victoza
https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/victoza-epar-product-information_fr.pdf
 56. RCP Saxenda
https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/saxenda-epar-product-information_fr.pdf
 57. RCP Xultophy
https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/xultophy-epar-product-information_fr.pdf
 58. RCP Trulicity
https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/trulicity-epar-product-information_fr.pdf
 59. RCP Ozempic
https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/ozempic-epar-product-information_fr.pdf
 60. RCP Wegovy
https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/wegovy-epar-product-information_fr.pdf
 61. RCP Mounjaro
https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/mounjaro-epar-product-information_fr.pdf

62. RCP Lyxumia
https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/lyxumia-epar-product-information_fr.pdf
63. RCP Suliqua
https://www.ema.europa.eu/fr/documents/overview/suliqua-epar-medicine-overview_fr.pdf
64. Exploring the Side Effects of GLP-1 Receptor Agonist: To Ensure Its Optimal Positioning
<https://www.e-dmj.org/journal/view.php?number=2974&utm>
65. Adverse Effects of GLP-1 Receptor Agonists
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5397288/?utm>
66. Points saillants de la réunion du Comité d'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) du 23 au 26 octobre 2023
<https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-23-26-october-2023>
67. Glucagon-like Peptide-1 receptor agonists activate rodent thyroid C-cells causing calcitonin release and C-cell proliferation
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20203154/>
68. Formulaire de remboursement des analogues du GLP-1
<https://documents.resip.fr/007734.pdf>
69. Méta-analyse des études SUSTAIN 1-5 : perte de poids sous semaglutide dans le diabète de type 2
<https://www.congres-sfe.com/2017/e posters/f85782be-9326-11e7-a5f1-e8c2100b0703.pdf>
70. Ozempic (sémaglutide) : un médicament à utiliser uniquement dans le traitement du diabète de type 2
<https://ansm.sante.fr/actualites/ozempic-semaglutide-un-medicament-a-utiliser-uniquement-dans-le-traitement-du-diabete-de-type-2>
71. Remise à disposition de l'Ozempic
<https://ansm.sante.fr/disponibilites-des-produits-de-sante/medicaments/ozempic-0-25-mg-0-5-mg-1-mg-solution-injectable-en-stylo-prerempli-semaglutide-levure-saccharomyces-cerevisiae>
72. Diabète de type 2 et tensions d'approvisionnement : conduite à tenir pour la prescription des analogues du GLP-1
<https://ansm.sante.fr/actualites/diabete-de-type-2-et-tensions-dapprovisionnement-conduite-a-tenir-pour-la-prescription-des-analogues-de-glp1>
73. Tensions d'approvisionnement sur VICTOZA et OZEMPIC 0,25 mg : suspendre les initiations de traitement
<https://www.vidal.fr/actualites/30550-tensions-d-approvisionnement-sur-victoza-et-ozempic-0-25-mg-suspendre-les-initiations-de-traitement.html>
74. Ozempic et autres antidiabétiques : l'Assurance Maladie renforce le contrôle des prescriptions

- <https://www.ameli.fr/lille-douai/assure/actualites/ozempic-et-autres-antidiabetiques-l-assurance-maladie-renforce-le-controle-des-prescriptions>
75. Glucagon-like Peptide-1 receptor agonists activate rodent thyroid C-cells causing calcitonin release and C-cell proliferation
<https://www.sfdiabete.org/sites/www.sfdiabete.org/files/files/ressources/1-s2.0-s1957255723002298-main.pdf>
76. La carte Vitale en pharmacie, indispensable pour sécuriser la délivrance des médicaments et faciliter leur remboursement
<https://www.assurance-maladie.ameli.fr/presse/20250617-cp-tp-contre-cv>
77. Analogues du GLP-1 indiqués dans le traitement de l'obésité : l'ANSM fait évoluer leurs conditions de prescription et de délivrance
<https://ansm.sante.fr/actualites/analogues-du-glp-1-indiques-dans-le-traitement-de-lobesite-lansm-fait-evoluer-leurs-conditions-de-prescription-et-de-delivrance>
78. Prise en charge de l'obésité et du surpoids : le médicament WEGOVY est disponible en pharmacie
<https://www.vidal.fr/actualites/31008-prise-en-charge-de-l-obesite-et-du-surpoids-le-medicament-wegovy-est-disponible-en-pharmacie.html>
79. WEGOVY (sémaglutide) - Obésité
https://www.has-sante.fr/jcms/p_3562976/fr/wegovy-semaglutide-obesite
80. Effect of Liraglutide on Body Weight in Non-diabetic Obese Subjects or Overweight Subjects With Co-morbidities: SCALE™ - Obesity and Pre-diabetes
<https://clinicaltrials.gov/study/NCT01272219>
81. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1411892>
82. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2032183>
83. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2206038>
84. Le tirzépatide de Lilly a permis d'obtenir une perte de poids moyenne plus importante par rapport à Wegovy® (sémaglutide) dans le cadre d'une étude de comparaison directe, soit 20,0 % contre 13,7 %
<https://www.lilly.com/fr-CA/nouvelles/communiqués-de-presse/2024.12.4-tirzepatide-surmount-5-h2h>
85. A Study of Tirzepatide (LY3298176) in Participants With Obesity or Overweight With Weight Related Comorbidities (SURMOUNT-5)
<https://clinicaltrials.gov/study/NCT05822830>
86. Gestion de l'arrêt des GLP-1 : comment accompagner une transition en toute sérénité
https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/enseignement_therapeutique_pour_maladies_chroniques/gestion_de_l_arret_des_glp-1_rms_910_527.pdf
87. Weight regain after cessation of medication for weight management: systematic review and meta-analysis
<https://www.bmj.com/content/392/bmj-2025-085304>

88. European Commission Approves 7.2 mg Once-Weekly Wegovy Dose for Adults With Obesity
<https://www.biopharminternational.com/view/european-commission-once-weekly-wegovy-obesity>
89. Triple-Hormone-Receptor Agonist Retatrutide for Obesity — A Phase 2 Trial
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2301972>
90. Oral semaglutide 50 mg for obesity
https://www.novonordisk.com/content/dam/nncorp/global/en/media/images/e-press-room/ada-e-press/assets/glp-1-obesity/OASIS%201%20Backgrounder_vf_190623.pdf
91. Lilly's oral GLP-1, orforglipron, is successful in third Phase 3 trial, triggering global regulatory submissions this year for the treatment of obesity
<https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/lillys-oral-glp-1-orforglipron-successful-third-phase-3-trial>
92. Arrêt des analogues du GLP-1 : une reprise de poids quasi complète en 18 mois
<https://www.lequotidiendupharmacien.fr/medicament-parapharmacie/medicament/arret-des-analogues-du-glp-1-une-reprise-de-poids-quasi-complete-en-18-mois#:~:text=%C3%89tude%20du%20%C2%AB%20BMJ%20%C2%BB-,Arr%C3%AAt%20des%20analogues%20du%20GLP%2D1%20%3A%20une%20reprise%20de%20poids,quasi%20compl%C3%A8te%20en%2018%20mois&text=Les%20patients%20sous%20analogues%20du,mois%2C%20conclut%20une%20%C3%A9tude%20britannique>
93. Obésité de l'adulte : suivi, médicaments et chirurgie
<https://www.ameli.fr/lille-douai/assure/sante/themes/surpoids-obesite-adulte/traitement-medicamenteux-chirurgical>
94. Mechanisms of Action and Therapeutic Application of Glucagon-like Peptide-1
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1550413118301797>
95. Physiologie du peptide-1 de type glucagon
<https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/physrev.00034.2006n>
96. Centre de l'obésité et du surpoids
<https://www.saintphilibert-lomme.fr/centres-expertise-sp/centre-obesite>
97. Le Centre de Prise en Charge de l'Obésité : Le CELIOBE
<https://hopital-prive-la-louviere-lille.ramsaysante.fr/vous-etes-patient-pourquoi-choisir-notre-etablissement/le-centre-de-prise-en-charge-de-lobesite-le-celiobe>
98. Modalités d'utilisation du stylo Mounajro
<https://pi.lilly.com/ca/fr/mounjaro-ca-ifu-kp-fr.pdf>
99. Modalités d'utilisation du stylo Wegovy
<https://www.novonordisk.fr/content/dam/nncorp/fr/fr/our-products/documents/wegovy/Brochure%20Wegovy%20FR%202025.pdf>
100. Modalités d'utilisation du stylo Saxenda
<https://www.novonordisk.fr/content/dam/nncorp/fr/fr/our-products/documents/saxenda/Saxenda%20-%20Brochure%20Bon%20usage%20Stylo.pdf>
101. Evidence-based nutrition and lifestyle interventions enhance GLP-1 treatment outcomes for obesity, improving adherence, health gains, and long-term weight maintenance

- <https://www.obesity.org/nutritional-priorities-to-support-glp-1-therapy-for-obesity/>
102. Diététique et traitement GLP-1
<https://www.dieteticienne-nutritionniste-nantes.com/dietetique-et-traitements-glp-1-gi>
p
103. RAPPORT D'ENQUETE DE PHARMACOVIGILANCE ENQUETE
NATIONALE SUR LES EFFETS INDESIRABLES ASSOCIES AUX AGONISTES
DU RECEPTEUR DU GLUCAGON-LIKE PEPTIDE 1 (GLP-1)
<https://ansm.sante.fr/uploads/2026/01/07/20250923-rapport-2-enquete-pv-analogues-glp-1.pdf>

Université de Lille
UFR3S-Pharmacie
DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 25/26

Nom : LANNOY
Prénom : Marine

Titre de la thèse : “La lutte contre l’obésité, un enjeu de santé publique. La place des analogues du GLP-1 dans l’obésité au sein de l’officine.”

Mots-clés : Obésité, santé publique, perte de poids, analogues du GLP-1, Wegovy, Mounjaro, Saxenda, Ozempic, Trulicity, réseaux sociaux, mésusage, effets indésirables

Résumé :

En croissante augmentation à l'échelle mondiale depuis de nombreuses années, l'obésité représente un enjeu de santé publique en raison des nombreuses complications associées à cette pathologie chronique. Sa prise en charge repose sur l'instauration de mesures hygiéno-diététiques, la mise en place d'un traitement médicamenteux ou voire, dans certains cas, une chirurgie bariatrique. Les analogues du GLP-1 constituent une avancée thérapeutique dans la prise en charge médicamenteuse de l'obésité. Ces traitements régulent l'appétit et la satiété entraînant une perte de poids importante. Afin de prévenir le risque de rebond pondéral à l'arrêt du traitement, leur mise en place doit s'accompagner de la modification des habitudes de vie des patients. Pour cela, le pharmacien d'officine joue un rôle essentiel dans leur parcours de soins en sécurisant la dispensation des traitements et joue un rôle clé dans l'éducation thérapeutique des patients en délivrant des conseils en matière d'alimentation, d'hydratation et d'activité physique afin d'assurer la durabilité de leur perte pondérale.

Membres du jury :

Président : BROUSSEAU Thierry, Maître de Conférences Universitaire, Faculté de Pharmacie de Lille - Praticiens Hospitaliers (PU-PH), CBP de Lille

Assesseur(s) : DINE Thierry, Maître de Conférences Universitaire, Faculté de Pharmacie de Lille - Praticiens Hospitaliers (PU-PH) au groupe hospitalier Loos Haubourdin

Membre(s) extérieur(s) : CAPPELAERE Cloé, Docteur en Pharmacie, Pharmacien adjoint à Roubaix