

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS

UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année 2024/2025

N° 86

THÈSE D'EXERCICE

Pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

DUFLO Charlotte née le 12 février 1997 à Valenciennes (59)

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 18/11/2024

Ozempic® et mésusage : rôle du pharmacien d'officine.

JURY

Président : Pr. Cécile ENGUEHARD-GUEIFFIER, Professeur de chimie thérapeutique – Faculté de Pharmacie (Philippe Maupas) – TOURS

Membres :

Mme. Stéphanie CHEVRETON, Pharmacienne d'officine – CHATILLON-SUR-INDRE (36)

Mme. Louise MASSON, Pharmacienne d'officine – TOURS (37)

ANNEE : 2024 - 2025

Directeur : Pr Denys BRAND

Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE

Assesseurs : M. Gildas PRIE, Mme Mélanie BOUVIN PLEY, Mme ~~Emilie~~ ALLARD-VANNIER, M. Bruno GIRAudeau, Mme Claire POUPLARD, Mme Audrey OUDIN, Mme GERMON Stéphanie

ENSEIGNANTS

16 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUESOCQUE-DELAIE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAudeau	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIOLoGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITES

BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE
THIBAUT	Gilles	IMMUNOLOGIE

33 MAITRES DE CONFÉRENCES

AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER (disponibilité)	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE & TOXICOLOGIE
BOUVIN-PLEY	Mélanie	MICROBIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE
DELAIE	Pierre-	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE

DUMAS	Jean-	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE
JUSTE	Matthieu	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE
LAJOIE	Laurie	IMMUNOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
ODIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SAHLI	Ramla	PHARMACOGNOSIE
SIEROCKI	Pierre	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE
VERCOUILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGER	Alexis	PHARMACIE GALENIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIologie
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

1 MAST

CAMUS GABRIEL	Mathilde	<i>Filière Officine</i>
---------------	----------	-------------------------

5 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE
POUPIN	Pierre	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIologie
VEYRAT DUREBEX	Charlotte	BIOCHIMIE CLINIQUE

3 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

BOULARD	Pierre	IMMUNOLOGIE
DOUEZ	Emmanuel	PHARMACIE GALENIQUE
TULOUP	Vianney	PHARMACIE CLINIQUE

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

1 CONTRAT D'ENSEIGNEMENT

GERBIER	Soledad	ANGLAIS
---------	---------	---------

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE



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 ;

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;

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 ;

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.

Date : 18 novembre 2024

L'étudiant : Charlotte Duflo

*Le Doyen de la Faculté
Professeur Denys BRAND*

REMERCIEMENTS

À Madame Cécile ENGUEHARD-GUEIFFIER ;

Professeur de chimie thérapeutique,

Merci de m'avoir fait l'honneur de diriger et de présider cette thèse. Je tiens à vous exprimer ma plus profonde gratitude, pour votre accompagnement tout au long de ce travail. Votre disponibilité, votre expertise et vos précieux conseils ont été essentiels à la réussite de ce projet.

À Stéphanie CHEVRETON ;

Merci pour l'honneur que vous me faites de siéger dans mon jury de thèse, ainsi que pour l'intérêt que vous avez bien voulu porter à mon travail. Je vous suis profondément reconnaissante.

À Madame Louise MASSON ;

Un grand merci pour ton soutien ainsi que tes encouragements pour la rédaction et le perfectionnement de cette thèse. Merci pour toutes ces années d'étude passés ensemble.

À ma famille ;

Je tiens aussi à remercier tout particulièrement mes parents Philippe et Frédérique, ma sœur et mon frère Annabelle et Hugues pour m'avoir toujours poussé à me dépasser, m'avoir écoutée, aimée et soutenue mentalement.

À mes amis,

Merci d'être présents pour moi, m'avoir soutenue dans ce projet ainsi que pour toutes ces années d'études inoubliables passés ensembles.

À mon copain,

Nicolas, merci pour m'avoir encouragé, rassuré et motivé tout au long de la rédaction de cette thèse.

À mes collègues,

Merci à tous de m'avoir soutenu pendant cette épreuve et merci pour vos encouragements.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	5
LISTE DES TABLEAUX	8
LISTE DES FIGURES	8
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	11
INTRODUCTION.....	12
1 <i>Partie 1 : Le diabète de type 2 et sa prise en charge</i>.....	13
1.1 Généralités sur le diabète de type 2	13
1.1.1 Définition.....	13
1.1.2 Épidémiologie.....	15
1.1.3 Les coûts du diabète en France	17
1.2 Physiopathologie du diabète de type 2.....	19
1.2.1 Altération de l'insulinosensibilité.....	19
1.2.2 Altération de l'insulinosécrétion.....	21
1.2.3 Facteurs de risques.....	23
1.2.4 Les incréтины	25
1.3 Les complications du diabète de type 2	29
1.3.1 Complications aiguës.....	29
1.3.2 Complications chroniques	31
1.4 Prise en charge du diabète de type 2	35
1.4.1 Objectif glycémique des patients atteints de diabète de type 2	35
1.4.2 Mesures hygiéno-diététiques	35
1.4.3 Stratégies médicamenteuses	36
1.4.4 Évolution de la stratégie thérapeutique du diabète de type 2	46
2 <i>Partie 2 : Ozempic® et mésusage</i>	48

2.1	Focus sur l'OZEMPIC®	48
2.1.1	Structure moléculaire	48
2.1.2	Monographie	50
2.1.3	Études réalisées sur le sémaglutide.....	52
2.2	Le mésusage de l'Ozempic® : causes et conséquences.....	59
2.2.1	Causes du mésusage	60
2.2.2	Conséquence du mésusage.....	64
2.3	Le pharmacien d'officine dans la lutte contre le mésusage.....	67
2.3.1	Rôles du pharmacien lors de la dispensation	67
2.3.2	Les outils mis à disposition contre le mésusage	70
2.3.3	Gestion des cas de mésusage	72
2.4	Nouvelles spécialités à base d'analogue du GLP-1.....	80
2.4.1	Le Wegovy®	80
2.4.2	Le Saxenda®	81
	CONCLUSION	83
	BIBLIOGRAPHIE	84

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU 1 : VALEURS GLYCEMIQUE A JEUN, EN POST-PRANDIAL ET VALEURS DE L'HBA1C.....	14
TABLEAU 2 : LES TRAITEMENTS ANTIDIABETIQUES ORAUX (28,29)	39
TABLEAU 3 : ANALOGUES DU GLP-1 DISPONIBLES EN FRANCE, INDIQUES DANS LE DIABETE DE TYPE 2	40
TABLEAU 4 : LES DIFFERENTES INSULINES DISPONIBLES SUR LE MARCHE (38).....	44
TABLEAU 5 : LES DIFFERENTES INSULINES DISPONIBLES SUR LE MARCHE (38).....	45
TABLEAU 6 : RECOMMANDATION DE LA HAS SUR LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE DU PATIENT ATTEINT DE DIABETE DE TYPE 2.....	47
TABLEAU 7 : PROGRAMME D'ETUDES SUSTAIN 1-5 ET 7	54
TABLEAU 8: CONTENU DES 100 PREMIERES VIDEOS TIKTOK ECHANTILLONNEES AVEC L'HASHTAG #OZEMPIC (54)...	61

LISTE DES FIGURES

FIGURE 1 : ESTIMATIONS EN MILLIONS DE LA PREVALENCE MONDIALE DU DIABETE DANS LA TRANCHE D'AGE DE 20 A 79 ANS (GRAPHIQUE DE GAUCHE) ET PROJECTIONS EN MILLIONS DE LA PREVALENCE MONDIALE DU DIABETE DANS LA TRANCHE D'AGE DE 20 A 79 ANS (GRAPHIQUE DE DROITE) (2)	15
FIGURE 2 : TAUX BRUT DE PREVALENCE DU DIABETE TRAITE PHARMACOLOGIQUEMENT EN FRANCE (4)	16
FIGURE 3 : CATEGORISATION DES DEPENSES DE 2007 A 2010	17
FIGURE 4 : INSULINORESISTANCE PERIPHERIQUE ET HEPATIQUE. VLDL = VERY LOW DENSITY LIPOPROTEIN ; TG = TRIGLYCERIDE.....	20
FIGURE 5 : SCHEMA DE LA SECRETION PHYSIOLOGIQUE D'INSULINE AU COURS DE LA JOURNEE	21
FIGURE 6 : HISTOIRE NATURELLE DU DIABETE DE TYPE 2	22
FIGURE 7 : ILLUSTRATION DES EFFETS DE LA GLUCOTOXICITE ET DE LA LIPOTOXICITE A LA FOIS SUR L'INSULINOSECRETION ET L'INSULINOSENSIBILITE DANS LE DIABETE DE TYPE 2 (DT2)(12)	24
FIGURE 8 : EFFET INCRETINE, VARIATION DE LA SECRETION D'INSULINE ENTRE ADMINISTRATION ORALE OU ADMINISTRATION IV DE GLUCOSE (14).....	25
FIGURE 9 : PHYSIOPATHOLOGIE DE L'AXE DES INCRETINES : EFFETS DU GLP-1 ET DU GIP SECRETES EN REPONSE A LA PRISE ALIMENTAIRE (16)	26
FIGURE 10 : VARIATION DE LA REPONSE INSULINIQUE A LA SUITE DE L'ADMINISTRATION D'UN BOLUS DE GLUCOSE A DES PERSONNES EN BONNE SANTE METABOLIQUE OU A DES PATIENTS ATTEINTS D'UN DIABETE DE TYPE 2 (19)	28

FIGURE 11 : MECANISMES DE LA PHYSIOPATHOLOGIE DES COMPLICATIONS DU DIABETE (21)	31
FIGURE 12 : CARACTERISTIQUES DU DIABETE, INTERET ET EFFET METABOLIQUES DES ANTIDIABETIQUES.....	37
FIGURE 13 : MODE D'ACTION ET PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES DES INCRETINOMIMETIQUES	41
FIGURE 14: STRUCTURE DU GLP-1 ENDOGENE (GAUCHE) ET DU SEMAGLUTIDE (DROITE) (19). ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.	
FIGURE 15 : STRUCTURE DU SEMAGLUTIDE (40)	49
FIGURE 16 : PROGRAMME DE DEVELOPPEMENT DES ETUDES CLINIQUES DE PHASE IIIA SUSTAIN (48)	52
FIGURE 17 : ÉVALUATION DU POIDS, VARIATION ABSOLUE EN KG DEPUIS L'INCLUSION DANS L'ETUDE SUSTAIN 1-5 (48)	56
FIGURE 18 : ÉVALUATION DU TOUR DE TAILLE DEPUIS L'INCLUSION DANS LES ETUDES SUSTAIN 1-5 (48).....	55
FIGURE 19: ÉVOLUTION DES RECHERCHES DU TERME "OZEMPIC" AVEC GOOGLE TRENDS ENTRE LE 01/01/2021 ET LE 31/12/2023.	62
FIGURE 20 : REQUETES ASSOCIEES AU MOT CLE "OZEMPIC" ENTRE LE 01/01/2021 ET LE 31/12/2024 EN FRANCE ET DANS LE MONDE.	63
FIGURE 21 : EXEMPLE D'UN STYLO D'OZEMPIC® FALSIFIE (59)	65
FIGURE 22 : SYSTEME D'INFORMATION DU DOSSIER PHARMACEUTIQUE (66)	72
FIGURE 23 : LE SYSTEME DE PHARMACOVIGILANCE (69).....	73
FIGURE 24 : FORMULAIRE DE DECLARATION OSIAP.....	75
FIGURE 25 : ORDONNANCE FALSIFIEE N°1	76
FIGURE 26 : ORDONNANCE FALSIFIEE N°2	77

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AAP : Activité physique adaptée ACD : Acidose diabétique ADO : Antidiabétiques oraux AGE : Produits de glycation avancée ALD : Affection de longue durée AMM : Autorisation de mise sur le marché ANPC : Agence nationale du développement professionnel continu ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé AOMI : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs ARS : Agence régionale de santé ASMR : Amélioration du service médical rendu ATU : Autorisation temporaire d'utilisation AVC : Accident vasculaire cérébral CEIP-A : Centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance - addictovigilance CEPS : Comité économique des produits de santé CNOP : Conseil national de l'ordre des pharmaciens CRPV : Centres régionaux de pharmacovigilance CST : Comité scientifique temporaire CT : Commission de la transparence DP : Dossier pharmaceutique DPC : Développement professionnel continu DPP-4 : Dipeptidyl peptidase-4 DT2 : Diabète de type 2 EMA : Agence européenne des médicaments	EVA : Échelle visuelle analogique FDA : Food and drug administration FID : Fédération internationale de diabète GLP-1: Glucagon-like-peptide-1 GPI : Glucose-dépendent insulintropic peptide HAS : Haute autorité de santé HbA1c : Hémoglobine glyquée HPGO : Hyperglycémie provoquée par voie orale IG : Indice glycémique IMC : Indice de masse corporelle IV : Intraveineux OMS : Organisation mondiale de la santé OSIAP : Ordonnances suspectes indicateurs d'abus possible PKC : Protéine Kinase C PO : Per os RCP : Résumé des caractéristiques du produit RFCPV : Réseau français des centre régionaux de pharmacovigilance RPPS : Répertoire partagé des professionnels de santé SC : Sous-cutané SGLT2 : Cotransporteur Sodium-Glucose type 2 SHH : Syndrome d'hyperglycémie hyperosmolaire SMR : Service médical rendu TG : Triglycéride Uncam : Union nationale des caisses d'assurance maladie VLDL: Very low density lipoprotein
--	---

INTRODUCTION

Le diabète de type 2 représente aujourd'hui une véritable crise sanitaire, en raison de sa prévalence croissante à l'échelle mondiale. En France, il représente environ 90 % des cas de diabète, affectant aujourd'hui plus de 4 millions de patients. Cette maladie chronique entraîne des coûts considérables pour le système de santé à cause de ses multiples complications. Pour contrer cela, la prise en charge du diabète de type 2 ne cesse d'évoluer, avec l'introduction de nouveaux traitements visant à mieux contrôler la glycémie et à prévenir les complications. Parmi ces nouvelles thérapies, les incrétines, et notamment l'Ozempic[®], un agoniste des récepteurs du GLP-1, a rapidement gagné en popularité. Ce médicament s'est distingué non seulement par son efficacité dans le traitement du diabète de type 2, mais aussi pour son potentiel à induire une perte de poids, ce qui a contribué à son large succès.

Néanmoins, la popularité de l'Ozempic[®] a également entraîné un mésusage croissant, en particulier une utilisation détournée du médicament par des patients non diabétiques dans le but de perdre du poids. J'ai donc choisi d'évoquer le mésusage de l'Ozempic[®] dans cette thèse, qui est un sujet d'actualité et qui soulève des questions préoccupantes quant aux risques sanitaires, aux effets indésirables, et aux répercussions sur la disponibilité du traitement pour les patients diabétiques. Devant cette situation, le pharmacien d'officine joue un rôle crucial non seulement dans la dispensation et le suivi du traitement, mais aussi dans la prévention et la gestion du mésusage.

Cette thèse se divise en deux parties distinctes. La première partie se consacre à définir le diabète de type 2 dans ses grandes lignes, en abordant son épidémiologie et son coût pour la société, la physiopathologie et les complications associées, ainsi que les différentes options thérapeutiques disponibles, avec une attention particulière sur les incrétines et leur mécanisme d'action.

La seconde partie se concentre sur l'utilisation de l'Ozempic[®], en détaillant son indication thérapeutique, ses caractéristiques, ainsi que son efficacité dans le traitement du diabète de type 2. L'accent sera mis sur le phénomène de mésusage, en analysant les causes et les conséquences potentielles pour la santé publique et les patients. Enfin, le rôle du pharmacien d'officine sera étudié, notamment dans la prévention du mésusage et la gestion de celui-ci. Il doit non seulement s'assurer de la délivrance correcte du médicament, mais aussi sensibiliser et informer les patients sur les risques d'un usage inapproprié de l'Ozempic[®]. La surveillance des prescriptions, l'éducation thérapeutique et une communication efficace sont autant d'outils à la disposition du pharmacien pour garantir une utilisation sécurisée du médicament.

Ainsi, cette thèse se propose d'examiner l'impact croissant du mésusage de l'Ozempic[®] et de mettre en évidence le rôle préventif et éducatif du pharmacien d'officine face à ce détournement.

Partie 1 : Le diabète de type 2 et sa prise en charge

1.1 Généralités sur le diabète de type 2

1.1.1 Définition

Le diabète est une maladie métabolique chronique qui survient lorsque le pancréas ne produit pas suffisamment d'insuline ou que l'organisme ne répond pas efficacement à l'insuline produite.

L'insuline est une hormone essentielle à notre organisme permettant de réguler la concentration de glucose dans notre sang. Elle est sécrétée par les cellules β des îlots de Langerhans du pancréas. Cette hormone joue un rôle hypoglycémiant, puisqu'en se fixant sur les cellules cibles, elle permet l'entrée cellulaire du glucose pour qu'il y soit converti en énergie utile aux fonctions cellulaires. Un défaut de sécrétion ou d'utilisation de l'insuline par l'organisme conduit à une hyperglycémie chronique et par conséquent à un diabète.

Il existe plusieurs types de diabète :

- **Le diabète de type 1** qui se caractérise par une production insuffisante d'insuline dans l'organisme, représente environ 6 % des cas.
- **Le diabète de type 2** qui se caractérise par une utilisation inefficace de l'insuline par l'organisme, représente 92 % des cas.
- Les 2 % restants sont des formes plus rares comme le **diabète gestationnel**, **MODY (Maturity Onset-Type Diabetes of Youth)**, **LADA (Latent Autoimmune Diabetes in Adults)** ou encore des diabètes secondaires à certaines maladies ou prises de médicaments (1,2).

Le diabète se définit biologiquement par une élévation de la glycémie au-delà des valeurs considérées comme normales (3). Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) le diagnostic du diabète est posé selon les critères suivants (Tableau 1) :

- Une glycémie supérieure à 1,26 g/l (7 mmol/l) après une période de jeun, et ceci vérifié à deux reprises.
- Une glycémie supérieure ou égale à 2 g/l (11,1 mmol/l) en post-prandial ou après le test de l'hyperglycémie provoquée par voie orale (HPGO) (2h après absorption de 75g de glucose par voie orale).

	Glycémie normale	Prédiabète	Diabète
Glycémie à jeun	0,7 à 1,1 g/L	1,1 g/L à 1,25 g/L	>1,26 g/l
Glycémie post-prandiale	<1,26 g/L	1,4 g/L à 2 g/L	>2 g/L
HbA1c	<6,5 %		>6,5 %

Tableau 1 : Valeurs glycémiques à jeun, en post-prandial et valeurs de l'HbA1c

Outre les signes biologiques, des signes cliniques peuvent apparaître progressivement, comme une augmentation du besoin d'uriner (polyurie), une augmentation de la soif (polydipsie), une perte de poids de manière inexpliquée alors que l'appétit augmente (polyphagie), une fatigue (asthénie), ou encore des infections plus fréquentes.

- Polyurie : L'excès de glucose dans le sang entraîne un dysfonctionnement rénal, le rein ne peut réabsorber tout le glucose plasmatique. Ce qui conduit à une glycosurie (glucose dans les urines). Or le glucose est une molécule qui entraîne l'eau avec elle, ce qui crée un volume urinaire plus important.
- Polydipsie : L'hyperosmolarité plasmatique (concentration importante de glucose dans le sang) entraîne le passage d'eau en extra-cellulaire afin de « diluer » la concentration du glucose dans le sang. Il y a donc une déshydratation intra-cellulaire entraînant une soif intense.
- Polyphagie : Pour entrer dans les cellules, le glucose a besoin du transporteur GLUT4 qui est hormono-dépendant (dépend de l'insuline). Il y a donc un manque d'apport énergétique au niveau cellulaire et donc une sensation de faim constante.

Le diabète de type 2 est une maladie insidieuse. Il est très souvent associé à des facteurs de risques tels qu'une surcharge pondérale, une mauvaise alimentation (hyperglucidique et hyperlipidique) et/ou un manque d'activité physique. Cette maladie apparaît en principe chez des sujets plutôt âgés, le diagnostic étant en moyenne aux alentours de 65 ans. Cependant, sa prévalence augmente depuis peu chez les sujets jeunes. Ceci est dû à une alimentation de plus en plus transformée, une sédentarité accentuée et au manque d'exercice physique.

Un diabète mal contrôlé est à l'origine d'une hyperglycémie chronique pouvant entraîner de multiples complications.

1.1.2 Épidémiologie

La progression continue de l'incidence¹ du diabète a eu un impact significatif sur des millions de personnes dans le monde, indiquant une véritable épidémie.

L'Atlas du diabète de la Fédération Internationale du Diabète (FID) de 2021 rapporte que près de 10,5 % de la population mondiale adulte souffre de cette pathologie, ce qui représente environ 1 adulte sur 11. La prévalence² est élevée, puisque 463 millions de personnes étaient atteintes de diabète en 2019 et près de 537 millions en 2021, soit une augmentation d'environ 16 % en 2 ans. Les prévisions pour les prochaines années sont très alarmantes, puisque selon les estimations, il devrait y avoir plus de 700 millions de personnes atteintes de diabète d'ici 2045 dans le monde (Figure 1)(2).

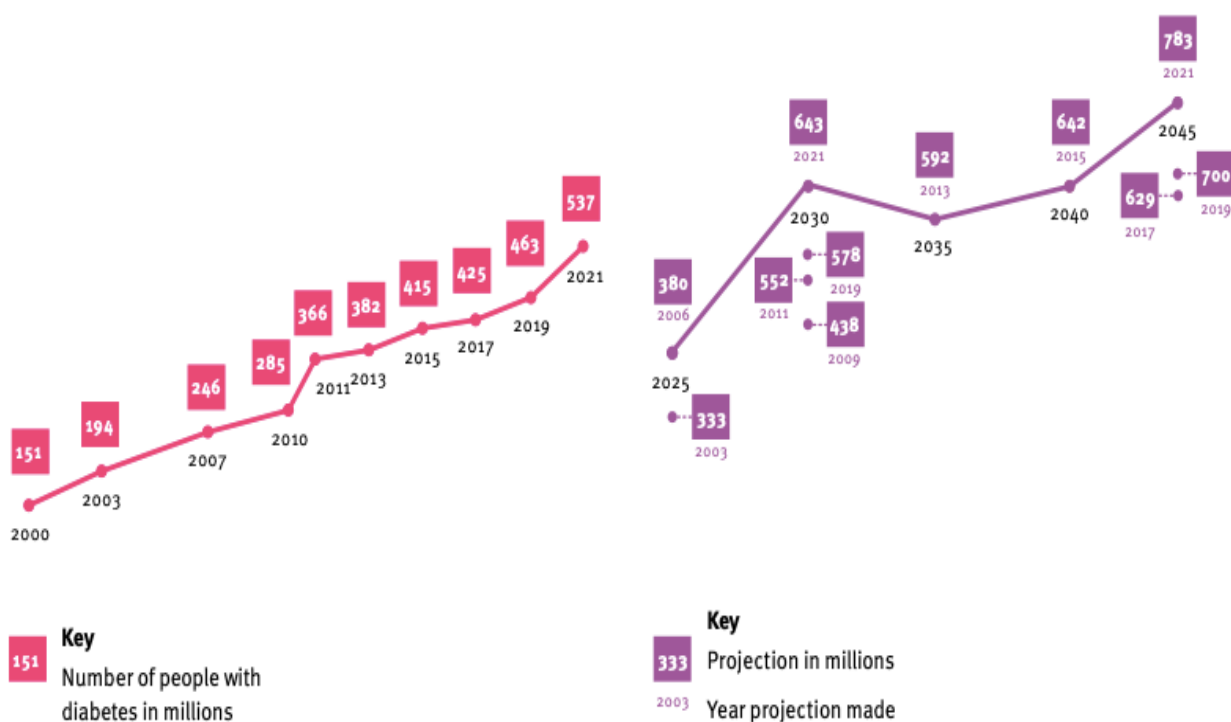


Figure 1 : Estimations en millions de la prévalence mondiale du diabète dans la tranche d'âge de 20 à 79 ans (Graphique de gauche)

et

Projections en millions de la prévalence mondiale du diabète dans la tranche d'âge de 20 à 79 ans (Graphique de droite) (2)

¹ Nombre de nouveaux cas d'une maladie observés sur une période donnée.

² Nombre de cas d'une maladie dans une population à un moment donné englobant aussi bien les cas anciens que les nouveaux.

En 2021 le diabète était responsable de 6,7 millions de décès soit 1 toutes les 5 secondes.

En France, la prévalence du diabète traité pharmacologiquement (tous types confondus) a été estimée à 4,6 % de la population en 2012 et a été actualisée à 5,3% en 2020, ce qui équivaut à environ 3,5 millions de personnes (4). Ce chiffre est en constante augmentation, puisqu'en 2022 la France compte plus de 4,3 millions de personnes traitées pour un diabète, soit 6,3 % de la population (5).

Au cours de la période 2010-2020, la prévalence du diabète a augmenté en moyenne de 1% comme le démontre le graphique ci-dessous :

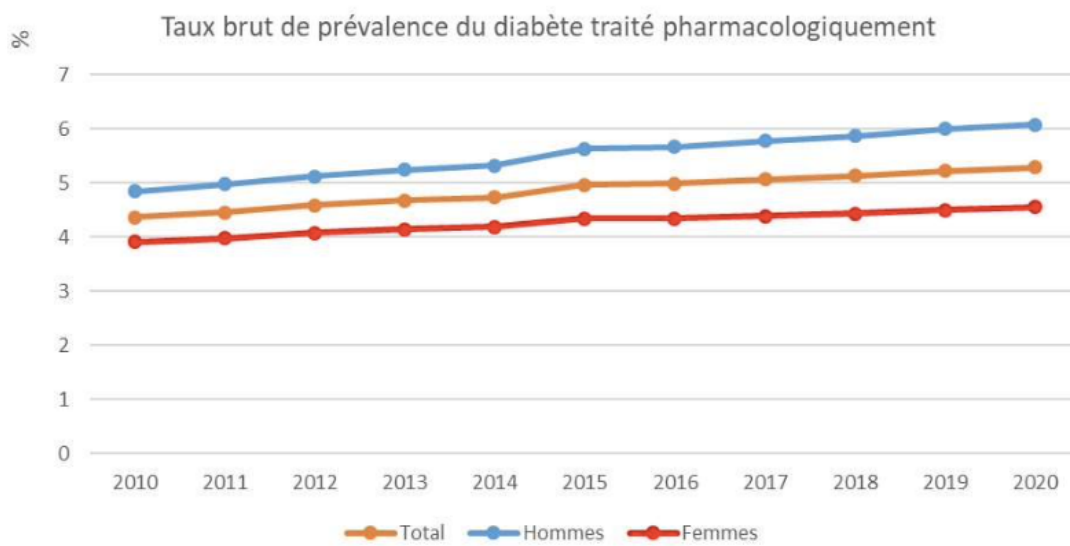


Figure 2 : Taux brut de prévalence du diabète traité pharmacologiquement en France (4)

Cependant ces chiffres sont largement sous-estimés puisqu'ils ne tiennent pas compte des patients non diagnostiqués. L'étude ENTRED « Échantillon national témoin représentatif des personnes diabétiques » de 2007-2010 montre en effet que pour 67 % des cas, le diabète fut découvert à l'occasion d'un dépistage, 18 % à la suite de symptômes évocateurs de la maladie et pour 15 % des cas à l'occasion de complications (6).

Compte tenu du caractère silencieux du diabète de type 2, on estime que de 20 à 30 % des adultes diabétiques ne sont pas diagnostiqués (7).

1.1.3 Les coûts du diabète en France

Les chiffres donnés dans cette partie, sont issus de l'étude ENTRED de 2007-2010. Cette étude visait à fournir une vue d'ensemble sur la prise en charge des personnes diabétiques au fil des années. Les objectifs étaient d'examiner l'état de santé global des personnes diabétiques, analyser les pratiques des professionnels de santé, l'utilisation des traitements antidiabétiques, ainsi que les actions de prévention. De plus, l'étude portait sur l'impact économique du diabète. Elle fut réalisée sur un échantillon d'environ 10 700 personnes diabétiques traitées pharmacologiquement et couvertes par le régime général de l'assurance maladie (6).

Les résultats de l'étude montrent que la somme totale affectée au diabète et remboursée par l'Assurance maladie en France s'élevait à plus de 12,5 milliards d'euros, ce qui représente un remboursement annuel moyen de 4 890 euros pour une personne diabétique de type 2. Or avec l'âge ces dépenses augmentent, puisque pour les diabétiques de 85 ans et plus, le montant des remboursements passe à 8 700 euros par an.

Les dépenses sont réparties de la façon suivante (Figure 3) :

L'hôpital représentait le plus gros poste de dépenses, soit 37 % des dépenses totales (4,7 milliards d'euros en 2007). Les médicaments représentaient 27 % des dépenses totales (3,4 milliards d'euros), suivis des soins infirmiers (8,4 %), des honoraires médicaux (7,8 %), des dispositifs médicaux (7,7 %), des transports (2,9 %) et de la biologie (2,8 %).

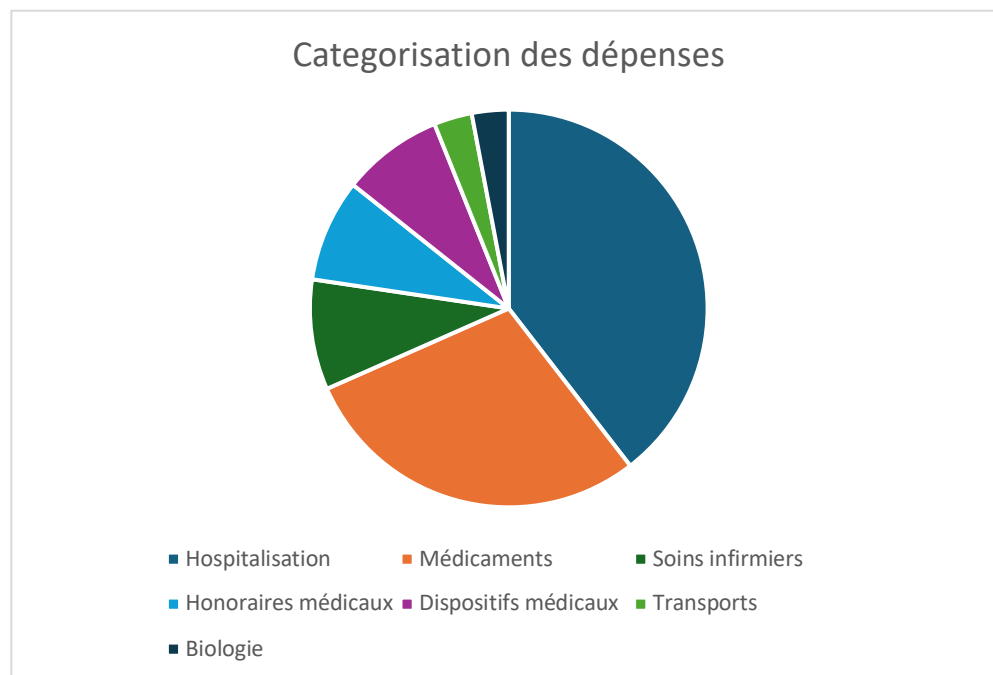


Figure 3 : Catégorisation des dépenses de 2007 à 2010

D'après les données de l'Assurance maladie de 2009, le coût des traitements médicamenteux du diabète serait en augmentation de 5,9 % par rapport à 2008.

En effet, la croissance du nombre de prescriptions (+ 4,9 %) correspond à l'évolution de la maladie et est associée au déplacement des prescriptions vers des traitements plus onéreux (+ 7,7 %). Le déplacement des prescriptions vers des traitements plus onéreux correspond à l'effet de structure (progrès, innovations, spécialisations qui deviennent de plus en plus importantes). En effet, un rapport sur l'« Évaluation de la prise en charge du diabète » publiée en avril 2012 estime que 15 % des traitements prescrits correspondent aux nouveaux médicaments antidiabétiques (glitazones, inhibiteurs de la DPP-4 et analogues du GLP-1). Cependant cette augmentation est partiellement compensée grâce aux conditionnements trimestriels des traitements (-1 %), aux développements des génériques (-1,6 %) et aux baisses de prix des traitements (- 4,5 %).

1.2 Physiopathologie du diabète de type 2

La physiopathologie du diabète de type 2 est complexe et implique plusieurs mécanismes interconnectés.

Elle commence souvent par une résistance à l'insuline, où les cellules du corps, en particulier celles des muscles, du foie et du tissu adipeux, ne répondent plus efficacement à cette hormone. Ce phénomène s'appelle l'insulinorésistance.

En réponse à l'insulinorésistance, le pancréas augmente la production d'insuline. Cependant, avec le temps, les cellules β du pancréas, responsables de la production d'insuline, s'épuisent et leur capacité de sécrétion diminue. Cette défaillance progressive conduit à une hyperglycémie chronique, caractéristique du diabète de type 2 (8).

1.2.1 Altération de l'insulinosensibilité

L'altération de l'insulinosensibilité aussi appelée insulinorésistance, se définit par le besoin que l'organisme a, d'augmenter la concentration d'insuline afin d'obtenir une réponse similaire à la situation physiologique au niveau des tissus cibles tels que les muscles, le foie et le tissu adipeux. C'est un processus complexe impliquant la combinaison de facteurs génétiques, métaboliques et environnementaux (9).

Physiologiquement, l'insuline est une hormone clé dans la régulation du métabolisme, agissant principalement sur trois types de tissus : le foie, les muscles squelettiques, et les adipocytes (tissu adipeux).

En effet, elle permet au niveau du foie l'inhibition de la glycogénolyse³ et de la néoglucogenèse⁴ et de stimuler la glycogénogénèse⁵. De plus, l'insuline permet au niveau hépatique d'inhiber la lipolyse (dégradation des graisses), ce qui empêche la libération d'acides gras libres dans le sang à partir des réserves hépatiques. Tous cela permet de diminuer la production de glucose et favoriser le stockage d'énergie sous forme de glycogène et de lipides.

Au niveau des muscles squelettiques, l'insuline permet l'augmentation de la captation du glucose afin d'être utilisé comme source d'énergie et stocké sous forme de glycogène.

³ Transformation biochimique du glycogène en glucose.

⁴ Formation de glucose à partir de précurseurs non glucidiques tels que le pyruvate, le lactate, le glycérol et la plupart des acides aminés.

⁵ Voie métabolique qui permet la synthèse de glycogène à partir du glucose.

Au niveau du tissu adipeux, l'insuline permet l'augmentation de la captation de glucose pour être ensuite utilisé pour la synthèse des triglycérides. Elle permet aussi d'activer une enzyme responsable de la capture des acides gras circulants (issus des VLDL *Very Low Density Lipoprotein*) pour être stockés sous forme de triglycérides et favorise aussi l'inhibition de la lipolyse, ce qui permet de réduire les niveaux d'acides gras libres dans le sang.

La résistance à l'insuline conduit à des perturbations profondes dans le métabolisme du glucose et des lipides, favorisant l'hyperglycémie et la dyslipidémie. Cette résistance peut s'exprimer par une altération des récepteurs à l'insuline ou une anomalie au niveau de ses voies de signalisation, ce qui conduit à un défaut de transport ou de phosphorylation du glucose, ou encore d'utilisation ou de stockage de celui-ci.

Les conséquences de l'insulinorésistance au niveau de ces différents organes cibles (Figure 4) sont :

- ♦ **Muscles squelettiques** : l'insulinorésistance entraîne une diminution de la capture et du stockage du glucose, ce qui conduit à une augmentation de la concentration de glucose dans le sang.
- ♦ **Foie** : l'insulinorésistance entraîne une perte de l'inhibition de la production hépatique de glucose, à l'origine de l'hyperglycémie à jeun. Elle augmente aussi la production de lipoprotéines de très basse densité (VLDL) à partir de triglycéride (TG) provenant du tissu adipeux.
- ♦ **Tissu adipeux** : l'insulinorésistance entraîne une diminution de la captation du glucose et une lipolyse excessive conduisant à une élévation des acides gras libres circulants.

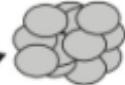
Type d'insulinorésistance	Lieu	Conséquences
Insulinorésistance périphérique		– ↑ lipolyse – ↓ captage et utilisation du glucose
		– ↓ clairance des TG – ↓ captage et utilisation du glucose
Insulinorésistance hépatique		– ↑ production du glucose – ↑ synthèse des VLDL

Figure 4 : Insulinorésistance périphérique et hépatique. VLDL = Very Low Density Lipoprotein ; TG = triglycéride

Source : CEEDMM, 2021.

1.2.2 Altération de l'insulinosécrétion

À l'état basal, il existe un parfait équilibre entre l'insuline produite par les cellules β des îlots de Langerhans du pancréas qui stimule la glycogénogenèse et le glucagon qui est une hormone hyperglycémiant sécrétée par les cellules α des îlots de Langerhans du pancréas, qui lui, stimule la glycogénolyse ou la néoglucogenèse.

Après un repas, il y a inhibition de la sécrétion de glucagon en faveur d'une sécrétion d'insuline. Cette inhibition permet l'activation de la glycogénogenèse, favorisant ainsi la reconstitution des réserves glucidiques.

Physiologiquement, l'insuline est sécrétée de manière pulsatile toutes les 10 à 15 minutes, appelée insuline basale. Elle est aussi sécrétée en réponse à une prise alimentaire appelée insuline bolus (Figure 5).

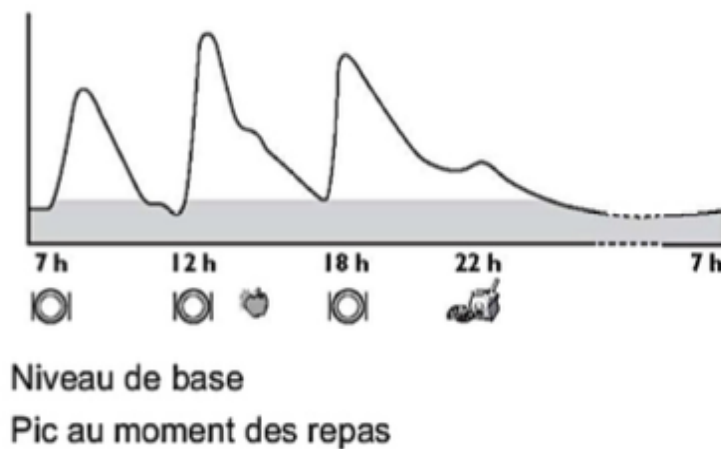


Figure 5 : Schéma de la sécrétion physiologique d'insuline au cours de la journée

Dans le diabète de type 2, il y a une altération de la sécrétion d'insuline. En effet, l'insulinorésistance force le pancréas à produire de plus en plus d'insuline afin de pallier l'hyperglycémie.

Dans les premières phases de l'insulinorésistance, le pancréas compense en sécrétant davantage d'insuline (hyperinsulinémie) pour surmonter la résistance et maintenir une glycémie normale. Cependant l'hyperinsulinémie entraîne une surcharge de travail pour les cellules β du pancréas, et à long terme, cela conduit à leur épuisement et à une réduction de la sécrétion d'insuline, provoquant le passage du stade de prédiabète à un diabète de type 2 (Figure 6).

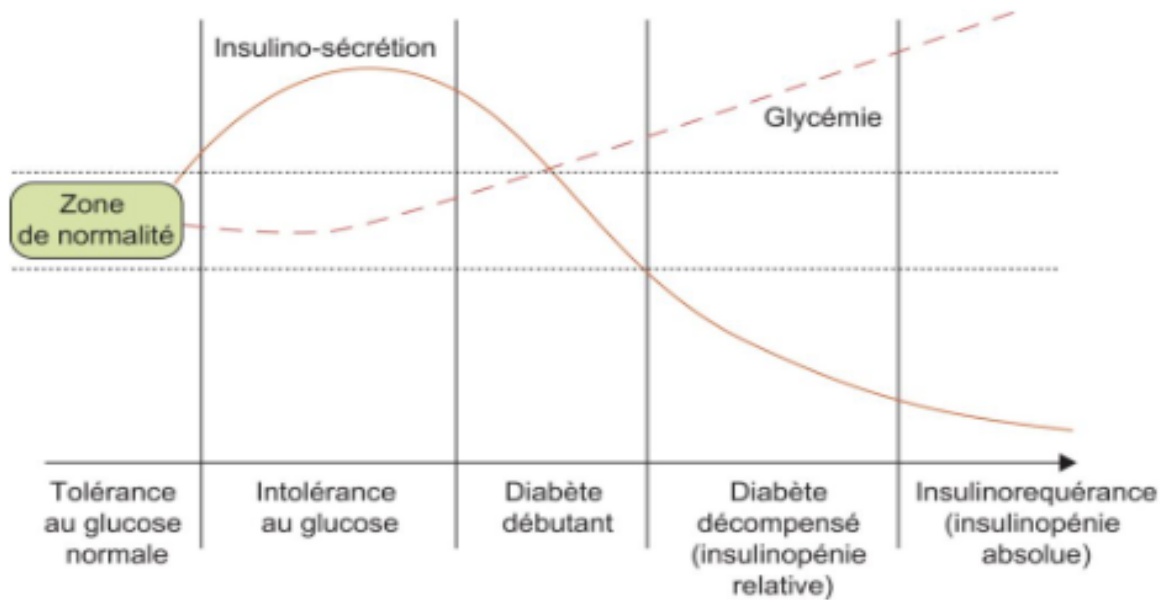


Figure 6 : Histoire naturelle du diabète de type 2

Source : CEEDMM, 2021

Parallèlement, dans le diabète de type 2, le dysfonctionnement des cellules β est généralement associé à leur apoptose, ce qui accentue le déficit de sécrétion d'insuline. Cette mort cellulaire s'explique par plusieurs mécanismes, tels que l'inflammation chronique et un stress oxydatif, ainsi qu'une susceptibilité génétique conduisant à la perte d'intégrité des îlots de Langerhans. Une diminution de 20 à 40 % du nombre des cellules β a été remarquée chez les patients atteints de diabète de type 2 (9).

En somme, la physiopathologie du diabète de type 2 est le résultat d'une interaction complexe entre la résistance à l'insuline (insulinorésistance) et la défaillance des cellules β (déficit d'insulinosécrétion), exacerbée par des facteurs de risques génétiques et environnementaux tels que l'obésité et la sédentarité.

1.2.3 Facteurs de risques

Le diabète de type 2 est influencé par de multiples facteurs de risque. Malgré une composante génétique, la survenue du diabète de type 2 est essentiellement liée au mode de vie. En effet, les deux principaux facteurs sont l'obésité et la sédentarité (10).

A) Facteurs génétique et âge :

La composante génétique du diabète de type 2 est certes moins prédominante que dans le diabète de type 1. Néanmoins le risque de survenue d'un diabète de type 2 existe si le patient présente une prédisposition génétique, c'est à dire un parent proche (père, mère, frère ou sœur) atteint d'un diabète de type 2.

En effet, la fréquence estimée varie de 90 à 100 % pour les jumeaux homozygotes, de 30 à 60 % lorsque les deux parents sont diabétiques et de 10 à 30 % lorsqu'un seul parent est atteint (11).

De plus, un âge supérieur à 40 ans augmente la prévalence du diabète de type 2.

B) Facteurs liés au mode de vie :

La sédentarité et l'obésité sont les deux facteurs de risque majeurs associés au développement du diabète de type 2. Ces deux facteurs sont des facteurs de risques modifiables.

La sédentarité se caractérise par une très faible dépense d'énergie, qui est liée à un mode de vie peu actif et une faible pratique d'exercice physique. Cette sédentarité contribue à l'accumulation de graisse corporelle et à une insulino-résistance, augmentant le risque de développer un diabète de type 2. En effet, l'activité physique aide à réguler la glycémie en augmentant la sensibilité des cellules musculaires à l'insuline et en facilitant l'utilisation du glucose par les muscles.

L'obésité et le surpoids se définissent par un indice de masse corporelle (IMC) supérieur à 25 Kg/m². Ils sont fortement corrélés au diabète de type 2. En effet, l'excès de graisse et surtout la graisse abdominale, perturbe l'équilibre hormonal et métabolique de l'organisme. L'obésité abdominale engendre une libération d'acides gras et de cytokines inflammatoires pouvant interférer avec les voies de signalisation mises en jeu par l'insuline, et induire une augmentation de la production de glucose par le foie.

La combinaison de facteurs de risques associés à l'insulino-résistance et au déficit d'insulinosécrétion entraîne une **glucotoxicité** ainsi qu'une **lipotoxicité**.

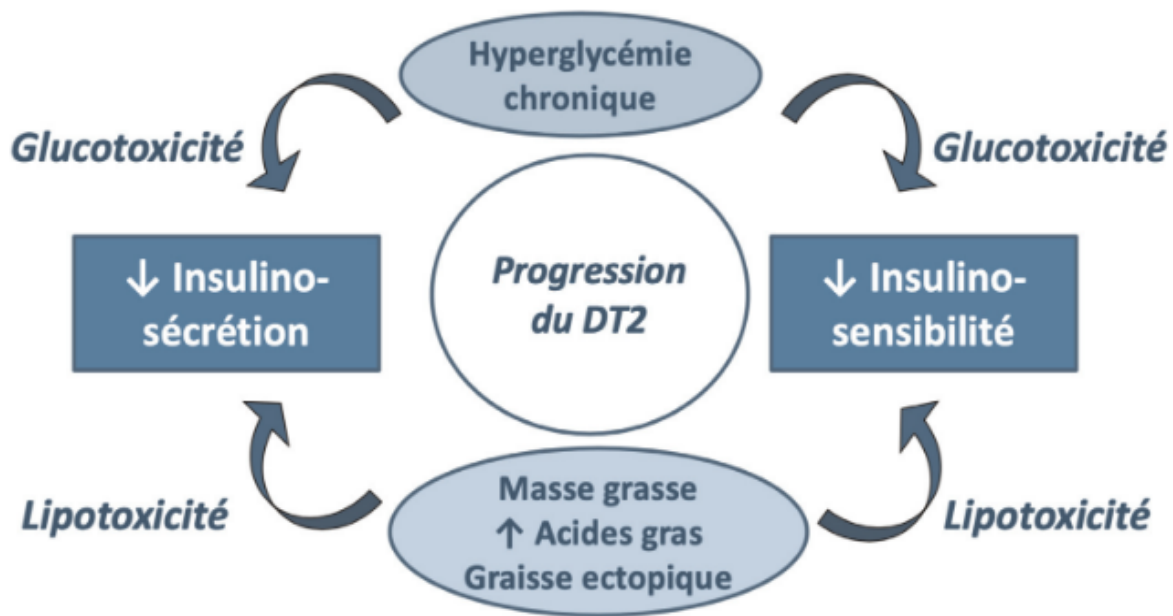


Figure 7 : Illustration des effets de la glucotoxicité et de la lipotoxicité à la fois sur l'insulinosécrétion et l'insulinosensibilité dans le diabète de type 2 (DT2)(12)

Ces phénomènes sont interconnectés et peuvent s'amplifier mutuellement (Figure 7).

Effectivement, l'hyperglycémie elle-même peut aggraver la résistance à l'action de l'insuline et les anomalies de sa sécrétion : c'est la **glucotoxicité**. Et l'insulinopénie et l'insulinorésistance au niveau des adipocytes favorisent la lipolyse, ce qui entraîne une augmentation des acides gras libres circulants. Cette augmentation d'acides gras libres aggrave les anomalies de l'insulinosécrétion, stimule la production hépatique de glucose et inhibe la captation de glucose par les muscles. C'est la **lipotoxicité** (11,12).

1.2.4 Les incrétines

Les incrétines sont des hormones peptidiques gastro-intestinales qui jouent un rôle essentiel dans la régulation du métabolisme du glucose. Ces hormones sont sécrétées par les cellules de l'intestin en réponse à l'ingestion de nourriture. Les incrétines augmentent la sécrétion d'insuline par le pancréas de manière glucose-dépendant ; c'est-à-dire seulement lorsque le taux de glucose dans le sang est élevé. Grâce à leurs effets, les incrétines aident à maintenir une glycémie stable et jouent un rôle crucial dans la gestion du diabète de type 2.

A) Physiologie des incrétines

Le concept « effet tube digestif » aussi appelé « effet incrétine », fut découvert au début du XXème siècle. L'hypothèse de ce concept, propose que l'intestin jouerait un rôle sur l'insulinosécrétion et la régulation du glucose dans le sang.

L'« effet incrétine » correspond à l'augmentation de l'insulinosécrétion en réponse au glucose oral (PO) comparativement à celle obtenue après injection de glucose en intraveineux (IV), afin d'obtenir le même profil glycémique (13).

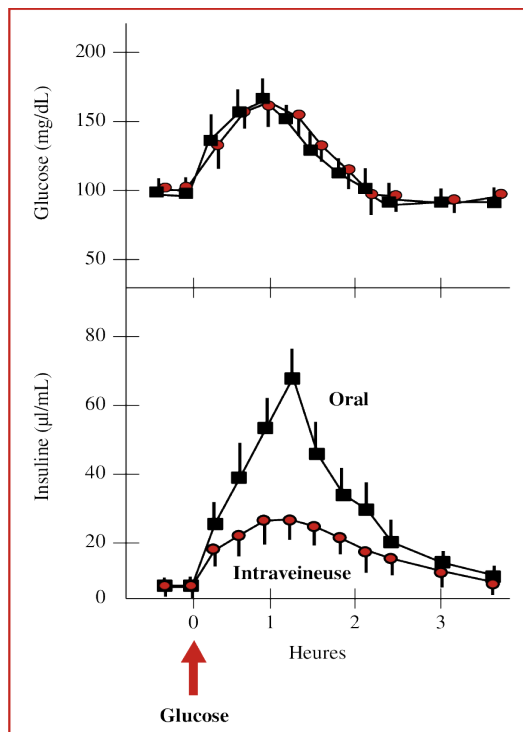


Figure 8 : Effet incrétine, variation de la sécrétion d'insuline entre administration orale ou administration IV de glucose (14)

Dans la figure 8, les valeurs du graphique du haut représentent le taux de glucose administré par voie orale (carré noir) et par voie intravasculaire (rond rouge).

Les valeurs du graphique du dessous, représentent les taux d'insuline plasmatique induits par une même quantité de glucose administré par voie orale (carré noir) ou par voie intravasculaire (rond rouge).

On note une nette augmentation de l'insuline circulant après une prise orale du glucose, comparé à la prise IV. Ce phénomène, est connu sous le nom « d'effet incrétine » (14).

L'effet incrétine serait responsable de 50 à 60 % de l'insuline sécrétée pendant un repas (15).

Deux hormones peptidiques seront découvertes un peu plus tard, le **glucose-dépendent insulintropic peptide (GIP)** et le **glucagon-like-peptide-1 (GLP-1)**. Ces peptides se sont avérés être les principaux acteurs de l'effet incrétine. Ces derniers sont libérés dans la circulation par des cellules endocrines de l'épithélium intestinal dans les minutes qui suivent l'ingestion de nutriments.

- **Le GLP-1** : sécrété par les cellules L entéro-endocrines de l'iléon et du jéjunum.
- **Le GIP** : sécrété par les cellules K entéro-endocrines du duodénum.

Afin d'exercer leurs effets, ces incrétines vont se fixer à des récepteurs spécifiques à sept domaines transmembranaires couplés aux protéines-G. Ces récepteurs sont exprimés dans diverses parties du corps telles que les reins, le cœur, plusieurs régions cérébrales incluant l'hypothalamus, le noyau du tractus solitaire et l'*area postrema*, ainsi que le pancréas endocrine (cellules α et cellules β).

En se liant aux récepteurs, le GLP-1 et le GIP déclenchent une cascade de signaux intracellulaires via les protéines-G, conduisant à divers effets physiologiques dont le rôle est de réguler l'homéostasie glucidique (15).

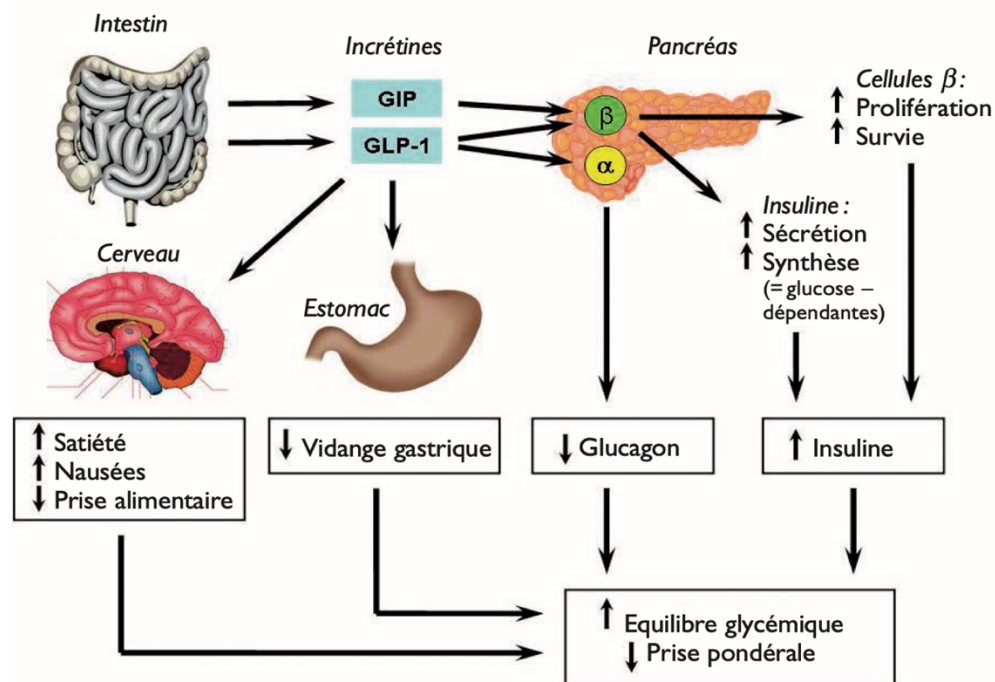


Figure 9 : Physiopathologie de l'axe des incrétines : effets du GLP-1 et du GIP sécrétés en réponse à la prise alimentaire (16)

Cette régulation de l'homéostasie glucidique s'effectue à différents niveaux par le biais de différents mécanismes (Figure 9) (16,17) :

- Stimulation de la sécrétion de l'insuline : le GLP-1 et le GIP stimulent l'insulinosécrétion en agissant sur les cellules β pancréatiques, en augmentant la synthèse et la sécrétion d'insuline.
- Effets trophiques et protecteurs sur la cellule β pancréatique : le GLP-1 et le GIP permettent la stimulation de la prolifération des cellules β pancréatiques ainsi qu'une réduction de leur apoptose.
- Inhibition de la sécrétion du glucagon : Le GLP-1 inhibe la sécrétion post-prandiale du glucagon, par une action directe sur la cellule α du pancréas.
- Ralentissement de la vidange gastrique : Le GLP-1 ralentit la vidange gastrique de l'estomac, ce qui conduit à une absorption plus lente des nutriments. Ce mécanisme aide à contrôler les pics de glycémie postprandiale.
- Effet sur la satiété et la prise alimentaire : Le GLP-1 agit au niveau du système nerveux central, ce qui contribue à l'augmentation de la sensation de satiété ainsi que la diminution de la prise alimentaire.

Cependant, le GIP n'a pas d'effet sur les cellules α du pancréas et donc n'entraîne pas d'inhibition de la sécrétion du glucagon, de même sur la vidange gastrique et la satiété.

Par l'intermédiaire de ces mécanismes, le GLP-1 et le GIP permettent d'augmenter l'équilibre glycémique mais aussi de diminuer la prise pondérale.

Toutefois, les incrétines possèdent une demi-vie très courte, de l'ordre de 1 à 2 minutes, en raison de leur inactivation par une enzyme exprimée de manière ubiquitaire appelée dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4). Le DPP-4 clive le GLP-1 et le GIP, générant des peptides inactifs (18).

B) Potentiel des incrétines dans le diabète de type 2 :

Il semble que dans le diabète de type 2, le GLP-1 conserve son efficacité malgré une diminution de sa concentration, tandis que le GIP conserve une concentration normale mais son fonctionnement est altéré. Les mécanismes précis de ces altérations ne sont pas encore complètement compris, mais suggèrent que la fonction ou la sécrétion de ces hormones jouent un rôle important dans la physiopathologie du diabète de type 2.

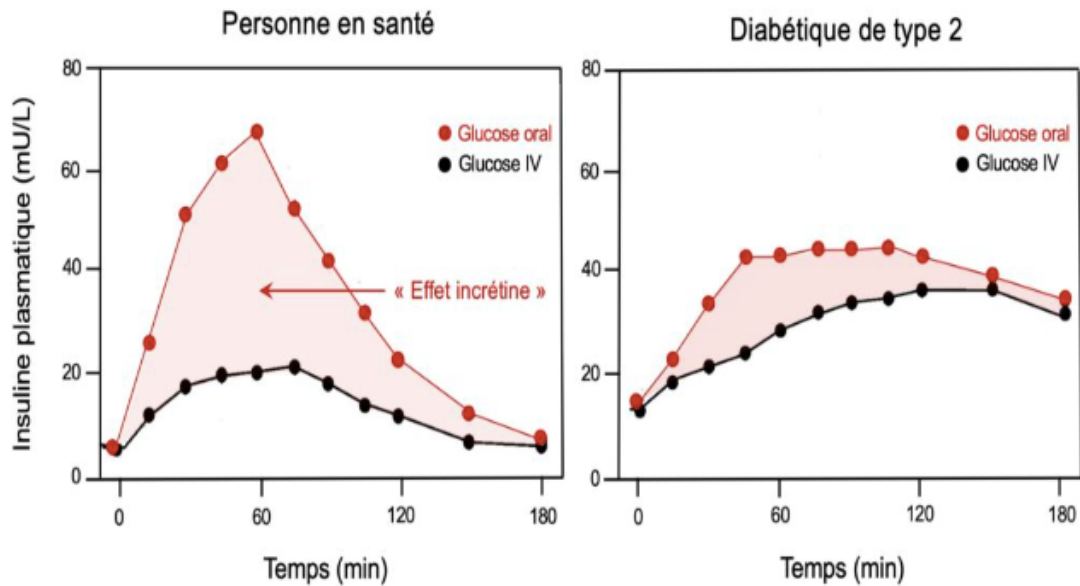


Figure 10 : Variation de la réponse insulínique à la suite de l'administration d'un bolus de glucose à des personnes en bonne santé métabolique ou à des patients atteints d'un diabète de type 2 (19)

La figure ci-dessus (Figure 10), montre que « l'effet incrétine » est considérablement réduit chez les patients atteints d'un diabète de type 2, comparé à une personne non diabétique. Une différence qui a mené au développement de nouvelles thérapeutiques (19).

Les approches thérapeutiques se concentrent donc sur la potentialisation du GLP-1, non seulement par sa capacité à stimuler la sécrétion d'insuline, mais aussi par de multiples effets sur la motilité gastrique, l'appétit, l'inhibition de la sécrétion de glucagon, la survie et la prolifération des cellules β pancréatiques. Tous ces effets sont bénéfiques pour les patients diabétiques.

Deux types de médicaments sont couramment utilisés dans ce contexte :

1. Les analogues du GLP-1 : Ces médicaments sont résistants à la DPP-4 grâce à quelques modifications au niveau de leurs structures et imitent l'action du GLP-1 endogène. Ils sont souvent appelés traitements incrétinomimétiques car ils miment les effets des incrétines.
2. Les inhibiteurs de la DPP-4 : Ces médicaments prolongent la durée de vie et donc l'action du GLP-1 endogène en inhibant l'activité de l'enzyme DPP-4. Ils sont aussi appelés gliptines.

En combinant ces approches, il est possible d'améliorer la régulation de la glycémie chez les patients atteints de diabète de type 2 en exploitant le potentiel du GLP-1 (17).

1.3 Les complications du diabète de type 2

L'évolution du diabète de type 2 est marquée par la survenue de complications. Ces complications, qu'elles soient à court ou long terme, peuvent aggraver le pronostic de la maladie. On peut différencier les complications métaboliques aiguës des complications métaboliques chroniques.

1.3.1 Complications aiguës

Les complications aiguës du diabète bien que rares voire très rares peuvent engager le pronostic vital des patients. En effet, elles sont un motif fréquent d'admission aux urgences et en réanimation. C'est pour cela qu'elles doivent donc être reconnues et prises en charge très rapidement.

L'hyperglycémie est la cause principale des complications aiguës. D'un point de vue physiopathologique, l'insulinopénie associée à l'augmentation des hormones de contre-régulation (glucagon, catécholamines, cortisol et hormone de croissance) sont responsables d'une hyperglycémie, par le biais des mécanismes suivant : accélération de la glycogénolyse, diminution de l'utilisation tissulaire du glucose et augmentation de la néoglucogenèse. De plus, l'hyperglycémie entraîne une glycosurie, qui s'accompagne d'une diurèse osmotique, provoquant une déshydratation et une réduction de la perfusion rénale. Cela entraîne une diminution de l'élimination rénale du glucose, qui est un mécanisme majeur de défense contre l'hyperglycémie.

Deux décompensations hyperglycémiques sont à différencier : **l'acidose diabétique (ACD)** et **le syndrome d'hyperglycémie hyperosmolaire (SHH)** anciennement appelé « coma hyperosmolaire » (20).

Le SHH et l'ACD diffèrent par leur physiopathologie, leur traitement et leur taux de mortalité.

- **L'acidose diabétique :**

L'incidence de l'ACD est estimée entre 4,6 et 8 épisodes pour 1000 patients diabétiques. Cette complication représente environ 4 à 9 % des causes d'hospitalisation avec un taux de mortalité inférieur à 5 %. Elle se développe rapidement, généralement en quelques heures voire quelques jours. Elle se caractérise par une hyperglycémie, une production accrue de corps cétoniques, et une acidose métabolique.

La physiopathologie de l'ACD s'explique par un manque d'insuline combiné à augmentation des hormones de contre-régulation, telles que le glucagon, l'adrénaline, le cortisol, et l'hormone de croissance. Ces hormones exacerbent l'hyperglycémie et stimulent la production de cétones. De plus, en absence d'insuline, les cellules ne pouvant pas utiliser le glucose, elles se tournent donc vers la lipolyse. Ce qui engendre une production excessive de glycérol et d'acides gras libres. Ces derniers seront oxydés dans les mitochondries hépatiques aboutissant à la formation de corps cétoniques. Outre cela, l'hypercétonémie est favorisée par la

diminution du catabolisme et de l'élimination urinaire des corps cétoniques conduisant à une accumulation de ces composés dans le sang, entraînant une diminution du pH sanguin responsable d'une acidose métabolique organique. On retrouve également une diurèse osmotique avec une polyurie et des pertes d'électrolytes dans les urines.

- **Le syndrome d'hyperglycémie hyperosmolaire :**

L'incidence du SHH est quant à elle d'environ 1 % avec un taux de mortalité relativement élevé, d'environ 15 %. Ce syndrome se développe souvent sur plusieurs jours voire plusieurs semaines. Il se caractérise par une hyperglycémie extrême, une hyperosmolarité et une déshydratation sévère, sans cétose significative.

Au niveau de la physiopathologie, le SHH est déclenché par une carence relative en insuline ce qui entraîne une accumulation importante de glucose dans le sang. Ceci augmente l'osmolarité plasmatique et provoque un transfert d'eau des cellules vers le compartiment extracellulaire (espace intravasculaire), entraînant une déshydratation intracellulaire. En effet, le glucose attire l'eau dans les tubules rénaux, provoquant une diurèse osmotique (augmentation de la production d'urine). Cela entraîne une perte importante d'eau et d'électrolytes (sodium, potassium, chlorures), aggravant la déshydratation.

Les facteurs déclenchants de ces deux complications sont : les infections et l'inobservance du traitement antidiabétique.

Le diagnostic de l'ACD et du SHH repose sur l'association d'anomalies biologiques.

- **ACD** : hyperglycémie et acidose métabolique
- **SHH** : hyperglycémie, hyperosmolarité supérieure à 320 mOsm/kg et absence de cétose.

Leur traitement repose sur les mêmes principes : réhydratation, insulinothérapie et ensuite correction des troubles électrolytiques.

Une dernière complication peut survenir chez les patients atteints de diabète de type 2, c'est l'**hypoglycémie**, qui est sûrement la complication aiguë la plus fréquente et la plus connue. Elle correspond à une glycémie inférieure à 0,7 g/l. C'est une complication iatrogène, puisqu'elle survient généralement chez les diabétiques de type 2 traités par traitement hypoglycémiant tel que les sulfamides hypoglycémiant, les glinides ou l'insuline. Elle est liée à un surdosage en médicament, en raison d'une erreur de posologie, un apport alimentaire insuffisant ou encore à la suite d'une activité physique inhabituelle. Les symptômes peuvent varier selon la gravité et comprennent, des symptômes légers à modérés avec les mains moites, des sueurs, une pâleur, des tremblements, etc...., et les symptômes sévères avec une confusion, une perte de conscience, des convulsions et dans les cas les plus graves un coma.

1.3.2 Complications chroniques

Les complications chroniques du diabète sont quant à elles le plus souvent asymptomatiques, d'où la nécessité de les dépister, de les surveiller et de les traiter.

L'hyperglycémie est le chef de file des anomalies métaboliques du diabète. En effet, l'excès de glucose dans les cellules déclenche plusieurs voies métaboliques anormales, conduisant à des dommages vasculaires et un stress oxydant accru (21).

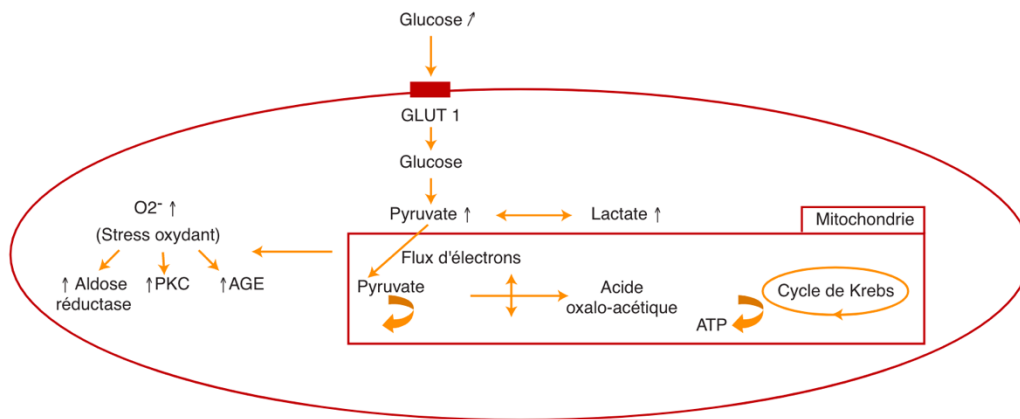


Figure 11 : mécanismes de la physiopathologie des complications du diabète (21)

Le schéma ci-dessus (Figure 11) illustre les mécanismes physiopathologiques des complications liées au diabète, notamment sous l'influence de l'hyperglycémie chronique :

- 1) **Entrée du glucose** : Le glucose entre dans la cellule via le transporteur GLUT-1. En cas d'hyperglycémie (glucose $\uparrow$), une plus grande quantité de glucose pénètre dans la cellule.
- 2) **Voie glycolytique** : Une partie du glucose est métabolisée en pyruvate, qui ensuite est soit converti en lactate (lactate $\uparrow$) ou soit transporté dans la mitochondrie afin d'être transformé en acide oxaloacétique, qui est un précurseur dans le cycle de Krebs, générant de l'ATP pour l'énergie cellulaire.
- 3) **Stress oxydant** : Le stress oxydant, avec la génération de radicaux libres (anion superoxyde O_2^- $\uparrow$) est à la fois une conséquence et un amplificateur des processus suivants :
 - L'activation de l'aldose réductase (aldose réductase $\uparrow$) et la formation des AGE (produits de glycation avancée) sont surtout déclenchées par l'excès de glucose, mais le stress oxydant les aggrave.

- L'activation de la Protéine Kinase C (PKC ↑) : Le stress oxydatif et l'excès de glucose entraînent aussi une activation de la PKC, impliquée dans l'inflammation et les dysfonctionnements vasculaires, contribuant ainsi aux complications microvasculaires.

L'association de ces différents événements endommage les membranes et perturbe le métabolisme cellulaire, ce qui entraîne une modification des cellules endothéliales et par conséquent des vaisseaux : leurs parois vont s'épaissir et devenir perméables. Cette souffrance vasculaire affecte tous les vaisseaux de l'organisme, quels que soient leur taille et les tissus qu'ils irriguent (22).

A) Les microangiopathies

Les microangiopathies sont des atteintes des petits vaisseaux de l'organisme. Elles sont spécifiques du diabète, puisque seule l'hyperglycémie chronique en est l'origine. Les microangiopathies comprennent l'atteinte des petits vaisseaux de la rétine, du rein et du système nerveux (21).

♦ La **néphropathie** diabétique :

Cette complication résulte de dommages au niveau des glomérules. Ce sont des structures microscopiques du rein qui permettent de filtrer les déchets du sang. La néphropathie entraîne une protéinurie et une diminution de la fonction rénale pouvant aller jusqu'à l'insuffisance rénale. À terme, cette complication peut conduire les patients diabétiques à avoir recours à une dialyse ou encore une transplantation. Il faut donc rechercher une néphropathie débutante en dosant la micro-albuminurie (protéinurie).

♦ La **rétinopathie** diabétique :

Cette complication affecte les vaisseaux sanguins de la rétine. Les vaisseaux sont endommagés ce qui empêche donc une bonne circulation sanguine au niveau de la rétine. La rétinopathie entraîne une baisse progressive de la vue pouvant conduire à la cécité. Cette complication est sans symptômes. Il est donc indispensable que le patient bénéficie d'un examen du fond d'œil ou d'une rétinographie tous les ans chez un ophtalmologue.

♦ La **neuropathie** diabétique :

Cette complication atteint les nerfs, principalement ceux des extrémités des membres inférieurs. Il s'agit d'une mauvaise vascularisation due à l'endommagement des micro-vaisseaux qui nourrissent les nerfs. Cette neuropathie est à l'origine d'une perte de sensibilité au chaud, au froid et à la douleur. Cette perte de sensation est dangereuse car elle peut masquer la douleur d'une blessure ou d'une infection qui sont susceptibles de s'aggraver. Il est donc recommandé aux patients diabétiques de consulter un podologue et de surveiller la moindre plaie.

B) Les macroangiopathies

Les macroangiopathies sont des atteintes des artères de moyens et gros calibres (artères coronaires, des membres inférieurs, du cou et de la tête). Pour ces complications, d'autres facteurs que l'hyperglycémie chronique entrent en jeu. En effet, l'association de l'hyperglycémie aux facteurs de risques cardiovasculaires comme l'hypertension artérielle, l'hypercholestérolémie et la consommation de tabac entraîne non seulement une dysfonction endothéliale sur les vaisseaux de moyen et gros calibres mais aussi le dépôt de plaques d'athérome dans les parois artérielles. Ces plaques d'athérome sont composées en grande partie de lipides et de cellules inflammatoires, leur épaissement ou leur rupture sont responsables de l'obstruction des vaisseaux.

♦ L'infarctus du myocarde :

Il correspond à la destruction d'une partie plus ou moins importante du muscle cardiaque (myocarde), due à une interruption ou une réduction brutale du flux sanguin dans l'une des artères coronaires. En effet, lorsqu'une plaque d'athérome se détache, un caillot se forme autour de celle-ci, ce qui interrompt l'apport en oxygène au niveau des cellules cardiaques.

♦ L'accident vasculaire cérébral (AVC) :

La présence de plaques d'athérome au niveau des artères carotidiennes engendre une mauvaise circulation et la formation de thromboses, ce qui peut provoquer des AVC ischémiques.

♦ L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) :

Elle résulte de l'athérosclérose dans les artères des membres inférieurs, ce qui entraîne une réduction de la circulation sanguine responsable de claudication intermittente (douleur lors de la marche), d'ulcères voire à terme d'amputation des membres inférieurs.

Chiffres clés des complications du diabète de type 2 (23)

La **neuropathie diabétique** entraîne pour 5 à 10 % des patients une amputation de l'orteil, du pied ou encore de la jambe. Le diabète multiplie par 8 le risque d'amputation et est d'ailleurs la 1^{ère} cause d'amputation hors accidents.

La **néphropathie diabétique**, 25 % des cas de maladies détruisant les reins lui sont imputables et est la 1^{ère} cause de dialyse en France puisqu'il existe un risque 9 fois plus élevé pour un patient diabétique.

La **rétinopathie diabétique** touche un diabétique de type 2 sur deux et est la 1^{ère} cause de cécité chez les patients de plus de 50 ans en France.

L'**accident vasculaire cérébral** (AVC) est 1,6 fois plus fréquent chez les patients diabétiques.

L'**infarctus du myocarde** est 8 fois plus fréquent chez les patients diabétiques. Le diabète est d'ailleurs la 2ème cause d'accidents cardio-vasculaires.

1.4 Prise en charge du diabète de type 2

La prise en charge du diabète de type 2 repose sur une approche multidisciplinaire visant à maintenir une glycémie proche de la normale, prévenir les complications aiguës et chroniques, améliorer la qualité de vie des patients, ainsi que diminuer la mortalité (6).

Afin d'atteindre les objectifs, plusieurs moyens sont mis à disposition tels que le diagnostic et le dépistage précoce, la mise en place de mesures hygiéno-diététiques, l'éducation du patient ainsi que différents traitements médicamenteux.

1.4.1 Objectif glycémique des patients atteints de diabète de type 2

L'hémoglobine glyquée (HbA1c) est un paramètre essentiel pour évaluer, surveiller et déterminer l'équilibre glycémique chez les personnes atteintes de diabète de type 2.

L'HbA1c est une forme d'hémoglobine à laquelle des molécules de glucose se sont fixées. Ce dosage est réalisé par prélèvement sanguin, il est utilisé comme indicateur pour évaluer le contrôle de la glycémie sur une période de 2 à 3 mois. L'HbA1c reflète les niveaux de glucose sanguin sur cette période et permet d'évaluer le contrôle glycémique à long terme. Un taux d'HbA1c élevé est associé à un risque accru de complications liées au diabète (24).

En général, pour la plupart des patients diabétiques de type 2, une cible d'HbA1c inférieure ou égale à 7 % est recommandée. Cependant, cette cible doit être individualisée selon le profil du patient, en fonction de différents facteurs, notamment l'âge, les antécédents cardiovasculaires, la présence d'une insuffisance rénale chronique ainsi que le risque d'hypoglycémie (25).

1.4.2 Mesures hygiéno-diététiques

La mise en place de mesures hygiéno-diététiques entre en première ligne dans le traitement du diabète de type 2. L'adoption de ces mesures a pour but de réduire les facteurs de risques modifiables du diabète de type 2 tels que la sédentarité et l'obésité.

A) Sédentarité

Afin de lutter contre la sédentarité, l'adoption d'une activité physique régulière est indispensable. Elle permet, en plus de participer à une possible perte de poids, d'augmenter la sensibilité à l'insuline et de diminuer la graisse abdominale. En effet, l'activité physique régulière stimule les mécanismes cellulaires qui favorisent l'absorption du glucose par les cellules musculaires, réduisant ainsi la glycémie. De plus, elle contribue à la réduction de la graisse viscérale, qui est particulièrement associée à une résistance à l'insuline

et à un risque accru de maladies cardiovasculaires. En intégrant une activité physique régulière dans le mode de vie, les personnes atteintes de diabète de type 2 peuvent améliorer leur contrôle glycémique et réduire les risques de complications à long terme.

Une activité physique modérée de 2h30 par semaine (soit 30 minutes/j 5j/7) doit être mise en place progressivement. Il peut s'agir d'une activité physique adaptée (APA), « sport sur ordonnance ».

B) Surpoids/obésité

Afin de lutter contre l'obésité, il est recommandé d'adopter une alimentation "saine et équilibrée" sans restriction excessive, il faut ainsi privilégier les aliments à faible indice glycémique (IG) et les glucides complexes aux glucides simples. Il faut également réduire l'apport en lipide, qui favorise la prise de poids et augmente le risque de maladie cardiovasculaire et de complications liées au diabète (26).

C) Autres

L'arrêt de la consommation d'alcool et de tabac est vivement conseillé, ce sont tous deux des facteurs de morbi-mortalité cardiovasculaire. Le tabac majore les risques des complications macroangiopathiques (infarctus, AVC...) et microangiopathiques (néphropathie, rétinopathie...) (27).

Les résultats de la mise en place de ces mesures hygiéno-diététiques seront jugés après 3 à 6 mois. Dans certains cas, des patients peuvent éviter un traitement médicamenteux en suivant rigoureusement ces mesures. Pour d'autres, ces mesures seront insuffisantes, ce qui conduira à la mise en place d'un traitement médicamenteux.

1.4.3 Stratégies médicamenteuses

Plusieurs classes d'antidiabétiques sont disponibles sur le marché, avec différents modes d'action : amélioration de la sensibilité des muscles et du foie à l'insuline, stimulation de la production d'insuline ou apport de celle-ci, diminution de l'absorption des sucres par l'intestin. Certaines classes comportent des médicaments pris par voie orale (anti-diabétiques oraux) et d'autres des médicaments injectables (analogues de GLP-1 et insuline).

Selon l'évolution de la maladie, ces médicaments peuvent être prescrits seuls (monothérapie) ou en association (bi- ou trithérapie). De plus, le choix du traitement repose sur plusieurs critères comme l'HbA1c cible, la prise de poids potentielle, les comorbidités cardio-vasculaires ou rénales, ou encore le risque d'hypoglycémie.

A) Les antidiabétiques oraux

Il existe 2 groupes d'antidiabétiques oraux (ADO) :

- Les **normoglycémiant**s : ils jouent un rôle sur l'absorption des glucides ou leur élimination par voie rénale, et sur l'efficacité de l'insuline.
- Les **insulinosécréteurs** : ils induisent une sécrétion d'insuline par le pancréas.

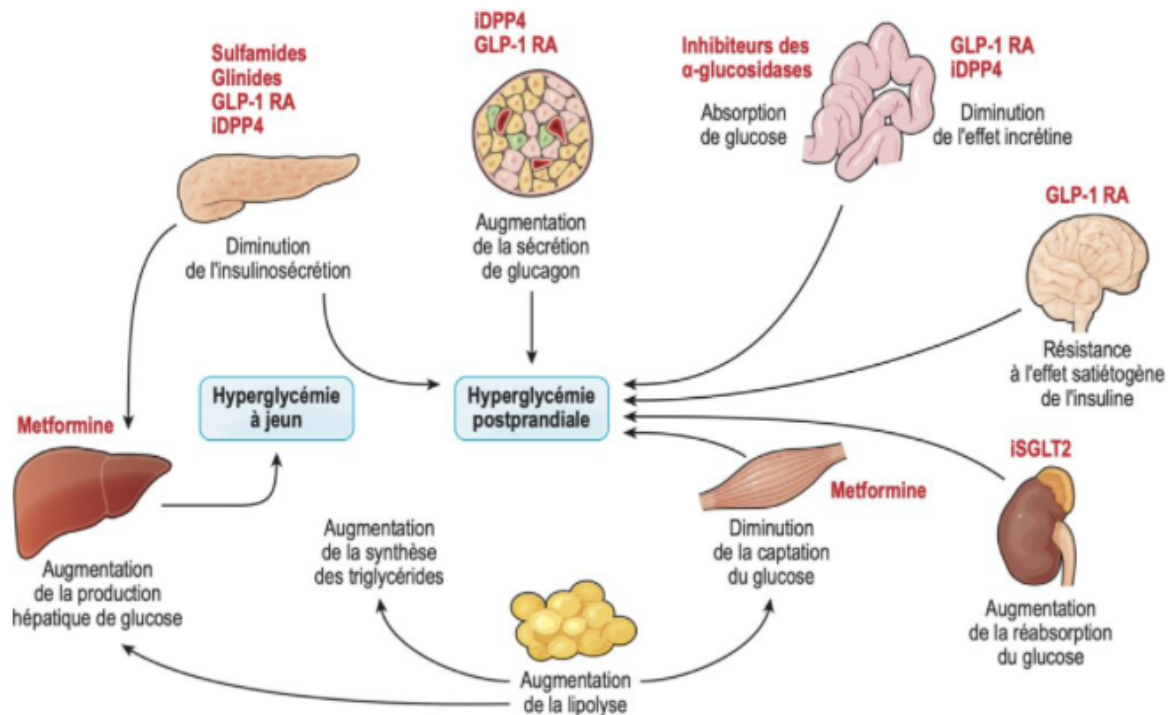


Figure 12 : Caractéristiques du diabète, intérêt et effet métaboliques des antidiabétiques

Source : CEEDMM, 2021

Mécanisme d'action des différents antidiabétiques oraux (6,28,29):

❖ **Les biguanides** : Ils agissent sur l'insulinorésistance, en diminuant la formation de glucose au niveau hépatique et en augmentant son entrée dans les tissus musculaires. Ils ont aussi un effet au niveau intestinal, en retardant l'absorption intestinale du glucose.

❖ **Les sulfamides hypoglycémiantes** : Ils stimulent l'insulinosécrétion au niveau des cellules β pancréatiques, avec pour mécanisme d'action la fermeture des canaux potassiques des cellules β pancréatiques en se liant à un récepteur spécifique présent sur leur membrane. Cela déclenche une dépolarisation membranaire responsable de l'ouverture des canaux calciques voltage-dépendants avec l'entrée du calcium et par conséquent une libération d'insuline.

❖ **Les glinides** : Ils stimulent eux aussi l'insulinosécrétion, avec une durée d'action plus courte que les sulfamides hypoglycémiantes, couvrant les repas. Ce sont des analogues des sulfamides hypoglycémiantes, utilisant le même mécanisme d'action, c'est-à-dire la fermeture des canaux potassiques des cellules β pancréatiques, mais leur liaison s'effectue sur un récepteur différent.

❖ **Les inhibiteurs des alphaglucosidases** : Ils permettent de réduire l'hyperglycémie post-prandiale en inhibant de manière compétitive les alpha-glucosidases intestinales qui permettent l'hydrolyse des glucides complexes en monosaccharides absorbables dans l'intestin proximal, diminuant ainsi l'absorption du glucose au niveau intestinal, et augmentant leur temps de transit.

❖ **Les gliptines = inhibiteurs des DPP-4** : Ils agissent sur « la voie des incrétines », ce qui leur vaut aussi le nom d'incrétino-mimétiques. Ils inhibent l'activité de l'enzyme DPP-4, ce qui empêche la dégradation du GLP-1 et du GIP, cela permet d'augmenter la demi-vie de ces incrétines, pour *in fine* augmenter l'insulinosécrétion, diminuer la glycémie postprandiale et la sécrétion du glucagon par les cellules alpha pancréatiques.

❖ **Les gliflozines = inhibiteurs du SGLT2** : Ils inhibent un cotransporteur de réabsorption du glucose dans le tube contourné proximal rénal, nommé SGLT2. Ainsi, ils réduisent la glycémie à jeun et postprandiale en réduisant la réabsorption du glucose et en favorisant son excrétion urinaire.

Les différentes caractéristiques de chaque famille d'ADO sont représentées dans le tableau ci-dessous (Tableau 2) :

LES ANTIDIABETIQUES ORAUX						
CLASSES MÉDIACAMENTEUSES	DCI ET SPÉCIALITÉS	POSOLOGIE	OBSERVATIONS	EFFETS INDÉSIRABLES	CI	EFFET SUR L'HbA1c
BIGUANIDES	Metformine : Glucophage® et Stagid®	2 à 3 cp/J en 2 à 3 prise maximale de 3g par jour	Dose A prendre en mangeant en milieu ou fin de repas Augmentation progressive des doses Pas de risques d'hypoglycémies NB : pas d'effet sur le poids	Troubles digestifs : diarrhées, douleurs abdominales, nausées et vomissements. Malabsorption de la vitamine B12. Acidose lactique exceptionnelle mais grave voire mortelle.	Insuffisance rénale sévère, acidocétose diabétique, pathologie aiguë ou chronique entraînant une hypoxie tissulaire sévère	Réduit d'environ 1%
SULFAMIDES HYPOGLYCÉMIANTS	Glibenglamide : Daonil® Gliclazide : Diamicon® Glimépiride : Amarel®	Pour glimépiride max 6mg/j en 1 à 2 prise.	Augmentation progressive des doses Avoir toujours du sucre à disposition NB : prise de poids	Prise de poids, hypoglycémies, effet antabuse	Insuffisance rénale sévère, porphyrie, déficit en G6PD, grossesse, allaitement	Réduit d'environ 1%
GLINIDES	Repaglinide : Novonorm®	Comprimés de 0,5, 1 ou 2mg Maximum 4mg par prise Dose maximale 16mg par jour	A prendre 15 à 30min avant repas et uniquement si repas Avoir toujours du sucre à disposition NB : pas d'effet sur le poids	Hypoglycémies (- sévères qu'avec sulfamides)	Grossesse, allaitement, insuffisance hépatique sévère, acidocétose diabétique	Réduit d'environ 1%
INHIBITEURS DE L'ALPHA GLUCOSIDASES	Acarbose : Glucor®	Comprimés de 50 ou 100mg. 50 à 100mg 3x/J maximal de 600mg par jour	Dose A prendre en début de repas Augmentation progressive des doses NB : pas d'effet sur le poids	Troubles digestifs en début de traitement (ballonnement, flatulence, diarrhée...) Augmentation des transaminases	Maladie chronique du tube digestif, Maladie inflammatoire intestinale, ATCD de syndrome subocclusif, insuffisance rénale sévère, grossesse et allaitement.	Réduit d'environ 0,5 à 1%
GLIPTINES	Sitagliptine : Januvia® et Xelevia® Vildagliptine : Galvus® Saxagliptine : Onglyza®	1 comprimé par jour et 2 comprimés par jour pour le vildagliptine	A prendre en cours ou en dehors du repas NB : pas d'effet sur le poids	Trouble infectieux, troubles gastro-intestinaux et affections rhumatologiques.	Insuffisance cardiaque, grossesse, allaitement.	Réduit d'environ 0,5 à 1%
INHIBITEUR DU SGLT2	Dapagliflozine : Forxiga® Empagliflozine : Jardiance®	1 comprimé par jour	En dehors ou pendant le repas. Ne pas écraser le comprimé. NB : pas d'effet sur le poids	Infection génito-urinaire, mycose génitale.	Insuffisance rénale modérée et sévère, grossesse et allaitement	Réduit d'environ 0,6%
ASSOCIATIONS	Metformine + Vildagliptine : Eucreas® Metformine + Saxagliptine : Komboglyze® Metformine + dapagliflozine : Xigduo® Metformine + Empagliflozine : Synjardy®	/				

Tableau 2 : Les antidiabétiques oraux (28,29)

B) Les anti-diabétiques injectables

Sur le marché des anti-diabétiques, il existe 2 familles de traitements injectables utilisées dans le diabète de type 2 : les analogues du GLP-1 et les insulines. Ils n'interviennent pas au même moment de la prise en charge et n'ont pas le même mécanisme d'action (30). La raison pour laquelle ces traitements sont sous formes injectables est que les analogues du GLP-1 étant, tout comme l'insuline, des peptides, leur administration orale s'avère très limitée en raison d'une dégradation rapide par les enzymes du tractus digestif et d'une faible pénétration intestinale rendant leurs biodisponibilités très faibles. Cependant cette forme injectable peut représenter une barrière pour certains patients.

1) Analogues du GLP-1 :

A ce jour, quatre analogues du GLP-1 sont indiqués dans le traitement du diabète de type 2 en France (Tableau 3) : le **dulaglutide**, l'**exénatide**, le **liraglutide** et le **sémaglutide**.

DCI	Spécialité	Date en France	Posologie
Dulaglutide	Trulicity®	AMM en 2014	1x/semaine
Exénatide	Byetta®	AMM en 2006	2x/jour
Liraglutide	Victoza®	AMM en 2009	1x/jour
Sémaglutide	Ozempic®	AMM en 2018.	1x/semaine

Tableau 4 : Analogues du GLP-1 disponibles en France, indiqués dans le diabète de type 2

Cependant, l'exénatide ne sera bientôt plus disponible en France. En effet, le laboratoire AstraZeneca annonce l'arrêt de commercialisation du Byetta® à compter du 29 novembre 2024 (31). Quant-au Bydureon®, une spécialité elle aussi à base d'exénatide mais de longue durée d'action, a déjà été retiré du marché en septembre 2022 (32).

Une cinquième molécule voit le jour, le **tirzépatide** (Mounjaro®) développé par le laboratoire Lilly. Celle-ci possède un mécanisme d'action légèrement différent que les autres analogues du GLP-1. En effet, le

tirzépate est un agoniste double, c'est-à-dire avec une action agoniste des récepteurs du GIP et du GLP-1. L'activité de la molécule sur le récepteur du GIP est similaire à celle du GIP natif et l'activité sur le récepteur du GLP-1 est inférieure à celle du GLP-1 natif (33). Néanmoins, le tirzépate possède comme les autres analogues du GLP-1 une action prolongée, avec une posologie d'une injection par semaine. A ce jour, le tirzépate n'est pas encore commercialisé en France. Cependant, il a reçu une AMM européenne en avril 2024 (34) avec une double indication pour le traitement du diabète de type 2 et pour le contrôle du poids chez les sujets en surpoids ou obèses.

a) Effets des analogues du GLP-1 :

Comme vu précédemment, les analogues de GLP-1 sont des agonistes des récepteurs du GLP-1, appartenant à la famille des incrétinomimétiques. Ainsi, ils miment l'effet du GLP-1 endogène.

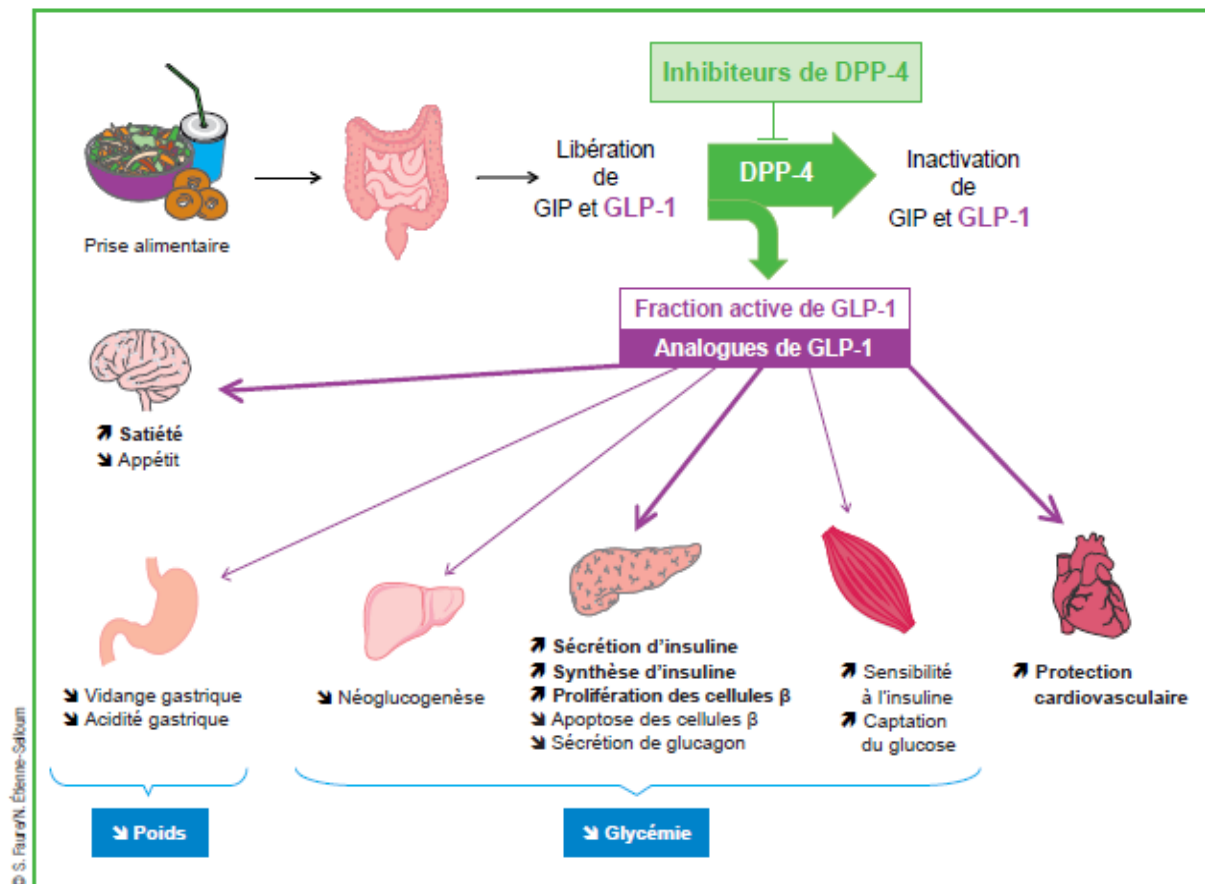


Figure 1. Mode d'action et propriétés pharmacologiques des incrétinomimétiques.

Figure 13 : Mode d'action et propriétés pharmacologiques des incrétinomimétiques

Effets sur la glycémie : Les analogues du GLP-1 ont un effet direct sur le fonctionnement des cellules β pancréatiques, en potentialisant la synthèse et la sécrétion d'insuline dans les suites d'un repas. De plus, ils inhibent la sécrétion du glucagon en agissant sur les cellules α pancréatiques de façon glucose-dépendant. Sur le foie et les muscles, les analogues du GLP-1 permettent l'augmentation de la captation et le stockage du glucose. En moyenne, les agonistes des récepteurs au GLP-1 entraînent une réduction de l'HbA1c de l'ordre de 1 à 1,5 % (35).

Effets sur le poids : Les analogues du GLP-1 agissent au niveau de l'estomac, ainsi ils ralentissent la vidange gastrique, ce qui conduit à une absorption plus lente des nutriments. De plus, ils possèdent une action au niveau cérébral, ce qui permet de réguler la prise alimentaire en diminuant l'appétit et en augmentant la satiété. Ceux-ci entraînent une perte de poids de - 2 à - 4 kg (35).

La combinaison des effets sur la glycémie et le poids aboutit à une réduction de l'hyperglycémie et de la masse grasse, et donc à une réduction de la glucotoxicité ainsi que de la lipotoxicité.

Protection cardiaque : Depuis 2008, la FDA (Food and Drug Administration) impose à l'industrie pharmaceutique de réaliser des études de sécurité cardiovasculaire pour chaque nouvelle thérapie antidiabétique. Cette exigence est motivée par la prévalence des maladies cardiovasculaires chez les personnes diabétiques. Ces études ont non seulement confirmé la sécurité cardiovasculaire des analogues du GLP-1, mais ont également mis en évidence leur potentiel bénéfice en matière de protection cardiovasculaire (36). En effet, certains agonistes des récepteurs du GLP-1 ont démontré un bénéfice cardiovasculaire chez des diabétiques de type 2 à haut risque cardiovasculaire. C'est le cas du liraglutide dans l'étude LEADER, du dulaglutide dans l'étude REWIND et du sémaglutide dans SUSTAIN-6 (35). Par rapport à un traitement placebo, ces analogues du GLP-1 ont montré une réduction significative de 10 % du risque relatif pour les événements cardiovasculaires majeurs à savoir la mortalité cardiovasculaire, les infarctus du myocarde non fatals et les AVC non fatals (36).

Protection rénale : Le récepteur GLP-1 est présent au niveau du tube proximal et de l'artériole afférente rénale. Les effets bénéfiques sur le plan rénal des analogues du GLP-1 ont notamment été mis en évidence dans les grands essais randomisés LEADER (liraglutide, Victoza®) et SUSTAIN-6 (sémaglutide, Ozempic®). Les points communs qui ressortent de ces études sont une réduction de l'apparition de micro-albuminurie sous analogues du GLP-1. La protection rénale est aussi un enjeu majeur dans la prise en charge du diabète, car le développement et la progression de la maladie rénale chronique sont des facteurs de risque majeurs en termes de morbidité et mortalité (36).

b) Effets indésirables des analogues du GLP-1 :

Concernant les effets secondaires des analogues du GLP-1, ils sont principalement d'ordre digestifs avec des nausées, vomissements et diarrhées qui apparaissent en début de traitement et disparaissent habituellement avec la poursuite du traitement après quelques semaines ou mois d'utilisation. Le caractère glucodépendant de son action insulinothèque rend le risque d'hypoglycémie faible. En revanche, en cas d'association à un sulfamide ou à de l'insuline, le risque d'hypoglycémie augmente. D'autres effets indésirables plus graves ont été recensés, comme le risque de pancréatite ou de cancer du pancréas, de lithiase biliaire et cholécystite. Toutefois, les études comportaient de nombreux biais inhérents à leur nature rétrospective. Les études prospectives de sécurité cardiovasculaire (LEADER, ELIXA, EXCEL, SUSTAIN-6) se sont montrées rassurantes avec l'absence d'association entre la prise d'analogues du GLP-1 et les événements pancréatiques (36). Néanmoins, il est recommandé de ne pas poursuivre un traitement par incrétine chez un patient ayant présenté un épisode de pancréatite aiguë sous traitement.

2) Les insulines :

L'insuline est le plus connu des traitements antidiabétiques, il représente la base du traitement du diabète de type 1, cependant l'insuline entre aussi dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2. Son effet hypoglycémiant, est le plus fort de l'arsenal thérapeutique en agissant directement sur les récepteurs à l'insuline. En revanche, l'insuline est à haut risque d'hypoglycémie et de prise de poids. De plus, elle nécessite une autosurveillance importante et demande une certaine autonomie du patient, notamment due à la complexité inhérente aux piqûres et au schéma d'administration de ces dernières, impliquant une éducation thérapeutique très importante.

En thérapeutique, deux types d'insuline sont disponibles : les insulines humaines et les analogues de l'insuline. Pour mimer la sécrétion physiologique d'insuline, il y a l'insuline prandiale, qui est une insuline humaine rapide ou un analogue ultra rapide avec une durée d'action courte, elle est administrée au moment du repas. L'insuline basale, qui est une insuline humaine intermédiaire ou un analogue d'action ultra-lente, est administrée une seule fois par jour.

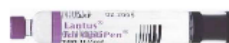
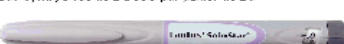
Les insulines se présentent sous différentes formes d'administration (37) :

Stylo : il permet d'administrer de l'insuline au moyen d'une petite aiguille en appuyant sur un déclencheur situé au bout du stylo. Il existe des stylos injecteurs rechargeables, équipés de cartouches adaptées au stylo, et des stylos préremplis jetables. Pompe : il s'agit d'un petit boîtier qui administre l'insuline de façon continue à l'aide d'un cathéter placé sous la peau.

Les insulines disponibles sont représentées dans les tableaux ci-dessous (Tableaux 4 et 5)(38) :

Insulines	Nom commercial Laboratoire	Flacon 100 U/ml	Cartouche 100 U/ml 3ml	Stylo jetable 3ml	Action des insulines		Spécificités	
					Délai	Durée		
Analogues d'insuline rapide : action très rapide	Fiasp ® NOVONORDISK		Fiasp Pumpcart (*) 	Fiasp Flextouch 100 U/ml ; Dose de 1 à 80U par pallier de 1U 	5 mn	3 à 4h	Injection à faire au début du repas	(*) Cartouche pour pompes à insuline Accu-Check Insight et YpsoPump
			Fiasp Penfill 					Non compatibles avec les pompes portables Tandem
	NovoRapid ® NOVONORDISK		Novorapid PumpCart (*) 	NovoRapid FlexPen 100 U/ml ; Dose de 1 à 60U par pallier de 1U 	(*)			
			Novorapid Penfill 		§ Compatibles avec les pompes portables			
	Humalog ® LILLY			Humalog KwikPen 100 U/ml ; Dose de 1 à 60U par pallier de 1U 	10 mn			§ voir les mentions légales du fabricant pour la présentation concernée
				Humalog Junior KwikPen 100 U/ml ; Dose de 0,5 à 30U par pallier de 0,5U 				
				Humalog KwikPen 200 U/ml ; Dose de 1 à 60U par pallier de 1U 	5 mn			Non compatibles avec les pompes portables
	Lyumjev ® LILLY			Lyumjev KwikPen 200 U/ml Dose de 1 à 60U par pallier de 1U 	5 mn	§ Compatibles avec les pompes portables		
				Lyumjev Junior KwikPen 100 U/ml Dose de 0,5 à 30U par pallier de 0,5U 				
Apidra ® SANOFI AVENTIS		(**)	Apidra SoloSTAR 100 U/ml ; Dose de 1 à 80U par pallier de 1U 	10 mn	2 à 4h	§ Compatibles avec les pompes portables		
Asparte® SANOFI AVENTIS		(**)	Asparte Solostar 100 U/ml ; Dose de 1 à 80U par pallier de 1U 	10 mn	3 à 5h	(**) compatible avec stylos AllStarPRO et JunioSTAR		
Insulines d'action rapide	Umuline ® Rapide LILLY				20 à 30 mn	4 à 6h	Injection à faire 20 à 30 mn avant le repas	
	Actrapid ® NOVONORDISK							
Insulines d'action intermédiaire	Insulatard ® NOVONORDISK			Insulatard FlexPen 100 U/ml ; Dose de 1 à 60U par pallier de 1U 	1h	10 à 12h	Injection soit au moment du repas soit indépendante des repas Insuline laiteuse : bien agiter avant injection	
	Umuline ® NPH LILLY			Umuline NPH KwikPen 100 U/ml ; Dose de 1 à 60U par pallier de 1U 				

Tableau 5 : Les différentes insulines disponibles sur le marché (38)

Insulines	Nom commercial Laboratoire	Flacon 100 U/ml	Cartouche 100 U/ml 3ml	Stylo jetable 3ml	Action des insulines		Spécificités
					Délai	Durée	
Analogues d'insuline d'action lente	Levemir ® NOVONORDISK			Levemir FlexPen 100 U/ml ; Dose de 1 à 60U par palier de 1U 	1h30	Action > à 14h et jusqu'à 24h selon dose d'insuline et type de diabète  Ne pas mettre en contact avec autres insulines	
Analogues d'insuline d'action lente 	Lantus ® SANOFI AVENTIS			Lantus SoloSTAR 100 U/ml ; Dose de 1 à 80U par palier de 1U 	1h30	jusqu'à 24h  compatible avec stylos AllStar Pro et JuniorSTAR	
	Toujéo ® SANOFI AVENTIS			Toujéo SoloSTAR 300 U/ml ; Dose de 1 à 80U par palier de 1U (stylo *, 5ml) 		jusqu'à 36h Piston souple Injection indépendante des repas mais à heure régulière  Ne pas mettre en contact avec d'autres insulines	
				Toujéo DoubleStar 300 U/ml ; Dose de 2 à 160U par palier de 2U 			
	Abasaglar ® LILLY			Abasaglar Kwikpen 100U/ml ; Dose de 1 à 80U par palier de 1U 		jusqu'à 24h  compatible avec stylo Humapen Savvio	
	Tresiba ® NOVONORDISK			Tresiba FlexTouch 200 U/ml ; Dose de 1 à 160U par palier de 1U 		42h Piston souple	
Analogue d'insuline d'action lente + Analogue du GLP1 (Réservé au traitement du diabète de type 2)	Xultophy ® Analogue GLP1 + insuline lente en mélange fixe Uraglutide + Degludec NOVONORDISK			Xultophy FlexTouch 3,6mg/ml Uraglutide 100 U/ml Degludec (1 U Dég udec = 0,036mg de Uraglutide) 	1h30	42h Piston souple	

Insulines	Nom commercial Laboratoire	Flacon 100 U/ml	Cartouche 100 U/ml 3ml	Stylo jetable 3ml	Action des insulines		Spécificités
					Délai	Durée	
Il existe des mélanges préétablis de certaines des insulines ci-dessus. Le chiffre indiqué représente le pourcentage d'insuline rapide							
Analogues d'insuline rapide + Insuline de durée d'action intermédiaire 	Novomix ® 30 NOVONORDISK			Novomix 30 FlexPen Dose de 1 à 60U par palier de 1U 	5 mn	Jusqu'à 10 à 12h	Injection à faire au début du repas. Agiter l'insuline avant l'injection
	Novomix ® 50 NOVONORDISK			Novomix 50 FlexPen Dose de 1 à 60U par palier de 1U 			
	Humalog ® Mix 25 LILLY			Humalog Mix25 KwikPen Dose de 1 à 60U par palier de 1U 			
	Humalog ® Mix 50 LILLY			Humalog Mix50 KwikPen Dose de 1 à 60U par palier de 1U 			
Insuline rapide + Insuline de durée d'action intermédiaire 	Mixtard ® 30 NOVONORDISK				20 mn		
	Umuline ® Profil 30 LILLY			Umuline Profil 30 KwikPen Dose de 1 à 60U par palier de 1U 			

Tableau 6 : Les différentes insulines disponibles sur le marché (38)

1.4.4 Évolution de la stratégie thérapeutique du diabète de type 2

En 2013, la Haute Autorité de Santé (HAS) a émis les recommandations sur la : « Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2 ». Ces recommandations se sont basées sur les critères suivant :

- Les critères de tolérance, de sécurité et de coût des traitements.
- L'effet sur le taux d'HbA1c
- Les données de morbi-mortalité

Selon les recommandations de 2013, la metformine est le médicament de 1^{ère} intention en monothérapie, en raison de sa grande efficacité dans la réduction de l'HbA1c, de son risque minime d'hypoglycémie, de sa neutralité pondérale et surtout de son faible coût. L'association metformine et sulfamide est la bithérapie à instaurer si la metformine seule n'a pas permis d'atteindre l'objectif glycémique. Si avec la bithérapie, l'objectif n'est toujours pas atteint, il faudra mettre en place une trithérapie comprenant au moins de la metformine, un sulfamide et un traitement oral ou injectable. A cette époque, les analogues du GLP-1 ne trouvent leur place qu'en cas d'intolérance ou contre-indication à la metformine et/ou aux sulfamides, et seulement si il existe un écart supérieur à 1 % avec l'objectif d'HbA1c et si l'IMC est ≥ 30 (6).

Cependant en 2024, la HAS émet de nouvelles recommandations concernant la stratégie thérapeutique du patient vivant avec un diabète de type 2, afin d'actualiser celles de 2013. Elles mettent l'accent sur une approche individualisée, combinant des traitements non médicamenteux et médicamenteux (39) :

- **Traitement non médicamenteux** : il est proposé dès le diagnostic. Il consiste en une modification thérapeutique du mode de vie (programme nutritionnel, activité physique, éducation thérapeutique).
- **Traitement médicamenteux** (Tableau 6) : Mono et bithérapie ; au-delà de la bithérapie (trithérapie avec ou sans insulinothérapie).

Avec ces recommandations, la prise en charge du patient vivant avec un diabète de type 2 s'insère dans une démarche globale centrée sur le patient. L'objectif thérapeutique doit être individualisé en fonction du profil des patients et peut donc évoluer au cours du temps. En effet, la stratégie thérapeutique du diabète de type 2 est multifactorielle et repose sur un ensemble d'éléments à considérer pour définir la démarche à suivre : l'objectif d'HbA1c ciblé, les antécédents et la prévention des complications cardiovasculaires et rénales, l'efficacité attendue des traitements, leur tolérance, leur sécurité, leur coût ainsi que les préférences du patient.

On y retrouve les nouvelles molécules telles que les analogues du GLP-1 (aGLP-1) et les inhibiteurs du SGLT2 (iSGLT2). Notamment en raison de leurs propriétés majeures sur la gestion et la prévention des complications cardiovasculaires et rénales.

Avec ces nouvelles recommandations, la metformine reste le traitement de 1^{ère} intention en monothérapie. Cependant, on remarque une évolution concernant la 2^{ème} ligne de traitement. Effectivement, 3 classes ressortent : les inhibiteurs du DPP4 (iDPP4), les iSGLT2 et les aGLP1. Les sulfamides hypoglycémiantes sont toujours présents mais ne sont plus du tout recommandés aujourd'hui au vu du risque potentiel d'hypoglycémie, de la prise de poids et de leur absence de protection d'organes (Tableau 6).

Stratégie thérapeutique (cas général) à adapter en fonction de l'état clinique du patient			
Prise en charge non médicamenteuse : modifications du mode de vie			
MONOTHÉRAPIE	Metformine : traitement de 1 ^{ère} intention, augmentation progressive pour dosage optimal ou maximal toléré		
BITHÉRAPIE	En fonction du statut cardiovasculaire et rénale du patient		
	Antécédents de maladie cardiovasculaire ou patient à haut risque cardiovasculaire (prévention primaire) : iSGLT2 ou aGLP-1	Insuffisance cardiaque avérée : iSGLT2 et Obésité ou surpoids (IMC > ou = à 30kg/m2) : aGLP-1	Maladie rénale chronique : iSGLT2 Patient à risque cardiovasculaire modéré (prévention primaire) : iSGLT2 ou aGLP-1 ou iDPP-4 ou autre (Glinide, sulfamides hypoglycémiantes, inhibiteur des l'alphaglucosidases)
TRITHÉRAPIE	Sans insuline		Avec insuline
	iSGLT2 ou aGLP-1 : si non déjà incluses ou ou iDPP-4 ou Glinide ou sulfamides hypoglycémiantes ATTENTION : aGLP-1 et iDPP4 association non recommandée		Insuline intermédiaire/analogue lente : une injection quotidienne si absence de résultat Schéma basal-bolus : 1 à 2 injection par jour

Tableau 7 : Recommandation de la HAS sur la stratégie thérapeutique du patient atteint de diabète de type 2

Partie 2 : Ozempic® et mésusage

Cette seconde partie se consacrera à l'**Ozempic®**, un analogue du GLP-1 qui a gagné en popularité tant pour son intérêt dans le traitement du diabète de type 2 que pour son usage détourné qualifié de "mésusage" dans un objectif de perte de poids.

Premièrement, j'analyserai le mécanisme par lequel l'Ozempic® induit une perte de poids. Ensuite, j'aborderai les origines et les répercussions de ce mésusage. Puis, je discuterai du rôle du pharmacien dans la lutte contre ce détournement, ainsi que des nouvelles spécialités à base d'analogues du GLP-1 spécifiquement indiquées dans le contrôle du poids, dans un contexte d'obésité ou de surpoids.

2.1 Focus sur l'OZEMPIC®

Le sémaglutide dont la spécialité est l'Ozempic®, est un traitement antihyperglycémiant agoniste du récepteur du GLP-1 développé par le laboratoire Novo Nordisk.

Il est disponible depuis 2017 aux Etats-Unis et a reçu une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne en février 2018, puis a été commercialisé en France en septembre 2019.

2.1.1 Structure moléculaire

Le sémaglutide est la substance active de l'Ozempic®, cet analogue du GLP-1 humain présente une homologie de 94 % avec le GLP-1 endogène. Le GLP-1 endogène est une hormone peptidique de 31 acides aminés représentés par des cercles jaunes (Figure 14)(19).

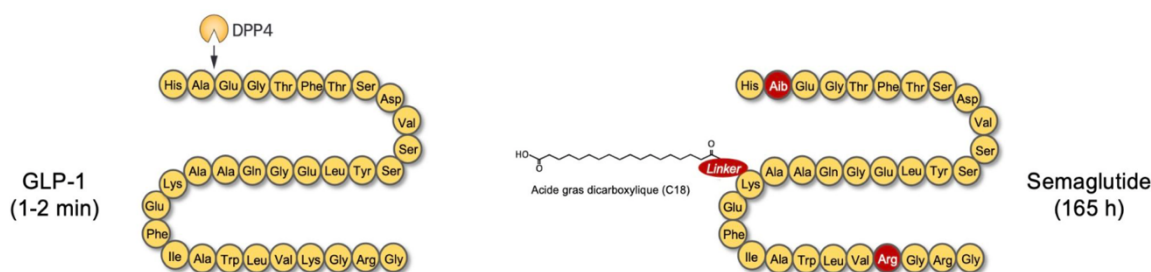


Figure 14 : Structure du GLP-1 endogène (gauche) et du sémaglutide (droite) (19)

Comme vu précédemment, sa demi-vie est très courte dans l'organisme, environ 1 à 2 minutes, en raison de sa dégradation par une enzyme, la DPP-4. En effet, la DPP-4 clive la forme active du GLP-1 au niveau de l'alanine en avant-dernière position N-terminale, générant un peptide inactif.

Des modifications structurales ont été apportées (Figure 15), ce qui a permis d'augmenter la demi-vie ainsi que la biodisponibilité de cet analogue, conduisant à la molécule suivante (40) :

- 1) La première modification consiste à éliminer le site de clivage par la DPP-4 et ainsi augmenter la biodisponibilité, en remplaçant l'alanine (Ala) en position 8 par l'acide 2-aminoisobutyrique (Aib), qui est non reconnu par l'enzyme.
- 2) La seconde modification consiste en l'ajout d'un acide gras (C18) à l'aide d'un « linker » en position 26. Ceci favorise la liaison du sémaglutide à l'albumine sérique et ainsi diminuer sa clairance rénale.
- 3) La dernière modification consiste à substituer la lysine (Lys) en position 34 par une arginine (Arg) dans le but d'empêcher que la chaîne C18 ne se lie à cet emplacement, ce qui assure la liaison au bon site.

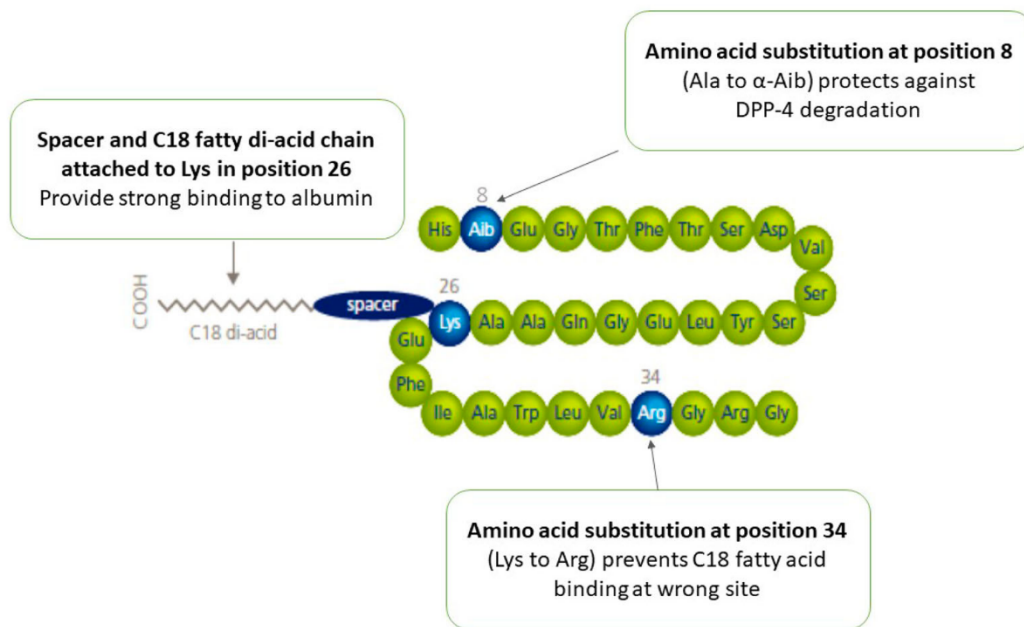


Figure 15 : Structure du sémaglutide (40)

Grâce à toutes ces modifications, le sémaglutide possède une demi-vie prolongée, permettant une injection hebdomadaire ce qui augmente notamment la compliance et l'observance des patients.

En effet, la biodisponibilité du sémaglutide administré par voie sous-cutanée est de 89 %, avec une concentration maximale atteinte 1 à 3 jours après l'injection. Le sémaglutide se lie de manière considérable à l'albumine plasmatique (> 99 %) et seulement 3 % de la dose est excrétée dans l'urine sous la forme de sémaglutide inchangée (41).

2.1.2 Monographie

A) Présentation

L'Ozempic[®] est une solution injectable, il se présente sous forme de stylo prérempli jetable avec une cartouche de 1,5 ml. Chaque stylo délivre 4 doses, à l'aide d'aiguilles Novofine[®] à usage unique, fournies avec chaque stylo. Sa conservation se fait au réfrigérateur (entre 2 et 8°C) avant la première utilisation. Une fois ouvert, le stylo peut se conserver 8 semaines à température ambiante (maximum 30°C) ou bien au réfrigérateur.

L'injection se fait en sous-cutané (SC) au niveau de la cuisse, de l'abdomen ou le haut du bras. L'Ozempic[®] est disponible en 3 dosages différents : 0,25mg, 0,5 mg et 1mg. En effet, le traitement par Ozempic[®] s'instaure par palier, en augmentant les doses progressivement. La dose initiale recommandée d'Ozempic[®] est de 0,25 mg une fois par semaine. Cette dose n'est pas la dose thérapeutique. Après 4 semaines, la dose doit être augmentée à 0,5 mg une fois par semaine. Si la glycémie n'est pas encore maîtrisée et en cas de bonne tolérance après 4 semaines de traitement, la dose peut être augmentée à 1 mg afin d'améliorer la maîtrise de la glycémie (41).

L'Ozempic[®] ne doit être administré qu'une fois par semaine, à n'importe quel moment de la journée, avec ou sans repas. Il est conseillé au patient de définir un jour précis d'injection. Si le patient oublie une dose, celle-ci doit être administrée dès que possible dans les 5 jours suivant l'oubli. Et si cet oubli est supérieur à 5 jours, le dose ne devra pas être administrée. En effet, le jour de l'administration hebdomadaire peut-être changé au besoin, pourvu qu'il y ait un intervalle d'au moins 2 jours (> 48 heures) entre les doses (42).

B) Indication et remboursement

1) Indication

L'Ozempic[®] SC est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé, en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique, soit en monothérapie (quand l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance ou de contre-indication), soit en association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète.

L'Ozempic[®] est disponible seulement sur ordonnance. C'est un médicament inscrit sur la liste 1, il ne peut être délivré qu'une seule fois par le pharmacien avec la même ordonnance, sauf si le médecin mentionne expressément la possibilité d'un renouvellement.

2) Remboursement

La fixation du prix et du taux de remboursement d'un médicament, se fait après demande par l'entreprise pharmaceutique auprès de la HAS en vue d'un examen par la commission de la Transparence (CT). Celle-ci évalue le SMR et l'ASMR, qui sont des critères d'évaluation :

Service médical rendu (SMR) : c'est un critère qui évalue à la fois la gravité de la maladie pour laquelle le médicament est prescrit, ainsi que les caractéristiques spécifiques du médicament dans l'indication concernée. Ce critère permet de fixer le taux de remboursement par la sécurité sociale.

Amélioration du service médical rendu (ASMR) : c'est un critère qui correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament. Il existe plusieurs niveaux d'ASMR, classés de I à V. Le niveau d'ASMR intervient dans la fixation du prix d'un médicament remboursable (43).

Une fois l'évaluation faite par la CT, c'est l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (Uncam) qui fixe le taux de remboursement. Avec un SMR important le taux de remboursement est de 65 %, pour un SMR modéré le taux est de 30 % et pour un SMR faible le taux est de seulement 15 %. Le reste, étant le plus souvent pris en charge par les organismes complémentaires. Pour la fixation du prix, c'est le comité économique des produits de santé (CEPS) qui négocie avec l'industriel sur la base de l'avis émis par la CT (44).

Concernant l'Ozempic[®], la CT estime que le SMR rendu est modéré avec une ASMR absente (45). Le taux de remboursement de l'Ozempic[®] est donc fixé à 30 % par l'assurance maladie et le prix d'un stylo tous dosages confondus est de 76,58 € hors honoraires de dispensation du pharmacien (42).

Cependant, le diabète de type 2 est une pathologie concernée par l'ALD (Affection de Longue Durée), c'est-à-dire que le patient bénéficie d'une prise en charge à 100 % par l'assurance maladie pour les médicaments, examens etc.... en rapport avec la pathologie. Cela rend le remboursement de l'Ozempic[®] à 100 % pour les patients diabétiques de type 2.

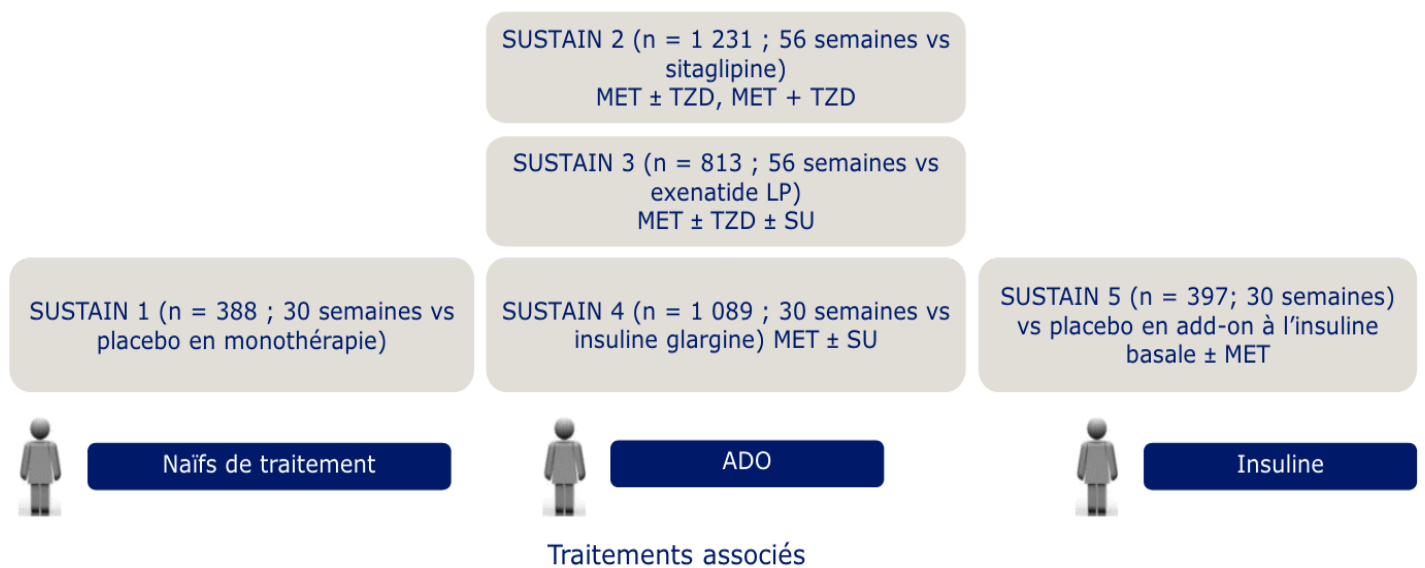
2.1.3 Études réalisées sur le sémaglutide

A) Études SUSTAIN

1) Contexte

Le programme d'études SUSTAIN (Semaglutide Unabated Sustainability in Treatment of Type 2 Diabetes) est un essai clinique de grande envergure. Ce programme est constitué d'essais cliniques comparatifs et randomisés de phase 3 visant à déterminer la durabilité des effets du sémaglutide sur la glycémie et d'autres paramètres métaboliques chez les patients atteints de diabète de type 2. Six études ont été réalisées au total, avec plus de 7 000 patients adultes atteints d'un diabète de type 2 (46).

L'objectif des études SUSTAIN 1-5 est d'évaluer l'efficacité du sémaglutide chez des patients diabétiques de type 2 versus placebo, sitagliptine, exénatide LP et insuline glargine. Le critère principal était l'HbA1c. Les critères secondaires portent sur la variation du poids depuis l'inclusion, ainsi que la variation de l'IMC et du tour de taille. L'étude SUSTAIN 7 compare le sémaglutide à un autre analogue du GLP-1, le dulaglutide (Figure 16).



MET, metformine; ADO, antidiabétiques oraux; SU, sulfamides TZD, thiazolidinediones

Figure 16 : Programme de développement des études cliniques de phase IIIa SUSTAIN (48)

2) Méthodes

ÉTUDES	CONTEXTE	RÉSULTATS
SUSTAIN 1	Évalue l'efficacité, l'innocuité et la tolérance d'une monothérapie par sémaglutide, comparativement à un placebo, chez 388 patients DT2 naïfs de traitement pharmacologique et traités par régime et exercice.	Après 30 semaines Sur l' HbA1c : diminution de 1,45 % avec sémaglutide 0,5 mg et de 1,55 % avec le 1 mg. Sur le poids : perte de 3,7 kg sous 0,5 mg de sémaglutide et de 4,5 kg sous 1,0 mg. Contre une perte de poids de 1,0 kg sous placebo.
SUSTAIN 2	Évalue l'efficacité et l'innocuité du sémaglutide par rapport à un inhibiteur de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4), la sitagliptine, chez 1231 patients DT2 insuffisamment contrôlés par metformine et/ou thiazolidinedione.	Après 56 semaines Sur l' HbA1c : diminution de 1,3 % sous 0,5 mg et de -1,6 % sous 1,0 mg de sémaglutide. Et de -0,5 % sous sitagliptine. Sur le poids : perte de 4,3 kg sous 0,5 mg et de 6,1 kg sous 1,0 mg de sémaglutide. Et 1,9 kg sous sitagliptine.
SUSTAIN 3	Compare l'efficacité et l'innocuité de 1,0 mg de sémaglutide hebdomadaire par rapport à 2,0 mg d'exénatide LP hebdomadaire chez 813 patients DT2 sous antidiabétiques oraux.	Après 56 semaines Sur l' HbA1c : diminution de 1,5 % avec le sémaglutide et de 0,9 % avec l'exénatide LP. Sur le poids : perte de 5,6 kg sous sémaglutide vs 1,9 kg sous exenatide LP.
SUSTAIN 4	Compare l'efficacité et l'innocuité du sémaglutide administré 1 fois par semaine (0,5 mg et 1,0 mg) par rapport à une administration quotidienne d'insuline basale glargine, en ajout à de la metformine, associée ou non à la prise de sulfonylurée, chez 1089 patients n'ayant jamais reçu auparavant d'insuline.	Après 30 semaines Sur l' HbA1c : diminution de 1,21 % sous 0,5 mg, de 1,64 % sous 1,0 mg de sémaglutide. Et de 0,83 % sous insuline glargine. Sur le poids : perte de 3,5 kg avec 0,5 mg et de 5,2 kg sous 1,0 mg de sémaglutide. Et une prise de poids de 1,2 kg chez les patients traités par insuline glargine.
SUSTAIN 5	Évalue l'efficacité et l'innocuité du sémaglutide à la dose de 0,5 mg ou 1,0 mg par rapport à un placebo, chez 397 patients DT2 déjà traités par insuline basale, avec ou sans metformine, en ayant pour but de démontrer la	Après 30 semaines Sur l' HbA1c : diminution de 1,4 % sous 0,5 mg et de 1,8 % sous 1,0 mg de sémaglutide. Et une augmentation de 0,1 % sous placebo.

	supériorité du sémaglutide par rapport au placebo.	Sur le poids : perte de 3,7 kg sous 0,5 mg et de 6,4 kg sous 1,0 mg de sémaglutide. Et une perte de poids de 1,4 kg sous placebo.
SUSTAIN 7	Compare au coude à coude le sémaglutide SC hebdomadaire (0,5 mg ou 1,0 mg) avec le dulaglutide SC hebdomadaire (0,75 mg ou 1,5 mg) chez 1201 patients DT2 à l'équilibre glycémique insuffisant sous monothérapie par metformine à dose minimale de 1,5 g/ jour (ou à dose maximale tolérée) pendant ≥ 3 mois avant inclusion.	Après 40 semaines Sur l' HbA1c : diminution de 1,5 % sous sémaglutide 0,5 mg vs 1,1 % sous dulaglutide 0,75 mg et de 1,8 % sous sémaglutide 1,0 mg, vs 1,4 % sous dulaglutide 1,5 mg. Sur le poids : perte de 4,6 kg sous sémaglutide 0,5 mg vs 2,3 kg sous dulaglutide 0,75 mg et de 6,5 kg sous sémaglutide 1,0 mg contre 3,0 kg sous dulaglutide 1,5 mg.

Tableau 8 : Programme d'études SUSTAIN 1-5 et 7

3) Résultats

La diminution moyenne de l'HbA1c entre l'inclusion et la fin de la période de traitement est constamment plus importante sous sémaglutide versus comparateurs (47).

Les études cliniques ont démontré que l'administration de sémaglutide avait également un effet sur la perte de poids chez les patients atteints de diabète de type 2. En effet, avec son mécanisme d'action, le sémaglutide agit sur la satiété et la diminution des apports énergétiques, un ensemble d'effets susceptibles d'induire une diminution significative du poids corporel.

D'après les résultats du programme d'étude SUSTAIN 1 à 5, le sémaglutide permet une amélioration cliniquement significative du poids, de l'IMC et du tour de taille versus les comparateurs pour les patients diabétiques de type 2. Et d'après l'étude SUSTAIN 7 le sémaglutide permet une amélioration cliniquement significative du poids versus un autre analogue du GLP-1, le dulaglutide (Trulicity®).

- 1) **Poids** : les résultats des études montrent une diminution allant de – 3,5 à – 6,4 kg sous sémaglutide versus une variation allant de – 1,9 kg à + 1,2 kg pour les comparateurs (48)(Figure 17).

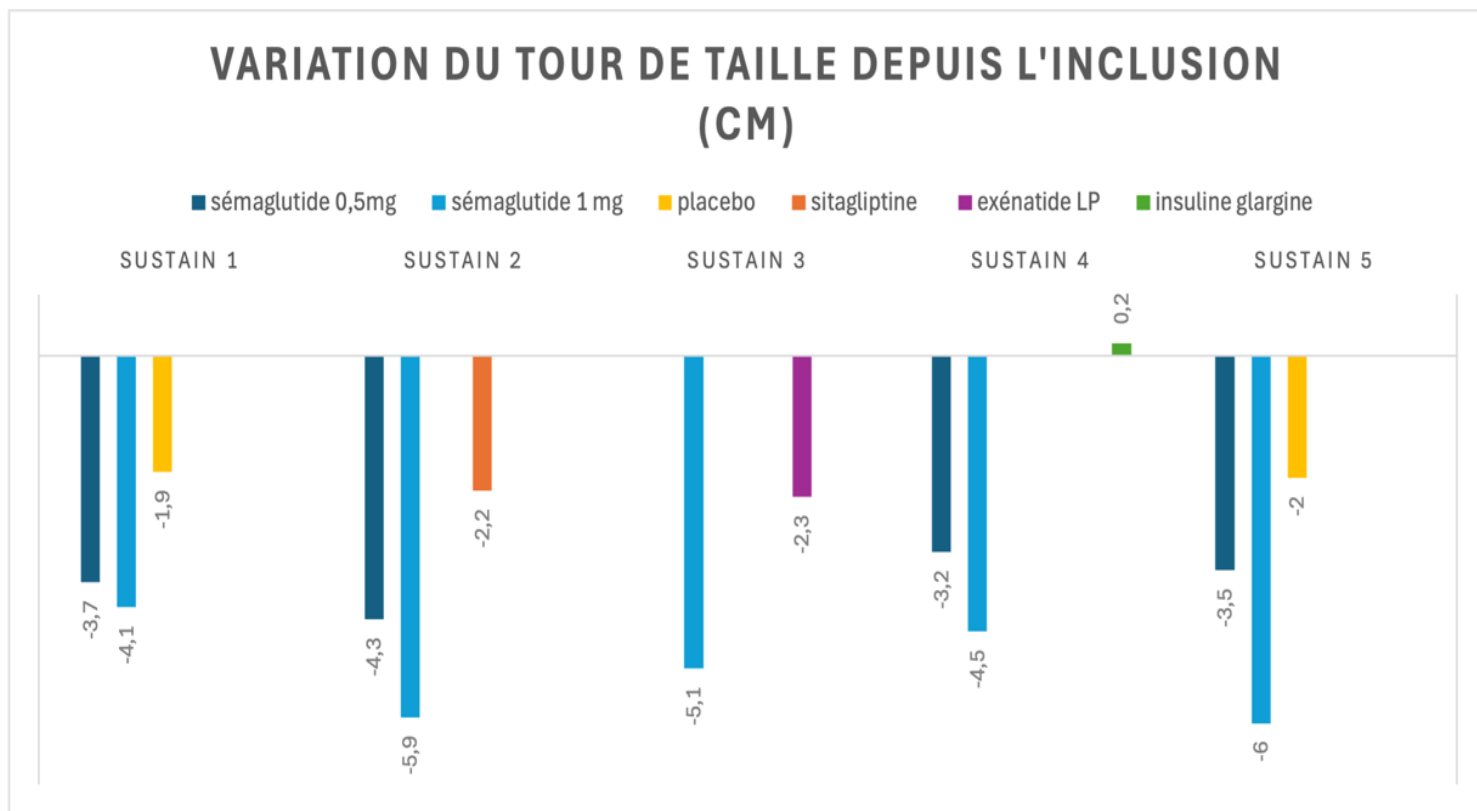


Figure 17 : Évaluation du tour de taille depuis l'inclusion dans les études SUSTAIN 1-5 (48)

- 2) **Tour de taille** : les résultats des études montrent une diminution allant de – 3,2 à – 6,0 cm sous sémaglutide versus de – 2,3 à + 0,2 cm pour les comparateurs (48)(Figure 18).

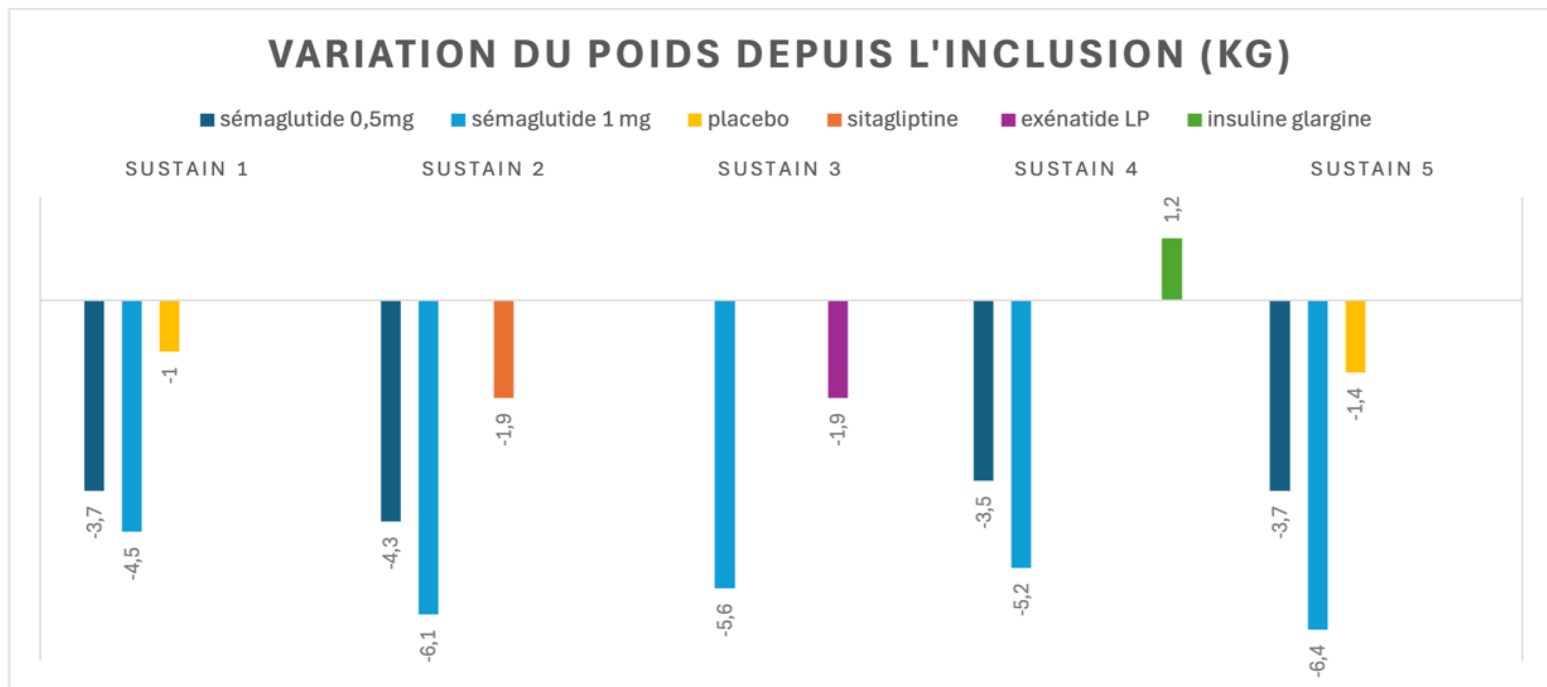


Figure 18 : Évaluation du poids, variation absolue en kg depuis l'inclusion dans l'étude SUSTAIN 1-5 (48)

- 3) Ainsi qu'une diminution de l'IMC allant de – 1,2 à – 1,6 kg/m² pour le sémaglutide 0,5 mg et de – 1,6 à – 2,3 kg/m² pour le sémaglutide 1,0 mg versus – 0,7 à + 0,4 kg/m² pour les comparateurs (48).

B) Étude : Effets du sémaglutide une fois par semaine sur l'appétit, l'apport énergétique, le contrôle de l'alimentation, les préférences alimentaires et le poids corporel chez les sujets souffrant d'obésité.

1) Contexte

Pour comprendre le mécanisme d'action du sémaglutide sur la perte de poids, un essai a été réalisé en 2017 chez 30 sujets obèses (le diabète étant un critère d'exclusion de l'essai). Cet essai comprend deux périodes de traitement croisées de 12 semaines, les sujets éligibles ont reçu soit du sémaglutide à dose initiale de 0,25 mg (4 semaines), passant à 0,5 mg (4 semaines) puis à 1,0 mg (4 semaines) soit un placebo (49).

Le critère d'évaluation principal lors de cet essai est l'apport énergétique. Les critères d'évaluation secondaires sont l'évaluation de l'appétit, de la soif, des nausées et du bien-être, le contrôle de l'alimentation, les préférences alimentaires, le taux métabolique au repos, le poids corporel ainsi que la composition corporelle.

2) Les résultats

Concernant le critère principal, les résultats montrent que l'apport énergétique *ad libitum* (à volonté) au déjeuner était environ 35 % inférieur avec le sémaglutide par rapport au placebo. De plus, la prise alimentaire à volonté et la durée des repas étaient significativement inférieures avec le sémaglutide.

Les résultats de l'étude montrent que l'apport énergétique total sur tous les repas était d'environ 24 % inférieur avec le sémaglutide par rapport au placebo.

Les critères secondaires comme les paramètres d'appétit (faim, satiété, consommation alimentaire potentielle), de la soif, des nausées et du bien-être ont été évalués à l'aide d'une échelle visuelle analogique (EVA).

Les résultats de l'essai montrent que les évaluations EVA de l'appétit indiquent moins d'appétit avec le sémaglutide qu'avec le placebo. Les évaluations de la soif, des nausées et du bien-être étaient similaires entre les traitements (sémaglutide vs placebo). De manière générale, les sujets sous sémaglutide indiquent moins de faim, un meilleur contrôle de l'alimentation et de la taille des portions des repas, moins de fringales, en particulier pour les aliments salés.

Concernant la perte de poids, après 12 semaines de traitement par sémaglutide, une variation moyenne de – 5,0 kg par rapport à la valeur initiale a été observée, contre + 1,0 kg avec le placebo. Une perte de graisse moyenne trois fois plus importante par rapport à la masse maigre, a été observée sous sémaglutide par rapport au placebo.

3) Discussion

Dans cet essai, le but était de comprendre comment le sémaglutide pouvait aider à perdre du poids chez les individus obèses. Selon les résultats, il semble que la diminution significative de l'apport énergétique associée à une réduction de l'appétit, offre un mécanisme plausible pour expliquer la baisse du poids corporel liée au traitement par sémaglutide.

En effet, l'apport énergétique total *ad libitum* pour tous les repas du jour du test a été réduit de 24 % et une réduction du poids corporel d'environ 5,0 kg sur 12 semaines a été observée avec le sémaglutide, ce qui concorde avec les résultats exposés précédemment. De plus, la dépense énergétique semblait être inférieure avec le sémaglutide par rapport au placebo, ce qui suggère que la perte de poids associée au sémaglutide n'était pas attribuable à une augmentation de la dépense énergétique.

Ces résultats laissent entendre que la diminution de l'apport énergétique et la diminution du poids corporel avec le sémaglutide étaient un effet global sur les systèmes homéostatiques et hédoniques de régulation de l'appétit, plutôt qu'une réponse due à des nausées ou à une aversion en matière alimentaire.

2.2 Le mésusage de l'Ozempic® : causes et conséquences

Le mot mésusage se définit par « un usage abusif ou détourné de quelque chose ». Dans le cadre d'un médicament, le Réseau Français des Centres régionaux de Pharmacovigilance (RFCPV) définit le mésusage 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. » (50).

Pour rappel, l'AMM d'une spécialité se fonde sur l'examen de la balance bénéfice/risque du produit mais aussi sur d'autres critères, tels qu'une efficacité démontrée au regard de l'indication visée, du patient cible et de la posologie recommandée, sur l'examen des effets indésirables prévisibles mais aussi sur la qualité chimique, biologique et microbiologique du médicament (51).

Le mésusage d'un médicament implique différents paramètres (52) :

- **Le/les acteurs** : on y retrouve un acteur ou le plus souvent l'interaction de plusieurs acteurs, parmi lesquels le patient, ses aidants, le ou les prescripteurs et le ou les dispensateurs peuvent y jouer un rôle.
- **L'intention** : l'absence d'intentionnalité étant caractéristique de l'erreur médicamenteuse.
- **L'objectif** pour le patient, qu'il soit thérapeutique ou non.

Il existe différents types de mésusage :

- Le **détournement**, il se définit par une utilisation du médicament en dehors de sa norme d'usage, c'est-à-dire l'usage de celui prévu dans le RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit).

Exemples : Mediator® (benfluorex), Rivotril® (clonazepam), Euphon® sirop (codéine), Periacetine® (cyproheptadine) etc...

- L'**abus**, il se définit comme une utilisation excessive et volontaire d'une substance. Pour un médicament, nous pouvons parler d'abus lorsque la quantité consommée est supérieure à la posologie maximale recommandée, c'est-à-dire à des doses hors AMM. L'abus d'un médicament peut entraîner des phénomènes de tolérance et/ou de dépendance.

Exemples : Antalgiques à base de codéine (Klival codéine®, Prontalgine®), antalgiques à base de tramadol (Ixprim®, Topalgic®), antalgiques à base de morphine (Skenan®) etc...

- Le **dopage**, il se définit par l'utilisation d'une substance dans le but d'améliorer les performances physiques et/ou intellectuelles.

Exemples : EPO (érythropoïétine), diurétique (hydrochlorothiazide), corticoïdes (bétaméthasone, prednisone...) etc...

Le mésusage des médicaments est un enjeu de santé publique. Il est à l'origine de conséquences sanitaires dramatiques souvent évitables, comme en témoignent les scandales sanitaires successifs liés au médicament :

- Le scandale DIANE35® : pendant plus de 30 ans, cet anti-acnéique a été prescrit comme pilule contraceptive, en dehors de son indication, exposant ainsi les femmes à un surrisque de troubles thromboemboliques.
- La scandale MEDIATOR® : cet anti-antidiabétique a été prescrit comme coupe-faim, en dehors de son indication, et serait à l'origine de 1 000 à 2 000 décès en raison d'un risque accru de valvulopathies.

Comme dit précédemment, l'Ozempic® subit un détournement. En effet, il possède une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le cadre du diabète de type 2 et est remboursé par l'assurance maladie dans cette seule indication. Mais depuis maintenant quelques années, l'Ozempic® fait beaucoup parler de lui, que ce soit dans les médias ou encore sur les réseaux sociaux. Il est présenté comme un « remède miracle » dans la perte de poids, cette promotion « sauvage » a conduit au mésusage de l'Ozempic®. Les utilisateurs qui le détournent innovent afin de s'en procurer, comme en utilisant le produit prescrit à d'autres personnes, en l'achetant sur des marchés parallèles, en ayant recours à la falsification d'ordonnance ou encore en ayant une prescription du produit hors AMM.

2.2.1 Causes du mésusage

A) Influence des réseaux sociaux

De nombreux réseaux sociaux se sont considérablement développés au fil des années et comptent aujourd'hui des centaines de millions d'utilisateurs dans le monde. Aujourd'hui ils occupent une grande place dans nos vies et touchent autant les jeunes que les moins jeunes. Utilisés à la fois pour se socialiser, les réseaux sociaux sont aussi une source d'informations faramineuses. Toutefois, la désinformation s'y trouve tout autant. Il est de plus en plus difficile de départager le vrai du faux.

L'une des principales causes du mésusage de l'Ozempic®, réside dans l'utilisation des réseaux sociaux tels que Tiktok et Instagram, qui « incitent » les adolescents comme les adultes à utiliser l'Ozempic® en dehors de son principal usage, à savoir le diabète de type 2. Un défi a particulièrement vu le jour sur le réseau social

TikTok avec l’hashtag #ozempicchallenge, qui a accumulé plusieurs millions de vues et dont les vidéos montrent des utilisateurs (y compris des célébrités) s’injectant de l’Ozempic® et vantant leur "spectaculaire" perte de poids.

Plusieurs outils et études démontrent cet intérêt grandissant pour l’Ozempic®.

1) Analyse descriptive des vidéo TikTok

TikTok est un réseau social de partage de courtes vidéos (de quelques secondes à quelques minutes), et d’images, lancé en 2016. La plateforme compte en 2022 plus de 1,7 milliards d’utilisateurs actifs dans le monde. En France, le nombre d’utilisateurs actifs mensuels est de 14,9 millions (53).

Une analyse descriptive des vidéos TikTok publiées sous l’hashtag #Ozempic a été réalisée en 2023. Dans cette analyse, seules des vidéos en anglais ont été incluses dans l’échantillon (54).

Cette analyse est une étude transversale qui vise à décrire le contenu des 100 premières vidéos sous l’hashtag #Ozempic.

L’étude du contenu des vidéos c’est fait à l’aide d’une feuille de codage comprenant des informations de base comme la date de téléchargement, le nombre de vues, le nombre de likes, le nombre de partages et si la vidéo a été téléchargée par des consommateurs ou des professionnels. L’étude a aussi analysé 19 catégories de contenus (Tableau 8) tels que les mentions « utiliser Ozempic pour perdre du poids », « résultats avant/après » etc...

Content Category	N	Views	%	Likes	%	Comments	%	Shares	%
	100	69,986,365	100	2,120,777	100	54,393	100	229,298	100
Mentions being on/taking Ozempic or others taking/ using/planning to use Ozempic	69	43,284,218	61.85%	1,556,021	73.37%	38,289	70.39%	177,083	77.23%
Mentions being used for weight loss	57	44,150,449	63.08%	1,588,194	74.89%	39,629	72.85%	164,617	71.79%
Encourages/entices other people to try/presents Ozempic as a coveted drug/puts it in a positive light	35	31,595,154	45.14%	1,283,471	60.52%	24,244	44.57%	116,047	50.61%
Common side effects, toxicity	29	24,263,603	34.67%	612,080	28.86%	24,015	44.15%	85,666	37.36%
Features the actual drug Ozempic	23	25,535,300	36.49%	780,183	36.79%	22,836	41.98%	72,607	31.66%
Mentions efficacy, optimal outcomes, and therapeutic goals	22	20,969,263	29.96%	774,294	36.51%	15,717	28.89%	75,764	33.04%
Mentions specific foods (e.g. any specific foods what I eat/crave/what to eat or avoid)	17	4,813,566	6.88%	130,161	6.14%	8046	14.79%	17,955	7.83%
Lifestyle modification (healthy eating/being active) for weight loss/maintenance	14	4,663,162	6.66%	153,833	7.25%	7171	13.18%	26,244	11.45%
Mentions the prescription from doctor	14	10,462,953	14.95%	349,934	16.50%	6763	12.43%	16,959	7.40%
Medication mechanism of action	11	14,524,150	20.75%	435,490	20.53%	12,110	22.26%	57,428	25.05%
Shows before and after results	11	11,319,086	16.17%	395,897	18.67%	5462	10.04%	26,376	11.50%
Mentions name, dose, frequency, and optimal timing of medication	10	11,579,399	16.55%	302,373	14.26%	9858	18.12%	21,357	9.31%
Illustrates the use of Ozempic	7	8,600,900	12.29%	167,373	7.89%	9178	16.87%	18,995	8.28%
Mentions intended for type 2 diabetics	7	6,739,303	9.63%	179,692	8.47%	4550	8.36%	13,730	5.99%
Mentions costs/insurance coverage	4	1,844,550	2.64%	72,597	3.42%	1057	1.94%	2878	1.26%
Mentions obesity as a risk factor for other disease	4	5,555,800	7.94%	164,076	7.74%	4937	9.08%	27,637	12.05%
Mentions off label prescription use	3	2,848,200	4.07%	80,330	3.79%	1268	2.33%	6347	2.77%
Mentions bariatric surgery for weight loss	3	4,271,900	6.10%	102,584	4.84%	2463	4.53%	8114	3.54%
Mentions medication shortage	1	1,100,000	1.57%	10,600	0.50%	519	0.95%	2305	1.01%

Tableau 9: Contenu des 100 premières vidéos TikTok échantillonnées avec l’hashtag #Ozempic (54).

Les résultats de cette analyse sont regroupés dans le tableau ci-dessus (Tableau 8).

Au total, les 100 vidéos analysées ont été visionnées 69 986 365 fois, avec 2 120 777 likes (j'aime), 54 393 commentaires et 229 298 partages. Sur les 100 vidéos, 86 ont été mises en ligne par un consommateur, tandis que les 14 vidéos restantes ont été mises en ligne par un professionnel. Dans plus de 50% des vidéos la mention « utilisation pour la perte de poids » est présente et 11 vidéos montrent les résultats avant/après utilisation. Seulement 29 vidéos mentionnent les effets secondaires potentiels et moins de 5% couvrent les sujets tels que « l'utilisation sur ordonnance hors AMM » ou encore la « pénurie de médicaments ».

2) Analyses des études Google Trend

Google Trend permet d'évaluer les tendances de recherche en ligne. C'est un outil de statistiques permettant de connaître la fréquence à laquelle un terme a été tapé dans le moteur de recherche Google. Le service affiche une courbe représentant l'évolution du nombre de recherches du terme en fonction du temps. La courbe n'indique pas un nombre de recherches absolu mais une proportion entre 0 et 100, où 100 représente la quantité maximale d'utilisation du terme dans la période et le lieu définis. Google Trends ne permet donc pas de connaître le volume d'une recherche, seulement de visualiser l'évolution de sa popularité.

La recherche du mot clé « OZEMPIC » à partir de début 2021 jusqu'à fin 2023 est représentée par les graphiques ci-dessous, le graphique du haut montre l'évolution des recherches des termes « OZEMPIC » en France et le graphique du bas l'évolution des recherches dans le monde (Figure 19).

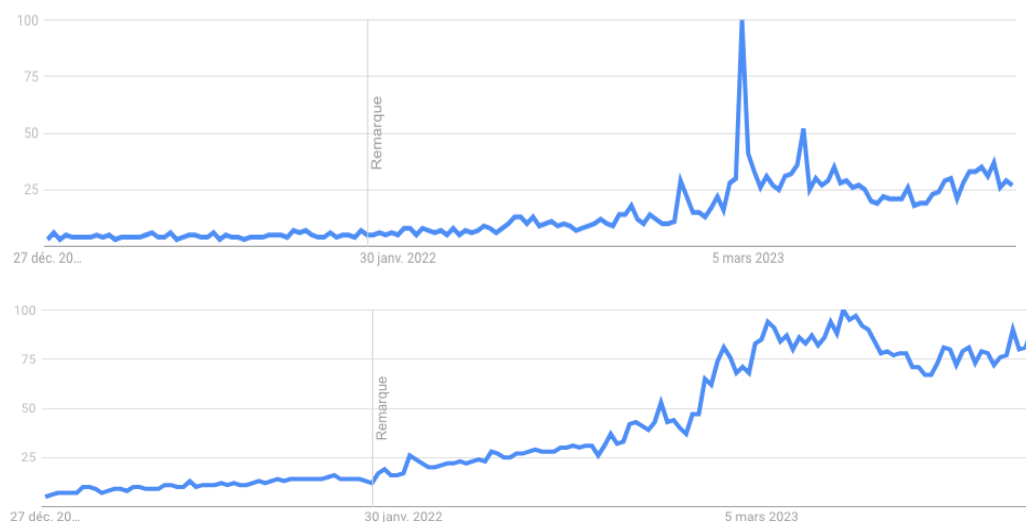


Figure 19: Évolution des recherches du terme "OZEMPIC" avec Google Trends entre le 01/01/2021 et le 31/12/2023.

Graphique du haut : en France ; Graphique du bas : dans le monde

En parallèle de cette recherche, la figure 20 représente les requêtes effectuées par un même utilisateur ayant recherché le terme « OZEMPIC ».



Figure 20 : Requêtes associées au mot clé "OZEMPIC" entre le 01/01/2021 et le 31/12/2024 en France et dans le monde.

Les analyses Google Trends sur le terme « OZEMPIC » entre début 2021 et fin 2023 montrent un début assez « plat ». En effet, les recherches étaient relativement stables et limitées, sûrement des recherches effectuées par des patients traités par ce médicament. Cependant, à partir de mars 2023 on remarque un pic, ce qui signifie une augmentation de l'intérêt pour ce médicament, conservant depuis une popularité soutenue surtout au niveau mondial. De plus, la figure 20 montre que les recherches associées au terme « OZEMPIC » sont en lien avec le mésusage, puisque les termes « OZEMPIC prix », « OZEMPIC effets secondaires » ou encore « OZEMPIC maigrir » révèlent les intentions et les préoccupations des utilisateurs sur le traitement.

Les résultats des deux analyses précédentes, montrent un intérêt accru du public pour l'Ozempic®. En effet, les recherches en ligne sur l'Ozempic® ont explosé sûrement en grande partie en raison de son exposition sur les réseaux sociaux. Les nombreuses publications sur les plateformes comme Tiktok, Twitter ou encore Instagram ont mis en avant l'usage détourné de ce traitement initialement prescrit pour le traitement du diabète de type 2, mais ici utilisé pour la perte de poids, associé à des témoignages et des résultats spectaculaires. Qui plus est, de nombreux influenceurs et célébrités ont partagé leurs expériences personnelles avec l'Ozempic®, étant en général suivis par des milliers de personnes sur les réseaux, causant une visibilité pour ce médicament d'autant plus importante. Cette popularité a conduit à une augmentation significative des recherches sur internet. Effectivement, de plus en plus de personnes ont cherché à en savoir plus sur ce médicament, ses effets secondaires, le prix du traitement ou encore la manière de l'obtenir.

De plus, la pression sociale concernant l'image corporelle « idéale » présente sur les réseaux, exacerbe l'engouement pour l'Ozempic[®], présenté comme une solution rapide et efficace pour la perte de poids.

Malheureusement, cette popularité a eu un impact sur la demande d'Ozempic[®], conduisant à des pénuries et des tensions d'approvisionnements dans les pharmacies de ville et hospitalières, rendant la disponibilité du produit compliquée pour les patients diabétiques sous Ozempic[®].

2.2.2 Conséquence du mésusage

Le mésusage de l'Ozempic[®] a entraîné des conséquences. En effet, utilisé de manière inappropriée l'Ozempic[®] peut provoquer des effets secondaires tels que des troubles gastro-intestinaux, voire des pancréatites. De plus, cette tendance au mésusage a engendré des pénuries, privant les patients diabétiques de leur traitement.

A) Rupture et tension d'approvisionnement

Depuis septembre 2022, l'Ozempic[®] rencontre des tensions d'approvisionnement quel que soit le dosage (0,25 mg, 0,5 mg et 1 mg). En effet, la demande d'Ozempic[®] au niveau mondial aurait augmenté de 40 % conduisant à des ruptures de stock (55).

D'après les recommandations de décembre 2023, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) établie la conduite à suivre pour la prescription des analogues du GLP-1 :

- **Renouvellement du traitement** : pas de modification du traitement
- **Initiation de traitement** : suspendu. Victoza[®], Ozempic[®] et Trulicity[®] ne devront pas être prescrits en initiation de traitement afin de permettre la continuité des soins pour les patients déjà sous traitement.

En effet, les initiations de traitement par Ozempic[®] sont suspendues, à la suite de la suspension temporaire par le laboratoire NovoNordisk de l'approvisionnement en ville et à l'hôpital de début décembre 2023 jusqu'à la fin du premier trimestre 2024 au moins, de l'Ozempic[®] 0,25 mg. Cependant, le laboratoire précise que la distribution de l'Ozempic[®] 0,5 mg et 1 mg solution injectable en stylo prérempli est assurée auprès des grossistes 2 fois par mois. Il recommande de privilégier ce circuit de distribution pour éviter de dégrader la situation (fermeture du canal de vente directe aux officines). Les dépannages d'urgences en direct aux officines sont momentanément suspendus (56).

L'ANSM a publié en avril 2024, un communiqué sur les perspectives d'évolution de la situation et des recommandations. Le laboratoire NovoNordisk annonce la possible remise à disposition d'Ozempic[®] 0,25 mg à la hauteur des besoins à partir de septembre 2024, faisant évoluer les recommandations concernant les

initiations de traitement : « La prescription des analogues du GLP-1 sera réservée aux patients diabétiques de type 2 présentant une maladie athéromateuse avérée, c'est-à-dire avec un antécédent d'événement vasculaire (infarctus du myocarde, AVC ischémique, revascularisation, amputation en lien avec une ischémie...), ou une lésion athéromateuse significative (sténose de plus de 50 % sur une coronaire, une carotide ou une artère des membres inférieurs ; angor instable/ischémie myocardique silencieuse avec atteinte documentée par imagerie ou test fonctionnel ; claudication intermittente avec index de pression systolique inférieur à 0,9) ». Cependant ces recommandations ne s'appliqueront seulement que lorsque la reprise progressive des approvisionnements en Ozempic® 0,25 mg sera confirmée (57).

B) Risque de falsification

La popularité croissante de l'Ozempic® a conduit à un autre problème inquiétant : la falsification.

Sur internet et dans des marchés parallèles, des versions contrefaites de l'Ozempic® circulent. Les risques encourus lors de l'utilisation d'un médicament contrefait sont une inefficacité du traitement, un dosage incorrect, une contamination possible par des substances nocives ou encore l'utilisation d'ingrédients inconnus ou de substitution.

L'OMS émet une alerte concernant trois lots falsifiés d'Ozempic® : au Brésil et au Royaume-Uni en octobre 2023 ainsi qu'aux Etats-Unis en décembre 2023. Ces lots ont été distribués dans le cadre d'une chaîne d'approvisionnement réglementée (58). En octobre 2023, l'Agence européenne des médicaments (EMA) rapporte que des stylos préremplis faussement étiquetés comme de l'Ozempic® 1mg, ont été identifiés chez certains grossistes de l'union européenne (Allemagne et Autriche). Cependant à ce jour, aucune alerte n'a été rapportée en France (59).



Figure 21 : Exemple d'un stylo d'Ozempic® falsifié (59)

Les stylos falsifiés possèdent des numéros de lot, des codes data matrix 2D et des numéros de séries uniques provenant d'emballages authentiques d'Ozempic®. Cependant, afin d'identifier les produits falsifiés, leur code data matrix est déjà inactif/décommissionné, déclenchant un message d'alerte. D'autre part,

l'apparence des stylos falsifiés diffère du stylo original, une photo d'exemple de stylo falsifié a été publiée par l'agence allemande de sécurité des médicaments (Figure 21).

C) Impact économique

Le mésusage de l'Ozempic® pour des fins autres que le traitement du diabète de type 2, a eu des répercussions économiques notables affectant le système de santé français. En effet, sur la période du 1er octobre 2021 au 30 septembre 2022, les données du système national des données de santé montrent qu'environ 600 000 patients ont reçu un médicament de la classe des analogues du GLP-1 dont 215 000 patients la spécialité Ozempic® en France. Parmi ces patients, 2 185 bénéficiaires d'Ozempic® peuvent être considérés comme non diabétiques selon les estimations de l'Assurance Maladie (60).

La part de patients considérés comme en mésusage parmi ceux ayant perçu un remboursement d'Ozempic® est passée de 0,7 % en mai 2022, 1 % en septembre 2022 à 1,4 % fin mai 2023 d'après les données de l'assurance maladie mises à jour fin août 2023 (61). Toutefois, ces données issues de l'ANSM et de l'assurance maladie datent pour les dernières de 2023. Ce qui pourrait laisser penser qu'elles ont augmenté pour l'année 2024. De plus, ces données ne prennent en compte que les médicaments dispensés en pharmacie et remboursés.

L'augmentation du mésusage de l'Ozempic®, et de ce fait des prescriptions hors AMM ayant perçu un remboursement, entraîne des dépenses supplémentaires pour l'assurance maladie.

D) Effets indésirables

En juin 2024, le comité scientifique temporaire (CST) dédié à l'analyse de l'usage des analogues du GLP-1 s'est réuni afin d'actualiser les données de surveillance disponibles pour ces traitements et de présenter les risques. Or, peu de cas d'effets indésirables graves liés à l'utilisation des analogues du GLP-1 ont été recensés, sans doute en raison des tensions d'approvisionnement qui ont contraint à restreindre l'utilisation de ces médicaments. Mais lorsque ces tensions prendront fin, un plus grand nombre de patients pourront avoir accès aux traitements, ce qui pourrait entraîner une nette augmentation des cas d'effets indésirables graves. Il est prévu d'examiner les événements gastro-intestinaux rares mais graves, dont la pancréatite, l'occlusion intestinale, la gastroparésie (paralysie de l'estomac qui entraîne un retard de sa vidange). Ces effets indésirables font l'objet d'études dans le cadre de l'accroissement de l'usage des analogues du GLP-1, dans ses indications mais aussi dans les cas de mésusage (62).

De plus, en l'absence d'un encadrement professionnel, il est également difficile de gérer correctement les effets secondaires potentiels, ce qui peut compromettre gravement la santé de l'utilisateur.

2.3 Le pharmacien d'officine dans la lutte contre le mésusage

Le mésusage des médicaments est un problème de santé publique, avec des conséquences potentiellement graves pour les patients et des coûts considérables pour les systèmes de santé. Le pharmacien d'officine ainsi que l'équipe officinale, en première ligne dans la dispensation des médicaments, jouent un rôle crucial dans la prévention de ce phénomène. Grâce à leur expertise pharmaceutique et à leur accessibilité, le pharmacien est idéalement placé pour identifier, prévenir et gérer le mésusage des médicaments. En effet, étant le garant du bon usage d'un médicament, il reste un acteur primordial dans la lutte contre le mésusage du médicament. Le pharmacien est tenu d'être particulièrement vigilant et de refuser la délivrance en cas d'ordonnance suspecte ou hors AMM ; sachant que toute suspicion de mésusage doit faire l'objet d'une déclaration aux centres de pharmacovigilance.

2.3.1 Rôles du pharmacien lors de la dispensation

A) Règles de dispensation

Le pharmacien d'officine est un professionnel de santé dont le cœur de métier est l'acte pharmaceutique. Historiquement, cet acte consistait à fabriquer des médicaments, mais il se concentre aujourd'hui principalement sur leur dispensation. L'acte pharmaceutique se distingue par la responsabilité décisionnelle du pharmacien, ce qui différencie la dispensation de la simple distribution.

Lors de la dispensation d'un traitement, le pharmacien se doit de respecter les bonnes pratiques de dispensation décrite par le code de la santé publique : « La dispensation est l'acte pharmaceutique qui associe à la délivrance des médicaments l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance médicale si elle existe, la préparation éventuelle des doses à administrer et la mise à disposition des informations et des conseils nécessaires au bon usage des médicaments » (article R. 4235-48 du code de la santé publique) (63). Lors de cette dispensation, le pharmacien d'officine doit exiger l'ordonnance originale, vérifier son authenticité ainsi que sa validité.

Pour qu'une ordonnance soit valable, celle-ci doit être présentée dans les 3 mois qui suivent la prescription pour que le traitement soit délivré, au-delà de cette date, la prescription n'est plus valable et le pharmacien ne pourra plus délivrer les médicaments.

Concernant la validité de l'ordonnance, celle-ci doit inclure :

- Les informations concernant le prescripteur : le nom, la spécialité, les coordonnées (adresse et numéro de téléphone), le numéro RPPS (Répertoire Partagé des Professionnels de Santé) qui est l'identifiant personnel à 11 chiffres du prescripteur et la signature du prescripteur.

- Les informations concernant le patient : le nom et le prénom sont obligatoires, on peut aussi retrouver l'âge et le poids du patient.
- Les informations concernant le traitement : la liste des produits prescrits, la description du traitement et la posologie, les modalités de renouvellement des médicaments.

Si toutes ces informations sont réunies, le pharmacien peut procéder à la délivrance du traitement. Et lors de cette délivrance le pharmacien met à exécution son analyse pharmaceutique en se basant sur la spécialité prescrite ainsi que les autres médicaments mentionnés sur l'ordonnance, afin de garantir la sécurité, l'efficacité, et la bonne utilisation des traitements médicamenteux, tout en assurant une prise en charge de qualité du patient.

B) Promouvoir le bon usage du médicament

Le pharmacien a pour mission lors de la dispensation des traitements de promouvoir le bon usage de ceux-ci. Cette promotion est essentielle pour garantir la sécurité et l'efficacité des traitements. Cela passe par une explication approfondie aux patients sur la manière correcte de prendre leurs médicaments, en insistant sur l'importance de respecter les doses prescrites et les horaires de prise.

Les pharmaciens jouent un rôle crucial en fournissant des conseils personnalisés, en expliquant les potentiels effets secondaires et en mettant en garde contre les interactions médicamenteuses. Ils doivent aussi sensibiliser les patients sur les risques liés à l'automédication. Pour cela, la communication avec les patients à l'officine doit être claire et adaptée à chaque individu pour garantir une compréhension optimale des traitements.

Par conséquent, le pharmacien doit se tenir informé et se former de façon continue afin d'améliorer ces connaissances. Plusieurs possibilités et obligations s'offrent à lui :

1) Le développement professionnel continu (DPC)

Le DPC est une obligation légale triennale pour tous les professionnels de santé en exercice : chaque professionnel doit donc prouver, tous les trois ans, son engagement dans une démarche de DPC. La formation continue a pour finalité le perfectionnement des connaissances, des compétences et l'amélioration de la qualité des soins. Pour aider les professionnels de santé à satisfaire leur obligation triennale, l'Agence nationale du développement professionnel continu (ANDPC) propose diverses actions et programmes de DPC. Une fois une action réalisée, le pharmacien doit l'enregistrer dans son « document de traçabilité », un dossier numérique personnel accessible sur le site de l'ANDPC. Cela lui permet de prouver le respect de son obligation triennale. À la fin de chaque période triennale, la synthèse des actions réalisées doit être envoyée à l'Ordre pour que celui-ci puisse exercer sa mission de contrôle.

2) Sites internet disponibles

Le pharmacien d'officine a accès aux dernières actualités et aux nouvelles réglementations par le biais de sites internet, tels que :

- Le site de l'ANSM : <https://ansm.sante.fr>

Le site de l'ANSM est une plateforme qui regroupe toutes les questions liées à la sécurité du médicament et des produits de santé. On peut y retrouver des données sur la commercialisation, l'autorisation ou encore les indications d'un produit, mais aussi les mises à jour et les alertes de sécurité concernant un médicament.

- Le site Thériaque : <https://www.theriaque.org>

Thériaque est un site internet agréé par la HAS en 2009, destiné aux professionnels de santé. C'est une banque de données complète sur les médicaments disponibles en France, permettant une aide à la prescription et à la dispensation pour les médecins, pharmaciens et tous les autres professionnels de santé. La plateforme permet un accès direct à des informations précises telles que les indications, les contre-indications, les interactions médicamenteuses, les effets secondaires ainsi que les conditions de prescription et de délivrance.

- Le site de l'ordre des pharmaciens : <https://www.ordre.pharmacien.fr>

Le site de l'ordre, est essentiel pour les pharmaciens afin de rester conforme aux réglementations, connecté avec la communauté professionnelle mais aussi de rester informé. En effet, le site fournit des informations sur les règles déontologiques, les lois sur l'exercice de la profession, mais aussi sur les bonnes pratiques professionnelles et éthiques. De plus, le site permet l'accès aux informations sur la formation continue et le dispositif de développement professionnel continu (DPC).

- Le site Meddispar : <https://www.meddispar.fr>

Meddispar est un site internet de l'Ordre national des pharmaciens, destiné aux professionnels de santé. Il est dédié aux médicaments à dispensation particulière, le site concentre toutes les informations réglementaires relatives à leurs prescriptions et à leurs dispensations. L'objectif de cette création est de faciliter l'accès aux informations sur le médicament afin de limiter les erreurs de prescription et de délivrance.

De plus, le pharmacien peut se tenir informé des dernières actualités, avec l'abonnement à des magazines médicaux comme le moniteur (<https://www.lemoniteurdespharmacies.fr>) ou encore par le biais de groupe de professionnels de santé sur les réseaux sociaux.

C) Le refus de délivrance

Dans certaines circonstances, le pharmacien d'officine peut refuser la dispensation d'un traitement. En effet, l'article R.4235-61 du Code de la santé publique notifie que « Lorsque l'intérêt de la santé du patient lui paraît l'exiger, le pharmacien doit refuser de dispenser un médicament. Si ce médicament est prescrit sur une ordonnance, le pharmacien doit informer immédiatement le prescripteur de son refus et le mentionner sur l'ordonnance » (63).

Comme par exemple, pour une demande anormale ou irrégulière au regard de la réglementation pharmaceutique, pour des renouvellements trop rapprochés, ou pour une dispensation allant à l'encontre de l'intérêt du patient du fait de contre-indications, d'associations dangereuses...

Dans le cas d'une ordonnance considérée comme suspecte, c'est à dire hors AMM ou falsifiée, le pharmacien se doit de contacter le prescripteur afin de s'assurer de la falsification. Si celle-ci est avérée le pharmacien se doit de le signaler à l'agence régionale de santé (ARS) et aux Centres d'Évaluation et d'Information sur la pharmacodépendance - Addictovigilance (CEIP-A) dont il dépend.

En ce qui concerne l'Ozempic[®], de nombreuses ordonnances falsifiées ou hors AMM ont été délivrées, surtout dans les débuts du détournement. L'ANSM rappelle donc aux pharmaciens d'être particulièrement vigilants en présence d'une ordonnance d'Ozempic[®], afin de détecter d'éventuelles ordonnances falsifiées ou des prescriptions hors AMM. Ils doivent refuser une délivrance en cas de doute (absence d'ALD diabète, absence d'historique de délivrance d'Ozempic[®], absence de Carte Vitale, etc.) ou de prescription hors AMM d'Ozempic[®] (64).

2.3.2 Les outils mis à disposition contre le mésusage

Afin d'identifier une situation de mésusage, il est essentiel de connaître les pratiques de mésusage. Cela peut être accompli par le biais d'informations officielles ainsi que par l'expérience quotidienne au comptoir. Comme vu précédemment, il existe de nombreuses sources d'information sur l'actualité du médicament accessibles aux pharmaciens. Ces actualités portent sur les pratiques du mésusage et permettent la compréhension de ces pratiques ainsi que les recommandations à suivre face à cette situation. Ajouté à cela, certains outils permettent au pharmacien d'être encore plus vigilant dans la lutte contre le mésusage.

A) Le dossier pharmaceutique (DP)

Créé en 2007, le DP a été conçu et développé par le Conseil national de l'ordre des pharmaciens (CNOP). La diffusion du DP-Patient a été très rapide puisque 99,9 % des officines y sont raccordées aujourd'hui contre seulement 23 % en décembre 2008.

Le DP est un dossier informatique, créé et consulté notamment par le pharmacien, avec l'accord du patient. Il permet de sécuriser la dispensation des médicaments en limitant les risques d'interactions médicamenteuses et les traitements redondants, de garantir une coordination entre les professionnels de santé et de favoriser l'amélioration de la couverture vaccinale.

En effet, le DP contient des éléments sur l'identité du patient (nom, prénom, sexe, date de naissance...) et des informations sur les médicaments pris avec ou sans prescription médicale (leur dénomination et la date à laquelle ils ont été délivrés) au cours des 4 derniers mois. Pour consulter un DP, il faut nécessairement la carte vitale du patient, il est consultable par le médecin, le pharmacien ou le biologiste (65).

Le DP permet dans le cadre du mésusage de déceler et lutter contre toute forme de nomadisme, qu'il soit médical ou pharmaceutique. En effet, si le patient consulte plusieurs médecins et/ou se rend dans plusieurs pharmacies sans respecter les délais nécessaires entre deux renouvellements pour obtenir le même médicament et qu'il présente sa carte vitale avec le DP actif, le pharmacien peut avertir le prescripteur, les confrères pharmaciens, ainsi que les autorités compétentes.

De plus, depuis le décret du 3 avril 2023, le dossier pharmaceutique sera automatiquement créé sauf opposition du bénéficiaire de l'assurance maladie concerné.

En ce qui concerne les chiffres, le nombre de DP actif est passer de 14 millions en 2011 à 38,3 millions au 1er juin 2019 soit près de 60 % de la population française (66).

Cependant, le DP-Patient ne répertorie pas tous les médicaments délivrés en pharmacie aux patients ayant un dossier. En effet, pour accéder au DP-Patient, l'utilisation de la Carte Vitale est nécessaire, ce qui limite grandement l'inclusion des médicaments d'automédication, des médicaments conseillés par le pharmacien et des médicaments prescrits mais non remboursés. De plus, le DP ne donne pas d'informations relatives au prescripteur, à la posologie et à la durée du traitement.

En 2018, seules 1,5 milliard de boîtes de médicaments ont été inscrites dans le DP-Patient, alors que 2,5 milliards de boîtes de médicaments délivrées en officine ont été remboursés par l'assurance maladie.

B) Alertes et messages

Le CNOP s'est appuyé sur le système d'information utilisé pour le DP-Patient, qui relie par internet les pharmacies à un serveur central pour développer de nouveaux services. En effet, des alertes sanitaires (**DP-Alertes sanitaires**), des rappels et retraits de lots de médicaments (**DP-Rappels**) et des informations sur les ruptures d'approvisionnement (**DP-Ruptures**) sont diffusés via le Portail-DP (Figure 22) (66).

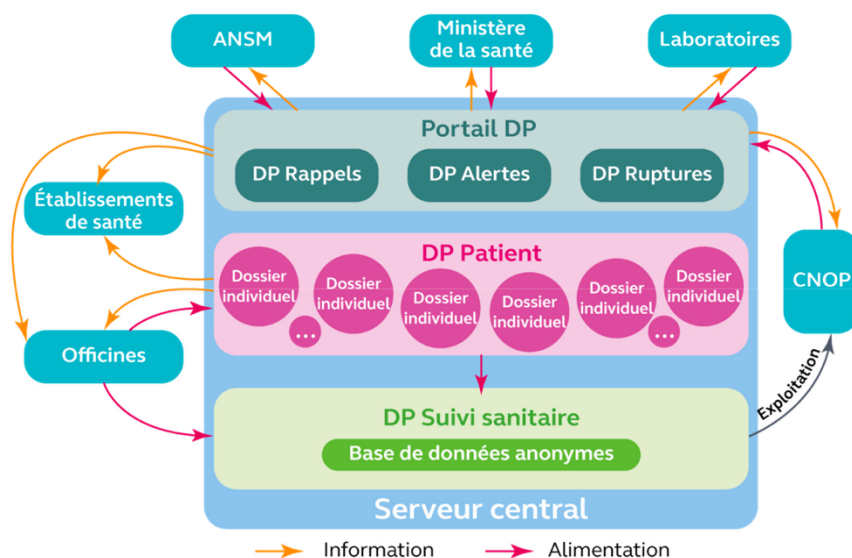


Figure 22 : Système d'information du dossier pharmaceutique (66)

Le DP-Rappels est un moyen de communication pour les retraits et rappels de lots de médicaments ou de produits de santé. La diffusion du message est élaborée conjointement avec l'ANSM et le laboratoire impliqué. Le portail envoie un message instantanément qui bloque l'ensemble des postes de travail des officines. Dès le rappel ou le retrait annoncé, le pharmacien est tenu de retirer les produits concernés de la vente.

Le DP-Alertes permet de diffuser en temps réel les informations sanitaires clés. Il permet aux autorités sanitaires (DGS, ANSM) de diffuser des messages à caractère urgent aux officines, aux établissements de santé et aux grossistes-répartiteurs.

Le DP-Ruptures permet de faire une déclaration de ruptures au laboratoire exploitant et aux autorités sanitaires (ANSM) dès lors que l'officine ne peut s'approvisionner d'un médicament après 72 heures. Cette remontée d'information par les déclarants permet en retour un accès aux informations telles qu'une date de retour prévue, les médicaments alternatifs disponibles en quantité suffisante etc.

2.3.3 Gestion des cas de mésusage

A) Déclaration du mésusage

Le mésusage peut effectivement survenir à toutes les étapes de la chaîne de soins, au moment de la prescription, de la délivrance et de l'utilisation du médicament et concerne donc toute la chaîne : le

prescripteur, le pharmacien, l'infirmier et l'aidant, mais aussi les patients. Il concerne aussi les indications, la posologie, le schéma d'administration et la durée du traitement.

Afin de gérer les cas de mésusage, l'ANSM a organisé un système qui permet de recueillir et d'analyser les déclarations d'événements indésirables lors de l'utilisation des produits de santé, afin de mettre en place des mesures de santé publique pour garantir la sécurité des patients (67).

1) La pharmacovigilance

La pharmacovigilance concerne tous les médicaments utilisés par les patients en France. Elle porte sur les effets indésirables qui surviennent dans les conditions normales d'utilisation du médicament, ainsi que sur ceux résultant d'erreurs médicamenteuses, d'abus, de mésusages, de surdosages et d'expositions professionnelles. Selon l'article R. 5121-150 du Code de la Santé Publique « La pharmacovigilance a pour objet la surveillance du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation des médicaments et produits à usage humain » (68).

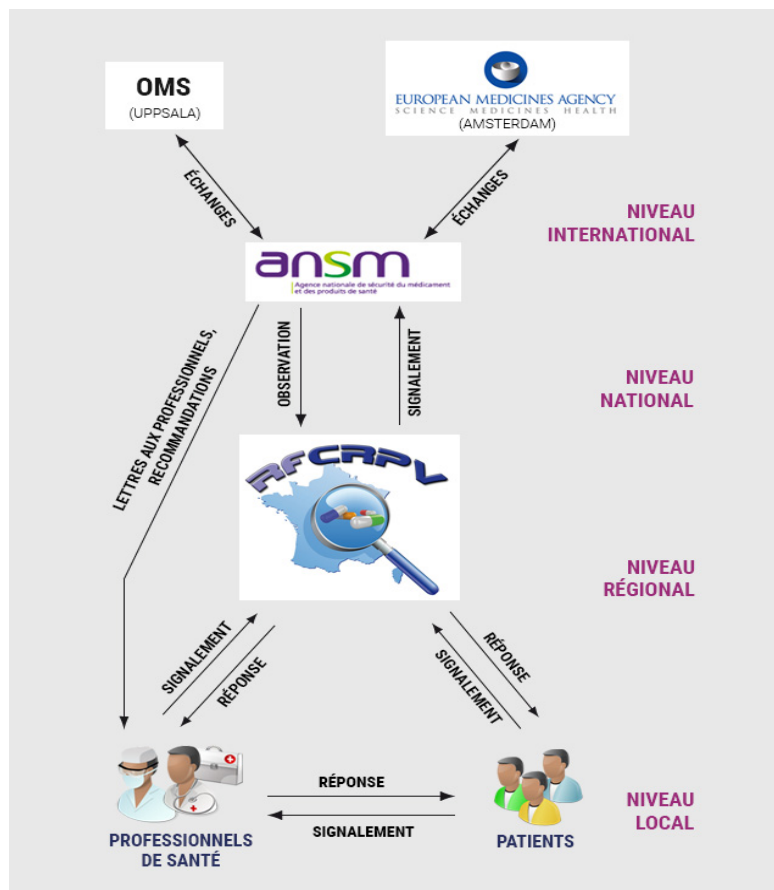


Figure 23 : Le système de pharmacovigilance (69)

Pour ce faire le système national de pharmacovigilance comprend plusieurs échelons (Figure 23)(69) :

- 1^{ère} échelon **international** : L'OMS (niveau mondial) et l'EMA (niveau européen)
- 2^{ème} échelon **national** : L'ANSM
- 3^{ème} échelon **régional** : Les centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) au nombre de 31 en France
- 4^{ème} les **autres acteurs** : Les professionnels de santé, les patients et/ou les associations de patients et les entreprises du médicament

Les CRPV ont pour mission de surveiller, évaluer et prévenir les risques médicamenteux potentiels ou confirmés, ainsi que de promouvoir le bon usage des médicaments. Ils collectent et communiquent les effets secondaires à l'ANSM et sensibilisent et éduquent les professionnels de santé sur la pharmacovigilance (usage abusif, mésusage, produits défectueux...)(69).

2) L'addictovigilance

Il existe aussi à l'échelle nationale, un réseau de 13 Centres d'Évaluation et d'Information sur la pharmacodépendance - Addictovigilance (CEIP-A) dirigés par l'ANSM. Ces centres ont pour but la surveillance, l'évaluation, la prévention et la gestion du risque d'abus, d'usage détourné et de pharmacodépendance liés à la consommation de substances psychoactives, qu'elles soient médicamenteuses ou non (plantes ou produits), à l'exclusion de l'alcool et du tabac (68).

Ainsi les professionnels de santé en particulier les pharmaciens d'officine, peuvent déclarer des ordonnances suspectes, y compris celles émanant d'une plateforme ou application de téléconsultation (falsification, ajout d'un médicament, fautes d'orthographe, anomalies, etc.) via le formulaire de déclaration OSIAP (Ordonnances Suspectes Indicateurs d'Abus Possible). L'enquête « OSIAP » permet d'identifier les médicaments détournés à partir d'ordonnances suspectes présentées en pharmacie d'officine. Pour déclarer une ordonnance suspecte le professionnel de santé remplit le formulaire (Figure 24) et y joint une copie de l'ordonnance suspecte anonymisée, l'envoi se fait au CEIP-A dont il dépend.

L'objectif de la surveillance des ordonnances suspectes dans le cadre de l'enquête OSIAP est d'identifier les médicaments qui font l'objet d'une demande auprès des pharmaciens via un support de prescription falsifié, ou comportant des anomalies par rapport à ce qu'on doit attendre d'une prescription médicamenteuse correspondant aux règles de prescription en vigueur.

Les données collectées comprennent l'identification de la pharmacie déclarante, l'âge et le genre du demandeur, le nom et la posologie de l'ensemble des médicaments figurant sur l'ordonnance, le type d'ordonnance, et le ou les critères de suspicion. Dans le respect de l'anonymat du demandeur, toute

information sur l'identité du patient est rendue inaccessible (anonymisation des nom, prénom et date de naissance avant transmission de l'ordonnance). Les pharmaciens déclarants sont invités à joindre la copie anonyme des ordonnances suspectes qu'ils déclarent.

SURVEILLANCE DES ORDONNANCES FALSIFIEES - ENQUÊTE OSIAP ⁽¹⁾

⁽¹⁾ (Ordonnances Suspectes Indicateurs d'Abus Possible)

NOM DE L'OFFICINE :				CODE POSTAL ET VILLE :				
TELEPHONE :				E-mail :				
				FAX :				
<u>Date de présentation de l'ordonnance</u>	<u>Demandeur</u>			<u>Nom du (des) médicament(s) suspecté(s) et dosage.</u>	<u>Ordonnance : type(s) **</u>	<u>Date de la prescription</u>	<u>Critère(s) d'identification ***</u>	<u>Commentaires</u>
Connu* Age sexe								

* Déjà venu dans votre pharmacie ? oui / non

**** Ordonnance**

- 1 : ordonnance simple
- 2 : ordonnance sécurisée
- 3 : ordonnance hospitalière
- 4 : ordonnance bizonne

*****Critères d'identification** (précisions au verso)

- 1 : modification posologie ou durée
- 2 : rajout d'un médicament
- 3 : posologie inadéquate
- 4 : faute d'orthographe
- 5 : écriture différente
- 6 : Prescription non conforme à la législation (préciser)
- 7 : incohérence de l'ordonnance (préciser)
- 8 : vol d'ordonnance

- 9 : ordonnance scannée ou photocopiée ou créée
- 10 : chevauchement non autorisé
- 11 : éléments du contexte (préciser)
- 12 : autres critères (cf au verso pour explication)

Joindre si possible une copie anonyme des ordonnances et transmettre à votre CEIP-Addictovigilance :

<https://ansm.sante.fr/page/liste-des-centres-devaluation-et-dinformation-sur-la-pharmacodependance-addictovigilance-ceip-a>

Figure 24 : Formulaire de déclaration OSIAP

La synthèse des résultats OSIAP 2023 n'est pas encore disponible à ce jour. Cependant, les résultats de 2022 indiquent que ce dispositif a permis de collecter 3629 ordonnances suspectes. Le sémaglutide est présent pour la première fois parmi les résultats et représente 1,6 % des citations. (70).

B) Exemples d'ordonnances suspectes

cerfa

ORDONNANCE BIZONE
Articles L.322-3, 3* et 4*, L324-1 et R.161-45 du Code de la Sécurité sociale

N° 14465*01

Docteur [REDACTED]

Unité d'hébergement : [REDACTED]

[REDACTED]

RPPS : [REDACTED]

GRAND HOPITAL DE L'EST FRANCILIEN

[REDACTED]

[REDACTED]

Finess : [REDACTED]

MONSIEUR LOM T Né

T

Le / /1979

N° Immatriculation .

(à remplir par l'assuré(e))

Freestyle Libre 2 capteur boîtes 2

NovoMix Fex Pen 100 u/ mL, 1boîtes

OZEMPIC 1 styli 1mg 1 boîtes 1 mg une fois par

QSP 6 mois

[REDACTED]

Dr.....

Le 21/03/2024

NOMBRE DE PRESCRIPTIONS : 2

et validé électroniquement

Quiconque se rend coupable de fraude ou de fausse déclaration est passible de pénalités financières, d'amende et/ou d'emprisonnement (articles 313-1, 441-1 et 441-6 du Code pénal, articles L 114-13 et L 162-1-14 du code de la sécurité sociale)

Figure 25 : Ordonnance falsifiée n°1

	Nom de naissance XXXXXXXXXX Nom d'usage : XXXXXX Prénom : S XXXXXX Date de naissance : XX/XX/ 1972
--	---

Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue (liste ou hors liste)
(AFFECTION EXONERANTE)

XXXXXXXXXX e 07/12/2023

DOLIPRANE 1000 mg boîtes 7
1 comprimé 2 fois par jour pendant un mois

Freestyle libre 2 boîtes 2
Un capteur pour contrôler le taux de glucose

OZEMPIC 1 mg
1 par semaine pendant 2 mois (2 pièces)
conserver à une température de 2°C à 8°C (au réfrigérateur)

QSP 2 mois

Docteur XXXXXXXXXX



Figure 26 : Ordonnance falsifiée n°2

Ordonnance n°1 (Figure 25) :

Cette ordonnance a été envoyée par mail aux pharmacies de la région Occitanie par l'ARS dont elles dépendent.

L'aspect global de l'ordonnance ci-dessus semble correct, on y retrouve les informations concernant le prescripteur ainsi que sa signature, de même concernant les informations du patient.

Cependant, en y regardant de plus près, on constate quelques fautes d'orthographe au niveau des traitements prescrits : « OZEMPIC 1 styli » au lieu de « OZEMPIC 1 stylo » et « 1 boites » au lieu de « 1 boîte ». On remarque aussi qu'il manque les posologies pour l'insuline biphasique NovoMix® et pour l'Ozempic®. De plus, au vu des traitements présents, la prescription devrait se faire sur une ordonnance bizonne avec le traitement en rapport avec l'ALD dans la partie affection exonérante. Ce qui n'est pas le cas sur cette ordonnance.

Au niveau de l'entête de l'ordonnance, l'ARS précise dans le mail que le RPPS et le FINESS sont erronés. Par ailleurs, il a été indiqué que la mention « unité d'hébergement » n'apparaît pas sur les véritables ordonnances bizonnes de cet hôpital.

Il s'agit donc d'une ordonnance falsifiée, sûrement fabriquée par le « patient ».

Ordonnance n°2 (Figure 26) :

Cette ordonnance aussi a été envoyée par mail aux pharmacies de la région Occitanie par l'ARS dont elles dépendent.

L'aspect global de cette ordonnance semble correct, on y retrouve les informations concernant le prescripteur ainsi que sa signature, de même concernant les informations du patient. De plus les traitements sont bien prescrits sur une ordonnance bizonne, dans la partie affection exonérante. Cependant, il y a une prescription de capteurs Freestyle libre, ce système flash d'autosurveillance du glucose est indiqué pour mesurer les taux de glucose dans le liquide interstitiel chez les personnes atteintes de diabète sucré traités par insulinothérapie. Or il n'y a pas d'insuline prescrit sur cette ordonnance et l'Ozempic® n'est pas une insuline, il ne rentre donc pas dans l'indication pour la prescription de capteurs.

De plus, l'ARS précise dans le mail que le nom de prescripteur est mal orthographié.

Il s'agit là aussi d'une ordonnance falsifiée, sûrement fabriquée par le « patient ».

Le terme ordonnance suspecte se définit par (71) :

- Les ordonnances rédigées à partir d'une ordonnance volée, les ordonnances photocopiées, scannées, fabriquées sur PC ;
- Les ordonnances modifiées, c'est-à-dire les ordonnances valides, secondairement modifiées (par adjonction d'un médicament ne figurant pas initialement, ou par modification de la posologie ou de la durée du traitement) ;
- Les prescriptions manifestement anormales ne rentrant pas dans les deux premières situations, pouvant inclure par exemple des prescriptions de complaisance, ou qui paraissent inappropriées du point de vue du pharmacien.

Certains critères peuvent aussi interpeler le pharmacien d'officine sur un éventuel mésusage :

- Absence de carte vitale
- Posologie aberrante
- Chevauchement d'ordonnance
- Faute d'orthographe
- Nomadisme médical

2.4 Nouvelles spécialités à base d'analogue du GLP-1

Grâce aux propriétés des analogues du GLP-1 dans la régulation de l'appétit et la perte de poids chez les patients atteints d'un diabète de type 2, le laboratoire Novo Nordisk a élaboré deux nouvelles spécialités à base d'analogue du GLP-1 indiquées dans le traitement de l'obésité : le **Wegovy®** et le **Saxenda®**.

En effet, l'obésité est une maladie chronique complexe caractérisée par une accumulation excessive de tissu adipeux, ce qui peut avoir des effets néfastes sur la santé. Elle peut accroître le risque de développer un diabète de type 2 ainsi que des maladies cardiaques.

Le diagnostic de surpoids et d'obésité se fait en mesurant le poids et la taille des personnes, ce qui permet de calculer l'IMC : poids (kg)/taille² (m²).

L'OMS définit le surpoids et l'obésité par les valeurs suivantes :

- Surpoids si l'IMC est supérieur ou égal à 25
- Obésité si l'IMC est supérieur ou égal à 30

En 2022, 2,5 milliards d'adultes étaient en surpoids, dont plus de 890 millions étaient obèses, ce qui représente 43 % de la population adulte mondiale (72).

L'obésité représente un défi de santé publique, avec une prévalence en constante augmentation, la prise en charge de cette maladie nécessite une approche multifactorielle, dont le but est de prévenir la prise de poids, prendre en charge la morbidité associée et favoriser la perte de poids. Cela passe par la mise en place de mesures hygiéno-diététiques, des traitements médicamenteux ou encore les traitements chirurgicaux.

2.4.1 Le Wegovy®

Cette spécialité Wegovy® est un analogue du GLP-1 dont le principe actif est le sémaglutide. Contrairement à l'Ozempic®, le Wegovy® est plus dosé et est indiqué dans le traitement de l'obésité et non pour le traitement du diabète de type 2.

Le Wegovy® a tout d'abord bénéficié d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) dite "de cohorte" le 30 juin 2021 qui s'est ensuite transformée entre le 21 juillet 2022 et le 27 septembre 2023 en accès précoce⁶ dans la prise en charge médicale de l'obésité des patients adultes ayant un IMC initial supérieur ou

⁶ Dispositif qui permet à des patients en impasse thérapeutique de bénéficier, à titre exceptionnel et temporaire, de certains médicaments non autorisés dans une indication thérapeutique précise.

égal à 40 kg/m² et présentant au moins une comorbidité liée au poids (hypertension artérielle, dyslipidémie, maladie cardiovasculaire, syndrome d'apnée du sommeil appareillé).

À la demande du laboratoire Novo Nordisk, l'autorisation d'accès précoce a fait l'objet d'un retrait par décision du Collège de la Haute Autorité de Santé le 27 septembre 2023 (73). Cette décision a probablement été prise en raison des difficultés rencontrées pour répondre à la demande et des discussions complexes avec le CEPS qui n'ont pas abouti à un accord à court terme.

Cependant, la continuité des traitements déjà initiés de Wegovy[®] au titre de l'indication concernée, est assurée par le laboratoire et pendant une durée d'un an à compter de l'arrêt de la prise en charge au titre de l'autorisation d'accès précoce (jusqu'au 20 octobre 2024). Le respect de cet engagement s'accompagne d'une prise en charge par l'Assurance maladie au titre de cette continuité de traitement pendant trois mois (jusqu'au 20 janvier 2024). Au-delà de cette date, le laboratoire Novo Nordisk a pris la décision d'assurer une mise à disposition du Wegovy[®] à titre gracieux pendant les 9 mois suivants, pour les patients nécessitant la poursuite de leur traitement.

Le Wegovy[®] se présente lui aussi sous forme de solution injectable sous cutanée, en stylo prérempli. Au niveau de la posologie, l'injection se réalise de façon hebdomadaire avec une escalade de dose en commençant par la dose 0,25 mg, et en augmentant mensuellement aux doses successives suivantes : 0,5 mg, 1 mg et 1,7 mg puis 2,4 mg.

À ce jour, le Wegovy[®] n'est pas encore remboursé par l'Assurance Maladie en France. Cette situation s'explique par plusieurs facteurs, notamment l'évaluation continue de son rapport coût-efficacité et son inclusion dans les stratégies de prise en charge de l'obésité.

2.4.2 Le Saxenda[®]

Il s'agit d'une autre spécialité à base d'analogue du GLP-1, dont le principe actif est le liraglutide, indiqué dans le contrôle du poids, dans un contexte d'obésité ou de surpoids (uniquement en présence d'au moins un facteur de comorbidité de type prédiabète ou diabète de type 2, hypertension, dyslipidémie ou syndrome d'apnée obstructive du sommeil) (74).

Le Saxenda[®] se présente sous forme de stylo prérempli multidose et jetable, conçu pour réaliser une injection sous-cutanée. Un stylo peut délivrer des doses de 0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg ou 3 mg de liraglutide. La posologie initiale est de 0,6 mg/j puis l'augmentation se fait par palier jusqu'à atteindre la dose d'entretien de 3 mg de liraglutide par jour. Une boîte contient 3 stylos de 3 ml avec une dose de 6 mg/ml, chaque stylo peut délivrer 18 mg de liraglutide soit 54 mg par boîte. Les stylos sont conçus pour être utilisés avec des aiguilles NovoFine[®] ou NovoTwist[®] à usage unique, cependant celles-ci ne sont pas fournies avec le produit.

Le Saxenda® a été approuvé par la FDA et l'EMA respectivement en 2014 et 2015. En France, il a obtenu l'AMM seulement en mars 2021, uniquement sur prescription médicale, et n'est à ce jour pas remboursé par la sécurité sociale.

L'absence de remboursement du liraglutide 3 mg (Saxenda®) fait préférer l'utilisation d'autres analogues du GLP1 qui sont eux pris en charge à 100 %. Ceci favorise le mésusage voire le trafic de ces spécialités utilisées dans le diabète.

CONCLUSION

Depuis maintenant quelques années, l'Ozempic® subit un mésusage à grande échelle, en raison de ses effets sur la perte de poids. Ce détournement s'est en grande partie propagé via les réseaux sociaux, où l'attrait d'une solution rapide à la perte de poids a alimenté la demande dans des proportions inédites. Des célébrités et influenceurs ont également joué un rôle non négligeable dans la vulgarisation de cette utilisation hors AMM, amplifiant ainsi une tendance qui a conduit à une pénurie de ce médicament.

Le mésusage de l'Ozempic® soulève des questions éthiques, cliniques et sanitaires importantes.

Cette tendance a eu un impact sur les pharmacies d'officine et hospitalières en provoquant des tensions d'approvisionnement et des ruptures de stock. Le produit est alors devenu inaccessible pour de nombreux patients atteints du diabète de type 2 complexifiant leur prise en charge.

Devant cette situation, le rôle du pharmacien d'officine s'avère crucial. En effet, il est en première ligne et joue un rôle primordial dans la prévention et la réduction des risques de mésusage. Il est à même d'identifier les comportements à risque, de fournir des conseils personnalisés et de sensibiliser aux dangers d'une utilisation détournée. En assurant un suivi rigoureux des prescriptions, il est en mesure de détecter des usages inappropriés et de dialoguer avec les patients ainsi qu'avec les prescripteurs. Le pharmacien est donc un acteur essentiel dans la lutte contre le mésusage.

Une autre possibilité pourrait faire diminuer le mésusage de l'Ozempic. Effectivement, les recherches sur de nouveaux analogues du GLP-1 sont en plein essor. Ces nouveaux traitements, comme le tirzépate (Mounjaro®), le liraglutide (Saxenda®) et le sémaglutide (Wegovy®), pourraient offrir une réponse prometteuse à ce problème de mésusage. Car contrairement à l'Ozempic, ces traitements sont conçus et autorisés pour la prise en charge du surpoids et de l'obésité, permettant ainsi une gestion plus encadrée et une diminution des risques de détournement. Mais à ce jour, seul le Saxenda® est disponible en France et il n'est pas couvert par l'Assurance maladie, ce qui peut constituer un obstacle pour certaines personnes en raison de son coût.

En conclusion, la situation actuelle autour de l'Ozempic® reflète l'importance d'une régulation rigoureuse et d'une sensibilisation accrue face au mésusage des médicaments. Elle souligne également la nécessité d'adapter l'offre thérapeutique face aux défis de santé publique, en particulier dans la lutte contre l'obésité. En outre, le pharmacien d'officine, avec sa proximité avec les patients, joue un rôle déterminant dans la gestion de cette crise et son implication sera tout aussi essentielle avec l'arrivée des nouveaux traitements contre l'obésité.

BIBLIOGRAPHIE

1. Chiffres du diabète en France [Internet]. [cité 30 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.federationdesdiabetiques.org/information/diabete/chiffres-france>
2. Maison, Ressources, diabète V avec le, Reconnaissance, Faq, Contact, et al. Atlas du diabète de la FID [Internet]. [cité 30 avr 2024]. Disponible sur: <https://diabetesatlas.org/>
3. Nordisk N. Quel est le bon taux de glycémie à jeun ? [Internet]. Diabete.fr. 2021 [cité 26 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.diabete.fr/quel-est-le-bon-taux-de-glycemie-jeun/>
4. SPF. Prévalence du diabète traité pharmacologiquement (tous types) en France en 2015. Disparités territoriales et socio-économiques. Numéro thématique. Journée mondiale du diabète 2017 [Internet]. [cité 26 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/diabete/prevalence-du-diabete-traite-pharmacologiquement-tous-types-en-france-en-2015.-disparites-territoriales-et-socio-economiques.-numero-thematique>
5. Qu'est-ce que le diabète ? [Internet]. [cité 11 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/diabete-adulte/diabete-comprendre/definition>
6. 10irp04_argu_diabete_type_2.pdf [Internet]. [cité 5 mai 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-02/10irp04_argu_diabete_type_2.pdf
7. Inserm [Internet]. [cité 6 mai 2024]. Diabète de type 2 · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/diabete-type-2/>
8. diabete_type_2.2010df.pdf [Internet]. [cité 30 avr 2024]. Disponible sur: https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/medecine_de_premier_recours/documents/infos_soignants/diabete_type_2.2010df.pdf
9. Guillausseau PJ, Laloi-Michelin M. Physiopathologie du diabète de type 2. Rev Médecine Interne. 1 nov 2003;24(11):730-7.
10. Diabète : causes et facteurs favorisants [Internet]. [cité 3 août 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/haute-garonne/assure/sante/themes/diabete-adulte/diabete-comprendre/causes-facteurs-favorisants>
11. chevalier.n@chu-nice.fr. Diabète de type 2 [Internet]. Société Française d'Endocrinologie. 2022 [cité 27 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.s fendocrino.org/diabete-de-type-2/>
12. Scheen AJ. Glucotoxicité et lipotoxicité dans le diabète de type 2 : comment protéger la cellule β ? Médecine Mal Métaboliques. 1 oct 2020;14(6):549-57.
13. Swynghedauw B. Incrélines et diabète, une petite révolution conceptuelle et thérapeutique (1): L'effet incrétine et ses déterminants. Arch Mal Coeur Vaiss - Prat. 1 nov 2008;2008(172):28-9.
14. Burcelin R, Knauf C, Cani P. The GLP-1 pathways: Pancreatic to extra-pancreatic effects. Sang Thromb Vaiss. 1 févr 2007;19:85-92.
15. Gautier JF, Choukem SP. Les incrétines. Nutr Clin Métabolisme. 1 juin 2008;22(2):59-65.
16. Egli M, Ruiz J. Traitement du diabète de type 2 : qu'attendre des analogues du GLP-1 et inhibiteurs de la DPP-4? Rev Médicale Suisse. 2007;3(114):1449-55.
17. Féry F. L'effet incrétine : une nouvelle cible thérapeutique dans le diabète de type 2. Rev Med Brux. 2007;
18. Choukem SP, Gautier JF. Le GLP-1 : de la physiologie À l'application thérapeutique. Cah Nutr

Diététique. 1 sept 2007;42(4):199-206.

19. Juneau M. Observatoire de la prévention de l'Institut de Cardiologie de Montréal. 2023 [cité 17 sept 2024]. Ozempic® (semaglutide) et Mounjaro™ (tirzepatide), une grande avancée pour le traitement de l'obésité. Disponible sur: <https://observatoireprevention.org/2023/03/02/ozempic-semaglutide-et-mounjaro-tirzepatide-une-grande-avancee-pour-le-traitement-de-lobesite/>
20. Orban J, Ichai C. Complications métaboliques aiguës du diabète. Réanimation. déc 2008;17(8):761-7.
21. Valensi P, Cosson E. Physiopathologie. 2006;
22. chevalier.n@chu-nice.fr. Complications dégénératives et métaboliques du diabète [Internet]. Société Française d'Endocrinologie. 2022 [cité 24 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.s fendocrino.org/complications-degeneratives-et-metaboliques-du-diabete/>
23. Complications du diabète | Vaincre le Diabète [Internet]. [cité 24 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.vaincrelediabete.fr/complications>
24. Monnier L, Colette C, Wojtusciszyn A. Pour accélérer et guider la décision thérapeutique dans le diabète de type 2 : HbA 1c et profils glycémiques. En solo ou en duo ? Médecine Mal Métaboliques. 1 déc 2011;5(6):619-24.
25. Juddoo S. Faire face au diabète de type 2. Paris: Ellipses; 2022. (Faire face).
26. VIDAL [Internet]. [cité 30 avr 2024]. 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>
27. 3_-Le_tour_de_mon_diabète_-_Conseils_hygiénodiététiques_-_2024.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2024]. Disponible sur: https://www.urpspharmaciensgrandest.fr/system/document_autres/fichiers/000/000/947/original/3_-Le_tour_de_mon_diab%C3%A8te_-_Conseils_hygi%C3%A9nodiet%C3%A9tiques_-_2024.pdf?1708693684
28. VIDAL [Internet]. [cité 26 avr 2024]. Quels sont les médicaments du diabète de type 2 ? Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/metabolisme-diabete/diabete-type-2/medicaments.html>
29. Dorosz P, Vital Durand D, Le Jeunne C. Guide pratique des médicaments. 40e éd. Paris: Maloine; 2020.
30. VIDAL [Internet]. [cité 30 mai 2024]. 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>
31. VIDAL [Internet]. [cité 17 sept 2024]. Diabète : arrêt de commercialisation programmé en novembre pour BYETTA. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/30950-diabete-arret-de-commercialisation-programme-en-novembre-pour-byetta.html>
32. VIDAL [Internet]. [cité 17 sept 2024]. Arrêts de commercialisation : NIVAQUINE comprimé, BYDUREON, SKYRIZI 75 mg. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/29861-arrets-de-commercialisation-nivaquine-comprime-bydureon-skyrizi-75-mg.html>
33. anx_161235_fr.pdf [Internet]. [cité 17 sept 2024]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20231211161235/anx_161235_fr.pdf
34. La Gazette du LABORATOIRE - Lilly reçoit l'autorisation européenne de mise sur le marché pour tirzepatide (Mounjaro®) dans le stylo pré-rempli multidose KwikPen® pour deux indications

[Internet]. [cité 17 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.gazettelabo.fr/afrique/breves/15116Lilly-tirzepatide.html>

35. Scheen AJ. GLP-1 receptor agonists or DPP-4 inhibitors: How to guide the clinician? *Ann Endocrinol.* déc 2013;74(5-6):515-22.

36. Gariani K. Analogues du GLP-1 en 2019 : pour qui et comment ? *Rev Médicale Suisse.* 2019;15(653):1117-23.

37. VIDAL [Internet]. [cité 17 sept 2024]. 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>

38. Tableau_insulines_11012024.pdf [Internet]. [cité 17 sept 2024]. Disponible sur: https://www.diabeteoccitanie.org/sites/diabeteoccitanie/files/upload/ressources/Tableau_insulines_11012024.pdf

39. Sophie B. Stratégie thérapeutique du patient vivant avec un diabète de type 2.

40. Kalra S, Sahay R. A Review on Semaglutide: An Oral Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonist in Management of Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Ther.* 1 sept 2020;11(9):1965-82.

41. ozempic-product-monograph-fr.pdf [Internet]. [cité 28 avr 2024]. Disponible sur: <https://caf.novonordisk.ca/content/dam/nncorp/ca/fr/products/ozempic-product-monograph-fr.pdf>

42. VIDAL [Internet]. [cité 29 avr 2024]. OZEMPIC. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/ozempic-86313.html>

43. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 10 sept 2024]. Le service médical rendu (SMR) et l'amélioration du service médical rendu (ASMR). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/r_1506267/fr/le-service-medical-rendu-smr-et-l-amelioration-du-service-medical-rendu-asmr

44. le_parours_du_medicaments_en_france.pdf [Internet]. [cité 10 sept 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-03/le_parours_du_medicaments_en_france.pdf

45. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 28 avr 2024]. OZEMPIC (sémaglutide) - Diabète de type 2. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3282782/fr/ozempic-semaglutide-diabete-de-type-2

46. ozempic-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 22 sept 2024]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/ozempic-epar-product-information_fr.pdf

47. Cariou B, Ahmann A, Francis Chow FC, Fonseca V, Mehta R, Thomsen HF, et al. Méta-analyse des études SUSTAIN 1-5 : amélioration du contrôle glycémique sous semaglutide dans le diabète de type 2. *Ann Endocrinol.* sept 2017;78(4):295.

48. Cariou B, Marre M, Davies M, Lingvay I, Lüdemann J, Uusinarkaus K, et al. Méta-analyse des études SUSTAIN 1-5 : Perte de poids sous semaglutide dans le diabète de type 2. *Ann Endocrinol.* sept 2017;78(4):398-9.

49. Blundell J, Finlayson G, Axelsen M, Flint A, Gibbons C, Kvist T, et al. Effects of once-weekly semaglutide on appetite, energy intake, control of eating, food preference and body weight in subjects with obesity. *Diabetes Obes Metab.* sept 2017;19(9):1242-51.

50. RFCRPV [Internet]. [cité 29 avr 2024]. Mésusage médicamenteux. Disponible sur: <https://www.rfcrpv.fr/mesusage-medicamenteux/>

51. ANSM [Internet]. [cité 27 avr 2024]. Autorisation de mise sur le marché pour les médicaments.

Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/page/autorisation-de-mise-sur-le-marche-pour-les-medicaments>

52. Cracowski JL, Muller S, Anglade I, Bonnefond G, Bouhanick B, Bouquet S, et al. Prévention des risques liés à un usage inapproprié/consommation inutile des médicaments. *Thérapie*. 2022;77(1):69-78.

53. Asselin C. TikTok : chiffres et statistiques indispensables France et Monde 2024 [Internet]. [cité 17 juin 2024]. Disponible sur: <https://blog.digimind.com/fr/agences/tiktok-chiffres-et-statistiques-france-monde-2020>

54. 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.

55. resopharma. lepharmacien.fr. [cité 24 juin 2024]. Ozempic : seulement pour les diabétiques ! Disponible sur: <http://www.lepharmacien.fr/blog-pharmacien/article/ozempic-seulement-pour-les-diabetiques>

56. Tensions d'approvisionnement sur VICTOZA et OZEMPIC 0,25 mg : suspendre les initiations de traitement [Internet]. [cité 24 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/30550-tensions-d-approvisionnement-sur-victoza-et-ozempic-0-25-mg-suspendre-les-initiations-de-traitement.html>

57. ANSM [Internet]. [cité 24 juin 2024]. Actualité - Diabète de type 2 et tensions d'approvisionnement en a-GLP1 : perspectives d'évolution de la situation et des recommandations. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/diabete-de-type-2-et-tensions-dapprovisionnement-en-a-ghp1-perspectives-devolution-de-la-situation-et-des-recommandations-1>

58. Alerte produit médical No 2/2024 [Internet]. [cité 26 août 2024]. Disponible sur: [https://www.who.int/fr/news/item/19-06-2024-medical-product-alert-n-2-2024--falsified-ozempic-\(semaglutide\)](https://www.who.int/fr/news/item/19-06-2024-medical-product-alert-n-2-2024--falsified-ozempic-(semaglutide))

59. ANSM [Internet]. [cité 17 juin 2024]. Information de sécurité - L'EMA alerte sur la circulation de st. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/lema-alerte-sur-la-circulation-de-stylos-ozempic-falsifies-semaglutide-1mg-solution-injectable-en-europe>

60. ANSM [Internet]. [cité 6 mai 2024]. 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>

61. ANSM [Internet]. [cité 17 juin 2024]. 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>

62. ANSM [Internet]. [cité 23 sept 2024]. Actualité - Analogues du GLP-1 : point sur la surveillance des effets indésirables graves et mésusages. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/analogues-du-ghp-1-point-sur-la-surveillance-des-effets-indesirables-graves-et-mesusages>

63. bonnes-pratiques-de-dispensation-des-medicaments.pdf [Internet]. [cité 11 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.ordre.pharmacien.fr/mediatheque/fichiers/documents-pages/bonnes-pratiques-de-dispensation-des-medicaments>

64. VIDAL [Internet]. [cité 22 sept 2024]. Usage détourné d'OZEMPIC (sémaglutide) : la France renforce la surveillance. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/30111-usage-detourne-d-ozempic-semaglutide-la-france-renforce-la-surveillance.html>

65. Dossier pharmaceutique [Internet]. [cité 21 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/F16033>

66. 20200225-03-TomeII-dossier-pharmaceutique.pdf [Internet]. [cité 15 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.ccomptes.fr/system/files/2020-02/20200225-03-TomeII-dossier-pharmaceutique.pdf>
67. ANSM [Internet]. [cité 2 août 2024]. Dossier thématique - La prévention du mésusage à l'ANSM. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/bon-usage-du-medicament/la-prevention-du-mesusage-a-lansm>
68. ANSM [Internet]. [cité 29 juill 2024]. Nos missions - Organiser les vigilances. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/nos-missions/assurer-la-securite-des-produits-de-sante/p/organiser-les-vigilances>
69. RFCRPV [Internet]. [cité 29 juill 2024]. RFCRPV. Disponible sur: <https://www.rfcrpv.fr/>
70. Resultats-nationaux-de-lenquete-OSIAP-2022.pdf [Internet]. [cité 22 sept 2024]. Disponible sur: <https://addictovigilance.fr/wp-content/uploads/2024/03/Resultats-nationaux-de-lenquete-OSIAP-2022.pdf>
71. Addictovigilance [Internet]. [cité 22 sept 2024]. OSIAP. Disponible sur: <https://addictovigilance.fr/programmes-dobservation/osiap/>
72. Obésité et surpoids [Internet]. [cité 9 août 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
73. wegovy_ap_retrait_decision_et_avisct_ap273.pdf [Internet]. [cité 15 juill 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-09/wegovy_ap_retrait_decision_et_avisct_ap273.pdf
74. VIDAL [Internet]. [cité 9 août 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>
75. Wilding JPH, Batterham RL, Davies M, Van Gaal LF, Kandler K, Konakli K, et al. Weight regain and cardiometabolic effects after withdrawal of semaglutide: The STEP 1 trial extension. *Diabetes Obes Metab.* août 2022;24(8):1553-64.

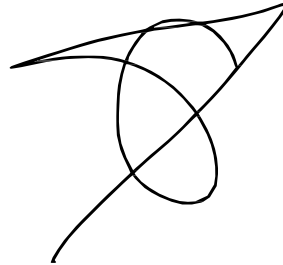
ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e) Charlotte Duflo

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : 21501557

N° Thèse : 86

Nom et Prénom : Duflo Charlotte

Sujet : Ozempic® et mésusage : rôle du pharmacien d'officine.

Tours, le : 09/12/2024

Le(s) Directeur(s) de Thèse :
Nom(s) et signature(s)

Gueiffier Cécile



Vu et Transmis :
Le Doyen

Le directeur de la Faculté
des Sciences Pharmaceutiques

Pr Denys BRAND



NOM, PRÉNOM de l'étudiant : DUFLO CHARLOTTE	N° 86
Ozempic® et mésusage : rôle du pharmacien d'officine.	
RÉSUMÉ DE LA THÈSE Depuis sa mise sur le marché, l'Ozempic® un médicament à base de sémaglutide indiqué dans le traitement du diabète de type 2, a fait l'objet d'une forte demande mondiale. L'augmentation de cette demande est en partie due au détournement dont il a fait l'objet. En effet, l'Ozempic est présenté sur de nombreux réseaux sociaux comme un « remède miracle » pour une perte de poids « facile » et « rapide ». Cette promotion a conduit à un mésusage, avec des personnes non diabétiques cherchant à se procurer le médicament par tous les moyens, que ce soit en falsifiant des ordonnances, en l'achetant sur internet, ou encore en obtenant une prescription hors AMM. Le mésusage de l'Ozempic® soulève donc des questions éthiques, cliniques et sanitaires importantes. En effet, l'augmentation de la demande a entraîné des tensions d'approvisionnement et des ruptures de stock dans les pharmacies de ville et hospitalières, ce qui a compromis la prise en charge des patients diabétiques traités avec Ozempic®. Le pharmacien d'officine joue un rôle clé dans cette crise, notamment en gérant les ruptures de stock et en sensibilisant les patients aux risques liés au détournement. En effet, l'utilisation détournée d'un médicament peut entraîner des effets indésirables graves, surtout sans un suivi médical adéquat. Le pharmacien intervient également dans la détection des fausses ordonnances, contribuant ainsi à limiter les abus.	
MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY Diabète de type 2 ; Analogue du GLP-1 ; Ozempic ; Mésusage ; Perte de poids ; Lutte contre le mésusage	
<u>JURY</u> PRÉSIDENT : Cécile ENGUEHARD-GUEIFFIER, Professeur de chimie thérapeutique – Faculté de Pharmacie – TOURS (37) MEMBRES : Dr. Stéphanie CHEVRETON, Pharmacienne d'officine – CHATILLON-SUR-INDRE (36) Dr. Louise MASSON, Pharmacienne d'officine – TOURS (37)	
DATE ET LIEU DE SOUTENANCE : 18/11/2024 à la faculté de pharmacie de TOURS	