



**Université de POITIERS**  
**Faculté de Médecine et de Pharmacie**

**Année 2024**

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

(Arrêté du 8 avril 2013)

présentée et soutenue publiquement  
le 11 Juin, 2024 à POITIERS  
par Madame, SELLAH Inès

DETOURNEMENT DE L'OZEMPIC, UN MEDICAMENT  
ANTI-DIABETIQUE POUR PERDRE DU POIDS

COMPOSITION DU JURY :

Président : Monsieur Bernard FAUCONNEAU, Professeur des Universités en toxicologie

Membres : Madame Sarah THEVENOT, Maître de conférences et praticien hospitalier en hygiène, hydrologie et environnement

Madame Marie DEMIOT, Docteure en Pharmacie

Directeur de thèse : Madame Caroline PINET, Maître de conférences en Physiologie et anatomie humaine



## LISTE DES ENSEIGNANTS

Année universitaire 2023 – 2024

### SECTION PHARMACIE

#### *Professeurs des universités-praticiens hospitaliers*

- DUPUIS Antoine, pharmacie clinique – **Assesseur pédagogique pharmacie**
- FOUCHER Yohann, biostatistiques
- GREGOIRE Nicolas, pharmacologie et pharmacométrie
- MARCHAND Sandrine, pharmacologie, pharmacocinétique
- RAGOT Stéphanie, santé publique

#### *Professeurs des universités*

- BODET Charles, microbiologie
- CARATO Pascal, chimie thérapeutique
- FAUCONNEAU Bernard, toxicologie
- FAVOT-LAFORGE Laure, biologie cellulaire et moléculaire
- GUILLARD Jérôme, pharmacochimie
- IMBERT Christine, parasitologie et mycologie médicale
- OLIVIER Jean-Christophe, pharmacie galénique, biopharmacie et pharmacie industrielle – **réfèrent relations internationales**
- PAGE Guylène, biologie cellulaire, biothérapeutiques
- RABOUAN Sylvie, chimie physique, chimie analytique (**retraite au 01/12/2023**)
- SARROUILHE Denis, physiologie humaine – **Directeur de la section pharmacie**

#### *Maîtres de conférences des universités-praticiens hospitaliers*

- BARRA Anne, immuno-hématologie
- BINSON Guillaume, pharmacie clinique
- THEVENOT Sarah, hygiène, hydrologie et environnement

#### *Maîtres de conférences*

- BARRIER Laurence, biochimie générale et clinique
- BON Delphine, biophysique
- BRILLAUD Julien, pharmacocinétique, biopharmacie
- BUYCK Julien, microbiologie (HDR)
- CHAUZY Alexia, pharmacologie fondamentale et thérapeutique
- DEBORDE-DELAGE Marie, chimie analytique
- DELAGE Jacques, biomathématiques, biophysique
- GIRARDOT Marion, biologie végétale et pharmacognosie
- INGRAND Sabrina, toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile, pharmacochimie (HDR)
- PAIN Stéphanie, toxicologie (HDR)
- PINET Caroline, physiologie, anatomie humaine
- RIOUX-BILAN Agnès, biochimie – **Référente CNAES – Responsable du dispositif COME'in – référente égalité-diversité**
- TEWES Frédéric, chimie et pharmacotechnie (HDR)
- THOREAU Vincent, biologie cellulaire et moléculaire
- WAHL Anne, phytothérapie, herborisation, aromathérapie

#### *Maîtres de conférences associés - officine*

- DELOFFRE Clément, pharmacien
- ELIOT Guillaume, pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, pharmacien

#### *A.T.E.R. (attaché temporaire d'enseignement et de recherche)*

- ARANZANA-CLIMENT Vincent, pharmacologie
- KAOUAH Zahyra, bactériologie
- MOLINA PENA Rodolfo, pharmacie galénique

#### *Professeur émérite*

- COUET William, pharmacie clinique (08/2028)

### CENTRE DE FORMATION UNIVERSITAIRE EN ORTHOPHONIE (C.F.U.O.)

- GICQUEL Ludovic, PU-PH, **directeur du C.F.U.O.**
- VERON-DELOR Lauriane, maître de conférences en psychologie

### ENSEIGNEMENT DE L'ANGLAIS

- DEBAIL Didier, professeur certifié

### CORRESPONDANTS HANDICAP

- Pr PERDRISOT Rémy, section médecine
- Dr RIOUX-BILAN Agnès, section pharmacie

# REMERCIEMENTS

## **À Monsieur Bernard Fauconneau,**

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de mon jury de thèse. Je vous prie de trouver ici l'expression de mes sentiments respectueux et ma reconnaissance pour les enseignements que vous m'avez prodigués durant mes études de pharmacie.

## **À Madame Caroline Pinet,**

Je vous remercie d'avoir accepté d'encadrer ma thèse et de votre relecture tout au long de ces deux ans, et de m'avoir encouragée. Mais aussi pour votre bienveillance et votre disponibilité à chaque étape de ce travail. Je suis honorée d'avoir eu l'opportunité de travailler sous votre direction.

## **À Madame Sarah Thévenot,**

Je vous remercie d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse et d'évaluer mon travail. Je vous prie de trouver ici l'expression de ma reconnaissance.

## **À Madame Marie Demiot,**

Merci d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse. Merci pour ton soutien mais aussi pour tout ce que tu m'as appris. Être binôme au travail avec toi a été ma meilleure expérience.

## **À mes parents,**

Merci d'avoir cru en moi, de m'avoir soutenu et d'avoir mis tout en œuvre pour que je puisse faire ces études. J'espère vous rendre fiers. Votre confiance en moi m'a permis de surmonter les obstacles qui se sont présentés sur ma route. Je suis consciente du sacrifice que vous avez fait pour me permettre de poursuivre mes études. C'est grâce à vous que j'ai appris la valeur du travail et de la persévérance. Cette réussite est avant tout la vôtre que la mienne.

## **À ma sœur Farah et mon frère Mohamed,**

Merci de m'avoir épaulée pendant mes études et d'avoir toujours été là, vous êtes ma force.

## **À mes grand-mères, Yema et Mouima,**

Merci d'avoir toujours cru en moi et en ma réussite, j'espère vous rendre fières.

## **À mes acolytes Aya et Hines,**

Merci de m'avoir accompagnée, de m'avoir soutenue et d'avoir rendu, malgré la distance, ces années d'études plus simples.

## **À Océane, Léana, Hélène et Gwenaëlle**

Merci d'avoir été des collègues exceptionnelles et de m'avoir soutenue tout le long.

# TABLE DES MATIERES

<b>TABLE DES FIGURES.....</b>	<b>7</b>
<b>TABLE DES TABLEAUX .....</b>	<b>8</b>
<b>TABLE DES ABREVIATIONS .....</b>	<b>9</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>11</b>
<b>PARTIE 1 : LE DIABETE .....</b>	<b>12</b>
<b>I. GENERALITES SUR LE DIABETE .....</b>	<b>12</b>
<b>A. Définition.....</b>	<b>12</b>
<b>B. Épidémiologie .....</b>	<b>13</b>
<b>C. Classification et types de diabètes.....</b>	<b>14</b>
1. Le prédiabète .....	15
2. Le diabète de type 1.....	15
3. Le diabète de type 2.....	15
<b>D. Les complications liées au diabète .....</b>	<b>16</b>
1. Atteintes microvasculaires = la microangiopathie diabétique .....	17
a) Complications du diabète au niveau des yeux .....	17
b) Complications du diabète au niveau des reins.....	18
c) Complications du diabète au niveau des pieds = Pied diabétique .....	19
2. Atteintes macrovasculaires .....	20
<b>II. LE DIABETE DE TYPE 2.....</b>	<b>21</b>
<b>A. Définition.....</b>	<b>21</b>
<b>B. Facteurs de risque .....</b>	<b>21</b>
1. L'hygiène de vie.....	21
2. Antécédent de diabète gestationnel ou de naissance d'un enfant pesant plus de 4 kg.....	22
3. Autres facteurs de risques.....	22
a) Marqueurs de risque de diabète de type 2 .....	23
<b>C. Physiopathologie du Diabète de type 2 .....</b>	<b>24</b>
<b>D. Signes cliniques.....</b>	<b>25</b>
<b>E. Diagnostic .....</b>	<b>26</b>
1. Le repérage des personnes à risques .....	26
2. La prescription d'une glycémie de dépistage : .....	26
3. Confirmation du diagnostic et annonce au patient : .....	26
<b>F. Prise en charge thérapeutique .....</b>	<b>27</b>
<b>G. Recommandation du traitement antidiabétique chez le patient obèse.....</b>	<b>30</b>
<b>III. Les Antidiabétiques .....</b>	<b>31</b>
<b>A. Les antidiabétiques oraux .....</b>	<b>31</b>
1. LES BIGUANIDES : Metformine GLUCOPHAGE® et STAGID® .....	31
2. Inhibiteurs des SGLT2 = Glifozines (dapagliflozine, canagliflozine, empagliflozine). .....	32
3. Les inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 (ou gliptines) sitagliptine, vildagliptine, saxagliptine) ...	33
4. Antidiabétiques injectables : Les analogues du <i>glucagon-like peptide</i> OZEMPIC®, TRULICITY® et VICTOZA® .....	33
5. Les sulfamides hypoglycémiants et les glinides .....	34

B.	Les antidiabétiques injectables : Insulinothérapie .....	35
<b>PARTIE 2 : L'OZEMPIC®</b> .....		<b>36</b>
<b>I.</b>	<b>Généralités sur l'OZEMPIC®</b> .....	<b>36</b>
A.	Présentation de l'OZEMPIC® .....	36
B.	Mécanisme d'action .....	36
C.	Posologie .....	37
1.	Installation du traitement .....	37
2.	Si oublié d'une dose .....	38
3.	Changement du jour d'administration .....	39
D.	Mode d'emploi .....	39
E.	Effets indésirables et contre-indications.....	41
1.	Les effets indésirables .....	41
2.	Contre-indications et interactions médicamenteuses .....	41
<b>II.</b>	<b>Mésusage de l'OZEMPIC®</b> .....	<b>42</b>
A.	Définition de mésusage.....	42
•	Estimation du mésusage d'OZEMPIC® .....	42
B.	Effets Satiétogène du Sémaglutide et perte pondérale .....	44
C.	Les analogues du GLP-1 autorisés dans la prise en charge de l'Obésité .....	45
1.	SAXENDA ® (liraglutide).....	46
2.	WEGOVY ® (Sémaglutide).....	50
a)	WEGOVY® et bénéfices cardiovasculaires .....	52
b)	Commercialisation et remboursement du WEGOVY® .....	52
<b>III.</b>	<b>Conséquences du détournement de l'OZEMPIC®</b> .....	<b>53</b>
A.	Chez les diabétiques.....	53
1.	Difficultés d'approvisionnements de l'OZEMPIC®.....	53
a)	Les grossistes répartiteurs.....	54
b)	Les laboratoires .....	55
c)	Vigirupture.....	55
d)	Les structures de regroupement à l'achat.....	55
2.	L'impact sur l'observance du traitement .....	56
3.	Substitution du traitement OZEMPIC®,.....	56
4.	Arrêt de l'initiation de l'OZEMPIC®, et des analogues de GLP-1 .....	57
B.	Effets indésirables chez le Patient non diabétique -Revue JAMA- .....	58
1.	Méthode.....	58
2.	Résultats .....	59
3.	Conclusion de l'étude .....	60
<b>PARTIE 3 : Pharmacovigilance et influence des réseaux sociaux dans le mésusage des médicaments</b> .....		<b>61</b>
<b>I.</b>	<b>Les Méthodes de détournement d'un médicament</b> .....	<b>61</b>
A.	La Prescription hors AMM .....	61
1.	Définition de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) .....	61
2.	La prescription hors AMM.....	61
3.	Responsabilité du médecin dans la prescription hors AMM.....	62
4.	Responsabilité du pharmacien dans la prescription hors AMM.....	63
B.	Falsification des ordonnances .....	63

1.	Le programme de recueil des Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible (OSIAP) .....	64
2.	Critères de reconnaissance d'une fausse ordonnance.....	65
3.	Une application pour détecter les fausses ordonnances : <i>OrdoSafe</i> .....	67
4.	La e-prescription : Méthode pour limiter les fausses ordonnances.....	67
<b>II.</b>	<b><i>Autres exemples de détournement de médicaments dans la perte de poids.....</i></b>	<b>68</b>
1.	Affaire du MEDIATOR® .....	68
2.	EPITOMAX® .....	69
3.	Le LEVOTHYROX® .....	69
<b>III.</b>	<b><i>Responsabilité des réseaux sociaux dans le mésusage médicamenteux.....</i></b>	<b>69</b>
A.	Origine du début du détournement.....	70
B.	Promotion de l'OZEMPIC® sur les réseaux sociaux.....	70
C.	Impact des réseaux sociaux sur l'automédication.....	73
	<b>CONCLUSION .....</b>	<b>74</b>
	<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>75</b>
	<b>WEBOGRAPHIE .....</b>	<b>78</b>
	<b>RESUME.....</b>	<b>82</b>

## TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Graphique montrant le taux brut de prévalence du diabète traité pharmacologiquement(9) .....	14
Figure 2 : Complications chroniques du DT2(16) .....	17
Figure 3 : Déroulement de la Néphropathie diabétique (21).....	18
Figure 4 : Prévalence du diabète en fonction de l'âge (26).....	23
Figure 5 : Physiopathologie de la forme commune du diabète de type 2 (80 % des cas) (34) .....	24
Figure 6 : Stratégie thérapeutique si HbA1c > objectif personnalisé, malgré les modifications thérapeutiques du mode de vie et la monothérapie par metformine à dose maximale tolérée chez un patient en situation « commune »(40).....	29
Figure 7 :: Stratégie thérapeutique si HbA1c > objectif personnalisé, malgré les modifications thérapeutiques du mode de vie et la monothérapie par metformine à dose maximale tolérée chez un patient en situation d'obésité(40).....	30
Figure 8 : Photo montrant le conditionnement d'OZEMPIC® (63) .....	36
Figure 9 : Schéma du mécanisme d'action du sémaglutide (65).....	37
Figure 10 : Photo du Stylo NOVONORDISK d'injection de l'OZEMPIC® (63) .....	38
Figure 11 : Schéma explicatif lors d'un oubli de dose (Novo Nordisk)(63).....	39
Figure 12 : Photo du Stylo prérempli d'OZEMPIC® et de ses contenants (63).....	39
Figure 13 : : Graphique représentant le pourcentage de poids corporel perdu par les patients sous Liraglutide versus placebo (79).....	49
Figure 14 : Schéma des différentes phases du développement d'un médicament (83) .....	51
Figure 15 : Les canaux de distribution du médicament, avec leur nombre entre parenthèses (88) .....	54
Figure 16 : Image du Twitt d'Elon Musk promouvant l'Ozempic (92).....	70
Figure 17 : Photo des vidéos sous le #Ozempic sur la plateforme TIKTOK.....	72
Figure 18 : Schéma du système national d'évaluation de la pharmacodépendance (13) .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>

## TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Classification du risque podologique(23) .....	19
Tableau 2 : Incidence standardisée des complications cardiovasculaires chez les patients diabétiques en France en 2013(25).....	20
Tableau 3 : Objectifs d'HbA1c à individualiser selon le profil du patient. (40) .....	28
Tableau 4 : Molécules agonistes du GLP-1(56) : Liraglutide = VICTOZA ; Dulaglutide = TRULICITY ; Sémaglutide = OZEMPIC(56) .....	34
Tableau 5 : Familles d'insuline disponibles (55) .....	35
Tableau 6 : Évolution des critères et facteurs de risques cardiométaboliques entre le début et fin de l'étude (semaine 56)(79).....	48
Tableau 7 : Caractéristiques des patients sous Sémaglutide, Liraglutide et Bupropion- naltrexone(95) .....	59
Tableau 8 : Tableau comparatif des risques de maladie biliaire, pancréatite and gastroparésie sous Bupropion-naltrexone vs agonistes du GLP-1(95) .....	59

## TABLE DES ABREVIATIONS

- ALFEDIAM** : Association de Langue Française pour l'Étude du Diabète et des Maladies Métaboliques
- ANSM** : Agence National de Sécurité du Médicament et des Produits de santé
- ANAES** : Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation de la Santé
- AR GLP-1** : Agoniste des Récepteurs du *Glucagon-Like-Peptide-1*
- AR GIP/GLP-1** : Double Agoniste des Récepteurs du *Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide/ Glucagon-Like-Peptide-1*
- ARS** : Agence Régionale de la Santé
- AVC** : Accident Vasculaire Cérébral
- CRPV** : Centre Régional de PharmacoVigilance
- CERP** : Coopérative d'Exploitation et de Répartition Pharmaceutique
- CEIP-A** : Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-Addictovigilance
- CRPV** : Centre Régional de PharmacoVigilance
- CEIP-A** : Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-Addictovigilance
- CMG** : Collège de la Médecine Générale
- DDP 4** : Dipeptidyl peptidase-4
- DFG** : Débit de Filtration Glomérulaire
- DG** : Diabète Gestationnel
- DGS** : Direction Générale de la Santé
- DMP** : Dossier Médical Partagé
- DNID** : Diabète Non InsulinoDépendant (type 2, diabète gras)
- DT1** : Diabète de Type 1
- DT2** : Diabète de Type 2
- EHPAD** : Établissement d'Hébergement pour Personnes Âgées Dépendantes
- FFD** : Fédération Française des Diabétiques
- FFN** : Fédération Française de Nutrition
- FID** : Fédération Internationale du Diabète
- FINESS** : Fichier National des Établissements Sanitaires et Sociaux
- FSPF** : Fédération des Syndicats Pharmaceutiques de France
- GLP1** : récepteur du *glucagon-like peptide-1*

**HbA1c** : hémoglobine glyquée dans le sang (HbA1c, une forme d'hémoglobine sur laquelle des molécules de sucre sont fixées)

**HDL** : *Hight Density Lipoproteins* ou lipoprotéines de haute densité

**HTA** : HyperTension Artérielle

**IQVIA** : *Ims Health Quintiles VIA*

**IMC** : Indice de Masse Corporelle

**INSERM** : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

**iSGTL2** : inhibiteur de SGTL2

**iDPP-4** : inhibiteur de la DPP-4

**ISPF** : Institut de la Statistique de la Polynésie Française

**NOTS** : Notifications Spontanées

**NR** : Non Remboursable

**OCLAEPS** : Office Central de Lutte contre les Atteintes à l'Environnement et à la Santé Publique

**OCP** : Office Commercial Pharmaceutique

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**OSIAP** : Ordonnances Suspectes Indicateur d'Abus Possible

**PAD** : Pression Artérielle Diastolique

**PAS** : Pression Artérielle Systolique

**PCI** : Produit de Contraste Iodée

**RCP** : Résumé des Caractéristiques d'un Produit

**RPPS** : Répertoire Partagé des Professionnels de Santé

**SDNS** : Système National des Données de Santé

**SFD** : Société Francophone du Diabète

**SGTL2** : Sodium/Glucose coTransporteur 2

**SH** : Sulfamide Hypoglycémiant

**SRA** : Structure de Regroupement à l'Achat

**USPO** : Union des Syndicats de Pharmaciens d'Officine

# INTRODUCTION

L'OZEMPIC®, un antidiabétique ayant prouvé son efficacité dans le traitement du diabète de type 2, a suscité un intérêt considérable dans le domaine de la santé depuis son introduction sur le marché. Appartenant à la classe des agonistes du récepteur du peptide-1 analogue au glucagon (GLP-1), il offre une nouvelle approche dans la gestion de cette maladie métabolique chronique en offrant non seulement un contrôle de la glycémie, mais également des avantages supplémentaires tels que la perte de poids chez certains patients.

Avec ses résultats prometteurs et son profil d'efficacité, OZEMPIC®, a captivé l'attention des professionnels de la santé, des patients et du grand public entraînant un détournement de son utilisation. Depuis 2022, on remarque une tendance émergente dans laquelle des personnes non diabétiques utilisent ce produit dans le but de perdre du poids.

Ce mésusage se fait au détriment des personnes diabétiques qui rencontrent alors des difficultés d'accès à leur traitement, qui leur est pourtant bien indispensable. Cela provoque des tensions d'approvisionnement et d'accessibilité, au niveau mondial, malgré l'augmentation de production d'OZEMPIC® par le laboratoire Novo Nordisk.

Au cours de ce travail de thèse, nous allons donc nous intéresser à ce problème et chercher à comprendre pourquoi l'OZEMPIC® est détourné, quelles sont les conséquences de ce mésusage et quelles sont les possibilités pour lutter contre celui-ci. Dans une première partie, je ferai des rappels sur le diabète, et en particulier sur le diabète de type 2, dans la partie suivante, je détaillerai quels sont les traitements contre le diabète, et m'attarderai plus sur les caractéristiques, les mécanismes d'action de l'OZEMPIC® et les raisons de son détournement, avant d'aborder dans une dernière partie des conséquences du mésusage et des moyens d'y faire face.

## **PARTIE 1 : LE DIABETE**

### **I. GENERALITES SUR LE DIABETE**

#### **A. Définition**

Le diabète est une pathologie chronique se caractérisant par un excès de sucre dans le sang ou hyperglycémie. C'est un trouble métabolique caractérisé par la présence d'une hyperglycémie, conséquence d'un défaut de la sécrétion d'insuline ou de l'action de l'insuline, ou des deux combinés (1).

La maladie est avérée si le taux de glycémie à jeun est égal ou supérieur à 1,26 g/l ou 7 mmol/l de sang après deux dosages successifs (2).

La glycémie représente la concentration du glucose dans le sang chez le sujet adulte normal à jeun, la glycémie veineuse varie de 4 à 6 mmol/L. Ces valeurs sont généralement plus faibles chez l'enfant et le nourrisson (3)(4).

L'insuline est une hormone qui régule la glycémie, cependant lorsque le pancréas ne la produit plus en quantité suffisante, ou lorsque l'organisme n'est pas capable de l'utiliser efficacement, un diabète se déclare.

L'hyperglycémie, ou concentration sanguine élevée de sucre, est un effet fréquent du diabète non contrôlé. Il entraîne avec le temps des atteintes graves de nombreux systèmes organiques, notamment des nerfs et vaisseaux sanguins (5).

Les symptômes du diabète peuvent apparaître soudainement, ils comprennent :

- Une soif intense
- Le besoin d'uriner plus souvent que d'habitude
- Une vision floue
- Une sensation de fatigue et une perte de poids involontaire

Il y a 2 principaux types de diabète, dus à des dysfonctionnements différents :

- le **diabète dit « de type 1 » (DT1)**, résulte surtout de la destruction des cellules bêta du pancréas entraînant une absence de sécrétion de l'insuline par ces cellules ;
- le **diabète dit « de type 2 » (DT2)**, est dû à une mauvaise utilisation de l'insuline par les cellules du corps. Il se développe progressivement. Les symptômes peuvent être légers au début et n'être remarqués qu'au bout de plusieurs années, lorsque la maladie est plus avancée (2)(1).

L'hyperglycémie chronique liée au diabète est associée sur le long terme à des lésions vasculaires, avec des complications microvasculaires touchant par exemple les yeux ou le rein, et des complications macro vasculaires entraînant un risque accru de maladie cardiovasculaire (1).

Cependant, c'est une pathologie touchant une population de plus en plus importante avec une grande part de personnes encore non diagnostiquées.

## B. Épidémiologie

Dans le monde, le nombre de personnes atteintes de diabète est passé de 108 millions en 1980 à 422 millions en 2014 (5).

La prévalence mondiale du diabète chez les adultes ( $\geq 18$  ans) est passée de 4,7% en 1980 à 8,5% en 2014 et a augmenté plus rapidement dans les pays à revenu faible ou intermédiaire.

En 2015, on a estimé que 1,6 millions de décès étaient directement dus au diabète et que 2,2 millions de décès supplémentaires devaient être attribués à l'hyperglycémie en 2012.

Près de la moitié des décès dus à l'hyperglycémie surviennent avant l'âge de 70 ans. L'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) prévoit qu'en 2030, le diabète sera la septième cause de décès dans le monde (1).

Le diabète est une cause majeure de cécité, d'insuffisance rénale, d'accidents cardiaques, d'accidents vasculaires cérébraux et d'amputation des membres inférieurs.

Le diabète de type 2 est qualifié d'épidémie au niveau mondial. La Fédération Internationale du Diabète (FID) estime que 463 millions d'adultes (20-79 ans) étaient atteints de diabète dans le monde en 2019, et ce nombre devrait atteindre 700 millions d'ici 2045 (6).

En France, le nombre de personnes diabétiques progresse rapidement avec le vieillissement de la population et l'augmentation de l'espérance de vie des diabétiques. Les inégalités territoriales et socio-économiques vis-à-vis du risque de diabète sont importantes (7).

En 2019, près de 4 millions de personnes étaient identifiées diabétiques par l'assurance maladie. En France, le diabète touche plus fréquemment les hommes que les femmes, sauf dans les territoires d'outre-mer.

Selon Santé publique France, la prévalence du diabète traité par médicaments était estimée à 5,3% de la population en 2020, soit 3,5 millions de personnes.

D'après l'INSERM (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale) 5 % de la population française (soit 2 millions de personnes) souffre de diabète de type 2. Le nombre de cas diagnostiqués chaque année augmente de plus de 5 % par an (8).

Le diabète de type 2 peut rester longtemps méconnu. D'après l'enquête ESTEBAN 2014-2016, parmi les adultes âgés de 18 à 74 ans, la fréquence du diabète non diagnostiqué était estimée à 1,7%, et celle du prédiabète (glycémie élevée mais inférieure au seuil de diabète) à 9.9%. (6)

En France en 2020, plus de 3,5 millions de personnes sont traitées par médicament pour un diabète, soit 5,3 % de la population (*cf Figure 1*) (9).

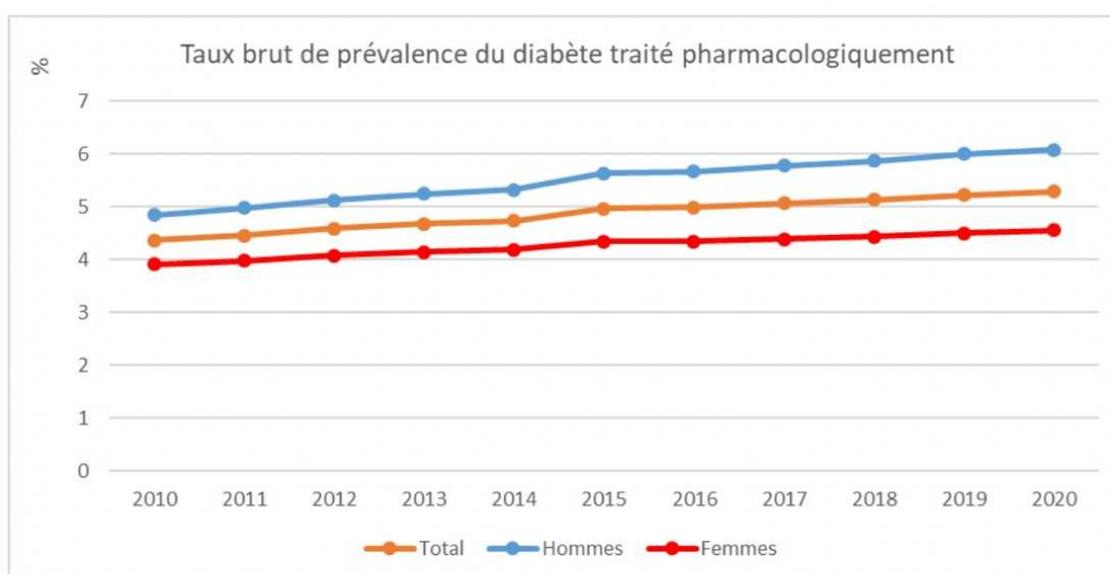


Figure 1 : Graphique montrant le taux brut de prévalence du diabète traité pharmacologiquement(9)

### C. Classification et types de diabètes

La pathologie du diabète est vaste, aujourd'hui on la classe en quatre grands groupes : diabète de type 1, diabète de type 2, diabète gestationnel et les « autres formes spécifiques de diabète ». Ce dernier groupe correspond aux formes de diabètes rares que nous n'aborderons pas, tout comme le diabète gestationnel. Avant de déclarer un diabète, il y a d'abord une première phase de prédiabète que nous allons prendre le temps d'expliquer avec le diabète de type 1 et 2.

## 1. Le prédiabète

Le prédiabète est défini par une hyperglycémie n'atteignant pas le seuil diagnostique de diabète, mais il est associé à un risque de progression vers un diabète de type 2. Plus précisément, l'OMS définit le prédiabète par :

- une hyperglycémie à jeun, c'est-à-dire une glycémie comprise entre 1,10 g/l (6,1 mmol/l) et 1,25 g/l (6,9 mmol/l) après un jeûne de 8 heures, et vérifiée à deux reprises ;
- et/ou une intolérance au glucose, correspondant à une glycémie (sur plasma veineux) comprise entre 1,4 g/l (7,8 mmol/l) et 1,99 g/l (11,0 mmol/l), 2 heures après une charge orale de 75 g de glucose (10).

## 2. Le diabète de type 1

Le DT1 survient le plus souvent chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte jeune. Il représente 5 à 10 % des cas de diabète, il est donc moins fréquent que le DT2 (2)(11).

Chez un patient atteint de DT1, le pancréas sécrète peu ou pas d'insuline. Ceci est causé par un dysfonctionnement des lymphocytes T. Les lymphocytes T sont des cellules du système immunitaire, qui vont identifier les cellules  $\beta$  du pancréas comme des cellules étrangères à l'organisme du patient et les éliminer. Les cellules du pancréas sont donc détruites et ne peuvent plus synthétiser correctement l'insuline (12).

La conséquence de ce trouble métabolique est l'apparition d'hyperglycémie, dès que le niveau d'insuline devient insuffisant.

Il y a 6 000 nouveaux cas de diabète de type 1 diagnostiqués chaque année en France. Ce nombre de cas chez les enfants enregistre une augmentation de plus de 37 % entre 1988 et 1997 (13).

Le DT1 est plus fréquent dans les pays occidentaux et dans les régions éloignées de l'équateur (2)(13).

## 3. Le diabète de type 2

Le DT2 ou diabète non insulino-dépendant » (DNID) ou encore « diabète gras », est plus fréquent que celui de type 1, il représente 90 à 95% des diabètes. Il touche environ 5% de la population en France. Il concerne essentiellement les personnes en surpoids ou obèses, sédentaires, le plus souvent après 45 ans. Cependant avec l'augmentation du nombre de

personnes obèses dans les pays occidentaux, l'âge moyen d'apparition du DT2 ne cesse de diminuer.

Le diabète insulino-dépendant pose un problème de santé publique majeur avec une prévalence qui ne cesse d'augmenter parallèlement au vieillissement et au développement de l'obésité dans les pays industrialisés.

Sa prise en charge repose avant tout sur des mesures hygiéno-diététiques et devra, si besoin, si les objectifs glycémiques ne sont pas atteints, être complétée par des traitements médicamenteux (8).

Le diabète est une pathologie évoluant progressivement. L'hyperglycémie mal contrôlée, avec des concentrations sanguines de sucre durablement trop élevées, provoque de nombreuses complications. Celle-ci sont principalement vasculaires et affectent les petits et/ou les gros vaisseaux. Ce sont respectivement des lésions micro- et macro-vasculaires (8,14).

#### D. Les complications liées au diabète

Une personne diabétique peut rencontrer des complications aiguës comme des épisodes d'hypoglycémie ou d'hyperglycémie ou encore d'acidocétose.

Quant aux complications chroniques, elles apparaissent après plusieurs années d'évolution du diabète et peuvent rester longtemps silencieuses. Elles sont généralement dues à une atteinte de la paroi des vaisseaux sanguins (*cf Figure 2*). Lorsqu'il s'agit de la paroi des petits vaisseaux, on parle de microangiopathie, et lorsque c'est celle des gros vaisseaux, on parle de macroangiopathie, comme nous allons le détailler ci-dessous (15).

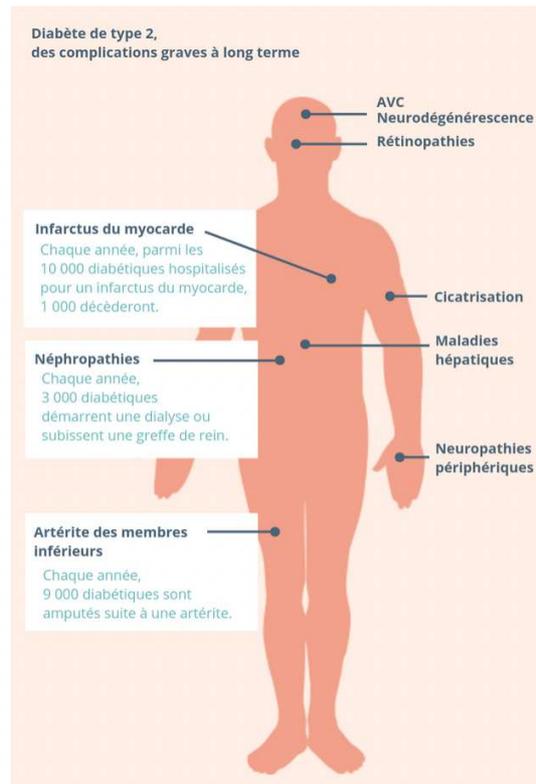


Figure 2 : Complications chroniques du DT2(16)

1. Atteintes microvasculaires = la microangiopathie diabétique
  - a) Complications du diabète au niveau des yeux

Le diabète peut entraîner une atteinte de la rétine que l'on nomme la rétinopathie diabétique. Son atteinte peut entraîner à terme une baisse de la vision voire une perte de la vue (17).

La rétinopathie diabétique est la cinquième cause de cécité et de malvoyance au monde (Source : *Lancet Global Health* (18)). Elle est aussi la principale cause de baisse d'acuité visuelle chez le patient diabétique (19).

Cette pathologie se développe en silence, au début la vision n'est pas modifiée. Les symptômes débutent avec une impression de voile devant les yeux, et sont accompagnés de douleurs. Dans les cas les plus graves, il y a une perte progressive de la vue.

La présence trop importante de sucre dans le sang va fragiliser la fine paroi des capillaires, provoquant l'éclatement des vaisseaux rétinien. L'hyperperméabilité des capillaires rétinien provoque deux situations : (20)

- Cela favorise le passage de liquide plasmatique dans le tissu rétinien, à l'origine d'un œdème maculaire (*macula* = zone centrale de la rétine)

- Cela entraîne une occlusion des capillaires rétiens, puis une ischémie rétinienne.

L'examen du fond d'œil permet de diagnostiquer la rétinopathie diabétique. Cette complication est largement évitable grâce à un dépistage régulier associé à un contrôle glycémique dès le diagnostic du diabète (19).

Il est d'ailleurs recommandé par la Société Francophone du Diabète (SFD) aux diabétiques de type 2 de réaliser un fond d'œil au moment du diagnostic, puis tous les deux ans si le diabète est non insulino-requérant et équilibré, sinon il doit être effectué tous les ans (20).

### b) Complications du diabète au niveau des reins

La néphropathie diabétique est l'atteinte des petits vaisseaux des reins essentiels à son bon fonctionnement. Le diabète est la première cause d'insuffisance rénale et est impliqué dans 40 % des nouveaux cas d'insuffisance rénale chronique terminale (15,21).

L'hyperglycémie chronique entraîne une hyperfiltration glomérulaire et une hypertrophie rénale. Son rôle de filtre n'étant plus correctement assuré, le rein va laisser passer plus d'albumine (c'est une protéine de transport toxique pour les segments distaux du néphron) (21).

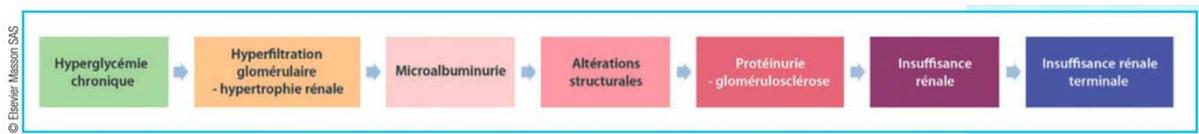


Figure 3 : Déroulement de la Néphropathie diabétique (21)

Il y a différents stades dans le processus de la néphropathie diabétique : la microalbuminurie va être suivie d'une macro-albuminurie et d'une protéinurie, puis d'une insuffisance rénale (*cf* Figure 3).

Le débit de filtration glomérulaire (DFG) sera le marqueur de la fonction rénale, et le plus efficace pour définir les différents stades de l'insuffisance rénale. Il permettra l'ajustement des posologies de tout traitement médicamenteux. Le dépistage de la néphropathie diabétique se fait par l'utilisation annuelle d'une bandelette urinaire pour la recherche de protéinurie et sur le calcul du rapport albumine-créatine dans les urines (22).

c) *Complications du diabète au niveau des pieds = Pied diabétique*

Le « pied diabétique » est l'expression qui désigne, au niveau du pied, les complications neuropathiques et vasculaires liées au diabète. Parmi les patients diabétiques, 15 à 20 % présenteront au cours de leur vie une plaie des membres inférieurs, et 5 à 10 % d'entre eux subiront une amputation (23).

Le pied diabétique est la conséquence d'une neuropathie sensitive, c'est-à-dire une diminution, voire une perte de la sensibilité en particulier à la pression et à la douleur, supprimant toute sensation d'alerte. La perte de sensibilité à la pression et à la douleur est responsable de mauvais appuis et de la répétition d'une hyperpression localisée.

Cela va entraîner une déformation du pied et le développement de zones d'hyperkératose, ainsi que l'augmentation du risque d'infections. Le pied diabétique est donc souvent indolore à cause de cette perte de sensibilité, ce qui explique le nombre de diagnostics tardifs (24)(23).

L'ensemble de ce processus est classé en trois grades, comme le montre le tableau ci-dessous (Tableau 1). L'évolution de ce processus peut aboutir à des ulcérations survenant la plupart du temps sur les orteils latéraux, l'hallux et en regard des têtes métatarsiennes (24).

Le système de graduation permet d'évaluer le risque podologique du patient (*cf Tableau 1*) et de faciliter la prise en charge adaptée par le pédicure-podologue. Une prise en charge par l'Assurance Maladie pour les lésions de grade 2 (quatre séances/an), ainsi que pour les lésions de grade 3 (six séances/an) existe.

*Tableau 1 : Classification du risque podologique(23)*

Grade	Critères
0	Absence d'artérite et de neuropathie : examen annuel des pieds
1	Neuropathie sensitive (mais ni déformation ni artériopathie) : examen des pieds tous les trois à six mois et éducation spécialisée
2	Neuropathie sensitive avec déformation du pied et/ou artériopathie des membres inférieurs : examen des pieds à chaque consultation, éducation spécialisée et consultations chez un pédicure-podologue (quatre consultations remboursées par an)
3	Antécédent d'ulcération du pied évoluant depuis plus de quatre semaines et/ou d'amputation des membres inférieurs : appareillage et surveillance régulière dans des centres spécialisés et consultations chez un pédicure-podologue (six consultations remboursées par an)

## 2. Atteintes macrovasculaires

L'athérosclérose des gros vaisseaux est la conséquence de l'hyperinsulinisme, des dyslipidémies et de l'hyperglycémie chronique, caractéristiques du diabète. L'atteinte des artères principales se traduit par leur rétrécissement entraînant les manifestations suivantes :

- Angor et infarctus du myocarde
- Accidents vasculaires cérébraux ischémiques transitoires ou permanents
- Maladie artérielle périphérique, artériopathie des membres inférieurs (6)

Le risque de maladies cardiovasculaires est deux fois plus important pour les patients diabétiques par rapport aux non-diabétiques d'âge équivalent. En France, l'incidence de l'Accident Vasculaire Cérébral (AVC) est supérieure à celle de l'infarctus du myocarde chez les patients diabétiques (25).

En France en 2013 il y a eu 2.2 fois plus d'hospitalisations pour infarctus du myocarde chez les patients diabétiques que dans la population non-diabétique d'âge équivalent (*cf Tableau 2*). L'incidence d'une amputation d'un membre inférieur est sept fois plus élevée pour les patients diabétiques en France par comparaison à la population non-diabétique (*cf Tableau 2*).

Tableau 2 : Incidence standardisée des complications cardiovasculaires chez les patients diabétiques en France en 2013(25)

	<b>Population diabétique (/100 000)</b>	<b>Population non-diabétique (/100 000)</b>	<b>Indice comparatif d'incidence</b>
Infarctus du myocarde	367	168	2.2
Accident vasculaire cérébral	470	301	1.6
Amputation membre inférieur	232	33	7.0

Les patients diabétiques demeurent donc à haut niveau de risque. La réduction des complications cardiovasculaires du diabète semble primordiale et passe par la prise en charge des facteurs de risques associés comme le surpoids, la sédentarité, l'hypertension artérielle, la dyslipidémie, ou encore le tabagisme.

Après avoir expliqué dans son vaste ensemble la pathologie du diabète et ses complications, nous allons nous focaliser sur celui de type 2 pour comprendre par la suite les bénéfices apportés par l'OZEMPIC® dans cette pathologie. En effet, l'OZEMPIC® est indiqué uniquement dans le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé.

## II. LE DIABETE DE TYPE 2

### A. Définition

Le DT2 se caractérise par une hyperglycémie chronique, due à une mauvaise utilisation du glucose par les cellules de l'organisme et de l'insuline. Ce déséquilibre se traduit au niveau biologique par des valeurs de glycémie supérieures à 1,26 g/l (7,0 mmol/l) après au moins 8 heures de jeûne, vérifiées à 2 reprises (26).

Il peut y avoir 5 à 10 ans entre l'apparition des premières hyperglycémies et le diagnostic de la pathologie (27).

Il y a 3 phases dans l'évolution du DT2 (26) :

- Phase de prédiabète (hyperglycémie modérée = glycémie à jeun comprise entre 1,10 g/l et < 1,26 g/l) ;
- Phase infraclinique asymptomatique, assez longue ( $\approx$  10 ans), elle se définit par une hyperglycémie asymptomatique ;
- Phase clinique associée aux symptômes et complications chroniques micro et macro vasculaires.

Plus de 95 % des personnes diabétiques ont un DT2. Bien qu'il soit considéré comme un diabète « de l'âge adulte », il survient de plus en plus fréquemment chez les enfants et adolescents à cause de l'obésité, d'un manque d'activité physique ou encore d'antécédents familiaux (28).

### B. Facteurs de risque

Tout d'abord, le facteur de risque que l'on souhaite mettre en évidence c'est l'existence ou non du caractère héréditaire.

Les études génétiques démontrent que le DT2 a peu de chance d'être dû à la mutation d'un gène. Cependant certains types de profils génétiques augmentent la susceptibilité à la maladie, c'est-à-dire l'apparition d'un diabète à cause d'un mode de vie inadapté (16).

#### 1. L'hygiène de vie

Le principal facteur de risque est l'hygiène de vie. Elle a une réelle répercussion sur l'apparition d'un diabète de type 2. Une mauvaise alimentation associée à une sédentarité sont des facteurs favorisant un surpoids voire une obésité. Les valeurs moyennes d'Indice de Masse Corporel (IMC) mais aussi des mesures comme le rapport tour de taille/tour de hanches sont plus élevées chez les diabétiques que chez les non diabétiques. Indépendamment de l'IMC, il est démontré

que la répartition du tissu adipeux essentiellement au niveau viscéral s'accompagne d'une insulino-résistance (29).

Chez des sujets non diabétiques, la prévalence du diabète s'est montrée 2,5 fois plus élevée chez les hommes en surpoids et 3 fois plus élevée chez les femmes en surpoids. Elle était 5,5 fois plus élevée chez les hommes obèses et 6 fois plus élevée chez les femmes obèses (26).

Ces facteurs de risques sont modifiables en mettant en place des mesures hygiéno-diététiques, c'est un enjeu important dans la prise en charge du patient.

## 2. Antécédent de diabète gestationnel ou de naissance d'un enfant pesant plus de 4 kg

Le diabète gestationnel a été défini par l'OMS comme « un trouble de la tolérance glucidique conduisant à une hyperglycémie, dont le diagnostic est établi au cours de la grossesse » (30).

L'hyperglycémie pendant la grossesse entraîne une hyperplasie des cellules bêta pancréatiques, provoquant une augmentation réactionnelle de la sécrétion d'insuline. Le fonctionnement du Diabète Gestationnel (DG) est semblable à celui du diabète de type 2. Les cellules bêta pancréatiques ne permettent pas une production d'insuline suffisante, ce qui conduit à l'hyperglycémie.

Les femmes déclarant un DG ont sept fois plus de risque de développer un diabète de type 2 que les femmes normo-glycémiques. (30) Les femmes ayant donné naissance à un enfant de poids de naissance élevé sont aussi identifiées comme ayant un risque élevé de développer un diabète (26).

## 3. Autres facteurs de risques

- chez les personnes prenant des neuroleptiques, antipsychotiques atypiques, corticoïdes, ces traitements peuvent aussi participer au déclenchement d'un DT2

- L'âge supérieur à 45 ans : au-delà de 40 ans, la prévalence du diabète augmente fortement dans les deux sexes (*cf Figure 4*)

-L'origine géographique (personne d'origine non caucasienne et/ou migrante ayant adopté un mode de vie occidental) (31).

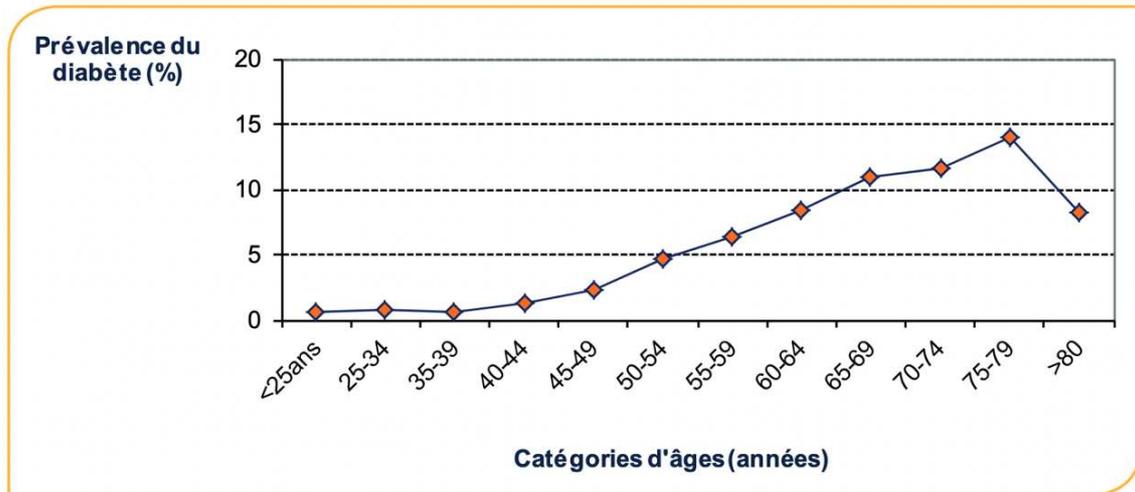


Figure 4 : Prévalence du diabète en fonction de l'âge (26)

a) *Marqueurs de risque de diabète de type 2*

On parle de marqueurs de risque lorsque le lien de cause à effet n'est pas clairement démontré.

- une hypertension artérielle (Pression Artérielle Systolique (PAS) > 140 mmHg ou Pression Artérielle Diastolique PAD > 90 mmHg) : la présence d'une HyperTension Artérielle (HTA) isolée ne constitue pas un facteur de risque puissant de DT2 (29)

- une dyslipidémie (Hight Density Lipoproteins (HDL)-cholestérolémie < 0,35 g/l ou triglycéridémie > 2 g/l

- un tabagisme chronique

- un antécédent d'accouchement d'un enfant de faible poids de naissance ou de grossesse avec un retard de croissance intra-utérin

- un antécédent de syndrome des ovaires polykystiques (32).

### C. Physiopathologie du Diabète de type 2

Le diabète de type 2, est la conséquence de deux altérations : une production insuffisante en insuline = insulino-pénie et une diminution de la sensibilité à l'insuline des tissus cibles, comme les muscles, le foie et le tissu adipeux (*cf Figure 5*). On parle d'insulinorésistance (33).

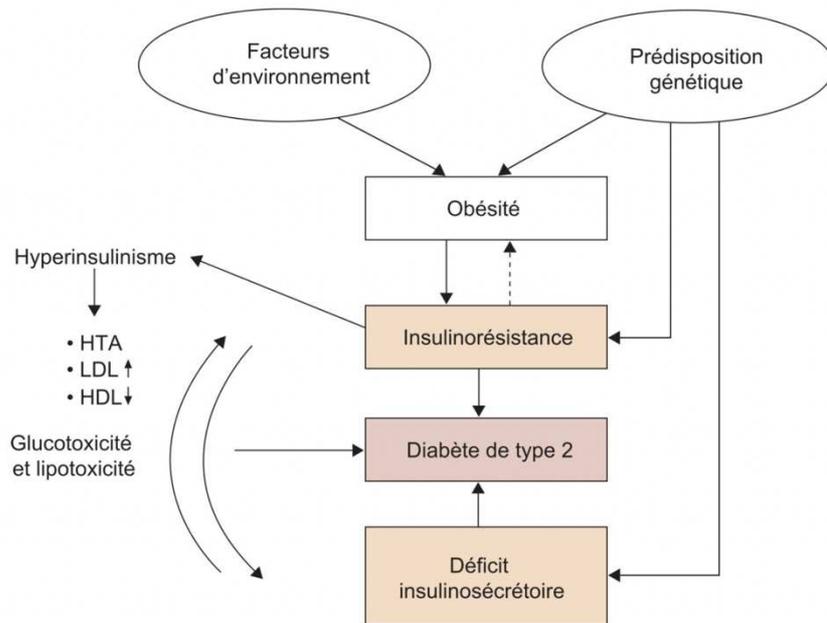


Figure 5 : Physiopathologie de la forme commune du diabète de type 2 (80 % des cas) (34)

**L'altération de l'insulinosécrétion ou insulino-pénie** est la conséquence d'une incapacité des cellules bêta à sécréter de l'insuline en réponse au glucose pour subvenir aux besoins de l'organisme.

Ce déficit de l'insulinosécrétion va être favorisé par des facteurs génétiques. Cette insulino-pénie est principalement due à un dysfonctionnement des cellules bêta pancréatiques, accompagné d'une réduction de la masse totale des cellules bêta d'environ 65 %. La diminution de la quantité de ces cellules est due à une augmentation de la mort des cellules bêta par apoptose, d'une diminution de la prolifération et de la néogenèse (33).

**L'insulinorésistance**, quant à elle, est plutôt expliquée par l'environnement (sédentarité, alimentation excessive).

Elle se manifeste par une diminution de la réponse cellulaire et tissulaire à l'insuline et donc le besoin d'avoir une plus forte concentration en insuline pour avoir une réponse au niveau des organes cibles :

- Au niveau du foie : augmentation de la production de glucose (à partir de la néoglucogenèse
- Au niveau des muscles : une diminution de la captation du glucose compensée par l'hyperglycémie
- Au niveau des tissus adipeux : une lipolyse excessive avec élévation des acides gras libres plasmatiques (35)

#### D. Signes cliniques

Le diabète de type 2 est souvent mal diagnostiqué car il passe longtemps inaperçu. L'hyperglycémie se développe de manière progressive et peut rester longtemps asymptomatique. L'absence de signe clinique entraîne un retard diagnostique chez le patient qui risque de développer des complications micro- et macro-vasculaires. Voici les signes cliniques évocateurs de la pathologie :

- Polydipsie : augmentation de la soif et de la faim ;
- Polyurie : besoin fréquent d'uriner ;
- Fatigue ;
- Peau sèche ;
- Coupures et blessures cicatrisant lentement ;
- Infections fréquentes des gencives, de la vessie, du vagin, de la vulve et du prépuce ;
- Insensibilité ou fourmillement des mains et des pieds ;
- Démangeaisons au niveau des organes génitaux (Prurit vulvaire chez la femme et balanite chez l'homme (mycoses génitales) ;
- Vision floue ;
- Amaigrissement ; une diminution du poids de manière inexplicée alors que l'appétit augmente (36)(37)

Il arrive qu'une complication du diabète révèle la pathologie : un mal perforant plantaire, des lésions du pied, une neuropathie ou rétinopathie.

## E. Diagnostic

Le DT2 est un problème majeur de santé publique, la Direction Générale de la Santé (DGS) et la société savante l'Association de Langue Française pour l'Étude du Diabète et des Maladies Métaboliques (ALFEDIAM) ont chargé l'Agence National d'Accréditation et d'Évaluation de la Santé (ANAES) d'évaluer les principes de dépistage du DT2 en France. Le diagnostic suit les recommandations de l'ANAES.

### 1. Le repérage des personnes à risques

Le diagnostic commence par le repérage. Le médecin traitant identifie à partir du dossier médical les patients cibles âgés de plus de 45 ans ayant un de ces facteurs de risque :

- Un surpoids ou une obésité ( $IMC > 25 \text{ kg/m}^2$ )
- Un antécédent de diabète familial au premier degré (père, mère, frère[s], sœur[s])
- Une origine non caucasienne
- Chez les femmes, un antécédent de diabète gestationnel ou de naissance d'un enfant pesant plus de 4 kg
- Une hypertension artérielle traitée ou non ( $PAS \geq 140 \text{ mmHg}$  et/ou  $PAD \geq 90 \text{ mmHg}$ )
- Une dyslipidémie traitée ou non
- Un traitement pouvant induire un diabète (antipsychotiques, corticoïdes) ou un antécédent de diabète induit
- Situation de précarité
- Antécédents de maladie vasculaire ou rénale (10).

Le repérage peut être réalisé en secteur communautaire (populations en situation précaire), en médecine du travail, aux urgences, chez les personnes âgées lors d'hospitalisation ou d'admission en Établissement d'Hébergement pour Personnes Âgées Dépendantes (EHPAD).

### 2. La prescription d'une glycémie de dépistage :

Une fois le repérage effectué, il faut prescrire chez ces personnes cibles un test de dépistage et de diagnostic du diabète : une glycémie veineuse pratiquée après 8 heures de jeûne.

### 3. Confirmation du diagnostic et annonce au patient :

- Glycémie à jeun  $\geq 2 \text{ g/l}$  avec ou sans symptômes de diabète associés
- Glycémie à jeun égale ou supérieure à  $1,26 \text{ g/l}$  constatée à 2 reprises
- Glycémie comprise entre  $1,10 \text{ g/l}$  et  $1,25 \text{ g/l}$  : le diagnostic d'hyperglycémie modérée à jeun ou prédiabète est confirmé.

Après les résultats, selon le diagnostic, on l'annonce au patient ou on re prescrit une autre glycémie (38).

#### F. Prise en charge thérapeutique

Le traitement de référence du diabète de type 2 et plus particulièrement l'utilisation des traitements anti-hyperglycémiant suit les recommandations de la SFD. La première prise de position sur le traitement du diabète de type 2 a été publiée en 2017, la SFD a décidé de la réactualiser tous les 2 ans. Les dernières en vigueur ont été publiées en 2023. Ici nous allons aborder essentiellement la prise en charge thérapeutique chez le patient en situation « commune » c'est-à-dire âgé de moins de 75 ans, sans maladie athéromateuse avérée, ni insuffisance cardiaque et/ou de maladie rénale chronique.

En première intention, il est nécessaire de modifier les habitudes de vie :

- Diminution et le contrôle du poids si nécessaire
- Activité physique régulière, lutte contre la sédentarité
- Alimentation équilibrée
- Arrêt du tabac et de l'alcool (39).

Le changement des habitudes du style de vie permet souvent de supprimer ou de ralentir la progression du diabète de type 2, même sans médicament, avec une baisse de l'hémoglobine glyquée qui peut atteindre 1 à 2 % (40).

Ces mesures sont appliquées pendant les trois à six premiers mois qui suivent le diagnostic, et ont pour objectif d'équilibrer la glycémie en l'absence de tout traitement. Une fois cette période passée, l'efficacité des mesures mises en place est suivie par le pourcentage d'hémoglobine glyquée dans le sang (HbA1c, une forme d'hémoglobine sur laquelle des molécules de sucre sont fixées) (SFD 2023(41)).

Le taux sanguin d'HbA1c reflète le taux de sucre dans le sang pendant les six dernières semaines. Chez un patient diabétique, le taux cible d'HbA1c recommandé le plus souvent est 7 % (SFD 2023(41))(39).

Deux cas :

Le taux d'HbA1c est inférieur ou égal à 7 % : poursuite des règles hygiéno-diététiques.

Le taux d'HbA1c supérieur à 7 % : instauration d'un traitement médicamenteux.

A savoir qu'aujourd'hui, selon le profil du patient, il est recommandé d'utiliser une individualisation des objectifs glycémiques, donc du taux HbA1c (cf Tableau 3) :

Tableau 3 : Objectifs d'HbA1c à individualiser selon le profil du patient. (41)

Profil du patient	HbA <sub>1c</sub> cible	
Personnes âgées de moins de 75 ans	Patients vivant avec un DT2 : – avec une espérance de vie supérieure à 5 ans – ET sans comorbidité(s) sévère(s) – ET sans IRC sévère ou terminale (stade 4 ou 5) <sup>1</sup>	≤ 7 %, voire ≤ 6,5 % à condition que cet objectif soit atteignable grâce aux modifications thérapeutiques du mode de vie et/ou à des traitements ne provoquant pas d'hypoglycémie
	Patients vivant avec un DT2 : – avec une espérance de vie limitée (< 5 ans) – ET/OU une (ou plusieurs) comorbidité(s) sévère(s) – ET/OU une IRC sévère ou terminale (stade 4 ou 5) <sup>1</sup> – OU ayant une longue durée d'évolution du diabète (> 10 ans) et pour lesquels la cible de 7 % s'avère difficile à atteindre, en particulier lorsque l'intensification thérapeutique expose au risque d'hypoglycémies sévères	≤ 8 % en restant au-dessus de 7 % en cas de traitement par sulfamide hypoglycémiant (SU) <sup>2</sup> , glinide ou insuline
Personnes âgées de plus de 75 ans <sup>3</sup>	Dites « en bonne santé », bien intégrées socialement et autonomes d'un point de vue décisionnel et fonctionnel, et dont l'espérance de vie est jugée satisfaisante	≤ 7 % <sup>4</sup>
	Dites « fragiles » à l'état de santé intermédiaire et à risque de basculer dans la catégorie des « dépendants et/ou à la santé très altérée »	≤ 8 % <sup>5</sup> en restant au-dessus de 7 % <sup>5</sup> en cas de traitement par SU <sup>2</sup> , glinide <sup>7</sup> ou insuline
	Dites « dépendantes et/ou à la santé très altérée », en raison d'une polyopathie chronique évoluée génératrice de handicaps et d'un isolement social	< 9 % et/ou glycémies capillaires préprandiales entre 1 et 2 g/L en restant au-dessus de 7,5 % avec des glycémies préprandiales > 1,40 g/L en cas de traitement par SU <sup>2</sup> , glinide <sup>7</sup> ou insuline
Patientes enceintes ou envisageant de l'être <sup>7</sup>	Avant d'envisager la grossesse	≤ 6,5 %
	Durant la grossesse	≤ 6,5 % et glycémies capillaires < 0,95 g/L à jeun et < 1,20 g/L en postprandial à 2 h

<sup>1</sup>Stade 4 : Débit de filtration glomérulaire (DFG) entre 15 et 29 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ; stade 5 : DFG < 15 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.

<sup>2</sup>Les sulfamides hypoglycémiantes sont contre-indiqués en cas d'IRC sévère ou terminale.

<sup>3</sup>De manière générale, chez les sujets âgés, il est essentiel de minimiser le risque d'hypoglycémie, notamment d'hypoglycémie sévère, pouvant survenir sous sulfamide, glinide ou insuline ; le risque hypoglycémique est plus important lorsque l'HbA<sub>1c</sub> est inférieure à 7 %, mais existe également si l'HbA<sub>1c</sub> est plus élevée.

<sup>4</sup>Une attention particulière sera portée au risque d'hypoglycémie en cas de traitement par sulfamide hypoglycémiant, glinide ou insuline, avec une sensibilisation de l'impact que le choix de ces traitements aura sur la validité du permis de conduire.

<sup>5</sup>Ces valeurs pourront être modulées en fonction du degré de fragilité et de dépendance.

<sup>6</sup>Il est préférable d'éviter de prescrire un sulfamide ou un glinide chez les sujets âgés « fragiles » ou « dépendants et/ou à la santé très altérée ».

<sup>7</sup>Diabète préexistant à la grossesse.

En première intention chez le patient en situation dite « commune », lorsque l'objectif d'HbA1c n'est pas atteint, le praticien prescrit toujours de la metformine, sauf s'il y a une contre-indication ou intolérance, à des doses progressives jusqu'à la dose finale tolérée. La metformine peut aussi être instaurée dès le début du traitement, d'un commun accord avec le patient, si le médecin considère que les modifications thérapeutiques du mode de vie ne suffisent pas.

Lorsque l'objectif d'HbA1c n'est toujours pas atteint sous metformine en monothérapie, trois options seront discutées avec le patient. En deuxième intention, il peut choisir entre différentes classes (cf Figure 6) :

- Les **inhibiteurs de SGLT2** (Sodium/Glucose coTransporteur 2) ou **iSGLT2**

- Les **AR GLP-1** (Agonistes du Récepteur du *Glucagon-Like Peptide-1*) **ou** **AR GIP/GLP-1** (Double Agoniste des Récepteurs du *Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide/ Glucagon-Like-Peptide-1*)
- Des **inhibiteurs DDP-4** (Dipeptidyl peptidase-4)
- Chez ce type de patients en situation, la bithérapie metformine + sulfamides hypoglycémians est possible, mais n'est pas un choix privilégié.

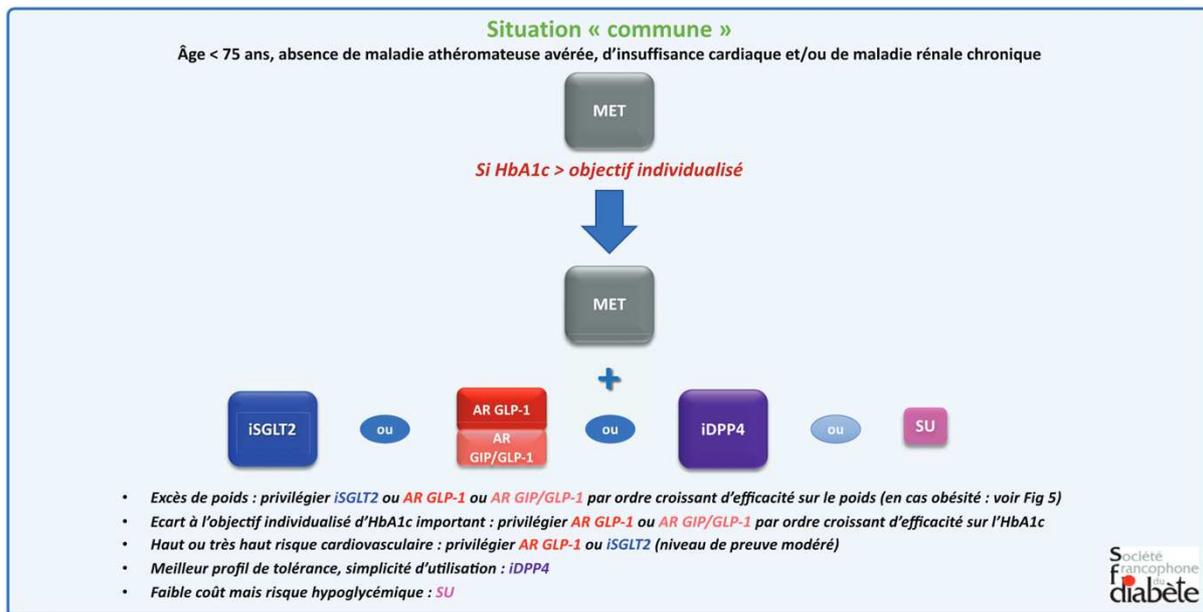


Figure 6 : Stratégie thérapeutique si HbA1c > objectif personnalisé, malgré les modifications thérapeutiques du mode de vie et la monothérapie par metformine à dose maximale tolérée chez un patient en situation « commune »(41)

L'efficacité thérapeutique et la tolérance de tout médicament anti-hyperglycémiant devront être réévaluées 3 à 6 mois après son introduction - voire plus rapidement en cas de signes cliniques liés à l'hyperglycémie, de survenue d'hypoglycémies ou d'une intolérance au traitement.

Tous les 3 à 6 mois, le diabète étant évolutif, un dosage HbA1c doit être effectué, et le traitement doit être réévalué si besoin régulièrement dans toutes ses composantes : mesures hygiéno-diététiques, éducation thérapeutique et traitement médicamenteux (42–44). Les patients auront donc des bithérapies (associations de deux molécules), trithérapie... Certains auront aussi recours à une insulinothérapie. Nous allons détailler les différentes classes thérapeutiques par la suite ainsi que le schéma thérapeutique recommandé chez le patient obèse (45)(42).

## G. Recommandation du traitement antidiabétique chez le patient obèse

Chez le patient diabétique en situation d'obésité le traitement recommandé diffère : on a toujours en première intention la metformine mais si le traitement n'est pas équilibré, le choix privilégié en seconde intention est un AR GLP-1 ou AR GIP/GLP-1 (cf Figure 7).

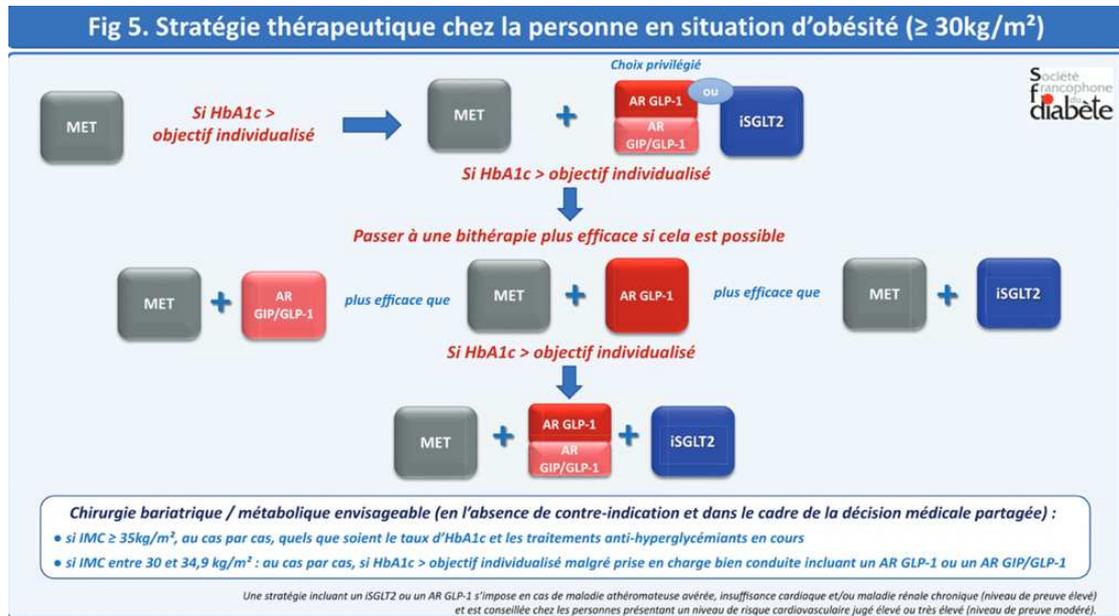


Figure 7 :: Stratégie thérapeutique si HbA1c > objectif personnalisé, malgré les modifications thérapeutiques du mode de vie et la monothérapie par metformine à dose maximale tolérée chez un patient en situation d'obésité(41)

Précédemment, nous avons pu voir dans les dernières recommandations de la SFD pour le traitement du diabète de type 2 que les sulfamides hypoglycémiantes ne sont plus recommandés, mais qu'en deuxième intention, on privilégiera les agonistes du récepteur du *glucagon-like peptide-1* chez le patient, en situation commune, comme chez le patient obèse. L'OZEMPIC®, en appartenant à cette classe, intervient donc tôt dans la prise en charge d'un patient diabétique. Dans la partie suivante, nous allons aborder les différentes catégories d'antidiabétiques de manière plus détaillée.

Les antidiabétiques interviennent, comme vu précédemment, après des mesures hygiéno-diététiques, chez le diabétique de type 2 mais il peut être convenu avec le patient que le changement du mode de vie ne suffira pas pour atteindre l'objectif d'HbA1c. Dans ce cas-là, le traitement par metformine peut être proposé d'emblée sauf s'il y a une contre-indication (46)(41).

Le traitement du diabète de type 2 a principalement pour objectif la normalisation de l'hémoglobine glyquée, dans le but de prévenir le développement des complications micro- et macro- vasculaires (47).

Les antidiabétiques agissent en :

Compensant le déficit en insuline par à un apport d'insuline exogène,

Favorisant l'utilisation de l'insuline endogène, en augmentant sa sécrétion (sulfamides hypoglycémiants), ou en augmentant l'utilisation périphérique du glucose (biguanides),

Limitant la quantité de glucose absorbé (inhibiteurs des alpha-glucosidases),

Augmentant l'excrétion urinaire de glucose (inhibiteurs de SGLT2)(48).

### III. Les Antidiabétiques

#### A. Les antidiabétiques oraux

##### 1. LES BIGUANIDES : Metformine GLUCOPHAGE® et STAGID®

Les biguanides représentent le traitement médicamenteux de première intention dans le diabète de type 2, s'il n'y a pas de contre-indication pour le patient. Parmi les trois molécules de la famille des biguanides, la metformine est la seule encore disponible sur le marché en France (49).

L'initiation de la metformine doit se faire de manière progressive sur une quinzaine de jours. La posologie initiale est de 500 ou 850 mg par prise, jusqu'à trois fois par jour. Il ne faut pas dépasser la dose maximale quotidienne de 3 000 mg (50).

Son mécanisme d'action, encore mal défini, agirait en :

- diminuant la production de glucose au niveau du foie (néoglucogenèse et glycogénolyse) ;
- augmentant la sensibilité à l'insuline au niveau musculaire, en favorisant la captation et l'utilisation périphérique du glucose ;
- retardant l'absorption intestinale du glucose (49).

Son intérêt majeur est son action anti-hyperglycémiante en réduisant la glycémie basale et post-prandiale mais sans exposer au risque d'hypoglycémie (49). De plus, elle a montré une grande

efficacité chez les sujets obèses en favorisant leur perte de poids et dans la prévention des risques macro vasculaires et microvasculaires (49).

Les effets indésirables de la metformine sont principalement des troubles digestifs pour 5 à 20% des patients survenant au début du traitement : crampes abdominales, diarrhées (si la diarrhée persiste plus d'une semaine la metformine doit être arrêtée) nausées, vomissements, ballonnements, flatulences, anorexie, sensation désagréable de saveur métallique dans la bouche (49). Elle diminue aussi l'absorption de la vitamine B12.

Ces effets indésirables intestinaux s'atténuent après une ou deux semaines d'utilisation et peuvent être évités si le traitement est instauré à une posologie progressive et pris en fin de repas.

Elle peut être à l'origine d'une acidose lactique lors d'une insuffisance rénale induite par un produit de contraste iodé (PCI). Elle doit être arrêtée pour une durée de 48 heures après l'injection de PCI (51).

D'après les dernières recommandations de la SFD, chez le patient en situation dite « commune » (âgé de moins de 75 ans, sans maladie athéromateuse avérée, ni insuffisance cardiaque, ni maladie rénale chronique), si l'objectif d'HbA1c n'est pas atteint sous metformine en monothérapie, on associera une deuxième molécule parmi ses trois options : un iSGLT2 ; un AR GLP-1 (Agoniste des Récepteurs du Glucagon-Like-Peptide-1) ou un AR GIP/GLP-1 (Double Agoniste des Récepteurs du *Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide/ Glucagon-Like-Peptide-1*), un iDPP4 ( Inhibiteur de la DPP-4).

2. Inhibiteurs des SGLT2 = Glifozines (dapagliflozine, canagliflozine, empagliflozine).

Les inhibiteurs des SGLT2 ou des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 sont nouveaux sur le marché, ils sont commercialisés depuis 2015. On les appelle aussi les glifozines, ils sont maintenant privilégiés en bithérapie avec la metformine (52).

Ils agissent en inhibant la réabsorption du glucose au niveau du tubule contourné proximal rénal. En favorisant l'excrétion urinaire du glucose, cela permet le contrôle de la glycémie à jeun et en post-prandial, sans induire d'hypoglycémie. De plus, la glycosurie constitue une perte énergétique aboutissant à une perte de poids (53)(54).

Leur principal avantage est aussi la réduction du risque de maladie cardiovasculaire, d'insuffisance cardiaque et/ou d'insuffisance rénale chronique. Cette classe a démontré une diminution de la morbi-mortalité cardiovasculaire chez les patients diabétiques de type 2 à haut risque cardiovasculaire (55).

### 3. Les inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 (ou gliptines) sitagliptine, vildagliptine, saxagliptine)

La sécrétion d'insuline par le pancréas après un repas est contrôlée par deux hormones intestinales appelées incrétines :

- le GLP-1
- le GIP.

Les incrétines libèrent de l'insuline lorsque le taux de sucre dans le sang est élevé. Elles inhibent aussi la sécrétion du glucagon, ralentissent la vidange de l'estomac et diminuent l'absorption du glucose par l'intestin. Les incrétines sont inactivées par une enzyme, la dipeptidylpeptidase : la DPP-4 (56).

Deux familles d'antidiabétiques agissent par le biais des incrétines : des agonistes (ou analogues) du récepteur au GLP1 ou des inhibiteurs de dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4), appelés « gliptines » (56).

En favorisant l'action des incrétines par l'inhibition de l'enzyme qui les inactive, les inhibiteurs de la DPP-4 permettent des effets directs sur le pancréas : stimulation de l'insulinosécrétion et réduction de la sécrétion de glucagon. Mais aussi des effets indépendants du pancréas : la diminution de la prise alimentaire et le ralentissement de la vidange gastrique par une action centrale (56).

### 4. Antidiabétiques injectables : Les analogues du *glucagon-like peptide* OZEMPIC®, TRULICITY® et VICTOZA®

Les agonistes du récepteur au GLP-1 (ou analogues de la glucagon-like peptide) sont la deuxième famille agissant *via* les incrétines (*cf* Tableau 4).

Comme vu précédemment le GLP-1 est une hormone stimulant la libération d'insuline au niveau du pancréas. Il ralentit également la vidange de l'estomac et diminue la sécrétion du glucagon. Le GLP-1 a donc un rôle important dans la régulation de la glycémie post-prandiale (57).

Les analogues du GLP-1 sont des substances proches du *glucagon like peptide-1* qui résistent à l'action de la dipeptidylpeptidase. L'administration se fait par voie injectable en sous-cutanée, son action prolongée permet de ne faire qu'une seule injection par semaine.

Ils ont de nombreux avantages car ils ne nécessitent pas d'adaptation de doses ni d'autosurveillance glycémique. En effet, le risque d'hypoglycémie est très limité sauf s'ils sont associés à des traitements pouvant entraîner des hypoglycémies (57).

Un autre avantage notable, c'est la perte de poids (- 2 à -6 kg environ). Une des molécules, le liraglutide, a même une indication dans la prise en charge de l'obésité, à la dose de 3 mg/jour même s'il n'y a pas de DT2 associé. On note aussi une amélioration des dyslipidémies, de l'HTA et aussi un bénéfice cardiovasculaire (58).

Tableau 4 : Molécules agonistes du GLP-1(58) : Liraglutide = VICTOZA® ; Dulaglutide = TRULICITY® ; Sémaglutide = OZEMPIC®(58)

DCI	nature	demi-vie	modalités d'administration
liraglutide	peptide analogue au GLP1 couplé à un acide gras	11-13 heures	1 injection/jour
dulaglutide	2 chaînes peptidiques contenant une séquence analogue au GLP-1 liée à un fragment Fc d'immunoglobuline humaine	4-5 jours	1 injection/semaine
semaglutide	peptide analogue au GLP1 se liant à l'albumine et protégé de la dégradation par les DPP-4	≈ 1 semaine	1 injection/semaine

Liraglutide = VICTOZA®    Dulaglutide = TRULICITY®    Sémaglutide = OZEMPIC®

## 5. Les sulfamides hypoglycémiantes et les glinides

Deux familles d'antidiabétiques agissent en stimulant la libération d'une plus grande quantité de l'insuline par le pancréas, ce sont des insulinosécréteurs : les sulfamides hypoglycémiantes et les glinides. Le risque d'hypoglycémie dose-dépendante est l'effet indésirable le plus problématique (59).

- **Les Sulfamides hypoglycémiantes** : Glicazide, Glimépiride, Glipizide, Glibenclamide

Les sulfamides hypoglycémiantes stimulent la sécrétion d'insuline par les cellules β-pancréatiques. Ils sont métabolisés par le foie et peuvent être utilisés en cas d'insuffisance rénale (60). Aux vues des risques d'hypoglycémie, les sulfamides ne représentent plus la molécule de seconde intention privilégiée, il sera préférable d'utiliser en bithérapie avec la metformine les iSGLT2, iDPP4 ou encore un AR GLP-1.

- **Les Glinides : Répaglinide**

Les glinides sont apparentés aux sulfamides hypoglycémiantes, ils agissent avec le même mécanisme d'action et peuvent aussi être pris en cas d'insuffisance rénale. Ils doivent être pris immédiatement avant le repas (61).

## B. Les antidiabétiques injectables : Insulinothérapie

L'insuline est la seule hormone hypoglycémiante, elle est sécrétée physiologiquement par le pancréas au niveau des cellules PCI.

L'insuline est d'abord synthétisée sous la forme de pro-insuline. La libération de l'insuline par exocytose au niveau des vésicules sécrétoires va dépendre d'agents modulateurs, hormonaux ou nerveux qui vont atténuer ou amplifier cette sécrétion. Le glucose est l'agent stimulant le plus puissant de la sécrétion d'insuline (62).

Grâce à l'insuline, le glucose pénètre dans les cellules qui en ont besoin pour fonctionner et dans différents organes où il est consommé. En son absence, le glucose augmente dans le sang. Les principaux effets secondaires de l'insuline sont l'hypoglycémie et la prise de poids.

En traitement, on utilise des insulines de synthèse (*cf Tableau 5*), il existe 8 familles avec des délais d'actions différents :

*Tableau 5 : Familles d'insuline disponibles (57)*

Insulines	Début d'action	Durée d'action
Insulines humaines rapides	15 à 30 min	5 à 7 h
Insulines humaines semi-lentes	1h	10 à 12 h
Analogues lents	1 à 3h	20 à 24 h 14 à 20 h 20 à 24h
Analogues très lents	1 à 2h	30 h 42 h
Analogues rapides	5 à 10 min	3 à 5 h
Analogues ultra-rapides		3 à 5 h
Insulines Prémix humaines	20 min	10 à 12 h
Insulines Prémix analogues	5 à 10 min	10 à 12 h

Précédemment, nous avons détaillé les différents traitements anti-hyperglycémiantes qui existent. L'OZEMPIC® est donc un traitement appartenant aux agonistes du récepteur du glucagon-like peptide-1 (GLP1) avec le TRULICITY® et VICTOZA®. Nous avons aussi évoqué que cette classe thérapeutique avait démontré des propriétés amaigrissantes. Dans cette deuxième partie nous allons détailler le mécanisme d'action du sémaglutide, l'OZEMPIC®, pour comprendre comment il entraîne une perte pondérale.

## PARTIE 2 : L'OZEMPIC®

### I. Généralités sur l'OZEMPIC®

#### A. Présentation de l'OZEMPIC®

L'OZEMPIC® est un médicament de liste I, commercialisé par le Laboratoire Novo Nordisk depuis Avril 2019.

Sa substance active est le sémaglutide. C'est un peptide analogue au *glucagon-1 humain* (GLP-1). Ce médicament agit par fixation sur les récepteurs de l'hormone.

Les excipients sont : Acide chlorhydrique, Eau ppi, Phénol, Phosphate disodique dihydrate, Propylène glycol, Sodium hydroxyde (63).

Dans la boîte (*cf Figure 8*), on trouve :

- Un stylo multidose prérempli jetable
- 4 aiguilles, pour les 4 injections du mois
- une notice avec les informations au patient

Le stylo contient une solution injectable en sous-cutané à 0,25, 0,5 et 1 mg ; avec des cartouches de 1,5 mL ou 3 mL selon le dosage (64).

La solution du stylo est isotonique, incolore ou presque, et limpide ; pH = 7,4



Figure 8 : Photo montrant le conditionnement d'OZEMPIC® (65)

#### B. Mécanisme d'action

Le sémaglutide a 94 % d'homologie avec le GLP-1 humain. Il active le récepteur du GLP-1 tout comme le GLP-1 natif (64).

Le sémaglutide a une demi-vie prolongée grâce à sa liaison avec l'albumine, d'environ une semaine, contrairement au GLP-1 natif, ce qui permet son administration hebdomadaire. Il est aussi stabilisé de manière à ne pas être dégradé par l'enzyme dipeptidyl peptidase-4 (64).

Le GLP-1 est une hormone physiologique avec de nombreux effets sur la régulation du glucose, de l'appétit, du système cardiovasculaire (*cf Figure 9*). Ces effets sont associés aux récepteurs du GLP-1 présents dans le pancréas et le cerveau, au niveau du cœur, du système vasculaire et immunitaire, ainsi que des reins (64).

Les agonistes du récepteur du GLP-1 vont donc :

- abaisser la glycémie en potentialisant la sécrétion d'insuline de façon glucodépendante et en supprimant la sécrétion postprandiale du glucagon
- diminuer la sécrétion d'insuline lors d'une hypoglycémie sans impacter celle du glucagon
- diminuer le poids corporel avec une réduction de l'appétit et de la préférence pour les aliments à forte teneur en graisses
- abaisser la pression artérielle systolique et le développement de l'athérosclérose
- ralentir la vidange gastrique en début de phase postprandiale (64,66).

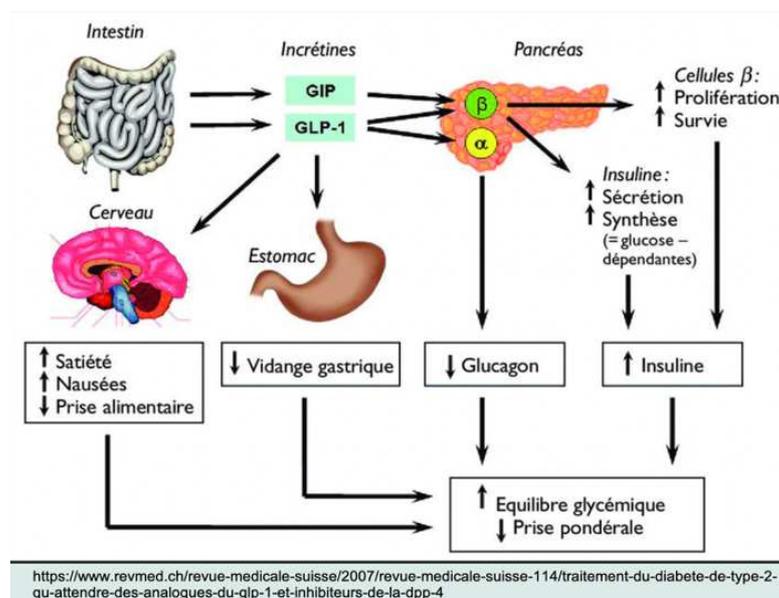


Figure 9 : Schéma du mécanisme d'action du sémaglutide (67)

## C. Posologie

### 1. Installation du traitement

La posologie du traitement de l'OZEMPIC® s'installe de manière progressive.

On commence par une dose initiale de 0,25 mg de sémaglutide une fois par semaine, ce n'est donc jamais une dose d'entretien, mais seulement d'initiation.

Après 4 semaines de traitement, la dose doit être augmentée à 0,5 mg une fois par semaine.

La posologie usuelle est donc de 0,5 mg par semaine mais selon les besoins du patient et pour optimiser le contrôle glycémique du patient la dose peut être augmentée à 1 mg ou 2 mg par semaine.

Il faudra au moins 4 semaines à une dose de 0,5 mg par semaine avant d'augmenter à 1 mg par semaine.

Si cela n'est toujours pas suffisant, après au moins 4 semaines à une dose de 1 mg par semaine, la dose peut être augmentée à 2 mg par semaine. Cependant les doses hebdomadaires supérieures à 2 mg ne sont pas recommandées (68).

Une autosurveillance glycémique ne sera pas nécessaire pour ajuster la dose d'OZEMPIC® mais peut être justifiée pour ajuster la dose du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline qui sont des traitements hypoglycémiants. En effet, si l'OZEMPIC® est associé à ces traitements une diminution de la dose du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline est envisagée pour réduire le risque d'hypoglycémie. Dans ce cas-là, il est préférable de surveiller la glycémie particulièrement au moment de son initiation (68)(64).



Figure 10 : Photo du Stylo NOVONORDISK d'injection de l'OZEMPIC® (65)

## 2. Si oubli d'une dose

Lors de l'oubli d'une dose, le patient doit se l'administrer le plus rapidement possible, dans les cinq jours suivant l'oubli. Si les cinq jours sont écoulés, la dose ne doit plus être rattrapée et la dose suivante doit être administrée le jour habituellement prévu (cf Figure 11). Dans les deux

cas cités, le patient peut par la suite continuer son schéma posologique hebdomadaire habituel (68).

Figure 11 : Schéma explicatif lors d'un oubli de dose (Novo Nordisk)(65)

### 3. Changement du jour d'administration

Le jour de l'administration hebdomadaire peut être modifié. Pour cela il faut que le délai entre



deux doses soit d'au moins 3 jours. Une fois que le nouveau jour d'administration, a été défini, le patient doit maintenir l'administration de la dose une fois par semaine (68).

### D. Mode d'emploi

L'injection d'OZEMPIC® doit se faire par voie sous-cutanée dans l'abdomen, la cuisse ou le haut du bras (Figure 12). Une rotation des sites d'injection est recommandée et ne nécessite pas d'ajustement de la dose. OZEMPIC® est administré une fois par semaine, peu importe le moment de la journée, pendant ou en dehors des repas (64).



Figure 12 : Photo du Stylo prérempli d'OZEMPIC® et de ses contenants (65)

### Processus d'injection : (68)

1. Enlever le capuchon et s'assurer que la solution à l'intérieur du stylo est limpide et incolore
2. Utiliser une aiguille neuve à chaque injection pour limiter le risque d'obstruction des aiguilles, de contamination, d'infection et de dose incorrecte. Retirer la languette qui recouvre l'aiguille
3. Insérez l'aiguille bien droite sur le stylo pour percer la membrane en caoutchouc, et tourner pour la fixer
4. Enlever le capuchon externe de l'aiguille, il faut le garder pour plus tard. Retirer le capuchon interne de l'aiguille et le jeter
5. Tourner le sélecteur de dose jusqu'à ce que le compteur de dose affiche le symbole de contrôle de l'écoulement
6. Maintenir le stylo avec l'aiguille pointée vers le haut. Il faut enfoncer le bouton de dose jusqu'à ce que le compteur de dose revienne à 0 et soit aligné avec l'indicateur de dose. Une goutte de solution doit apparaître à la pointe de l'aiguille. Si aucune goutte n'apparaît, l'étape précédente peut être répétée jusqu'à six fois au maximum. Si après 6 essais la goutte n'apparaît toujours pas le stylo doit être jeté.
7. Tourner le sélecteur de dose et sélectionner 0,25 mg pour le stylo OZEMPIC® 0,25 mg (0,5 mg pour le stylo OZEMPIC® 0,5 mg et 1 mg pour le stylo OZEMPIC® 1 mg).
8. Insérer l'aiguille dans la peau en sous-cutanée dans la cuisse, l'abdomen ou le bras.
9. Maintenir le bouton de dose enfoncé jusqu'à ce que le compteur de dose revienne à 0 jusqu'à entendre un déclic. L'aiguille doit être laissée dans la peau pendant 6 secondes pour s'assurer que la dose complète a été reçue.
10. Retirer l'aiguille de la peau, du sang peut apparaître au niveau du site d'injection.

Conseils associés : Jeter l'aiguille après chaque injection et garder le stylo sans aiguille attachée pour penser à la changer à chaque injection. Le stylo est à usage personnel et ne doit pas être utilisé pour un autre patient.

Il faut rappeler que, comme tout traitement médicamenteux, l'OZEMPIC® expose à des risques et effets indésirables chez le patient, comme nous allons l'expliquer juste après.

## E. Effets indésirables et contre-indications

### 1. Les effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents, concernent jusqu'à 1 patient sur 10 : nausées, diarrhées, hypoglycémie (si utilisation avec de l'insuline ou un sulfamide hypoglycémiant) (63).

Pendant les essais cliniques, les effets rapportés majoritairement ont été les affections gastro-intestinales (nausées, diarrhées, vomissements). Elles concernent davantage les patients de faible poids corporel. En général, ces réactions intestinales sont d'intensité légère et durent peu longtemps, mais ce sont celles qui entraînent le plus souvent un arrêt du traitement (64)(69).

D'autres effets indésirables sont notables : diminution de l'appétit, vertiges, douleurs abdominales, constipation, digestion difficile, brûlures d'estomac, reflux gastro-œsophagien, ballonnements, rots, fatigue, calculs biliaires, perte de poids (63).

De plus comme tout traitement injectable, il peut y avoir une réaction au site d'injection.

Il faut aussi noter le risque de pancréatite aiguë, observée chez des patients utilisant des agonistes des récepteurs du GLP-1 (64).

Les patients souffrant de rétinopathie diabétique traités par insuline et sémaglutide font l'objet d'un suivi attentif car ils sont plus à risque de complications (64).

### 2. Contre-indications et interactions médicamenteuses

L'hypersensibilité au sémaglutide ou à l'un des excipients contre-indique son utilisation. Son utilisation est déconseillée chez les personnes présentant une insuffisance rénale au stade terminal (64,68).

Ce médicament ralentit la vidange de l'estomac et peut donc modifier l'absorption d'autres médicaments. Il y a donc un risque d'interaction avec les médicaments qui nécessitent normalement une absorption gastro-intestinale rapide.

En cas d'association avec un traitement par metformine, ce dernier pourra être suivi à la même dose. Par contre, s'il est associé à un traitement par sulfamide hypoglycémiant ou par insuline, il est fréquent qu'une diminution de la dose du sulfamide hypoglycémiant ou de celle de l'insuline soit envisagée, pour réduire le risque d'hypoglycémie. Cet ajustement de dose sera suivi par autosurveillance glycémique (64).

Comme nous venons de le détailler, le sémaglutide, en tant qu'analogue de l'hormone GLP-1 a donc la capacité de diminuer le poids corporel, de réduire l'appétit et de ralentir la vidange gastrique. De telles propriétés s'ajoutent à celles sur la régulation de la glycémie et sur la sécrétion de l'insuline.

Le problème qui nous intéresse ici est qu'actuellement l'indication de l'OZEMPIC® n'est pas la perte de poids et qu'il ne bénéficie donc d'aucune AMM pour cette indication. Il est cependant détourné à cet effet, et nous allons voir maintenant les dernières données de santé pour évaluer l'importance de ce mésusage.

## II. Mésusage de l'OZEMPIC®

### A. Définition de mésusage

Un mésusage est défini par le Ministère de la Santé comme « une utilisation intentionnelle et inappropriée d'un médicament ou d'un produit, non conforme à l'autorisation de mise sur le marché ou à l'enregistrement, ainsi qu'aux recommandations de bonnes pratiques ».

Le mésusage médicamenteux concerne tout le cycle du médicament. De la prescription à la délivrance, de son administration au suivi de sa toxicité, que ce soit dans le cadre du soin ou en automédication.

Un mésusage peut entraîner des effets indésirables impactant la qualité de vie des patients (70).

- Estimation du mésusage d'OZEMPIC®

Les données du Système National des Données de Santé (SDNS) pour la période du 1er octobre 2021 au 30 septembre 2022 relèvent qu'environ 600 000 patients ont reçu un médicament de la classe des analogues du GLP-1. Parmi ces 600 000 patients, 215 000 ont reçu la spécialité OZEMPIC® (71).

Sur 215 000 patients, l'Assurance Maladie estime que 2 185 peuvent être considérés comme non diabétiques et potentiellement utilisant ce traitement dans un contexte d'usage détourné dans un objectif de perte de poids. Sur la base des seules données de remboursement, le mésusage potentiel est estimé à environ 1 % (71,72).

Le 31 Juillet 2023, l'ANSM a publié une nouvelle alerte actualisant ce taux de mésusage, à 1,4% à la fin mai 2023 (71).

Le 9 novembre 2023, les associations de patients et les professionnels de santé ont fait le point sur la situation. L'Assurance Maladie a partagé ses dernières données de fin août 2023 : parmi

les patients utilisant OZEMPIC®, 1,4% sont donc considérés en mésusage. Pour TRULICITY®, qui appartient tout comme OZEMPIC® aux agonistes des récepteurs du GLP-1, ce taux s'élève à 0,3%. Ces taux ne tiennent compte que des chiffres de remboursements et ne sont probablement pas à la hauteur de la réalité du mésusage. Un comité scientifique temporaire a été mis en place (71).

L'ANSM et l'Assurance Maladie rappellent donc à l'ensemble des prescripteurs que l'utilisation du médicament OZEMPIC® doit être réservée au traitement du diabète de type 2, comme le précise son AMM, ce médicament pouvant entraîner des effets indésirables potentiellement graves, tels que des troubles gastro-intestinaux, des pancréatites ou des hypoglycémies (71,73).

L'Office Central de Lutte contre les Atteintes à l'Environnement et à la Santé Publique (OCLAEPS) alerte aussi sur l'augmentation d'obtentions illicites, à partir de fausses prescriptions, de plusieurs produits de santé utilisés en diabétologie, parmi lesquels le médicament OZEMPIC® (72).

Par suite de ses résultats, l'ANSM et l'Assurance Maladie ont alerté les professionnels de santé, pour limiter les risques d'usage détourné.

Les pharmaciens sont également appelés à être vigilants lors de la délivrance. Toutes ordonnances suspectes comportant OZEMPIC® doivent être déclarées à l'ARS ou au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont ils dépendent. Cela concerne aussi les ordonnances issues de plateformes de téléconsultation. Une ordonnance est suspecte si on observe l'ajout d'un médicament, une faute d'orthographe, ou d'autres anomalies. Le pharmacien peut aussi refuser une délivrance en cas de doute ou de prescription hors AMM après contact avec le médecin (71,73).

Les médecins ne doivent prescrire OZEMPIC® qu'en cas de diabète de type 2 dans le cadre de son AMM. Il leur est aussi rappelé que la prise en charge du surpoids de l'adulte repose avant tout sur l'alimentation et l'activité physique (71).

Le détournement du sémaglutide pour perdre du poids impacte sa disponibilité pour les patients de DT2 et peut causer des tensions d'approvisionnement, les privant ainsi de leur traitement (71).

Il faut rappeler que tout patient peut déclarer les effets indésirables qu'il suspecte être liés à l'utilisation d'un médicament ou d'un produit de santé sur [signalement.social-sante.gouv.fr](https://signalement.social-sante.gouv.fr). Il sera transmis au CRPV ou CEIP-A dont il dépend (74).

Le fait que ce traitement soit détourné au profit de personnes non diabétiques a pour principale conséquence de provoquer des difficultés d'approvisionnements pour les officines. Les patients diabétiques qui en ont véritablement besoin pour se soigner, sont donc fortement impactés.

Nous allons détailler maintenant le fonctionnement des propriétés amaigrissantes et satiétogènes de l'OZEMPIC®, et essayer de comprendre ce qui a initié ce détournement à l'échelle mondiale. Nous verrons ensuite à quels risques est exposé le patient.

#### B. Effets Satiétogène du Sémaglutide et perte pondérale

Les analogues du GLP-1, dont le sémaglutide stimulent l'activité régulatrice du glucose et de l'appétit et retardent la vidange gastrique comme vu précédemment dans son mécanisme d'action (58).

Le GLP-1 agit comme régulateur physiologique de l'appétit et de l'apport calorique. Quant au récepteur du GLP-1, il est présent dans plusieurs régions du cerveau impliquées dans la régulation de l'appétit(75) Le sémaglutide agit donc dans le cerveau *via* son récepteur. Son action est directe sur les régions du cerveau jouant un rôle dans la régulation de l'homéostasie de l'apport alimentaire (hypothalamus et le tronc cérébral).

Les études cliniques montrent que le sémaglutide va réduire l'apport énergétique, augmenter la sensation de satiété et le contrôle de la prise alimentaire. Mais aussi réduire la sensation de faim et la fréquence et l'intensité des fringales. Finalement il diminue la préférence pour les aliments à forte teneur en graisses (75).

Nous allons détailler l'étude scientifique de la *Massachusetts Medical Society*, réalisée en double aveugle en 2021 (76) qui a étudié l'effet d'un traitement OZEMPIC® chez des patients obèses.

Cette étude a inclus 1 961 adultes ayant un IMC de 30 ou plus (ou un IMC au moins supérieur à 27 chez les personnes ayant une comorbidité liée au poids) et leur a attribué au hasard, pendant

68 semaines, un traitement par voie sous-cutanée. Les personnes ont reçu une fois par semaine, soit une dose de 2,4 mg du sémaglutide, soit un placebo.

Les résultats obtenus par cette étude montrent que la variation moyenne du poids corporel entre le début et la semaine 68 était de :

-14,9 % dans le groupe sémaglutide et -2,4 % avec le placebo.

De plus, les participants ayant reçu du sémaglutide ont présenté une meilleure amélioration des facteurs de risque cardiométaboliques, ainsi qu'une meilleure condition physique que celles ayant reçu le placebo. Les nausées et la diarrhée étaient les événements indésirables les plus fréquents avec le sémaglutide, cependant ils étaient transitoires et de sévérité légère à modérée. Par contre, le nombre de participants ayant arrêté le traitement en raison d'événements gastro-intestinaux est plus important dans le groupe sémaglutide que dans le groupe placebo (59 vs. 5) (76).

Parmi les analogues du GLP-1, nous avons vu qu'il existe le sémaglutide, mais aussi le liraglutide. Le sémaglutide se trouve non seulement dans l'OZEMPIC®, mais également dans un autre médicament : le WEGOVY®. Quant au liraglutide, il peut être trouvé dans le SAXENDA®.

Or ces deux médicaments ont pour indication la perte de poids, alors pourquoi l'OZEMPIC® en vient-il à être détourné ? C'est ce que nous allons expliquer dans la suite de cette thèse après avoir introduit le SAXENDA® et le WEGOVY®.

### C. Les analogues du GLP-1 autorisés dans la prise en charge de l'Obésité

La moitié des Français sont en surpoids et 8,5 millions d'adultes souffrent d'obésité. L'obésité progresse et favorise l'apparition ou l'évolution d'autres pathologies chroniques (77).

Une personne souffrant d'obésité, aura dans sa prise en charge une mise en place de mesures hygiéno-diététiques. En cas d'échec de la prise en charge nutritionnelle bien menée par le patient, un traitement pourra être proposé (78).

Les médicaments pour traiter l'obésité comprennent l'orlistat commercialisé sous le nom de XENICAL® et les analogues du GLP-1. Brièvement, l'orlistat agit en inhibant les lipases gastriques et pancréatiques pour diminuer l'absorption des graisses dans l'intestin, réduisant

ainsi l'apport calorique. Il est prescrit aux personnes obèses ou en surpoids avec des facteurs de risque associés, comme le diabète ou l'excès de cholestérol. Cependant, il peut entraîner des effets secondaires gastro-intestinaux tels que des selles huileuses. Ce médicament n'est pas remboursé par l'Assurance maladie (79).

Quant aux analogues du GLP-1, ils sont essentiellement utilisés dans le traitement du diabète de type 2, mais sous certaines conditions, en cas d'obésité, le traitement par le biais de ces analogues est introduit puis évalué au bout de 12 semaines (78).

Cette propriété de régulation de l'appétit et du poids a fait l'objet de plusieurs autorisations de mise sur le marché (AMM) dans le traitement de l'obésité et du surpoids en présence de facteurs de risque. Deux spécialités analogues de GLP-1 sont indiquées pour le contrôle du poids chez le patient obèse avec comorbidités. Il s'agit du :

- SAXENDA ® (liraglutide), médicament commercialisé en France mais non remboursable ;
- WEGOVY ® (sémaglutide) médicament disponible en rétrocession hospitalière, qui a bénéficié d'une prise en charge au titre d'une autorisation d'accès précoce jusqu'au 21 octobre 2023 (73).

#### 1. SAXENDA ® (liraglutide)

Une perte de poids associée aux effets bénéfiques du liraglutide ayant été observée dans l'étude LEADER, cela a conduit le laboratoire NOVONORDISK à approfondir la recherche par des essais spécifiques dans l'obésité, dans le programme SCALE *Satiety and Clinical Adiposity - Liraglutide Evidence*.

L'étude LEADER, a permis de montrer que le liraglutide réduit le risque de survenue d'événements cardiovasculaires et de mortalité chez les patients diabétique de type 2. Depuis cette étude, les analogues du GLP-1 sont aussi reconnus pour leurs bénéfices cardiovasculaires et rénaux (80).

Le programme SCALE a permis d'évaluer l'intérêt du liraglutide dans la perte du poids mais aussi dans le délai d'apparition du diabète ou encore dans la sévérité de l'apnée du sommeil. Il y a eu près de 4 études principales incluant 5 358 patients obèses ou en surpoids, randomisées *versus* placebo :

- Essai 1 (SCALE *Obesity & Pre-Diabetes* – 1839) : Évaluation de la perte de poids chez des patients obèses ou en surpoids, avec dyslipidémie et/ou hypertension et délai d'apparition du diabète de type 2 chez les patients présentant un prédiabète.
- Essai 2 (SCALE *Diabetes* – 1922) : Évaluation de la perte de poids chez des patients obèses ou en surpoids présentant un diabète de type 2 insuffisamment contrôlé (HbA<sub>1c</sub> entre 7 et 10 %) ;
- Essai 3 (SCALE *Sleep Apnoea* – 3970) : Évaluation de l'intérêt du liraglutide sur la sévérité de l'apnée du sommeil
- Essai 4 (SCALE *Maintenance* -1923) : Évaluation de la perte de poids et de la stabilisation du poids chez des patients obèses ou en surpoids avec une hypertension artérielle ou une dyslipidémie après une perte de poids antérieure  $\geq 5\%$  suite à un régime hypocalorique (81).

Nous allons détailler ici l'Essai 1 (SCALE *Obesity & Pre-Diabetes* – 1839). Celui-ci a été mené du 1er juin 2011 au 18 mars 2013 sur 191 sites dans 27 pays d'Europe, d'Amérique du Nord, d'Amérique du Sud, d'Asie, d'Afrique et d'Australie.

Cette étude de 56 semaines, randomisée, contrôlée *versus* placebo avait pour objectif de comparer la perte de poids du liraglutide à 3,0 mg pour la gestion du poids chronique, au placebo. Le traitement était associé à un traitement comportemental intensif (ITB), c'est-à-dire une diminution de l'apport calorique et une augmentation de l'activité physique.

De plus, l'objectif était d'étudier le potentiel à long terme du liraglutide pour retarder l'apparition du diabète de type 2 chez les sujets diagnostiqués avec un pré-diabète au début de l'étude (82).

Le promoteur, Novo Nordisk, a planifié et effectué les analyses statistiques et a fourni les médicaments d'essai.

L'étude en double aveugle a été menée chez 3 731 patients non diabétiques et qui avaient un IMC d'au moins 30 kg/m<sup>2</sup> ou un IMC d'au moins 27 kg/m<sup>2</sup> associés à une comorbidité (dyslipidémie ou une hypertension (traitée ou non)). Sur ces 3731 patients, 2487 patients ont reçu des injections de liraglutide *versus* 1244 patients qui ont reçu le placebo (83).

A 56 semaines, la variation moyenne du poids était de -5,8 % avec le liraglutide 3,0 mg *versus* -1,5 % avec le placebo (84).

Il a été montré qu'avec une dose de 3 mg en sous-cutané par jour (au lieu des 1,8 mg indiqués dans le diabète de type 2), une perte de poids de l'ordre de 7 kg de plus que le placebo a été observée dans ces essais. A la semaine 56, les patients du groupe liraglutide avaient perdu une moyenne de 8,4 x 7,3 kg de poids corporel, et ceux du groupe placebo avaient perdu une moyenne de 2,8 x 6,5 kg (cf *Tableau 6*) (83).

Le groupe liraglutide a aussi présenté une diminution plus importante que le groupe placebo du tour de taille moyen et de l'IMC (*Tableau 6*).

Tableau 6 : Évolution des critères et facteurs de risques cardiométaboliques entre le début et la fin de l'étude (semaine 56)(83)

End Point	Liraglutide (N=2437)	Placebo (N=1225)	Estimated Treatment Difference, Liraglutide vs. Placebo (95% CI)†	P Value
<b>Coprimary end points</b>				
Change in body weight				
% of body weight	-8.0±6.7	-2.6±5.7	-5.4 (-5.8 to -5.0)	<0.001
Kilograms of body weight	-8.4±7.3	-2.8±6.5	-5.6 (-6.0 to -5.1)	<0.001
Loss of ≥5% body weight (%)‡	63.2	27.1	4.8 (4.1 to 5.6)	<0.001
Loss of >10% body weight (%)‡	33.1	10.6	4.3 (3.5 to 5.3)	<0.001
<b>Body weight-related end points</b>				
Body-mass index	-3.0±2.6	-1.0±2.3	-2.0 (-2.2 to -1.9)	<0.001
Waist circumference (cm)	-8.2±7.3	-3.9±6.6	-4.2 (-4.7 to -3.7)	<0.001
<b>Glycemic control variables</b>				
Glycated hemoglobin (%)	-0.30±0.28	-0.06±0.30	-0.23 (-0.25 to -0.21)	<0.001
Fasting glucose (mg/dl)	-7.1±10.8	0.1±10.4	-6.9 (-7.5 to -6.3)	<0.001
Fasting insulin (%)	-12.6	-4.4	-8 (-12 to -5)	<0.001
Fasting C-peptide (%)	-8.9	-7.9	-1 (-3 to 2)	0.51
<b>Vital signs</b>				
Systolic blood pressure (mm Hg)	-4.2±12.2	-1.5±12.4	-2.8 (-3.56 to -2.09)	<0.001
Diastolic blood pressure (mm Hg)	-2.6±8.7	-1.9±8.7	-0.9 (-1.41 to -0.37)	<0.001
Pulse (beats/min)	2.5±9.8	0.1±9.5	2.4 (1.9 to 3.0)	<0.001
<b>Fasting lipid profile</b>				
<b>Cholesterol (%)</b>				
Total	-3.1	-1.0	-2.3 (-3.3 to -1.3)	<0.001
LDL	-3.0	-1.0	-2.4 (-4.0 to -0.9)	0.002
HDL	2.3	0.7	1.9 (0.7 to 3.0)	0.001
VLDL	-13.1	-5.5	-9.1 (-11.4 to -6.8)	<0.001
Non-HDL	-5.1	-1.8	-3.9 (-5.2 to -2.5)	<0.001
<b>Triglycerides</b>				
Triglycerides	-13.3	-5.5	-9.3 (-11.5 to -7.0)	<0.001
Free fatty acids	1.7	3.5	-4.2 (-7.3 to -0.9)	0.01

\* Plus-minus values are observed means ±SD. For fasting insulin, fasting C-peptide, and fasting lipids, the relative change from baseline is presented. Post hoc analysis was performed for non-HDL cholesterol.

† Estimated treatment differences are from an analysis of covariance with data from the full-analysis set, with last-observation-carried-forward (LOCF) imputation. The full-analysis set comprised patients who underwent randomization, were exposed to at least one treatment dose, and had at least one assessment after baseline (69 patients were excluded from the full-analysis set: 61 owing to lack of an assessment and 8 owing to no exposure). Data on pulse are based on the safety-analysis set, which included all patients who were randomly assigned to a study group and had exposure to a study drug. Data for fasting insulin, fasting C-peptide, and fasting lipids were log-transformed for analysis and are presented as relative treatment differences.

‡ Loss of at least 5% and more than 10% of body weight were analyzed by logistic regression with data from the full-analysis set, with LOCF imputation, and are presented as the proportions of patients (%) and odds ratios.

De plus, 63,2 % des patients du groupe liraglutide, contre 27,1 % dans le groupe placebo, ont perdu au moins 5 % de leur poids corporel (cf *Figure 13*) et 33,1 % et 10,6 %, respectivement, ont perdu plus de 10 % de leur poids corporel (cf *Figure 13*).

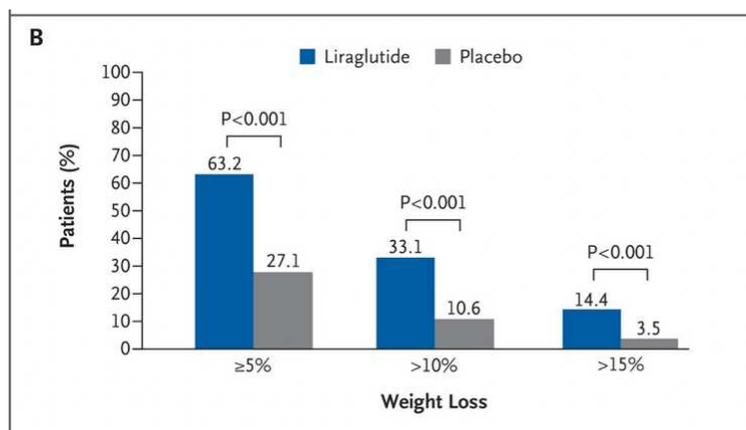


Figure 13 : : Graphique représentant le pourcentage de poids corporel perdu par les patients sous Liraglutide versus placebo (83)

Le traitement par SAXENDA ® est aujourd'hui indiqué dans le contrôle du poids chez des patients adultes avec un IMC initial supérieur ou égal à 30 kg/m<sup>2</sup> (obésité), ou inférieur ou égal à 27 kg/m<sup>2</sup> et inférieur à 30 kg/m<sup>2</sup> (surpoids) avec au moins une comorbidité liée au poids, (dysglycémie, prédiabète ou diabète de type 2, HTA, dyslipidémie ou syndrome d'apnée obstructive du sommeil). Le traitement doit toujours être associé à des mesures hygiéno-diététiques et à une activité physique régulière (85).

Les effets indésirables les plus fréquents sont gastro-intestinaux, comme des nausées, vomissements, diarrhées, constipation. Ces effets sont généralement transitoires, ils apparaissent les premières semaines de traitement et diminuent au bout de quelques jours.

Le liraglutide, était connu et prescrit jusqu'à présent dans le diabète sucré de type 2 (0.6-1.8 mg/jour - VICTOZA®). Le SAXENDA® (liraglutide à 3 mg/jour) a obtenu une AMM européenne dès mars 2015 et est commercialisé en France dans l'indication de contrôle du poids depuis mars 2021, mais n'est toujours pas sujet à un remboursement par l'Assurance Maladie, ce qui complique sa prescription.

Il est maintenant recommandé par la HAS, pour la prise en charge des obésités sévère. Toutefois, le traitement devra être interrompu après 12 semaines, si les patients n'ont pas perdu au moins 5 % de leur poids initial (86).

Aux Etats-Unis, la *Food and Drug Administration* (FDA) a approuvé le SAXENDA ® fin 2014 pour l'indication de contrôle du poids.

On pourrait alors s'interroger sur la raison pour laquelle les patients se retournent vers OZEMPIC® plutôt que vers SAXENDA® qui lui, est autorisé dans la perte de poids, en France, comme aux États Unis.

Tout d'abord, en France, il n'est pas remboursé, ce qui joue dans la balance. En effet, il faut compter en 200 et 300 euros par mois pour un patient. Aux États-Unis, la couverture est aléatoire : les assureurs santé ne couvrent que très rarement le traitement de l'obésité chronique. Certains assureurs ne prennent pas en charge la simple perte de poids. Parfois, le patient n'a pas d'assurance, ou bien son employeur n'a pas souscrit cette option.

Après le SAXENDA®, nous allons détailler un autre analogue de GLP-1 indiqué pour le contrôle du poids, le WEGOVY®. Ce médicament contient du sémaglutide soit la même molécule que l'OZEMPIC®. Nous allons essayer de comprendre ce qui les différencie.

## 2. WEGOVY® (Sémaglutide)

Le sémaglutide est un médicament de longue durée d'action, qui ne nécessite qu'une seule injection sous-cutanée hebdomadaire. Il existe dans le traitement du diabète de type 2 sous le nom d'OZEMPIC® à un dosage d'1 mg par semaine et aujourd'hui l'indication a été étendue au traitement de l'obésité à des doses plus élevées. WEGOVY® à 2,4 mg par semaine, en sous cutané, permet un bénéfice pondéral de l'ordre de 10 à 15 % de perte de poids par rapport au placebo.

WEGOVY® est indiqué pour la perte et le maintien du poids chez des patients ayant un IMC initial  $\geq 40 \text{ kg/m}^2$  (obésité de grade 3) et au moins une comorbidité liée au poids (HTA traitée, dyslipidémie traitée, maladie cardiovasculaire établie ou syndrome d'apnée du sommeil appareillé). Il doit être introduit dans une prise en charge avec un régime hypocalorique et une activité physique régulière bien menée par le patient, et lorsqu'il n'y a pas d'alternative thérapeutique disponible (86).

Le problème est qu'il n'est pas encore commercialisé, même si le laboratoire le prévoit pour 2024. En effet, la commercialisation d'un médicament comprend plusieurs étapes (*cf Figure 14*).

Pour commencer, il faut qu'une demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) soit déposée par le laboratoire. Ce qui a été fait le 16 décembre 2020 auprès de l'Agence Européenne du Médicament (EMA).

Après demande du laboratoire, l'ANSM a accordé le 30 Juin 2021, une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) dite "de cohorte" à Novo Nordisk pour WEGOVY®.

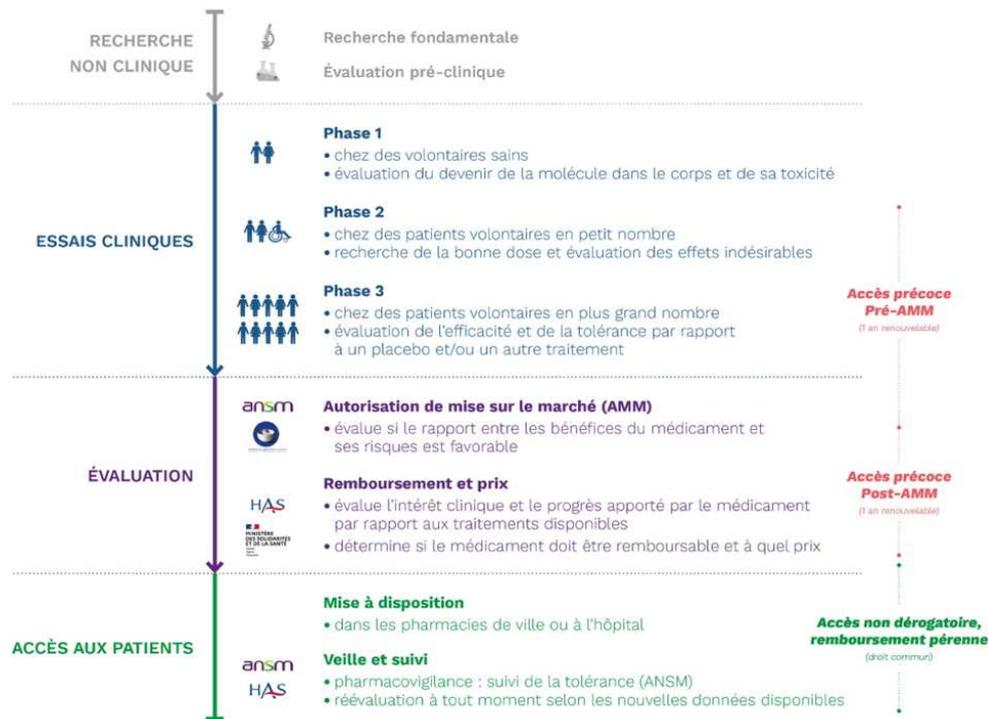


Figure 14 : Schéma des différentes phases du développement d'un médicament (87)

L'ATU dite "de cohorte" est une procédure d'autorisation exceptionnelle permettant de mettre à disposition une spécialité n'ayant pas d'AMM. Cela permet l'usage exceptionnel du médicament dont l'efficacité et la sécurité d'emploi sont présumées à la suite des essais cliniques réalisés en vue de l'obtention de l'AMM, et cela pour une durée d'un an renouvelable.

Les conditions sont les suivantes :

- Traitement pour la prévention ou le diagnostic de maladies graves ou rares,
- S'il n'y a pas d'autre traitement approprié disponible sur le marché,
- Si son efficacité et sa sécurité d'emploi sont fortement présumées (bons résultats d'essais thérapeutiques auxquels il a été procédé en vue d'une demande d'AMM). Cette demande a été déposée ou le demandeur s'engage à la déposer dans un délai déterminé.
- Traitement pouvant présenter un bénéfice clinique réel et dont la mise en œuvre ne peut pas être différée (88).

La spécialité WEGOVY® a ensuite obtenu une AMM en mars 2022 puis une autorisation d'accès précoce post autorisation de mise sur le marché (AMM), délivrée le 21 juillet 2022, dans l'indication vue précédemment.

Plus récemment, le 28 août 2023, Novo Nordisk a demandé à la HAS le retrait de cette autorisation, afin de mettre fin à l'accès précoce post-AMM de WEGOVY® (sémaglutide), ce qui a été obtenu le 27 septembre 2023 par décision du Collège de la Haute Autorité de santé.

Par arrêté du 6 octobre 2023 (publié au Journal officiel le 20 octobre 2023), l'autorisation d'accès précoce a été retirée, ce qui a mis fin à la prise en charge dont bénéficiait WEGOVY® au titre de cette ATU.

*a) WEGOVY® et bénéfices cardiovasculaires*

Une récente étude SELECT menée par le laboratoire Novo Nordisk, a démontré chez les patients présentant une maladie cardiovasculaire préexistante et un surpoids ou une obésité, que le sémaglutide à la dose de 2,4 mg était associé à une réduction de 20 % des événements cardiaques majeurs par rapport au placebo (89).

La FDA (*Food and Drug Administration*) a reconnu le WEGOVY® comme premier médicament pour la perte de poids autorisé pour réduire les risques cardiovasculaires (crises cardiaques et accidents vasculaires cérébraux) chez les adultes souffrant de maladies cardiaques et qui sont en surpoids ou obèses mais non diabétiques

*b) Commercialisation et remboursement du WEGOVY®*

Comme vue précédemment, en France, WEGOVY® a obtenu son AMM en mars 2022. Le laboratoire a mis fin à son ATU dans le but de prévoir sa commercialisation courant 2024.

Aux Etats-Unis, le WEGOVY®, a été approuvé en 2021 dans la perte de poids. Cependant, il n'est généralement pas remboursé par les assurances santé aux États-Unis et son prix onéreux pose un problème d'accès.

À la suite des récents essais cliniques, l'élargissement des indications du WEGOVY®, pourrait permettre d'étendre largement sa prise en charge par les assurances santé.

Finalement, le WEGOVY® contrairement à l'OZEMPIC®, a été reconnu comme médicament amaigrissant mais n'est pas encore commercialisé en France. Il a bien obtenu son AMM et sa

commercialisation devrait être effective courant 2024. Du fait que son accès jusqu'ici était très restreint (critères d'éligibilité dans le cadre de son ATU, rétrocession hospitalière), les prescripteurs se sont donc tournés vers l'OZEMPIC® car il bénéficiait d'un remboursement et était facilement accessible. Cela a créé des tensions d'approvisionnement pour les patients diabétiques, obligeant l'Assurance maladie à rappeler l'importance de la prescription de l'OZEMPIC® uniquement dans le cadre de son AMM.

Aux Etats-Unis, la FDA a approuvé le WEGOVY® dans la perte de poids mais très peu d'assurances remboursent les médicaments ayant uniquement pour indication la perte de poids. L'OZEMPIC® qui a une indication dans le traitement du diabète de type 2, est donc plus sujet aux remboursements. Au-delà de ça, le WEGOVY® coûte beaucoup plus cher que l'OZEMPIC® au-delà d'un mésusage médical, c'est un mésusage financier.

La cause de ce détournement est la promotion des capacités amaigrissantes et satiétogène du sémaglutide. Le laboratoire Novo Nordisk a investi massivement dans la recherche, et surtout aux États-Unis. Grâce aux financements des études que l'on a détaillé précédemment, l'attrait pour ce médicament a fortement augmenté. Tout cela a donc entraîné un mésusage à l'échelle mondiale de l'OZEMPIC®. Il y a donc une responsabilité du laboratoire. Nous allons voir les nombreuses conséquences de ce détournement massif.

### III. Conséquences du détournement de l'OZEMPIC®

L'usage détourné d'OZEMPIC® engendre deux conséquences majeures :

- Une indisponibilité du médicament pour les patients diabétiques provoquant des tensions d'approvisionnement
- Le risque d'effets indésirables graves chez les patients non diabétiques l'utilisant pour ses propriétés amaigrissantes (90).

Nous allons maintenant détailler dans la suite de cette thèse ces deux grandes conséquences. Dans un premier temps, en ce qui concerne les patients diabétiques, et dans un second temps les patients non diabétiques.

#### A. Chez les diabétiques

##### 1. Difficultés d'approvisionnements de l'OZEMPIC®

L'accroissement de la demande mondiale concernant OZEMPIC® en lien avec son mésusage a entraîné des tensions d'approvisionnement qui perdureront jusqu'à la fin de 2024 (91).

Ainsi, lorsqu'un médicament se retrouve en rupture, il y a plusieurs possibilités pour un pharmacien, de s'approvisionner. Pour mieux le comprendre, il faut connaître le cycle de distribution du médicament de manière générale (cf Figure 15). Celui-ci fait intervenir des grossistes répartiteurs, les laboratoires, un site web Vigirupture, et diverses structures de regroupement à l'achat.

#### 04 LES CANAUX DE DISTRIBUTION DU MÉDICAMENT

(en nombre)

Source : Leem, CSRP et Drees.

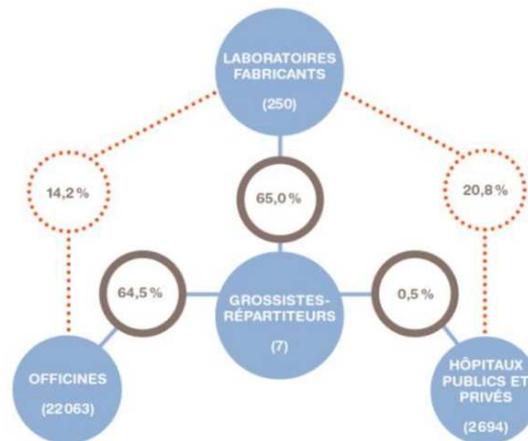


Figure 15 : Les canaux de distribution du médicament, avec leur nombre entre parenthèses (92)

##### a) Les grossistes répartiteurs

Les officines de pharmacie achètent les médicaments auprès des grossistes répartiteurs dans la majorité des cas (93). Lorsqu'un médicament est en rupture, le pharmacien cherche déjà sa disponibilité chez tous ses grossistes.

Le grossiste-répartiteur pharmaceutique est le maillon clé de la chaîne du médicament. Il est l'intermédiaire entre les laboratoires exploitants et les pharmacies. Il gère environ 65% de l'approvisionnement des pharmacies (cf Figure 15).

Aujourd'hui, il y a sept principaux grossistes sur le marché de la répartition pharmaceutique : OCP Répartition (Office Commercial Pharmaceutique), CERP Rouen (Coopérative d'Exploitation et de Répartition Pharmaceutique), Alliance Healthcare, CERP Rhin-Rhône-Méditerranée, Phœnix Pharma, CERP Bretagne Atlantique et Giphar Groupe. Ceux-ci assurent la disponibilité de 97,45 % des références auprès des pharmacies d'officines (94).

### *b) Les laboratoires*

Lorsque le médicament n'est pas disponible chez le grossiste, on peut passer directement par le laboratoire. Dans le cas de l'OZEMPIC®, le laboratoire est Novo Nordisk. Il s'agit alors d'une vente directe : les laboratoires vendent eux-mêmes leurs médicaments, directement à l'officine, sans passer par le grossiste répartiteur. Cela représente environ 15% des ventes dans le circuit de la distribution (*cf Figure 15*).

### *c) Vigirupture*

*Vigirupture* est un site web collaboratif des pharmaciens pour répondre aux ruptures de médicaments. Lorsque le pharmacien est en rupture d'un médicament, il cherche dans son application le médicament. *Vigirupture* permet de retrouver la disponibilité du médicament selon sa localisation. L'application indique donc au pharmacien demandeur les pharmacies voisines de la sienne disposant du médicament. Les pharmacies environnantes sont sélectionnées par géolocalisation. La plateforme repose sur un réseau de pharmaciens qui collaborent et ont accepté de partager entre eux des informations, afin d'assurer une meilleure prise en charge de leurs patients (95).

### *d) Les structures de regroupement à l'achat*

Après les grossistes et les laboratoires, le pharmacien peut s'orienter vers les structures de regroupement à l'achat mais cela ne concerne pas les médicaments remboursables.

Certaines officines bénéficient de Structures de Regroupement à l'Achat (SRA). Elles sont formées par des pharmaciens titulaires d'officine.

Ces structures juridiques sont autorisées par le décret du 19 juin 2009 et ont pour objectif de « donner un cadre légal aux pharmaciens titulaires pour effectuer des commandes de médicaments non remboursables » et leurs permettre ainsi d'avoir de meilleures conditions commerciales(96).

Les SRA ne sont constituées que par des pharmaciens titulaires ou des sociétés exploitant des officines uniquement. Leur mission est d'acheter des médicaments non remboursables pour le compte des pharmaciens titulaires adhérents (97).

## 2. L'impact sur l'observance du traitement

Le mésusage de l'OZEMPIC®, entraîne une rupture de sa disponibilité et cela va impacter la prise en charge du patient diabétique. En effet, il y a deux possibilités. Par exemple, le patient peut avoir un délai avant de récupérer son traitement, ce qui va l'obliger à décaler sa prise. Ou si le traitement n'est pas du tout disponible, le pharmacien va devoir appeler le médecin pour demander une substitution.

Lors d'un décalage de dose, le patient suivra les recommandations du laboratoire.

Comme vu précédemment, si une dose est oubliée ou décalée volontairement, suite à une indisponibilité du médicament, elle doit être prise dès que possible et au maximum dans les cinq jours. Si plus de cinq jours se sont écoulés depuis la dernière injection, elle ne doit pas être prise et la dose suivante sera prise le jour normalement prévu. Si le patient souhaite changer son jour d'administration hebdomadaire, le délai entre deux doses doit être d'au moins 3 jours (> 72 heures).

## 3. Substitution du traitement OZEMPIC®,

Une autre conséquence de l'indisponibilité de l'OZEMPIC®, est la possibilité de devoir substituer le traitement par un autre.

En officine, lorsque le pharmacien est confronté à la pénurie d'OZEMPIC®, plusieurs possibilités de substitutions sont possibles :

- Substitution du dosage : par exemple, si le patient utilise un stylo d'OZEMPIC®, de 1 mg, on peut le remplacer par un stylo de 0,5 mg à prendre deux fois par jour pour atteindre le 1 mg. On garde le même dosage mais on augmente le nombre d'injection pour atteindre la dose usuelle.
- Substitution par un autre analogue GLP-1 comme VICTOZA® ou TRULICITY®, mais c'est à voir avec le médecin traitant. Cette option est plus compliquée que la précédente à envisager.

Malheureusement, il arrive que ces solutions ne suffisent pas car, comme l'a déclaré l'ANSM le 8 décembre 2023 :

« L'augmentation de la demande mondiale d' OZEMPIC®, de VICTOZA® et de TRULICITY®, les analogues du GLP-1, conduit à des tensions d'approvisionnement, dont des ruptures de stock » (91).

« Le laboratoire limite la production de VICTOZA® dont l'approvisionnement sera réduit en ville au moins jusqu'à la fin du 2<sup>e</sup> trimestre 2024 » (91).

« Le laboratoire Lilly nous a également informés de fortes tensions sur les spécialités de sa gamme TRULICITY®. Ces tensions d'approvisionnement devraient aussi s'étendre sur toute l'année 2024. »(91)

Ainsi des difficultés d'approvisionnement concernent aussi les autres analogues et compliquent encore plus l'option de substitution.

#### 4. Arrêt de l'initiation de l'OZEMPIC®, et des analogues de GLP-1

Dans l'alerte vue précédemment (celle publiée le 8 décembre 2023) l'ANSM fait aussi état de l'arrêt totale de l'approvisionnement d'OZEMPIC®, 0,25mg (dose d'initiation) en ville et à l'hôpital.

Le but étant de stopper l'initiation de ce traitement afin que les patients déjà traités puissent continuer à recevoir leur traitement :

« Le laboratoire Novo Nordisk nous a informés qu'afin de permettre la poursuite de la production d'OZEMPIC®, pour la continuité des soins des patients déjà traités, il suspend l'approvisionnement en OZEMPIC®, 0,25 mg (dose d'initiation) en ville et en milieu hospitalier à partir de début décembre 2023 et au moins jusqu'à la fin du premier trimestre 2024. Des tensions d'approvisionnement sont attendues sur toute l'année 2024.

Aucune initiation de traitement avec OZEMPIC®, ou VICTOZA® ou TRULICITY® ne doit plus être faite » (91).

Dans cette même alerte, l'ANSM a mis à jour les recommandations pour les médecins prescripteurs, en concertation avec la SFD, la Fédération Française des Diabétiques (FFD), la Fédération Française de Nutrition (FFN), le Collège de Médecine Générale (CMG) et les syndicats de pharmaciens (Fédération des Syndicats Pharmaceutiques de France (FSPF) et Union des Syndicats de Pharmaciens d'Officine (USPO)) :

- Concernant le renouvellement : il n'y a pas de changement

- Concernant l'initiation du traitement : VICTOZA®, et OZEMPIC® et TRULICTY® doivent être prescrits uniquement aux patients déjà sous traitement afin d'assurer la continuité des soins pour ces patients, mais plus aucune initiation de traitement ne doit être faite.

Lorsque l'initiation d'un traitement a pour objectif d'améliorer les normes glycémique (HbA1c au-dessus de la cible-seuil) : il faudra se baser sur les nouvelles recommandations de la SFD pour trouver une alternative à un analogue des GLP-1 (41,91).

Lorsque l'initiation du traitement est justifiée par la présence d'une maladie athéromateuse avérée (antécédents d'événement vasculaire comme: l'infarctus du myocarde ou l'AVC, ou une lésion athéromateuse significative) et vise à diminuer le risque d'apparition ou de récurrence d'un événement cardiovasculaire, il est recommandé de prescrire en alternative un médicament de la famille des inhibiteurs du SGLT2 (iSGLT2) selon les recommandations de la SFD (41).

Ainsi, pour pallier les conséquences du mésusage massif, il n'est donc plus recommandé d'initier un traitement d'analogue de GLP-1.

Après avoir vu les conséquences du détournement pour les patients diabétiques, nous allons maintenant voir les risques auxquels s'exposent les patients non diabétiques qui prennent un analogue GLP-1.

#### B. Effets indésirables chez le Patient non diabétique -Revue JAMA-

Comme nous l'avons dit précédemment, les analogues du GLP-1 imitent une hormone gastro-intestinale (GLP-1), qui participe à la régulation de l'appétit.

La prise de ces médicaments analogues dans le cadre d'une perte de poids n'est pas sans risque pour la santé. Une étude publiée dans le journal JAMA du 20 octobre 2023 a été menée par une équipe de l'université de Colombie-Britannique au Canada. Elle a observé que l'utilisation des analogues du GLP-1 par des personnes non diabétiques pourrait augmenter les risques de troubles gastro-intestinaux graves.

##### 1. Méthode

Les chercheurs ont examiné les dossiers d'assurance maladie de 16 millions de patients américains de la base de données *PharMetrics Plus* pour *Academics* (*PharMetrics Plus* est la base de données longitudinale d'*IQVIA Ims Health Quintiles VIA* multinationale américaine experte des données de santé).

Sur ces 16 millions de personnes, les chercheurs se sont intéressés aux personnes ayant reçu des prescriptions de Sémaglutide, la molécule retrouvée dans les médicaments OZEMPIC® et WEGOVY®, et ceux ayant reçu du liraglutide, la molécule retrouvée dans le SAXENDA®, entre 2006 et 2020.

La cohorte comprenait 4144 patients sous liraglutide, 613 patients sous sémaglutide et 654 utilisateurs de bupropion-altrexone.

Le bupropion-naltrexone est commercialisé sous le nom de CONTRAVE®. L'association de ces deux molécules intervient dans la prise en charge de l'obésité chronique chez l'adulte. Les scientifiques ont choisi d'inclure des patients ayant des antécédents récents d'obésité et non diabétiques et n'ayant aucun médicament antidiabétique de prescrits (cf Tableau 7).

Tableau 7 : Caractéristiques des patients sous Sémaglutide, Liraglutide et Bupropion-naltrexone (98)

	Semaglutide	Liraglutide	Bupropion-naltrexone
No.	613	4144	654
Age, mean (SD), y	53.5 (11.9)	51.3 (12.2)	45.2 (11.1)
Sex, %			
Male	55.8	61.0	82.4
Female	44.2	39.0	17.6
Follow-up, median (IQR), y	0.6 (0.2-1.1)	1.7 (0.8-3.1)	1.7 (0.7-2.9)
Covariates, %			
Alcohol <sup>a</sup>	2.9	0.4	0.6
Smoking <sup>a</sup>	8.7	12.5	9.9
Hyperlipidemia <sup>b</sup>	55.6	22.8	11.5
Abdominal surgery <sup>c</sup>	0	0.12	0
US region			
Northeast	18.3	25.8	18.3
Southeast	34.6	26.1	34.6
Midwest	33.1	30.3	33.1
Southwest	0.2	2.6	0.3
West	13.9	15.3	12.4
Incidence (No.) <sup>d</sup>			
Biliary disease	11.7 (5)	18.6 (162)	12.6 (16)
Pancreatitis	4.6 (2)	7.9 (71)	1.0 (1)
Bowel obstruction	0	8.1 (73)	1.7 (2)
Gastroparesis	9.1 (4)	7.3 (66)	3.1 (3)

<sup>a</sup> Alcohol and smoking were defined as any codes for alcohol use or smoking in 1 year prior to cohort entry.  
<sup>b</sup> Hyperlipidemia was defined as any code for hyperlipidemia or dyslipidemia in 1 year prior to cohort entry.  
<sup>c</sup> Any abdominal surgery in previous 30 days.  
<sup>d</sup> Incidence per 1000 person-years.

## 2. Résultats

Après l'analyse des dossiers médicaux, l'équipe canadienne a déterminé le nombre de patients ayant développé une paralysie de l'estomac, une pancréatite ou une occlusion intestinale, et ils ont comparé ce taux à celui de patients utilisant le bupropion-naltrexone (cf Tableau 8).

Tableau 8 : Tableau comparatif des risques de maladie biliaire, pancréatite and gastroparésie sous Bupropion-naltrexone vs agonistes du GLP-1(98)

Outcomes	GLP-1 agonists, HR (95% CI) <sup>a</sup>		Bupropion-naltrexone
	Crude	Adjusted <sup>b</sup>	
<b>Primary analysis</b>			
Biliary disease	1.48 (0.88-2.47)	1.50 (0.89-2.53)	1 [Reference]
Pancreatitis	10.33 (1.44-74.40)	9.09 (1.25-66.00)	1 [Reference]
Bowel obstruction	5.16 (1.27-21.00)	4.22 (1.02-17.40)	1 [Reference]
Gastroparesis	3.31 (1.04-10.50)	3.67 (1.15-11.90)	1 [Reference]
<b>Sensitivity analyses</b>			
<b>Exclusion of hyperlipidemia</b>			
Biliary disease	1.50 (0.88-2.56)	1.46 (0.84-2.51)	1 [Reference]
Pancreatitis	9.80 (1.36-70.79)	7.99 (1.10-58.30)	1 [Reference]
Bowel obstruction	4.43 (1.08-18.20)	3.63 (0.87-15.10)	1 [Reference]
Gastroparesis	3.32 (1.04-10.60)	3.67 (1.14-11.80)	1 [Reference]
<b>Analysis with less-restrictive obesity definition<sup>c</sup></b>			
Biliary disease	1.29 (0.92-1.80)	1.20 (0.85-1.69)	1 [Reference]
Pancreatitis	6.19 (1.99-19.30)	5.94 (1.90-18.60)	1 [Reference]
Bowel obstruction	3.11 (1.28-7.54)	2.44 (1.00-5.95)	1 [Reference]
Gastroparesis	2.11 (1.09-4.09)	2.35 (1.20-4.58)	1 [Reference]
<b>E-values for adjusted HRs<sup>d</sup></b>			
Biliary disease	2.36		
Pancreatitis	17.67		
Bowel obstruction	7.91		
Gastroparesis	6.80		

Abbreviations: GLP-1, glucagon-like peptide 1; HR, hazard ratio.  
<sup>a</sup> Either semaglutide or liraglutide user.  
<sup>b</sup> Hazard ratios adjusted for by age, sex, alcohol use, smoking, hyperlipidemia, and abdominal surgery in the last 30 days.  
<sup>c</sup> Analysis that included patients without a diabetes code with or without an obesity code.  
<sup>d</sup> E-values represent the HRs for the association of an unmeasured confounder (in this study's case, body mass index) with GLP-1 agonists and the study's 4 outcomes. E-values with HRs at least 2 suggest that such confounders are unlikely to change study results.

L'utilisation d'agonistes du GLP-1 par rapport à la bupropion-naltrexone a été associée à une augmentation du risque de pancréatite, d'occlusion intestinale et de gastroparésie mais pas de maladie biliaire (HR, 1,50).

Les résultats montrent que comparativement au bupropion-naltrexone, les agonistes du GLP-1 ont été associés à un risque 9,09 fois plus élevé de pancréatite, un risque 4,22 fois plus élevés d'occlusion intestinale et enfin un risque 3,67 fois plus élevés de gastroparésie ou paralysie de l'estomac (*cf Tableau 8*).

### 3. Conclusion de l'étude

Cette étude a montré que l'utilisation d'agonistes du GLP-1 pour la perte de poids par rapport à l'utilisation de bupropion-naltrexone était associée à un risque important de pancréatite, de gastroparésie et d'occlusion intestinale, mais pas de maladie biliaire.

Les analogues du GLP-1 sont des médicaments massivement utilisés. Leurs effets indésirables, certes rares, doivent être pris en compte par les patients qui envisagent d'utiliser les médicaments pour la perte de poids. En effet le calcul du rapport bénéfice/risque pour ce groupe pourrait différer de celui de ceux qui les utilisent pour le diabète.

L'étude cependant présente des limites. Bien que tous les utilisateurs d'agonistes du GLP-1 aient un dossier pour l'obésité sans pathologie du diabète, rien ne permet d'assurer que les agonistes du GLP-1 ont tous été utilisés dans le cadre d'une perte de poids (98).

Ainsi, l'utilisation du sémaglutide dans la perte de poids n'est pas sans conséquences. En effet, le patient s'expose à des risques notables notamment au niveau du pancréas. Ce mésusage pose d'autant plus de problèmes que des personnes qui n'entreraient pas dans les critères du WEGOVY® utilisent pourtant l'OZEMPIC® pour perdre quelques kilos. C'est donc le manque d'encadrement et la promotion massive de ce type de molécules sur les réseaux sociaux qui deviennent inquiétants.

Dans la partie suivante nous allons expliquer l'impact des réseaux sociaux autour de la promotion de l'OZEMPIC® et les méthodes utilisées dans le détournement, puis les moyens mis en place pour lutter contre ce mésusage.

## **PARTIE 3 : Pharmacovigilance et influence des réseaux sociaux dans le mésusage des médicaments**

### I. Les Méthodes de détournement d'un médicament

#### A. La Prescription hors AMM

##### 1. Définition de l'autorisation de mise sur le marché (AMM)

Pour qu'un laboratoire puisse commercialiser une spécialité pharmaceutique, il doit obligatoirement obtenir une AMM.

La demande d'AMM est faite par le laboratoire pharmaceutique sous forme d'un dossier. Celui-ci comporte des données de qualité pharmaceutique, d'efficacité et de sécurité, dans l'indication souhaitée, issues d'essais conduits chez l'animal et d'essais cliniques menés chez l'homme.

Le rapport bénéfice/risque doit être favorable et au moins égal à celui des produits déjà commercialisés dans la même indication, pour que l'autorisation soit accordée (99).

Ce sont les autorités compétentes européennes qui se chargent de la délivrer : la Commission Européenne, après avis de l'EMA ou par les autorités compétentes nationales : ANSM.

A l'AMM sont joints :

- le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), c'est-à-dire la dénomination du médicament, sa composition qualitative et quantitative, sa forme pharmaceutique, ses indications thérapeutiques validées, sa posologie, ses contre-indications, les précautions d'emploi, les effets indésirables...
- la notice pour le patient, reprenant l'essentiel des informations du RCP
- l'étiquetage avec les informations pour identifier le médicament : dénomination, forme pharmaceutique, composition, dosage, date de péremption, conditions de conservation etc...(99)

##### 2. La prescription hors AMM

Le médecin a une liberté de prescription, globalement il doit prescrire un médicament dans son AMM et dans l'intérêt du patient sauf exception : ATU1 ou RTU2.

S'il n'y a ni ATU ou RTU délivrée par l'ANSM, la prescription hors AMM est autorisée par le code de la santé publique (article L.5121-12-1 CSP). C'est une mesure exceptionnelle, prise par le prescripteur, s'il la juge indispensable dans l'intérêt du patient et s'il n'a pas d'alternative thérapeutique médicamenteuse appropriée (100).

La prescription hors AMM peut être utilisée dans les 4 cas suivants :

1. **En cas d'absence d'alternatives appropriées** : il peut arriver qu'un patient n'ait pas d'autres options de traitement, le médecin peut prescrire un médicament hors AMM s'il estime que les bénéfices potentiels pour le patient l'emportent sur les risques.
2. **Pour l'utilisation dans les populations spécifiques** : parfois, un médicament peut être approuvé pour une utilisation chez les adultes, mais il peut être nécessaire de l'administrer à des enfants ou à des groupes de patients pour lesquels il n'a pas été spécifiquement approuvé par exemple.
3. **Utilisation dans d'autres indications**
4. **Situation d'urgence** : dans certaines situations d'urgence où il n'y a pas d'alternative appropriée disponible, un médecin peut décider de prescrire un médicament hors AMM pour traiter rapidement le patient et prévenir des complications graves.

La décision de prescrire un médicament hors AMM doit être prise avec prudence et toujours dans l'intérêt du patient. Le médecin doit informer le patient des raisons de cette décision, ainsi que des risques associés à l'utilisation d'un médicament non approuvé pour une indication spécifique.

Le médecin doit bien informer le patient du cadre d'une prescription hors AMM, notamment des risques et de l'absence de prise en charge par l'Assurance Maladie en le notant sur l'ordonnance par la mention « NR » qui signifie Non Remboursable (articles L.162-4 CSS et R.162-1-7 CSS). En effet la prescription hors AMM d'un médicament interdit son remboursement par la Sécurité Sociale (101).

Sur l'ordonnance la mention « Hors AMM » doit être notée et dans son dossier, les raisons pour lesquelles il a choisi de faire cette prescription hors AMM (article L.5121-12-1 CSP) (100).

### 3. Responsabilité du médecin dans la prescription hors AMM

La responsabilité du médecin dans la prescription d'un médicament hors AMM implique une évaluation des risques et des bénéfices, une communication transparente avec le patient et une surveillance attentive du patient. Le médecin doit justifier sa prescription hors AMM, qui ne peut être proposée qu'en dernier recours. Pour toute prescription et renouvellement, la responsabilité du médecin est engagée (100).

#### 4. Responsabilité du pharmacien dans la prescription hors AMM

Lors d'une dispensation hors AMM la responsabilité civile, pénale et disciplinaire du pharmacien est également engagée, comme pour toute dispensation.

Le pharmacien doit faire preuve de vigilance mais pour une délivrance hors AMM un contact avec le prescripteur est conseillé. Il doit également y avoir une traçabilité de ces échanges.

Si le pharmacien juge la prescription non conforme ou pouvant mettre en danger le patient, il peut refuser la délivrance tout en informant immédiatement le prescripteur de son refus et en le mentionnant sur l'ordonnance (article R. 4235-61 CSP).

Il est aussi conseillé de rédiger une intervention pharmaceutique pour tout problème identifié et mettant en jeu l'efficacité ou la sécurité du traitement comme le suggère les Bonnes Pratiques de Dispensation.

Les Bonnes Pratiques de Dispensation incluent une bonne information du patient sur le traitement (posologie, mode d'administration, durée de traitement...) mais aussi des conseils sur le bon usage du médicament, sur ses effets indésirables et ses possibles interactions avec d'autres médicaments. Le pharmacien devra rappeler au patient que tout traitement prescrit hors AMM ou hors indications thérapeutiques n'est pas remboursé par l'Assurance Maladie (articles R163-8 et suivants du CSS) (100).

À la suite du détournement de son utilisation, l'ANSM et l'Assurance Maladie ont rappelé à travers les diverses alertes de 2023 vues précédemment, qu'OZEMPIC® doit être prescrit uniquement dans le cadre de son AMM, c'est-à-dire dans le diabète de type 2 insuffisamment contrôlé. De plus, les analogues de GLP-1, VICTOZA®, OZEMPIC® et TRULICITY®, doivent être prescrits uniquement aux patients déjà sous traitement pour assurer la continuité des soins pour ces patients.

#### B. Falsification des ordonnances

Pour obtenir de l'OZEMPIC®, certains patients ont recours aux fausses ordonnances en pharmacie. Les ordonnances falsifiées peuvent prendre différentes formes :

Elles peuvent être fabriquées sur ordinateur par le patient, issues de vraies ordonnances modifiées (modification des médicaments prescrits, doses ou d'autres informations comme la date pour réutiliser une ordonnance périmée), issues d'un ordonnancier volé chez un médecin ou d'une usurpation d'identité médicale (vol des informations d'un médecin ou d'une clinique pour rédiger des ordonnances frauduleuses).

## 1. Le programme de recueil des Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible (OSIAP)

La falsification des ordonnances est suivie notamment en France par le Programme OSIAP (Ordonnances Suspectes Indicateurs d'Abus Possible) du réseau français des 13 CEIP (Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance) – Addictovigilance (cf Figure 16).

Ce programme va recueillir et analyser les ordonnances suspectes de falsification identifiées par les pharmaciens d'officine de l'ensemble du territoire national. Ce système de recueil est alimenté par des réseaux de pharmaciens sentinelles, animés localement par les CEIP. Pour y adhérer, il suffit de contacter le CEIP dont dépend la pharmacie.

La collecte des ordonnances est effectuée deux fois dans l'année sur quatre semaines en mai et novembre. Elle va permettre de calculer le taux de détournement des médicaments impliqués, d'évaluer les médicaments les plus détournés aux niveaux régional et national.

Ce système permet aussi la surveillance de l'évolution du potentiel de détournement dans les différentes régions, d'alerter les autorités sanitaires si besoin et, pour terminer, d'évaluer la qualité des mesures de santé publique sur leur consommation.

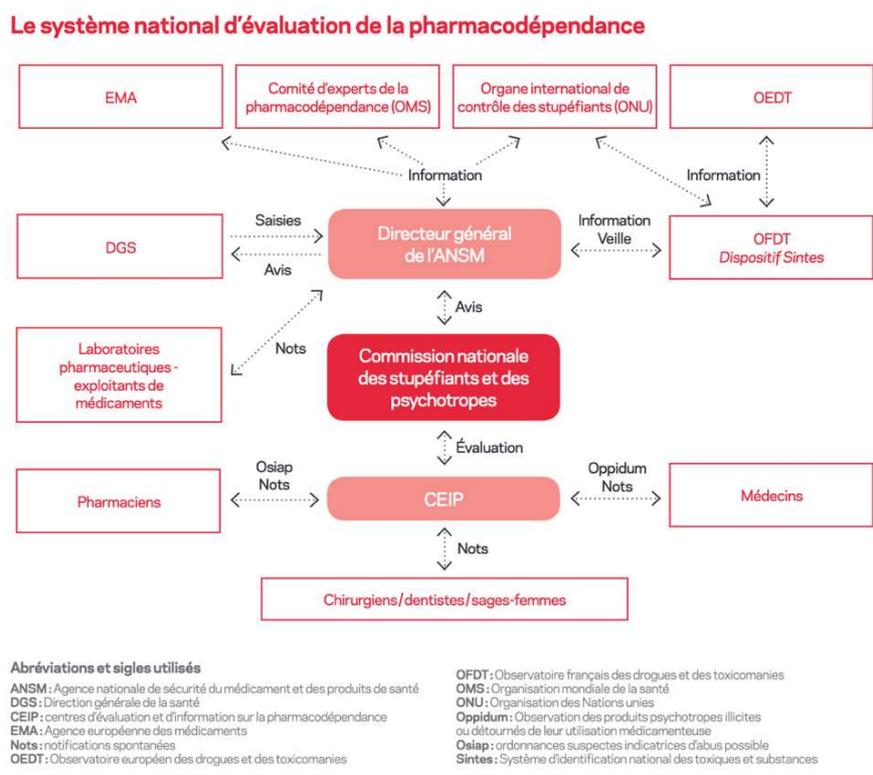


Figure 16 : Schéma du système national d'évaluation de la pharmacodépendance(102)

Lors de la dernière enquête OSIAP en 2021, 2579 ordonnances suspectes ont été récoltées. Majoritairement (pour 82% de ces ordonnances) ce sont des ordonnances fabriquées sur ordinateurs ou photocopiées, pour le reste (13%) elles sont issues de supports d'ordonnances sécurisées. Pour 45% de ces ordonnances repérées, le contexte est un refus de présenter la carte vitale. Les ordonnances volées représentent 3,2% et les ordonnances suspectées d'être falsifiées et issues d'une téléconsultation sont en augmentation (3%) (103).

En France, si l'OZEMPIC® est prescrit par un médecin hors indication, il ne sera pas remboursé par la sécurité sociale. Comme le prix d'une boîte atteint 76 euros, cela pousse de nombreux d'utilisateurs à présenter de fausses ordonnances aux pharmaciens.

## 2. Critères de reconnaissance d'une fausse ordonnance

La lutte contre le mésusage passe d'abord par la vigilance au moment de la dispensation.

Le pharmacien a interdiction de délivrer un médicament soumis à prescription obligatoire sans présentation d'une ordonnance médicale. La dispensation se fait sur présentation de l'original de l'ordonnance de dispensation et sous certaines conditions.

Pendant un service de garde ou d'urgence, la HAS a prévu une procédure particulière, et l'ordre estime acceptable la délivrance des ordonnances faxées pendant un service de garde ou d'urgence.(104)

Une ordonnance dite suspecte ne correspond pas à une prescription qui répond aux critères réglementaires.

Le recueil des ordonnances suspectes repose donc essentiellement sur la vigilance du pharmacien. Une OSIAP inclut ces critères :

- Les ordonnances rédigées sur une ordonnance volée, les ordonnances photocopiées, scannées ou fabriquées sur ordinateur,
- Les ordonnances secondairement modifiées (ordonnance valide de base mais le patient a rajouté un médicament qui ne figurait pas ou à modifier une posologie ou une durée du traitement)
- Les prescriptions anormales : de complaisance, ou inappropriées pour le patient.

Pour être enregistrée dans la base de données OSIAP, l'ordonnance suspecte (*voir exemple Figure 17*) doit impérativement présenter les éléments suivants :

- ordonnance de l'année de l'enquête en cours,
- mention d'au moins une spécialité médicamenteuse allopathique,

- présence d'au moins un critère de suspicion :

Portant sur l'ordonnance : vol, falsification, rédaction non conforme à la législation (quantités excessives de médicaments, renouvellement noté pour des traitements qui ne sont pas renouvelables)

Portant sur le médicament : rajout du médicament, nom du médicament mal orthographié, posologie non adaptée ou non présente

Portant sur le contexte de la demande : refus de présentation de la carte vitale...(103)

Le moindre doute sur l'authenticité d'une ordonnance doit amener à contacter le médecin qui la prescrit pour vérification, d'autant plus si le patient ne présente pas de carte vitale.

**GHEF**  
Grand hôpital de l'Est francilien

Grand hôpital de l'Est francilien

Rédacteur : [REDACTED]

SERVICE SOCIAL  
Meaux, jossigny, le 03/04/2024

PERMANENCE D'ACCES AUX SOINS DE SANTE

D. [REDACTED]  
Mail : [REDACTED]

Site de Marne la vallée  
Secrétariat  
Mme [REDACTED]  
Tel : 01 61 10 72 15 (du lundi au Jeudi)  
Fax : 01 61 10 72 40  
Mail : [secretariatpaas.mlv@fr](mailto:secretariatpaas.mlv@fr)

Site de meaux  
Secrétariat  
Mme [REDACTED]  
Tel : 01 64 35 37 05 (Mardi Uniquement)  
Fax : 01 64 35 37 05  
Mail : [secretariatpaas.mx@gher.fr](mailto:secretariatpaas.mx@gher.fr)

Madame P. ECA [REDACTED] née le 16/01/1967

DOLIPRANE 1000 mg boîtes 10  
Novomix 30 flexpen 1 boîtes  
capteur glycémie freestyle libre 2 2 boîtes  
actrapid ou équivalent 100 UI/ml : 10ui matin midi et soir  
coveram 10/10 ou équivalent : 1cp le matin  
ozempic 1mg 1pa remaine pendant 2mois 2 boîtes

Pour un mois  
Renouvelable 3 mois

GRAND HÔPITAL DE L'EST FRANCIEN  
Pour l'Accès aux Soins de Santé des Personnes à Domicile  
PÉRIANALYSÉES - LES SOINS SONT SÉRIÉS

RPPS: 10102093218

JOURRE	Site de MEAUX (siège social)	Site de MARNE-LA-VALLEE	Site de COULOMMIERS	Site de
Petit huet	6-8 rue saint Facre- BP 218 77104 Meaux Cedex Standard : 01 64 77 64 77	2-4 Cours de la Gondole 77600 Jossigny Standard : 01 64 77 64 77	4 rue Gabriel Péri 77527 Coulommiers cedex Standard : 01 64 77 64 77	18 Rue du 77640 Jouarre Standard : 01

60 24 48 48

Figure 17 : Image d'une ordonnance falsifiée d'OZEMPIC issue d'un ordonnancier volé

### 3. Une application pour détecter les fausses ordonnances : *OrdoSafe*

La recrudescence des fausses ordonnances a d'ailleurs encouragé des pharmaciens d'officines à prendre des mesures. Un pharmacien-adjoint, Massy Bouhadoun, à la vue de l'ampleur prise par le phénomène des fausses ordonnances et du manque de moyens en officine, a créé « *Ordosafe* » (cf *Figure 18*). C'est une application utilisant l'intelligence artificielle qui permet de détecter les ordonnances frauduleuses et de les transmettre rapidement à la Caisse Nationale d'Assurance-Maladie (CNAM).

Le fonctionnement consiste à prendre l'ordonnance en photo et si elle a déjà été signalée par un autre pharmacien, l'utilisateur en est informé. L'application vérifie l'authenticité de l'ordonnance, le numéro RPPS (Répertoire Partagé des Professionnels de Santé), et FINESS (Fichier National des Établissements Sanitaires et Sociaux). Si l'ordonnance se révèle être falsifiée, la déclaration à l'assurance-maladie peut ensuite s'effectuer rapidement (105).

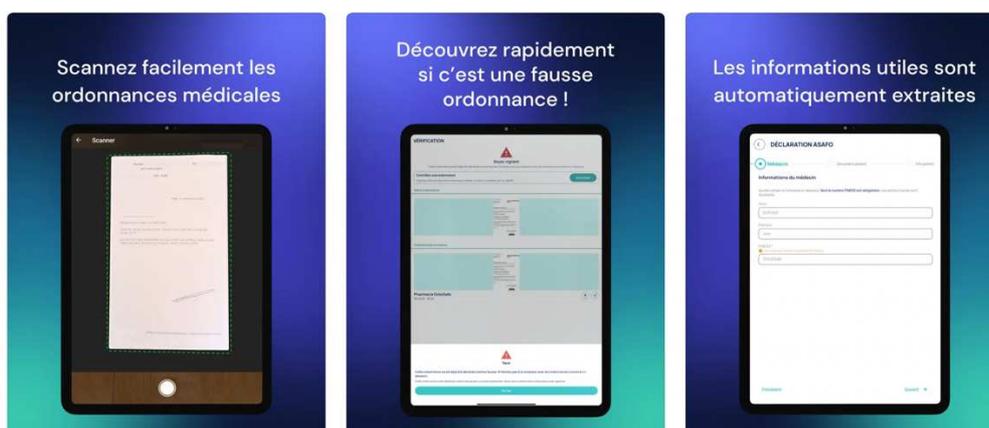


Figure 18 : Images des différentes options de l'application *OrdoSafe*

### 4. La e-prescription : Méthode pour limiter les fausses ordonnances

Une ordonnance numérique appelée également ordonnance électronique ou e-prescription, est une prescription médicale générée et transmise électroniquement. Elle fait partie de l'évolution des pratiques médicales vers une utilisation plus avancée des technologies de l'information et de la communication dans le domaine de la santé.

Le « Ségur du numérique en santé » a pour objectif de garantir la sécurité des informations médicales des patients et d'assurer le partage de celles-ci entre les professionnels de santé. Dans cet objectif, la e-prescription a été mise en place. Pour utiliser ce service, il faut que les professionnels soient équipés des logiciels métiers référencés « Ségur ». Les ordonnances sont générées par le médecin à l'aide d'un logiciel informatique spécialisé et sont envoyées

électroniquement à la pharmacie choisie par le patient. L'ordonnance pourra par la suite être lue grâce à son QR code. Elles sont rendues disponibles dans Mon Espace Santé, grâce à l'alimentation automatique du Dossier Médicale Partagé (DMP) à partir du logiciel métier du prescripteur. L'ordonnance numérique permet de dématérialiser le circuit de la prescription entre les médecins et les professionnels de santé prescrits, de favoriser la coordination des soins et d'éviter notamment les ordonnances falsifiées (106).

Le service permet d'éditer une ordonnance habituelle mais auxquelles s'ajoutent :

- un QR code véhiculant un numéro unique de prescription ;
- des mentions légales d'information du patient.

Si la pharmacie n'est pas encore équipée pour lire l'ordonnance numérique, l'ordonnance est traitée comme une ordonnance papier classique (107).

## II. Autres exemples de détournement de médicaments dans la perte de poids

### 1. Affaire du MEDIATOR®

Le MEDIATOR® a été commercialisé en France de 1976 à 2009 par les laboratoires Servier dans le traitement du diabète de type 2. Il a été largement prescrit comme coupe-faim pour perdre du poids, malgré l'absence d'efficacité prouvée dans ce domaine. Son principe actif, le benfluorex, a été responsable d'effets anorexigènes ainsi que de risques cardiovasculaires et pulmonaires. Il a été retiré du marché français en novembre 2009, mais des critiques ont été formulées à l'égard des autorités de santé pour avoir tardé à prendre des mesures (108).

L'affaire du Mediator a mis en lumière les problématiques du système de réglementation pharmaceutique en France, notamment les failles dans le processus d'autorisation de mise sur le marché des médicaments, le manque de surveillance post-commercialisation et les liens entre l'industrie pharmaceutique et les autorités de santé.

Les laboratoires Servier ont été poursuivis suite au dépôt de plusieurs plaintes pour homicides et blessures involontaires et pour avoir maintenu sa mise sur le marché malgré la connaissance du risque de valvulopathie associé aux effets anorexigènes (109)(110).

## 2. EPITOMAX®

EPITOMAX® est un antimigraineux et antiépileptique, commercialisé en France depuis 1996. Son principe actif, le topiramate, a aussi été détourné pour ses propriétés amaigrissantes, plus particulièrement comme « coupe faim ».

Le 25 août 2011, l'ANSM a adressé aux professionnels de santé un courrier pour avertir du mésusage de l'EPITOMAX® pour perdre du poids.

*“De plus, le topiramate (la molécule mère) diminuerait l'efficacité de la contraception œstroprogestative chez la femme. Il expose le fœtus à des malformations, car il traverse la barrière placentaire. Ces effets peuvent être majorés chez les personnes pour lesquelles cette molécule n'est pas indiquée comme antiépileptique ou antimigraineux ».*

L'utilisation d'EPITOMAX en dehors de son AMM exposerait donc à des risques au niveau rénal, oculaire ou métabolique et provoquerait une diminution de l'efficacité de la contraception oestroprogestative chez la femme et d'un effet tératogène chez le fœtus (111).

## 3. Le LEVOTHYROX®

Le LEVOTHYROX® appartient à la famille des hormones thyroïdiennes. Il est utilisé comme traitement substitutif à la thyroxine naturelle pour les personnes n'en sécrétant pas assez. Il a été utilisé pour provoquer une perte de poids mais cette tendance ne s'observe plus depuis le milieu des années 1990. De plus, la perte de poids observée n'était pas en lien avec le médicament mais simplement une des conséquences de la maladie. Les prescriptions de Levothyrox hors AMM sont donc devenues rares.

### III. Responsabilité des réseaux sociaux dans le mésusage médicamenteux

Les réseaux sociaux sont ancrés dans notre quotidien. Ils ont changé notre façon de communiquer, d'échanger. La diffusion de l'information permet à beaucoup de monde d'avoir accès à divers contenus. Le risque c'est que les informations partagées ne soient pas vérifiées et qu'elles puissent nourrir une mauvaise information et des comportements dangereux, surtout chez les jeunes, principaux utilisateurs des réseaux sociaux.

Les réseaux sociaux peuvent jouer un rôle significatif dans la façon dont nous consommons les médicaments en influençant nos perceptions, nos choix et nos comportements, comme c'est le cas avec l'OZEMPIC®.

## A. Origine du début du détournement

Le début de la promotion de l'OZEMPIC® sur les réseaux a été fait par le milliardaire Elon Musk aujourd'hui principal dirigeant du réseaux social X (anciennement twitter). Le 16 novembre 2022, Elon Musk publiait un twitt « Jeûner + Ozempic/Wegovy + pas de nourriture savoureuse près de moi » (*cf Figure 19*), en réponse à la question « Qu'est ce qui fait le plus la différence ? ».(112)



Figure 19 : Image du Twitt d'Elon Musk promouvant l'Ozempic (92)

Elon Musk n'est pas le seul à avoir fait l'éloge des capacités amaigrissantes de l'OZEMPIC. Oprah Winfrey, Robbie Williams ou encore Boy George, des stars américaines mettent en avant leur perte de poids sur les réseaux sociaux grâce à l'OZEMPIC®. Oprah Winfrey a expliqué avoir perdu 18 kilos en quelques mois.

## B. Promotion de l'OZEMPIC® sur les réseaux sociaux

OZEMPIC® a aussi connu une augmentation de son utilisation notamment à la suite d'une promotion sur le réseau social TIKTOK.

Les stratégies de perte de poids sont intégrées depuis longtemps dans les médias visant majoritairement les femmes. Avant Tiktok on retrouvait le sujet de la perte de poids dans les magazines. Actuellement la plateforme TikTok à elle seule, a produit 672 millions de téléchargements dans le monde en 2022 pour la diffusion d'informations sur les stratégies de perte de poids (Source : Tiktok).

À la suite de l'approbation de WEGOVY® en 2021 aux Etats-Unis, il y a eu un pic d'intérêt pour les alternatives non chirurgicales à la perte de poids. Comme vu précédemment, WEGOVY® a une dose plus élevée de sémaglutide, et est moins susceptible d'être couvert par l'assurance aux Etats-Unis. OZEMPIC® est donc devenu une alternative viable, avec des prescriptions hors AMM. Combiné aux mentions de célébrités sur les réseaux sociaux tels que TikTok, le hashtag « Ozempic» est devenu une tendance virale.

Ce phénomène montre la puissance des médias sociaux et leur capacité à influencer le comportement des consommateurs en matière de santé et de demande de médicaments.

Une enquête transversale a analysé les cent premières vidéos sous l'hashtag OZEMPIC (#OZEMPIC). Le but de cette étude était donc d'examiner le contenu des vidéos de TikTok sur OZEMPIC® et d'évaluer la nature et la portée de l'information diffusées sur les réseaux sociaux. Celles-ci ont été visionnées 70 millions de fois, on peut compter jusqu'à 2 millions de *likes*, près de 55 000 commentaires et 200 000 partages. Ce qui montre que TikTok a la capacité d'atteindre un grand nombre de personnes. La majorité des vidéos (86 sur 100) ont été visionnées par des non-professionnels de santé, ce qui est particulièrement préoccupant.

A travers cette enquête, on peut suspecter que la tendance TikTok a participé à accroître l'intérêt des gens envers l'OZEMPIC® et donc ses prescriptions. Il y a une influence de plus en plus importante des réseaux sociaux sur la perception du poids et sur les comportements des gens face à la gestion de leur poids. De plus, ce type de réseau social s'adresse à un public jeune, qui peut rencontrer des difficultés à distinguer la véracité ou non des informations.

Les limites de cette étude portent principalement sur le fait qu'il s'agisse d'un échantillon de 100 vidéos, prises à un instant (t). Des études supplémentaires seraient nécessaires pour vérifier les résultats. Quoiqu'il en soit, cette enquête a permis de montrer la popularité du #OZEMPIC sur les réseaux sociaux (113).

Il est important que les professionnels de la santé soient conscients de l'influence des réseaux sociaux sur la gestion du poids et l'utilisation des médicaments (*cf Figure 20*). En tant que professionnels de la santé, il faut prendre conscience de l'importance de sensibiliser quant aux conséquences de la prescription de médicaments tels que l'OZEMPIC®.

Sur d'autres réseaux sociaux, il y aussi eu l'apparition du terme « OZEMPIC® face ». Le terme fait écho à une extrême perte de poids au niveau du visage grâce au sémaglutide. Encore une fois la propagation d'une mauvaise information est dangereuse, le mécanisme d'action et la perte de poids faciale ne sont même pas avérés (114).

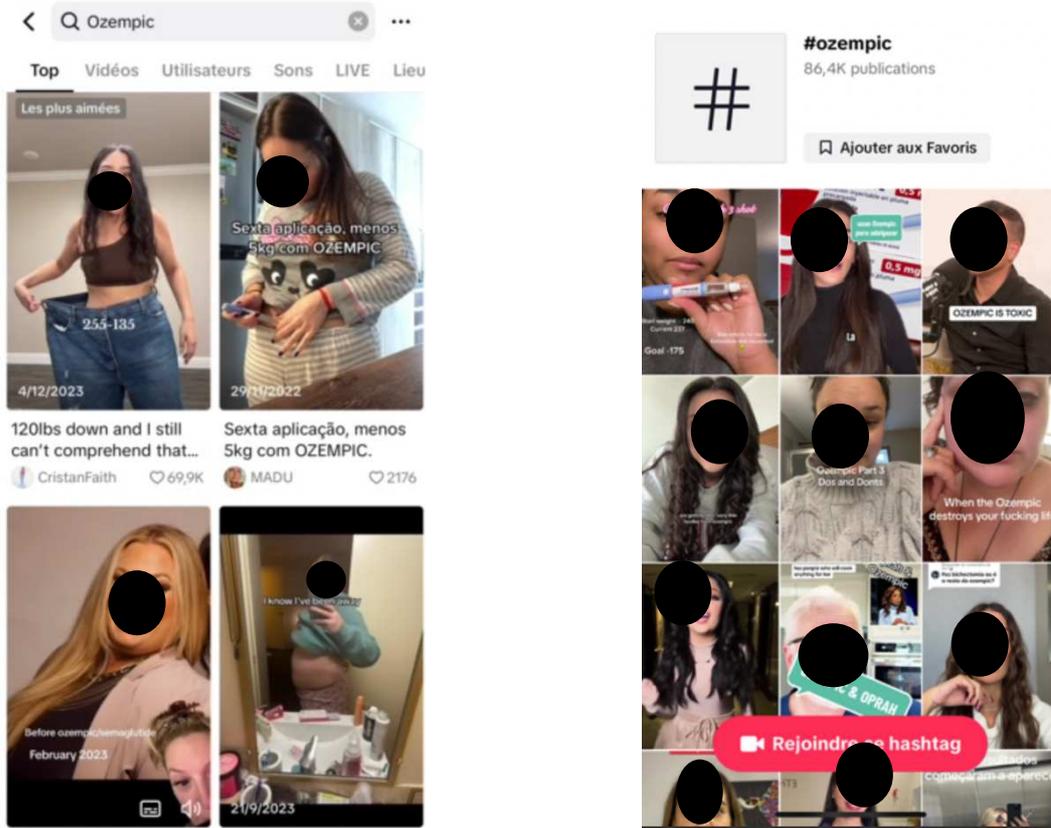


Figure 20 : Photo des vidéos sous le #Ozempic sur la plateforme TIKTOK

Ci-dessus (cf Figure 20), on peut voir le type de vidéos que l'on retrouve sous le #OZEMPIC® : ce sont majoritairement des femmes américaines qui font la promotion du médicament et des résultats de leur perte de poids. Ces vidéos sont souvent des avant/après de leur perte de poids par suite de la prise d'OZEMPIC®.

Certaines vidéos montrent l'évolution de la perte de poids au fur à mesure et peu informent du danger et des risques pour la santé, bien au contraire. Ce contenu est accessible à tous et surtout à tout âge.

Les chiffres TikTok consacrés à ce médicament sont colossaux. On compte près de 1,2 milliard de vues cumulées sous l'hashtag #ozempic. #ozempicweightloss (ozempic perte de poids) atteint quant à lui plus de 400 millions de vues. Sous ce même hashtag OZEMPIC® on compte plus de 86000 publications comme on peut le voir sur la Figure 20.

### C. Impact des réseaux sociaux sur l'automédication

Les réseaux sociaux influencent les comportements et le mode de vie des plus jeunes consommateurs. L'accès aux informations de manière rapide et non contrôlée peut en effet engendrer de mauvaises utilisations, notamment des produits pharmaceutiques ou des médicaments, dans un but récréatif.

Une vidéo peut devenir « virale » et crée une tendance à la suivre comme c'est le cas de l'OZEMPIC®. Mais ce n'est pas l'unique médicament ou produits pharmaceutiques devenu populaire sur les réseaux sociaux et pouvant représenter un danger pour la santé.

L'expansion d'Internet depuis les années 1990 a révolutionné la manière dont nous abordons la santé. Aujourd'hui, l'utilisation d'Internet dans ce domaine a normalisé l'accès aux connaissances médicales, transformant ainsi la relation entre médecins et patients.

Aujourd'hui le patient est désormais beaucoup plus informé au sujet des informations médicales, capable de rechercher rapidement des renseignements sur sa pathologie, les traitements disponibles et les établissements de soins. Cela le rend plus engagé dans son propre parcours de soins, souvent avec une demande d'implication active à sa prise en charge médicale.

Cette transformation est un défi pour les médecins, craignant la perte de leur rôle exclusif dans la prise de décision médicale. Il est essentiel de noter que l'utilisation d'Internet dans le domaine de la santé comporte des risques, notamment la surabondance d'informations non vérifiées et la possibilité d'autodiagnostic et d'automédication. Les médecins et les professionnels de santé doivent jouer un rôle crucial dans l'orientation et l'éducation des patients sur la fiabilité des informations en ligne.

Cependant, l'utilisation d'Internet dans le domaine de la santé offre tout de même certains avantages, notamment permettant aux patients d'être plus autonomes dans la gestion de leur santé et en facilitant l'accès à des messages de prévention avec des campagnes diffusées sur les réseaux sociaux (dépistage du cancer du sein, du cancer colorectal...) (115).

## CONCLUSION

En conclusion, les agonistes du récepteur du GLP-1 offrent une voie prometteuse dans le traitement de l'obésité, en plus de leur utilisation dans le diabète de type 2. L'obésité en tant que problème de santé publique majeur à l'échelle mondiale, offre peu de possibilité et une approche globale et à long terme est souvent nécessaire pour obtenir des résultats durables. Le traitement principal de l'obésité repose généralement sur une approche multidisciplinaire, qui peut inclure une modification des habitudes alimentaires, une augmentation de l'activité physique, un suivi médical et un soutien psychologique. Les médicaments tels que le liraglutide et le sémaglutide ont montré une efficacité significative dans la perte de poids, principalement en augmentant la sensation de satiété, en ralentissant la vidange de l'estomac, ce qui conduit à une réduction de l'apport calorique et à une perte de poids. Ces avancées représentent un espoir pour les personnes souffrant d'obésité, offrant de nouvelles perspectives dans la lutte contre cette maladie.

Aujourd'hui en France, les médicaments commercialisés pour traiter l'obésité comprennent l'orlistat et le liraglutide. Ces médicaments nécessitent une ordonnance médicale mais ne sont pas remboursés par l'Assurance maladie. Le sémaglutide sera prochainement commercialisé sous le nom de WEGOVY®. Il représente une avancée prometteuse dans le traitement de l'obésité, en offrant aux patients une nouvelle option thérapeutique. Sa future commercialisation pourrait potentiellement réduire le mésusage et les risques associés autour de l'OZEMPIC®, en fournissant une option médicamenteuse approuvée.

Les agonistes du GLP-1 dans la prise en charge de la perte de poids chez les personnes obèses ou en surpoids, offrent une alternative moins invasive à la chirurgie bariatrique. Ils sont en train de devenir des acteurs majeurs dans la prise en charge et la lutte contre l'obésité. L'enjeu futur de leur utilisation réside dans le contrôle et l'encadrement appropriés de leur utilisation ainsi que dans la surveillance et la gestion de leurs effets indésirables potentiels à long terme.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Goldenberg R, Punthakee Z. Définition, classification et diagnostic du diabète, du prédiabète et du syndrome métabolique. *Can J Diabetes*. 1 oct 2013;37:S369-72.
11. Renard E, Nevoret C, Borot S, Delemer B, Mohammedi K, Sultan A, et al. Prise en charge du diabète de type 1 chez les adultes en France : l'étude SAGE. *Médecine Mal Métaboliques*. 1 févr 2023;17(1):81-7.
16. <https://www.facebook.com/inserm.fr>. Inserm. [cité 23 juill 2023]. Diabète de type 2 · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/diabete-type-2/>
18. Powell ElinorDU, Field RichardA. DIABETIC RETINOPATHY AND RHEUMATOID ARTHRITIS. *The Lancet*. 4 juill 1964;284(7349):17-8.
19. Feldman-Billard S, Halimi S. Nouveaux traitements du diabète de type 2 et rétinopathie diabétique. *Médecine Mal Métaboliques*. 1 déc 2022;16(8):713-22.
20. Fougere É. La rétinopathie diabétique. *Actual Pharm*. 1 janv 2020;59(592):57-8.
21. Fougere É. La néphropathie diabétique. *Actual Pharm*. 1 mars 2020;59(594):55-6.
23. Fougere É. Le pied diabétique. *Actual Pharm*. 1 sept 2019;58(588):57-8.
24. Vandeleene B, Leemrijse Th. Chapitre 46 - Pied diabétique. In: Leemrijse T, éditeur. *Pathologie du pied et de la cheville* [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2015 [cité 4 janv 2024]. p. 782-804. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978229473893700046X>
25. Bonnet F. Le risque cardiovasculaire du diabétique : les évidences. *Bull Académie Natl Médecine*. 1 mai 2018;202(5):887-95.
29. Bonnet F. Facteurs de risque de diabète de type 2 chez l'individu non obèse. *Médecine Mal Métaboliques*. 1 févr 2013;7(1):53-7.
30. Meykiechel T, Bourcigaux N, Christin-Maitre S. Le diabète gestationnel : diagnostic et prise en charge. *Anesth Réanimation*. 1 juill 2023;9(3):268-76.
32. 711\_732\_MmM8\_Recommandations\_Referentiels\_SFD.indd. *Médecine Mal Métaboliques*. 2019;13.
33. Tenenbaum M, Bonnefond A, Froguel P, Abderrahmani A. Physiopathologie du diabète. *Rev Francoph Lab*. 1 mai 2018;2018(502):26-32.
35. *Revue Médicale de Liège - Etiopathogenie et physiopathologie du diabete de type 2*. [Internet]. [cité 8 janv 2024]. Disponible sur: <https://rmlg.uliege.be/article/1239?lang=en>
37. Pillon F, Tan K, Jouty P, Frullani Y. Diabète de type 2 : l'essentiel sur la pathologie. *Actual Pharm*. 1 déc 2014;53(541):18-22.
38. Ekoé JM, Punthakee Z, Ransom T, Prebtani APH, Goldenberg R. Dépistage du diabète de type 1 et de type 2. *Can J Diabetes*. 1 oct 2013;37:S373-6.
39. FRON JB. *RecoMédicales*. 2020 [cité 14 déc 2023]. Diabète de type 2 (DT2). Disponible sur: <https://recomedicales.fr/recommandations/diabete-type-2/>
40. Jornayvaz FR, Wojtusciszyn A. Traitement du diabète de type 2 : et si nous revenions à l'essentiel ? *Rev Med Suisse*. 31 mai 2023;829:1063-4.
41. Darmon P, Bauduceau B, Bordier L, Detournay B, Gautier JF, Gourdy P, et al. Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) sur les stratégies d'utilisation des traitements anti-hyperglycémiant dans le diabète de type 2 - 2023. *Médecine Mal Métaboliques*. déc 2023;17(8):664-93.
45. <https://www.facebook.com/inserm.fr>. Inserm. [cité 6 nov 2023]. Diabète de type 2 · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/diabete-type-2/>
47. Tielmans A, Laloi-Michelin M, Coupaye M, Virally M, Meas T, Guillausseau PJ. [Drug treatment of type 2 diabetes]. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. févr 2007;36(2 Pt

2):269-78.

49. Faure S. Biguanides. *Actual Pharm.* 1 mai 2011;50(506):51-4.
50. Faure S. La metformine, antidiabétique de référence. *Actual Pharm.* 1 déc 2017;56(571, Supplement):1-5.
53. Scheen AJ. Place des inhibiteurs des SGLT2 dans le traitement du patient diabétique de type 2. *Médecine Mal Métaboliques.* 1 févr 2018;12(1):22-30.
54. Lechat P. Glifozines : actions cardiovasculaires et rénales. *Arch Mal Coeur Vaiss - Prat.* 1 mars 2021;2021(296):9-11.
55. Scheen AJ, Ancion A, Lancellotti P. Place des inhibiteurs des SGLT2 (gliflozines) dans l'insuffisance cardiaque. *Rev Médicale Suisse.* 2022;18(792):1546-50.
59. Faure S. Les insulinosécréteurs, sulfamides et glinides. *Actual Pharm.* 1 déc 2017;56(571, Supplement):7-11.
62. Magnan C, Ktorza A. Production et sécrétion de l'insuline par la cellule  $\beta$  pancréatique. *EMC - Endocrinol.* 1 déc 2005;2(4):241-64.
64. Buxeraud J, Faure S. Médicaments de la dermatologie, de la pneumologie et de la diabétologie. *Actual Pharm.* 1 sept 2020;59(598):29-36.
66. DU GLP ADR. Sémaglutide—Un autre agoniste du récepteur du GLP-1 par injection pour traiter le diabète de type 2. [cité 21 déc 2023]; Disponible sur: [https://www.revmed.ch/view/777409/6152962/ML\\_40-05\\_35.pdf](https://www.revmed.ch/view/777409/6152962/ML_40-05_35.pdf)
67. Egli M, Ruiz J. Traitement du diabète de type 2 : qu'attendre des analogues du GLP-1 et inhibiteurs de la DPP-4? *Rev Med Suisse.* 6 juin 2007;114:1449-55.
69. Long B, Pelletier J, Koyfman A, Bridwell RE. GLP-1 agonists: A review for emergency clinicians. *Am J Emerg Med.* 1 avr 2024;78:89-94.
73. Sanchez-Pena P. Bulletin d'information en pharmacovigilance de Nouvelle-Aquitaine. 2023 [cité 22 déc 2023]; Disponible sur: <https://www.rfcrpv.fr/wp-content/uploads/2022/06/bulletin-information-juin-2023-VF-2023.06.20.pdf>
76. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med.* 18 mars 2021;384(11):989-1002.
79. Heck AM, Yanovski JA, Calis KA. Orlistat, a new lipase inhibitor for the management of obesity. *Pharmacotherapy.* mars 2000;20(3):270-9.
80. Étude LEADER - liraglutide et événements cardiovasculaires : analyse complémentaire chez les sujets âgés  $\geq 75$  ans - ScienceDirect [Internet]. [cité 9 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect-com.ressources.univ-poitiers.fr/science/article/pii/S000342661830297X>
82. Shaw Tronieri J, Wadden T, Sugimoto D, Lund M, Auerbach P, Endahl L, et al. SAT-097 Weight Loss With Liraglutide 3.0 Mg Versus Placebo For Individuals Who Adhere To The Trial Drug: A Secondary Analysis From SCALE IBT. *J Endocr Soc.* 15 avr 2019;3(Supplement\_1):SAT-097.
83. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M, et al. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1411892>. Massachusetts Medical Society; 2015 [cité 10 mars 2024]. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1411892>
84. Novo Nordisk A/S. Effect of Liraglutide on Body Weight in Non-diabetic Obese Subjects or Overweight Subjects With Co-morbidities: A Randomised, Double-blind, Placebo Controlled, Parallel Group, Multi-centre, Multinational Trial With Stratification of Subject to Either 56 or 160 Weeks of Treatment Based on Pre-diabetes Status at Randomisation [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); 2017 déc [cité 1 janv 2024]. Report No.: NCT01272219. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01272219>
86. Carette C, Rives-Lange C, Czernichow S. Les traitements médicamenteux dans

- l'obésité. *J Chir Viscérale*. 1 avr 2023;160(2, Supplement):S14-7.
89. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, Deanfield J, Emerson SS, Esbjerg S, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. *N Engl J Med*. 14 déc 2023;389(24):2221-32.
97. pharmacies.fr LM des. Le Moniteur des pharmacie.fr. [cité 28 déc 2023]. Les structures de regroupement à l'achat - Pharmacien Manager n° 120 du 01/09/2012 - Revues - Le Moniteur des pharmacies.fr. Disponible sur: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/pharmacien-manager/article/n-120/les-structures-de-regroupement-a-l-achat.html>
98. Sodhi M, Rezaeianzadeh R, Kezouh A, Etminan M. Risk of Gastrointestinal Adverse Events Associated With Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists for Weight Loss. *JAMA*. 14 nov 2023;330(18):1795-7.
106. Simon P, Moulin T. Chapitre 10 - Logiciels d'appui à la prescription et à la dispensation.: E-prescription. In: Simon P, Moulin T, éditeurs. *Télé médecine et Télésoin* [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2021 [cité 19 avr 2024]. p. 55-7. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294775444000100>
108. Noize P, Sauer M, Bruneval P, Moreau M, Pathak A, Bagheri H, et al. Valvular heart disease in a patient taking benfluorex. *Fundam Clin Pharmacol*. déc 2006;20(6):577-8.
109. Schlienger JL. Chapitre32 - Perdre du poids avec des médicaments: est-ce possible? In: Monnier L, Schlienger JL, éditeurs. *Manuel de Nutrition pour le Patient Diabétique* [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2018 [cité 12 févr 2024]. p. 341-3. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294756061000324>
112. Gascon PN. Les analogues GLP-1 pour la perte de poids chez les enfants et les adolescents,.
113. Basch CH, Narayanan S, Tang H, Fera J, Basch CE. Descriptive analysis of TikTok videos posted under the hashtag #Ozempic. *J Med Surg Public Health*. 1 janv 2023;1:100013.
114. Carboni A, Woessner S, Martini O, Marroquin NA, Waller J. Natural Weight Loss or « Ozempic Face »: Demystifying A Social Media Phenomenon. *J Drugs Dermatol*. 1 janv 2024;23(1):1367-8.
115. Dubreuil A, Hazif-Thomas C. Le Web, nouveau vecteur d'exigences dans la relation médecin-malade : quid des internautes âgés ? *NPG Neurol - Psychiatr - Gériatrie*. 1 oct 2013;13(77):243-9.

# WEBOGRAPHIE

2. Qu'est-ce que le diabète ? [Internet]. [cité 19 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/diabete/diabete-comprendre/definition>
3. Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine [Internet]. [cité 3 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/le-dictionnaire/index.php?q=glyc%C3%A9mie>
4. Glycémie — acadpharm [Internet]. [cité 3 janv 2024]. Disponible sur: <https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Glyc%C3%A9mie>
5. Diabète | OPS/OMS | Organisation panaméricaine de la santé [Internet]. [cité 3 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.paho.org/fr/sujets/diabete>
6. Ministère de la Santé et de la Prévention [Internet]. 2023 [cité 16 juill 2023]. Diabète. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/article/diabete>
7. Prévalence et incidence du diabète [Internet]. [cité 3 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/diabete/prevalence-et-incidence-du-diabete>
8. VIDAL [Internet]. [cité 16 juill 2023]. Diabète de type 2 - symptômes, causes, traitements et prévention. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/metabolisme-diabete/diabete-type-2.html>
9. Le diabète en France : les chiffres 2020 [Internet]. [cité 17 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2021/le-diabete-en-france-les-chiffres-2020>
10. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 30 nov 2023]. Guide parcours de soins Diabète de type 2 de l'adulte. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_1735060/fr/guide-parcours-de-soins-diabete-de-type-2-de-l-adulte](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1735060/fr/guide-parcours-de-soins-diabete-de-type-2-de-l-adulte)
12. Inserm [Internet]. [cité 3 janv 2024]. Diabète de type 1 · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/diabete-type-1/>
13. VIDAL [Internet]. [cité 17 oct 2023]. Diabète de type 1 - symptômes, causes, traitements et prévention. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/metabolisme-diabete/diabete-type-1.html>
14. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 4 janv 2024]. Complications du diabète sucré - Troubles endocriniens et métaboliques. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-endocriniens-et-m%C3%A9taboliques/diab%C3%A8te-sucr%C3%A9-et-troubles-du-m%C3%A9tabolisme-glucidique/complications-du-diab%C3%A8te-sucr%C3%A9>
15. Complications du diabète : les fondamentaux [Internet]. [cité 16 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/diabete/diabete-symptomes-evolution/complications-fondamentaux>
17. Complications du diabète au niveau des yeux [Internet]. [cité 17 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/diabete/diabete-symptomes-evolution/complications-yeux-diabete>
22. VIDAL [Internet]. [cité 4 janv 2024]. Estimation du débit de filtration glomérulaire : les marqueurs endogènes. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/29875-estimation-du-debit-de-filtration-glomerulaire-les-marqueurs-endogenes.html>
26. referenciel\_pratiques\_diabete.pdf [Internet]. [cité 6 nov 2023]. Disponible sur: [https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/referenciel\\_pratiques\\_diabete.pdf](https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/referenciel_pratiques_diabete.pdf)
27. Comment mieux vivre sa vie avec un diabète de type 2 ? Sanofi vous accompagne [Internet]. [cité 23 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.sanofi.fr/fr/nos-domaines-therapeutiques/diabete-de-type-2>
28. Diabète [Internet]. [cité 19 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news->

room/fact-sheets/detail/diabetes

31. facteurs\_et\_marqueurs\_de\_risque\_diabete.pdf [Internet]. [cité 6 nov 2023]. Disponible sur: [https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/facteurs\\_et\\_marqueurs\\_de\\_risque\\_diabete.pdf](https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/facteurs_et_marqueurs_de_risque_diabete.pdf)

34. chevalier.n@chu-nice.fr. Diabète de type 2 [Internet]. Société Française d'Endocrinologie. 2022 [cité 23 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.s fendocrino.org/diabete-de-type-2/>

36. Symptômes et diagnostic du diabète [Internet]. [cité 23 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/diabete/diabete-symptomes-evolution/diagnostic-diabete>

42. VIDAL [Internet]. [cité 4 déc 2023]. La prise en charge du diabète de type 2. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/metabolisme-diabete/diabete-type-2/traitement.html>

43. Norme HbA1c | Hémoglobine Glyquée ou HbA1c | Taux de Bba1c [Internet]. [cité 4 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.federationdesdiabetiques.org/information/glycemie/hba1c>

44. VIDAL [Internet]. [cité 4 déc 2023]. Recommandations Diabète de type 2 : prise en charge initiale. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/diabete-de-type-2-prise-en-charge-initiale-1440.html>

46. Quels sont les médicaments du diabète de type 2 ? - VIDAL [Internet]. [cité 13 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/metabolisme-diabete/diabete-type-2/medicaments.html>

48. \*Antidiabétiques : Les points essentiels [Internet]. [cité 20 nov 2023]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/antidiabetiques-les-points-essentiels>

51. VIDAL [Internet]. [cité 14 déc 2023]. Metformine et acidose lactique : l'ANSM rappelle les recommandations pour minimiser ce risque. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/30242-metformine-et-acidose-lactique-l-anism-rappelle-les-recommandations-pour-minimiser-ce-risque.html>

52. Inhibiteurs des SGLT2 dans le diabète de type 2 [Internet]. [cité 14 déc 2023]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/inhibiteurs-des-sglt2-dans-le-diabete-de-type-2>

56. Inhibiteurs de DPP-4 [Internet]. [cité 20 nov 2023]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/inhibiteurs-de-dpp-4>

57. VIDAL [Internet]. [cité 21 nov 2023]. QUELS SONT LES TRAITEMENTS INJECTABLES DISPONIBLES POUR LE DIABÈTE DE TYPE 2 ? Disponible sur: <https://www.vidal.fr/agir-pour-ma-sante/injectables-diabete-2/traitements-injectables.html>

58. Agonistes du récepteurs au GLP1 [Internet]. [cité 20 nov 2023]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/agonistes-du-recepteurs-au-glp1>

60. Sulfamides hypoglycémiant [Internet]. [cité 20 nov 2023]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/sulfamides-hypoglycemiant>

61. Glinides [Internet]. [cité 20 nov 2023]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/glinides>

63. VIDAL [Internet]. [cité 11 mai 2023]. OZEMPIC. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/ozempic-86313.html>

65. Modalités d'utilisation du stylo Ozempic® [Internet]. [cité 13 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.novonordisk.fr/informations-produits/modalites-d-utilisation-du-stylo-ozempic.html>

68. anx\_158641\_fr.pdf [Internet]. [cité 28 nov 2023]. Disponible sur: <https://ec.europa.eu/health/documents/community->

register/2023/20230331158641/anx\_158641\_fr.pdf

70. RFCRPV [Internet]. [cité 14 juin 2023]. Mésusage médicamenteux. Disponible sur: <https://www.rfcrpv.fr/mesusage-medicamenteux/>
71. ANSM [Internet]. [cité 7 déc 2023]. Actualité - Ozempic (sémaglutide) : un médicament à utiliser uniquement dans le traitement du diabète de type 2. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/ozempic-semaglutide-un-medicament-a-utiliser-uniquement-dans-le-traitement-du-diabete-de-type-2>
72. Limiter les risques de mésusage d'Ozempic, médicament réservé aux diabétiques de type 2 [Internet]. 2023 [cité 14 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/pharmacien/actualites/limiter-les-risques-de-mesusage-d-ozempic-medicament-reserve-aux-diabetiques-de-type-2>
74. ANSM [Internet]. [cité 22 déc 2023]. Comment déclarer si vous êtes patient ou usager ? Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/referance/declarer-un-effet-indesirable/comment-declarer-si-vous-etes-patient-ou-usager>
75. put-rd-wegovy-vcellule-08082022 [Internet]. [cité 6 mars 2024]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=p\\_3359856](https://www.has-sante.fr/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=p_3359856)
77. Obésité en France : un enjeu de santé publique | vie-publique.fr [Internet]. 2023 [cité 22 déc 2023]. Disponible sur: <http://www.vie-publique.fr/en-bref/289322-obesite-en-france-un-enjeu-de-sante-publique>
78. Surpoids et obésité de l'adulte : suivi, médicaments et chirurgie [Internet]. [cité 27 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/surpoids-obesite-adulte/traitement-medicamenteux-chirurgical>
81. VIDAL [Internet]. [cité 10 mars 2024]. SAXENDA, première spécialité à base de liraglutide indiquée dans le contrôle du poids. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/26775-saxenda-premiere-specialite-a-base-de-liraglutide-indiquee-dans-le-controle-du-poids.html>
85. VIDAL [Internet]. [cité 15 mars 2024]. SAXENDA 6 mg/ml sol inj en stylo prérempli. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/saxenda-6-mg-ml-sol-inj-en-stylo-prerempli-154465.html>
87. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 14 mars 2024]. Médicament en accès précoce : ce qu'il faut savoir. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3274374/fr/medicament-en-acces-precoce-ce-qu-il-faut-savoir](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3274374/fr/medicament-en-acces-precoce-ce-qu-il-faut-savoir)
88. 20220311-atuc-wegovy-put.pdf [Internet]. [cité 6 mars 2024]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2022/03/11/20220311-atuc-wegovy-put.pdf>
90. VIDAL [Internet]. [cité 14 juin 2023]. Usage détourné d'OZEMPIC (sémaglutide) : la France renforce la surveillance. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/30111-usage-detourne-d-39-ozempic-semaglutide-la-france-renforce-la-surveillance.html>
91. ANSM [Internet]. [cité 28 déc 2023]. Actualité - Diabète de type 2 et tensions d'approvisionnement : conduite à tenir pour la prescription des analogues de GLP1. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/diabete-de-type-2-et-tensions-dapprovisionnement-conduite-a-tenir-pour-la-prescription-des-analogues-de-glp1>
92. calameo.com [Internet]. [cité 5 févr 2024]. Les canaux de distribution du médicament. Disponible sur: <https://www.calameo.com/read/002049284df01f95421b5>
93. Prévention M de la S et de la, Prévention M de la S et de la. Ministère de la Santé et de la Prévention. 2023 [cité 28 déc 2023]. Le circuit de distribution du médicament en France. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-circuit-du-medicament/article/le-circuit-de-distribution-du-medicament-en-france>
94. La répartition pharmaceutique, l'interface incontournable entre les entreprises du médicament et les pharmacies d'officine | Cyclamed [Internet]. 2021 [cité 28 déc 2023].

Disponible sur: <https://www.cyclamed.org/la-repartition-pharmaceutique-linterface-incontournable-entre-les-entreprises-du-medicament-et-les-pharmacies-dofficine-10121/>

95. Vigirupture-solution-ruptures-medicaments - Le Monde Pharmaceutique TV - Informations et actualités du secteur pharmaceutique. [Internet]. [cité 28 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.lemondepharmaceutique.tv/webtv/vigirupture-1453.html>

96. Sous-section 4 : Structures de regroupement à l'achat. (Articles D5125-24-1 à D5125-24-2) - Légifrance [Internet]. [cité 3 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGISCTA000020776304/2009-06-22>

99. Prévention M de la S et de la, Prévention M de la S et de la. Ministère de la Santé et de la Prévention. 2024 [cité 3 janv 2024]. Autorisation de mise sur le marché (AMM). Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/autorisation-de-mise-sur-le-marche/article/autorisation-de-mise-sur-le-marche-amm>

100. [fiche\\_memo\\_prescription\\_et\\_delivrance\\_hors\\_amm.pdf](#) [Internet]. [cité 27 nov 2023]. Disponible sur: [https://www.conseil-national.medecin.fr/sites/default/files/fiche\\_memo\\_prescription\\_et\\_delivrance\\_hors\\_amm.pdf](https://www.conseil-national.medecin.fr/sites/default/files/fiche_memo_prescription_et_delivrance_hors_amm.pdf)

101. [Direction\\_de\\_la\\_securite\\_sociale\\_DSS\\_-\\_Etat\\_des\\_lieux\\_de\\_la\\_prescription\\_hors\\_AMM.pdf](#) [Internet]. [cité 27 nov 2023]. Disponible sur: [https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/Direction\\_de\\_la\\_securite\\_sociale\\_DSS\\_-\\_Etat\\_des\\_lieux\\_de\\_la\\_prescription\\_hors\\_AMM.pdf](https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/Direction_de_la_securite_sociale_DSS_-_Etat_des_lieux_de_la_prescription_hors_AMM.pdf)

102. <https://www.ordre.pharmacien.fr/mediatheque/fichiers/les-cahiers-thematiques/cahier-thematique-7-la-lutte-contre-le-mesusage-du-medicament> [Internet]. [cité 6 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.ordre.pharmacien.fr/mediatheque/fichiers/les-cahiers-thematiques/cahier-thematique-7-la-lutte-contre-le-mesusage-du-medicament>

103. [20230327-plaquette-osiap-2021-janv2023.pdf](https://ansm.sante.fr/uploads/2023/03/27/20230327-plaquette-osiap-2021-janv2023.pdf) [Internet]. [cité 7 févr 2024]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2023/03/27/20230327-plaquette-osiap-2021-janv2023.pdf>

104. Livre IV : Sanctions pénales et financières (Articles L5411-1 à L5473-3) - Légifrance [Internet]. [cité 6 mars 2024]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section\\_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000006140634/](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000006140634/)

105. Le Quotidien du Pharmacien [Internet]. [cité 4 avr 2024]. Une nouvelle appli pour détecter les fausses ordonnances. Disponible sur: <https://www.lequotidiendupharmacien.fr/exercice-pro/une-nouvelle-appli-pour-detecter-les-faussees-ordonnances>

107. Ordonnance numérique | ameli.fr | Médecin [Internet]. [cité 12 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/medecin/exercice-liberal/regles-de-prescription-et-formalites/ordonnance-numerique>

110. Affaire Médiateur : condamnation des laboratoires Servier [Internet]. 2023 [cité 29 févr 2024]. Disponible sur: <https://assurance-maladie.ameli.fr/presse/20231220cp-mediator>

111. VIDAL [Internet]. [cité 12 févr 2024]. EPITOMAX, risque en cas de mésusage. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/5798-epitomax-risque-en-cas-de-mesusage.html>

## RESUME

Le diabète, caractérisé par un excès de sucre dans le sang, comprend deux principaux types : le type 1, où le pancréas ne produit pas suffisamment d'insuline, et le type 2, où les cellules du corps ne répondent pas efficacement à l'insuline. Ses complications peuvent être graves, affectant les petits et grands vaisseaux sanguins. L'incidence mondiale du diabète est en constante augmentation, présentant un défi majeur pour les systèmes de santé publique.

Le diabète de type 2, caractérisé par une hyperglycémie chronique, peut rester asymptomatique pendant des années. Sa prise en charge implique des modifications du mode de vie et, si nécessaire, des traitements médicamenteux. Les analogues du GLP-1 sont une nouvelle génération de médicaments antidiabétiques. Ils agissent en imitant l'action de l'hormone GLP-1, régulant ainsi la libération d'insuline, retardant la vidange gastrique et réduisant la sécrétion de glucagon. L'OZEMPIC®, un analogue du GLP-1 contenant du sémaglutide, est commercialisé par Novo Nordisk depuis avril 2019. Il est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 et recommandé en deuxième intention chez les patients obèses.

L'OZEMPIC® connaît une popularité grâce à ses propriétés amaigrissantes et satiétogènes et est détourné à l'échelle mondiale. D'autres médicaments de la même classe comme SAXENDA® et WEGOVY® sont spécifiquement indiqués pour la perte de poids, mais ils ne sont pas encore largement commercialisés ou remboursés, et donc moins accessibles.

Des données du Système National des Données de Santé montrent que jusqu'à 1,4% des utilisateurs d'OZEMPIC® pourraient être des non-diabétiques. Malgré les avertissements, le mésusage persiste.

Les méthodes de détournement comprennent la prescription hors AMM ou encore la falsification des ordonnances. Pour contrer cela, des solutions technologiques telles que OrdoSafe et la e-prescription sont mises en œuvre pour prévenir la falsification et assurer une meilleure traçabilité. Les réseaux sociaux jouent également un rôle en diffusant parfois une information erronée, ce qui peut entraîner des comportements dangereux, en particulier chez les jeunes. Dans cette lutte contre le mésusage, les pharmaciens jouent un rôle crucial, avec des dispositifs de surveillance tels que l'OSIAP et le NOTS. Sensibiliser les professionnels de la santé et renforcer les contrôles peuvent limiter les risques associés au détournement de médicaments pour la perte de poids.

Mots-clés : Diabète, insuline, analogue du GLP-1, OZEMPIC®, amaigrissante, satiétogène, détourné, mésusage



## SERMENT DE GALIEN

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

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

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

de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement,

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

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

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

De coopérer avec les autres professionnels de santé.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour

corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.