

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS

UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année 2024-2025

N° 8

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

Mme Fanny Lambour

Wegovy (Sémaglutide) : une injection hebdomadaire innovatrice dans la prise en charge de l'obésité chez l'adolescent et l'adulte de moins de 65 ans

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 28 FEVRIER 2025

JURY

Président : Professeur Hassan Allouchi , professeur des universités enseignant en chimie physique à la faculté de Sciences pharmaceutiques de Tours

Membres : M. Alexis Verger, maître de thèse, maître de conférences en pharmacie galénique à la faculté de Sciences pharmaceutique de Tours

M. Pierre Besson, maître de conférences en physiologie à la faculté de Sciences pharmaceutique de Tours

Pr. Pierre-Henri Ducluzeau, médecin spécialiste en endocrinologie-diabétologie nutrition

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
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GÉNERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE V�GETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MÉDICALES, IMMUNITÉ ANTI-
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THÉRAPEUTIQUE
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 & �PID�MIologie
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE

2 PROFESSEURS  MERITES

BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE
THIBAUT	Gilles	IMMUNOLOGIE

33 MAITRES DE CONFÉRENCES

AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GÉNERALE & BIOTHERAPIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE V�GETALE
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 MÉDICALES, IMMUNITÉ ANTI-
DELAYE	Pierre-Olivier	CHIMIE THÉRAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THÉRAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITÉ

DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE
JUSTE	Matthieu	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
LAJOIE	Laurie	IMMUNOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
LOUDIN	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 & �PID�mioLOGIE
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

1 MAST

CAMUS GABRIEL	Mathilde	Filière Officine
---------------	----------	------------------

5 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE
POUPIN	Pierre	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & �PID�mioLOGIE
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 Maitres 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 : Vendredi 28 Février 2025

L'étudiant

Mme LAMBOUR Fanny

*Le Doyen de la Faculté
Professeur Denys BRAND*

Remerciements

Je voudrais remercier M. Alexis Verger d'avoir accepté d'être mon maître de thèse alors que j'étais désespérément à la recherche de quelqu'un voulant bien me joindre dans la réalisation de cette thèse. Je le remercie d'avoir été patient et compréhensif et d'avoir tout fait pour m'accommoder au possible. Je n'ai jamais eu la chance d'avoir assisté à un de ses cours, ayant rejoint l'équipe pédagogique de la faculté de Tours après mes années de formation, mais il fera désormais parti de mon histoire.

Je remercie également le Pr. Allouchi de bien avoir voulu présider mon jury de thèse et de m'avoir formé avec ses enseignements depuis la PACES.

Je remercie le Pr. Ducluzeau de bien avoir voulu rejoindre mon jury de thèse. C'est très important pour moi de pouvoir transmettre à un professionnel de santé concerné par la prescription de Wegovy, le fruit de mes recherches, et aussi de recevoir ses critiques.

Je remercie M. Pierre Besson d'avoir accepter de rejoindre mon jury, ayant exprimé un intérêt pour mon sujet de recherche. J'espère qu'il trouvera dans mon travail une inspiration pour continuer de transmettre son savoir aux futurs pharmaciens comme il l'a fait pour moi.

A ma mère qui s'est occupée de moi du début à la fin dans de ce combat acharné, je sais que je t'ai causé beaucoup de soucis avec cette thèse. Merci d'avoir été là jusqu'au bout.

A mon père qui bien que loin s'est montré encourageant et compréhensif, j'espère que tu es fier de moi pour avoir franchi la ligne d'arrivée de ma course, certes pas avec les meilleurs temps, mais c'est d'arriver à la fin qui compte.

A ma sœur et à mon frère, alors que nos chemins professionnels commence déjà à bien se marquer et à nous mener loin les uns des autres, je n'oublierais jamais les moments de complicité et de joie passés avec vous.

A ma famille, mes deux clans, grand-parents, oncles, tantes, cousines et cousins merci à tous, j'apprécie tous vos encouragements.

A Camille HL merci pour toutes ces années. Je ne pouvais pas avoir de meilleur amie, de meilleure binôme pour passer ces 5 années de pharma. J'espère que tu feras de belles rencontres dans ta carrière qui sauront apprécier ta générosité et ton dévouement à sa juste valeur.

A Ines, Kevin, Thomas et Pierre merci pour ces belles années qui n'auraient pas été pareilles sans vous. Merci aussi à Montaine qui malgré le fait qu'une année de promotion nous sépare n'as jamais arrêté de prendre des nouvelles chaque année.

Table des matières

Liste des Figures.....	9
Liste des Tableaux.....	11
Liste des Abréviations.....	12
INTRODUCTION.....	13
Partie 1 : L'Obésité.....	14
1.1 Définition et marqueurs de l'obésité.....	14
1.1.1 Définition de l'obésité.....	14
1.1.2 Diagnostic de l'obésité chez l'adulte.....	14
1.1.3 Diagnostic de l'obésité chez l'enfant et l'adolescent.....	16
1.2 Épidémiologie.....	18
1.2.1 : Prévalence et mortalité de l'obésité en France.....	18
1.2.2 Evolution de la prévalence en France.....	19
1.2.3 Répartition de la population obèse en France.....	20
1.2.4 Inégalités socio-économiques et inégalité de genre face à l'obésité en France.....	21
1.2.5 Prévalence de l'obésité dans le monde.....	23
1.2.6 Prévalence de l'obésité infantile globale.....	24
1.3 Tenants et aboutissants de l'obésité.....	25
1.3.1 Physiopathologie de l'obésité.....	25
1.3.1.1 L'évolution vers l'obésité.....	25
1.3.1.2 Une maladie du tissu adipeux.....	25
1.3.2 Facteurs de la prise de poids.....	27
1.3.2.1 Déséquilibre de la balance énergétique.....	27
1.3.2.2 Les troubles du comportement alimentaires et psychologique.....	27
1.3.2.3 Prédispositions génétiques à l'obésité.....	28
1.3.2.4 Manque de sommeil.....	28
1.3.2.5 L'Obésité iatrogénique.....	29
1.3.3 Conséquences de l'obésité.....	30
1.3.3.1 Maladies cardiovasculaires.....	30
1.3.3.2 Maladies métaboliques.....	30
1.3.3.3 Cancers.....	31
1.3.3.4 Autres maladies :.....	32
1.3.3.5 Fertilité.....	32
1.4 Prise en charge thérapeutique de l'obésité.....	34
1.4.1 Objectifs thérapeutiques.....	34
1.4.2 Niveau de prise en charge , structures et professionnels impliqués.....	34
1.4.3 Prise en charge nutritionnelle du patient obèse.....	35
1.4.4 Activité physique.....	35
1.4.5 Chirurgie bariatriques.....	36
1.5 Les traitements médicamenteux de l'obésité.....	39
Partie 2 : Le Wegovy.....	40
2.1 Présentation du produit.....	40
2.2 Le principe actif : le sémaglutide.....	41
2.2.1 Mécanisme d'action.....	41
2.2.2 Pharmacocinétique.....	46
2.3 Schéma thérapeutique et administration.....	48
2.3.1 Posologie et augmentation des doses.....	48

2.3.2 Populations particulières.....	49
2.3.3 Administration du Wegovy avec le stylo Flextouch.....	49
2.4 Effets indésirables et conseils associés.....	55
2.4.1 Effets indésirables très fréquents.....	55
Effets indésirables gastro-intestinaux.....	55
2.4.2 Effets indésirables fréquents.....	55
L'hypoglycémie chez le patient diabétique de type II.....	55
Rétinopathie diabétique chez le patient diabétique de type II.....	55
Autres effets indésirables fréquents :.....	55
2.4.3 Effets indésirables peu fréquents.....	56
La pancréatite aiguë.....	56
Autres effets indésirables peu fréquents	56
2.4.4 Effets indésirables rares.....	56
2.5 Contres-indications.....	56
2.6 Grossesse et allaitement.....	57
2.7 Conditions de prescription et délivrance.....	57
2.7.1 Prescription.....	57
2.7.2 Délivrance.....	57
2.8 Conservation du médicament.....	58
2.9 : SMR, ASMR et remboursement.....	58
2.9.1 Avis de la commission de transparence sur Wegovy.....	58
2.9.2 Prix du Wegovy, Remboursement.....	59
Partie 3 : Comparaison du Wegovy avec les autres thérapies.....	60
3.1 Wegovy vs prise en charge hygiéno-diététique seule.....	60
3.1.1 Point sur la prise en charge hygiéno-diététique de l'obésité.....	60
3.1.2 Étude d'efficacité dans la perte de poids Sémaglutide vs Placebo : étude clinique randomisée STEP 1.....	60
3.1.3 Étude d'efficacité du sémaglutide vs placebo dans le maintien de la perte de poids vs placebo : Étude clinique randomisée STEP 5.....	64
3.1.4 Étude d'efficacité du sémaglutide 2,4 mg dans la perte de poids de l'adulte obèse avec diabète de type 2.....	65
3.1.5 Étude d'efficacité du sémaglutide 2,4 mg dans la perte de poids chez l'adolescent obèse vs placebo : Étude clinique randomisée STEP TEENS.....	66
3.1.6 Étude d'efficacité du sémaglutide 2,4 mg dans la diminution de la survenue d'accidents cardiovasculaires chez les adultes obèses sans diabète de type 2 : Étude clinique randomisée SELECT.....	67
3.2 Wegovy vs chirurgie bariatrique.....	69
3.2.1 La chirurgie Bariatrique en France.....	69
3.2.2 Comparaison du sémaglutide avec la chirurgie bariatrique dans la prise en charge de l'obésité.....	69
3.3 Wegovy vs Saxenda (Liraglutide).....	70
3.3.1: Présentation du Saxenda.....	70
3.3.2 : Étude d'efficacité dans la perte de poids Sémaglutide 2,4 mg vs Liraglutide 3mg : Étude clinique randomisée STEP 8.....	70
3.3.3 Résumé des avantages et désavantages de la liraglutide par rapport au sémaglutide :.....	71
3.4 Wegovy vs Mounjaro (tirzépatide).....	72
3.4.1 : Présentation du Mounjaro®.....	72
3.4.2 Efficacité du tirzépatide vs sémaglutide 1 mg dans la perte de poids : étude de cohorte	73

3.4.3 : Résumé des avantages et désavantages de Mounjaro par rapport au Wegovy.....	74
3.5 : CagriSema : l'association sémaglutide/cagrilintine qui pourrait bien devenir la référence star du traitement anti-obésité.....	74
CONCLUSION :.....	75
BIBLIOGRAPHIE.....	76

Liste des Figures

Figure 1 : Courbe de corpulence chez la fille de 0 à 18 ans

Figure 2 : Estimation de la répartition de la population française dans les différentes catégories de corpulence en 2020

Figure 3: Courbes d'évolution de la prévalence de l'obésité et de l'obésité massive en France entre 1997 et 2020 (Obépi-Roche)

Figure 4 : Carte de prévalence de l'obésité par région en France métropolitaine, révèle le gradient nord-sud de l'obésité en France

Figure 5 : Courbe de prévalence de l'obésité par catégorie socioprofessionnelle en France de 1997 à 2020. (Obépi-Roche 2020)

Figure 6: En France, les hommes sont plus nombreux à être en situation de surpoids et d'obésité mais les femmes en situations de surpoids sont plus susceptibles d'être obèses que les hommes. (Obépi-Roche 2020)

Figure 7 : Evolution de la proportion de l'obésité dans la population adulte (OMS)

Figure 8 : Carte de prévalence de l'obésité dans le monde

Figure 9: Les adipocytes « obèses » produisent plus de facteurs pro-inflammatoires que les adipocytes « minces »

Figure 10: schéma de chirurgie bariatrique avec anneau gastrique

Figure 11: Schéma de gastrectomie longitudinale ou « sleeve »

Figure 12 : Schéma d'une chirurgie by-pass roux-en-X

Figure 13 : Schéma d'une chirurgie by-pass en omega ou mini by-pass

Figure 14: Schéma d'une chirurgie de dérivation bilio-pancréatique avec switch duodéal

Figure 15 : Schéma présentant les différents composants d'un stylo Wegovy Flextouch Multidoses

Figure 16 : Boîte de Wegovy 0,25 mg avec stylo Flextouch et aiguille fournie. Photo illustration Franck PENANT

Figure 17 : Structure aminé du GLP-1 endogène et du sémaglutide

Figure 18: Régulation homéostatique de la satiété via l'axe intestin-cerveau, de nombreuses hormones sont impliquées dans la signalisation vers l'hypothalamus.

Figure 19 : (A) Effets électrophysiologiques liés à l'activation du GLP-1R par un de ses agonistes dans les neurones impliqués dans la régulation de l'apport énergétique. (B) L'activation du récepteur GLP-1R par un de ses agonistes au niveau présynaptique.

Figure 20 : Schéma synthétisant les effets physiologiques de GLP-1 et des analogues de GLP-1

Figure 21 : profil pharmacocinétique simulé pour le sémaglutide à dose 0,5 mg (a) ou 1,0 mg (b) à un état équilibré pendant 3 semaines avec variabilité.

Figure 22 : (a) : simulation de concentration plasmatique de sémaglutide après oubli d'une dose 1mg au jour fixé durant la semaine 11 mais reporté à 5 jours après le jour d'injection prévu
(b) : simulation de concentration plasmatique de sémaglutide après oubli d'une dose 1mg au jour fixé durant la semaine 11

Figure 23 : Illustrations des étapes de bonne pratique d'injection du Wegovy en sous cutané

Figure 24 : Les courbes montrent une perte de poids au fil des semaines moyenne plus importante chez le groupe sémaglutide et suivi hygiéno-diététique que dans le groupe placebo et prise en charge diététique.

Figure 25 : Taux de participants en pourcentage ayant dépassé 5,10,15,20 % de perte de poids, comparaison groupe sémaglutide vs placebo.

Figure 26: Evolution de la perte pondérale par rapport au poids au début de l'essai au cours de l'étude lors de sa phase principale suivie de la phase d'extension. La ligne pointillée montre l'arrêt des traitements

Figure 27: (a) Evolution de la perte de poids moyenne par rapport au poids initial au début de l'étude en % au cours des 104 semaines d'études. (b) Proportion des populations sous sémaglutide et placebo ayant atteint une perte de poids d'au moins 5 % par rapport au poids initial.

Figure 28 : Evolution sur 68 semaines de la perte de poids moyenne par rapport au poids initial au début de l'étude en %. Comparaison entre les groupes sémaglutide 2,4 mg, sémaglutide 1 mg et placebo. Le poids perdu est proportionnel au dosage de sémaglutide.

Figure 29 : Comparaison des proportions de participants ayant réussi à perdre un poids $\geq 5\%$, $\geq 10\%$, $\geq 15\%$, $\geq 20\%$, dans les différentes populations sémaglutide 2,4 mg, sémaglutide 1 mg, placebo.

Figure 30: Incidence cumulative (%) d'accident cardiovasculaire au fil des mois dans la population traité par sémaglutide sous-cutané hebdomadaire (orange) et la population traité par placebo (bleu).

Liste des Tableaux

Tableau 1 : Catégories de corpulence selon l'IMC hors pays asiatiques

Tableau 2 : Catégories de corpulence selon l'IMC Population asiatique

Tableau 3 : Seuil de tour de taille pathologique par ethnie et genre

Tableau 4: Classes thérapeutiques et molécules responsables de prises de poids importantes

Tableau 5: Risque relatif pour chaque augmentation de palier d'IMC de 5 kg/m² pour les principaux cancers dont la relation avec l'obésité est forte, séparé par genre.

Liste des Abréviations

AgRP : agouti-related peptide

AACE : American Association of Clinical Endocrinologist

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

ASMR : Amélioration du service médical rendu

ATU : Autorisation temporaire d'utilisation

AVC : Accident vasculaire cérébral

CT : Commission de transparence

DASRI : Déchets d'activités de soins à risques infectieux

DSM-5 : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder 5^e édition

DT2 : Diabète de type 2

GABA : acide γ -aminobutyrique

GIP : Glucose-dependent insulintropic polypeptide

GLP-1 : Glucagon-like peptide 1

GLP-1R : Récepteur au Glucagon-like peptide 1

HR : Hazard Ratio = Rapport de Hasard

IMC : Indice de Masse corporelle

IOTF : International Obesity Task Force

LDL : Lipoprotéines de faibles densités

HAS : Haute autorité de santé

Hb : Hémoglobine

HbA1c : hémoglobine glyquée

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

POMC : Pro-opiomelancorticoïne

PYY : Peptide Y

SMR : Service médical rendu

TNF : Tumor Necrosis Factor : Facteur de nécrose tumorale

UNICEF : United Nations International Children's Emergency Fund : Fond des Nations Unies pour l'Enfance

INTRODUCTION

L'obésité est une maladie chronique multifactorielle qui est caractérisé par un excès de tissus adipeux. Cet excès de graisse est un facteur important de nombreux désordre métabolique comme le diabète de type II, l'hypertension artérielle, les dyslipidémies et maladies cardiovasculaire. De plus, le poids superflus entraîne avec l'âge des contraintes mécaniques, notamment au niveau des articulations des membres inférieurs, mais aussi troubles respiratoires et gastro-intestinaux.

Une personne sur huit est aujourd'hui obèse dans le monde. Cette obésité a doublé depuis 1990 et a plus que quadruplé chez les enfants et adolescents.(1)

Cette épidémie mondiale touche plus de 8 millions de Français en 2022, soit plus de 17 % de la population française. Au niveau de la population Mondiale on est à plus de 2,5 milliards d'adultes en surpoids dont plus de 890 millions de personnes vivant en situation d'obésité.

En 2012, les soins liés à la prise en charge des personnes en situation d'obésité aurait coûté plus de 6,5 milliards d'euros à l'Assurance Maladie selon une estimation de la Direction générale du Trésors .(2)

Jusqu'à présent la prise en charge de l'obésité sévère et morbide consistait en une thérapie cognitivo-comportementale et d'un suivi psychologique associé pour accompagner le patient dans son rééquilibrage alimentaire et sa reprise de l'activité sportive. En cas d'échec de perte de poids ou en cas de rebond pondéral systématique, une chirurgie bariatrique était alors la thérapie proposée.(3)

Mais la prise en charge de l'obésité connu une révolution avec l'apparition de nouveaux médicaments de la classe des analogues du Glucagon-Peptide Like-1 (GLP1), ayant d'abord été commercialisé avec comme indication le diabète de type II, ils influent les mécanisme de satiété et de production d'insuline provoquant une perte de poids importante chez la personne en situation d'obésité.

Le Wegovy (sémaglutide), autorisé en accès précoce depuis juillet 2022 et disponible sur le marché depuis octobre 2024, fait partie de cette nouvelle classe de médicament indiqué dans l'aide à la perte de poids chez les adultes et adolescents atteints d'obésité avec un IMC supérieur à 30 kg/m². Ce médicament s'administrent sous la forme d'injections sous-cutanés hebdomadaires.

Cette thèse cherche à étudier le Wegovy pour évaluer sa sécurité et son efficacité dans le traitement de l'obésité, ainsi que son apport dans la prise en charge thérapeutique actuelle.

Partie 1 : L'Obésité

1.1 Définition et marqueurs de l'obésité

1.1.1 Définition de l'obésité

L'Obésité et le surpoids sont définis par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) comme :

« une accumulation de graisse qui présente un risque pour la santé »(4)

C'est une maladie chronique, multifactorielle et récidivante caractérisée chez l'adulte par un indice de masse corporelle $\geq 30 \text{ Kg/m}^2$.(5)

D'après de manuel MSD, le syndrome métabolique qui est une des complications de l'obésité se définit comme telle :

La syndrome métabolique est caractérisé par un tour de taille important en raison d'un excès de tissus graisseux abdominal, une hypertension, une glycémie à jeun anormale ou une résistance à l'insuline et une dyslipidémie. L'étiologie, les complications et le diagnostic sont similaires à ceux de l'obésité. (6)

1.1.2 Diagnostic de l'obésité chez l'adulte

Aujourd'hui, le diagnostic de l'adulte obèse se fait par le calcul de son indice de masse corporelle ou indice de Querrele. Il se calcul à partir du poids (en kilogramme) et de la taille (en mètre) du patient selon la formule :

$$\frac{\text{Poids (Kg)}}{\text{Taille (m)} \times \text{Taille (m)}} = \text{Indice de masse corporelle (Kg/m}^2\text{)}$$

L'IMC permet d'estimer la corpulence du patient et de la catégoriser afin d'estimer les risques du poids pour la santé selon son ethnies.

On notera que les seuils entre catégories sont différents pour les ethnies d'Asie, puisque les normes européennes et occidentales sous-estiment les complications de santé liées à l'indice de masse corporelle chez ces populations.(7)

Tableau 1 : Catégories de corpulence selon l'IMC hors pays asiatiques

IMC (Kg/m ²)	Corpulence
<16,5	Insuffisance pondérale sévère
[16,5;18,5]	Maigreur
[18,5;24,9]	Normale
[25;29,9]	Surpoids
[30;34,9]	Obésité de grade I
[35;39,9]	Obésité de grade II (sévère)
≥ 40	Obésité de grade III (massive)

Tableau 2 : Catégories de corpulence selon l'IMC Population asiatique

IMC (Kg/m ²)	Corpulence
<18,5	Maigreur
[18,5 ; 23,9]	Normale
[24; 27,5]	Surpoids
>27,5	Obésité

L'indice de masse corporelle a ses avantages dans sa simplicité de calcul, avec comme seuls besoins matériels un pèse-personne et une toise.

Il n'empêche que seul, il peut contenir de nombreux biais, ne prenant pas en compte la répartition entre masse musculaire et la masse grasseuse.(8)

Il a tendance à sous-estimer un état de comorbidité lié aux tissus adipeux chez les personnes ayant l'air mince présentant une plus grande proportion de tissus adipeux que de tissus musculaires, alors que chez une personne ayant des muscles développés, ceux-ci pesant plus lourd, il donnera une surestimation du risque de comorbidité lié à l'IMC.

Ainsi deux individus d'IMC similaires peuvent avoir une répartition de la masse grasseuse différente et avoir des conséquences sur la santé qui vont différer. Un individu ayant un IMC supérieur à 30 Kg/m² peut être métaboliquement sain et ne pas présenter tout au long de sa vie de complications cardiovasculaires ou métaboliques.(9,10)

Le surpoids métaboliquement sain reste néanmoins source de complications mécaniques pour le patient.

C'est pour cela que le calcul de l'IMC est aussi accompagné de la prise du tour de taille.

Pour ce faire, le mètre ruban doit être placé à mi-chemin entre la dernière côte et le bord supérieur du bassin. La mesure se fait en fin d'expiration, en position debout.(11)

Tableau 3: Seuil de tour de taille pathologique par ethnie et genre

Ethnie	Tour de taille (cm)	
	Homme	Femme
Europenne	≥ 94	≥ 80
Asiatique du sud	≥ 90	≥ 80
Chinoise	≥ 90	≥ 80
Japonaise	≥ 90	≥ 80

Dû au manque de données, les ethnicités d'Amérique du sud et centrale utilisent les normes d'Asie du sud, et les population d'Afrique sub-saharienne et du moyen-orient celles d'Europe.

Un tour de taille important est associé à un risque plus important de développer des comorbidités liées au désordre métabolique (diabète de type II, hypertension artérielle, dyslipidémie, maladies cardiovasculaires, etc.).

1.1.3 Diagnostic de l'obésité chez l'enfant et l'adolescent

Les normes pour l'indice de masse corporelle chez l'enfant et l'adolescent sont différentes de celles de l'adulte et varient selon l'âge de l'enfant.

Pour pouvoir suivre la croissance de l'enfant et dépister une déviation de la norme, un pédiatre utilisera des courbes de croissance correspondants à sa plage d'âge. Après calcul de L'IMC celui-ci sera reporté sur la courbe d'IMC. Les normes d'IMC variant avec l'âge, il n'existe pas de limites fixes. C'est pour cela que la courbe délimite alors des percentiles.(12)

Les percentiles sont un système qui permet de comparer des enfants du même âge et du même sexe. Ainsi quand le poids d'un enfant est au 10^e percentile, cela veut dire que sur 100 enfants 90 auront un poids plus élevé et 10 seront de poids inférieur.

La corpulence sera alors déterminé par le percentile dans lequel l'IMC de l'enfant se trouve.

Pour le surpoids et l'obésité on se réfère au seuils de l'International Obesity Task Force (IOTF). On parle de surpoids pour un IMC supérieur au seuil IOTF – 25 et d'obésité pour un IMC supérieur au seuil IOTF – 30.(13)

Tableau 3 : Catégorisation de la corpulence de l'enfant selon l'IMC(14)

IMC/percentile	Corpulence
<3 ^e percentile	Insuffisance pondérale
[3 ^e – 97 ^e] percentile	Normale
> 97 ^e percentile ou > seuil IOTF - 25	Surpoids
> seuil IOTF - 30	Obèse

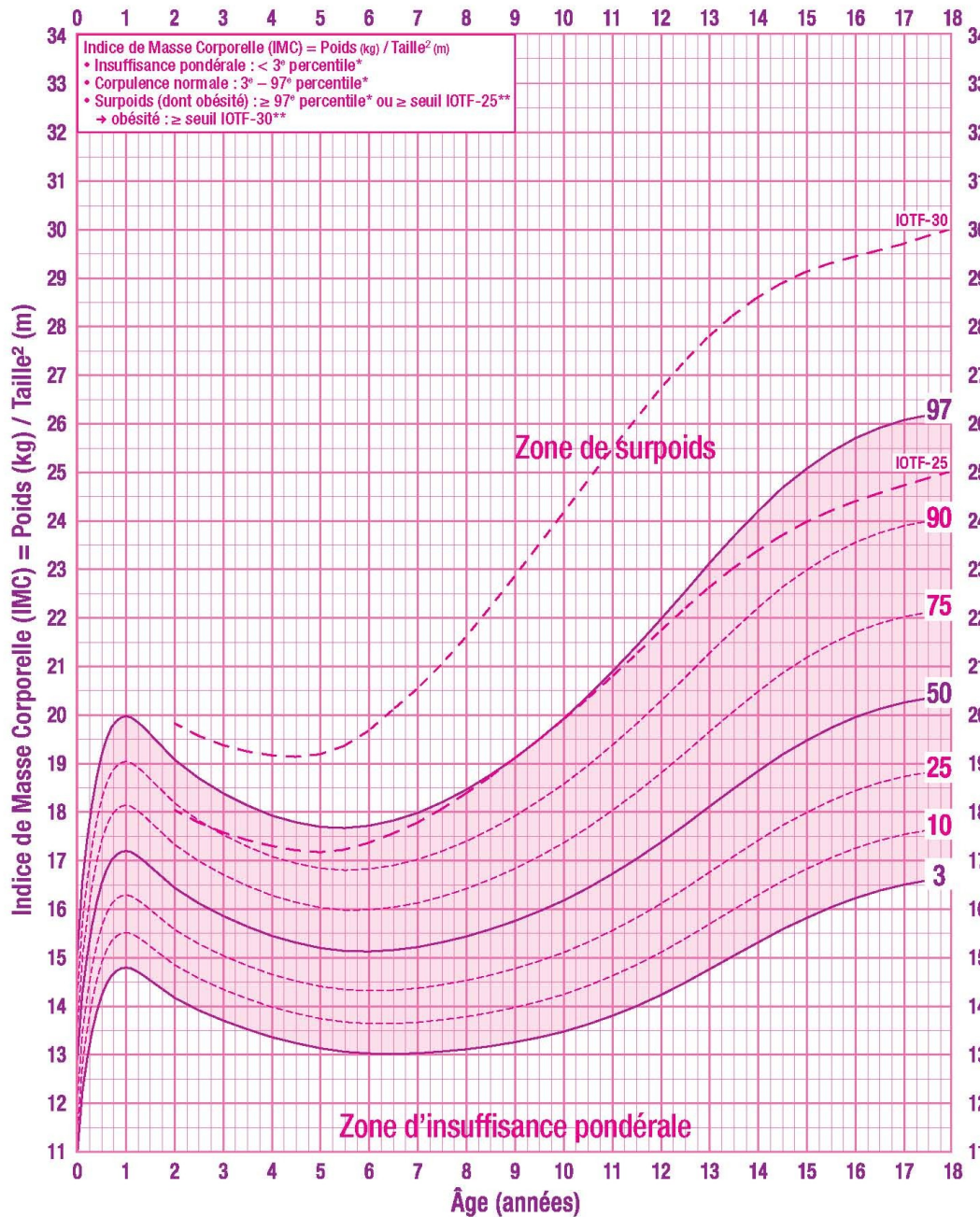
La construction de la courbe de corpulence doit être associée à la courbe de croissance en taille pour s'assurer que celle-ci soit normale et non insuffisante ou excessive.



Courbe de Corpulence chez les filles de 0 à 18 ans

Références françaises et seuils de l'International Obesity Task Force (IOTF)

Nom : _____ Prénom : _____ Date de naissance : _____



Pour chaque enfant, le poids et la taille doivent être mesurés régulièrement.
L'IMC est calculé et reporté sur la courbe de corpulence.

Courbes de l'IMC diffusées dans le cadre du PNNS à partir des références françaises* issues des données de l'étude séquentielle française de la croissance du Centre International de l'Enfance (Pr Michel Sempé), complétées par les courbes de référence de l'International Obesity Task Force (IOTF)** atteignant les valeurs 25 pour le surpoids (IOTF-25) et 30 pour l'obésité (IOTF-30) à l'âge de 18 ans.

* Références françaises : Rolland Cachera et coll. Eur J Clin Nutr 1991;45:13-21.

** Références internationales (IOTF) : Cole et coll. BMJ 2000;320:1240-3.



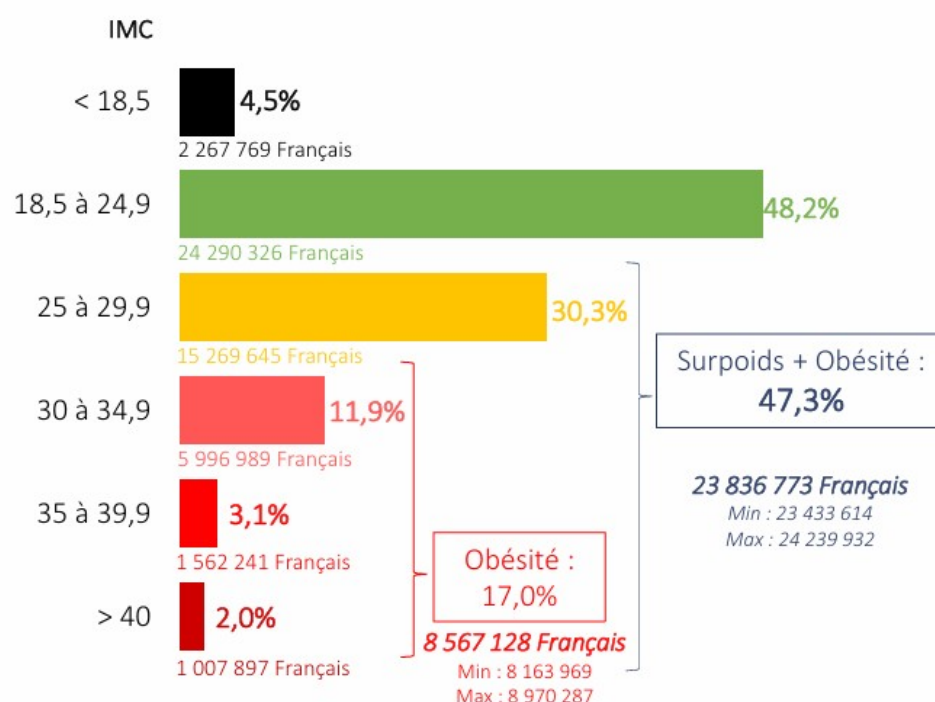
Figure 1 : Courbe de corpulence chez la fille de 0 à 18 ans

1.2 Épidémiologie

1.2.1 : Prévalence et mortalité de l'obésité en France

La dernière enquête de cohorte Obépi-roche a été menée via internet du 14 septembre au 5 octobre 2020 sur un échantillon de 9858 adultes et 2229 mineurs .(15,16)

Les résultats de l'enquête présentent une prévalence de l'obésité en France des adultes de 17 % en 2020 et de 8 % chez les français de moins de 18 ans.



Source : Tableaux de l'économie française édition 2020, estimations de population, INSEE

Figure 2 : Estimation de la répartition de la population française dans les différentes catégories de corpulence en 2020

Si on rajoute à la population obèse la population en surpoids on obtient alors 47,3 % de la population française qui est en situation de surcharge pondérale. Le fait que près de la moitié de la population française soit en situation de surpoids ou d'obésité est reflété dans l'IMC moyen qui est de 25,5 Kg/m², soit un IMC qui tombe dans la catégorie de corpulence qui traduit un surpoids.

L'enquête a aussi rapporté une augmentation de 60 % des consultations médicales ayant un rapport avec un problème de poids : 7,6 % des interrogés auraient consulté pour ce motif lors des 12 derniers mois avant l'étude de 2020 contre 4,7 % en 2012.

1.2.2 Evolution de la prévalence en France

Les enquêtes épidémiologiques concernant l'obésité d'Obépi-Roche sont effectuées régulièrement depuis 1997. L'avant-dernière enquête revient à 2012.

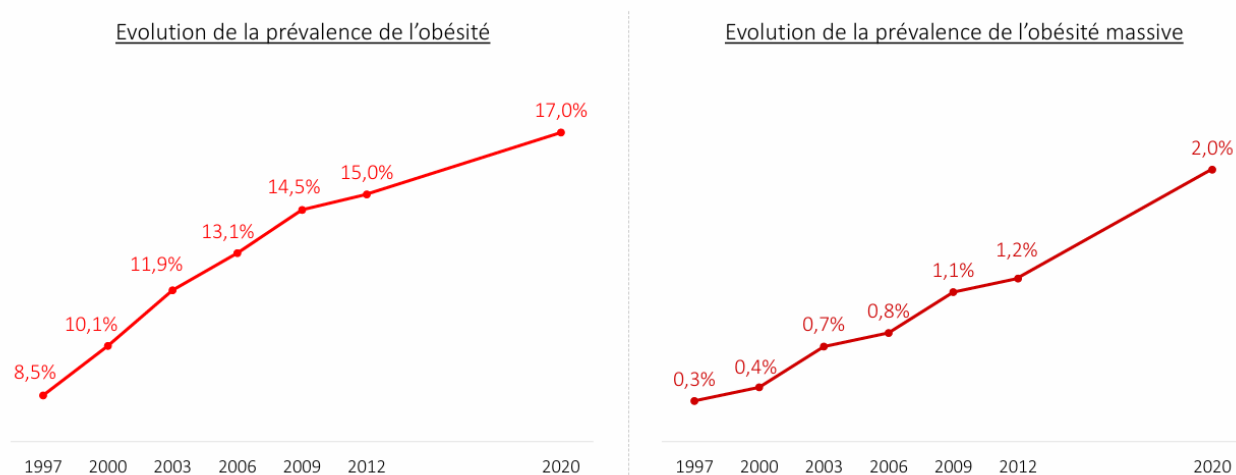


Figure 3: Courbes d'évolution de la prévalence de l'obésité et de l'obésité massive en France entre 1997 et 2020 (Obépi-Roche)

Entre 1997 et 2020 le pourcentage de la population française présentant du surpoids ou étant obèse est passé 38,3 % à 47,3 %. Mais on observe une stagnation de la croissance du taux d'obésité depuis cette dernière décennie, la somme des personnes en surpoids et celle des personnes obèses étant de 47,3 % en 2012 et 2020. On observe même une diminution de la proportion de français en surpoids (32,3 % en 2012 vs 30,3 % en 2020).

Mais cela cache des données plus inquiétantes : l'augmentation considérable de la population souffrant d'obésité et d'obésité massive. En effet la prévalence de l'obésité a doublé entre 1997 et 2020, étant de 8,5 % et 17 % respectivement. L'augmentation est encore plus flagrante pour les cas d'obésité massive (IMC > 40 Kg/m²) qui a presque doublé en 10 ans (1,1 % en 2009 vs 2,0 % en 2020), et est six fois plus importante qu'en 1997 (0,3 % en 1997 vs 2,0 % en 2020). (Figure 3)

On peut en conclure qu'aujourd'hui une personne ayant un IMC supérieur à 25 kg/m² aura 2 fois plus de chance d'être en situation d'obésité qu'en simple surpoids comparé à il y a 25 ans et 6 fois plus de chance d'être en obésité massive.

C'est pour ces raisons que la prévention de l'obésité est devenu un enjeu publique majeur en France.

1.2.3 Répartition de la population obèse en France

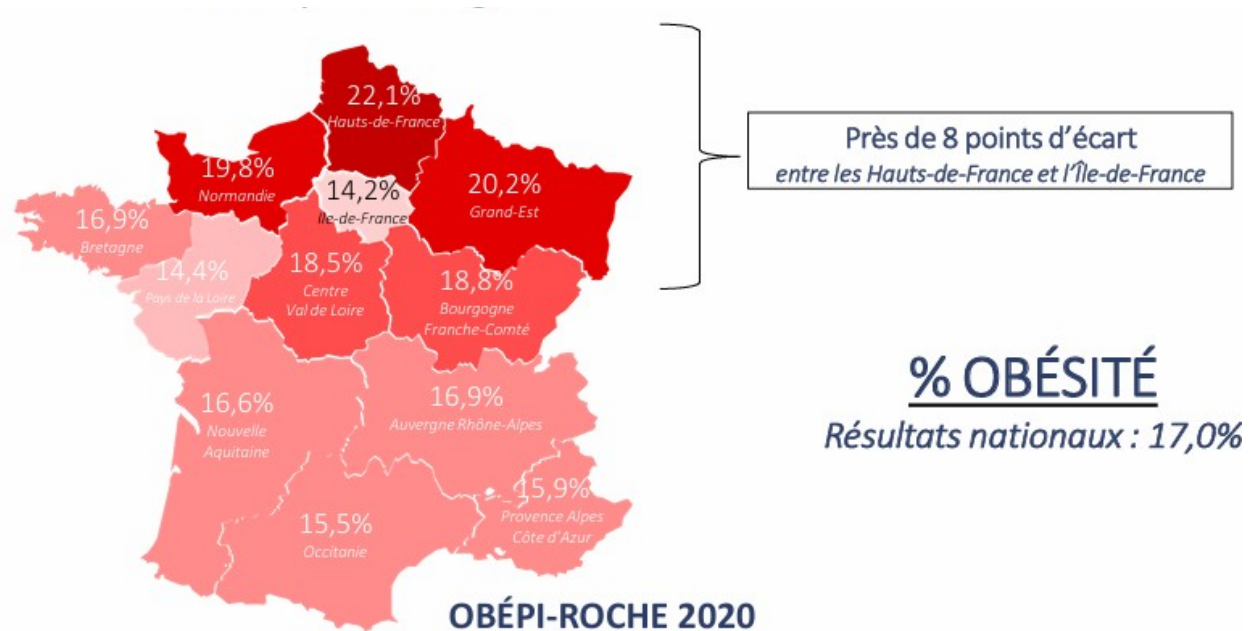


Figure 4 : Carte de prévalence de l'obésité par région en France métropolitaine, révèle le gradient nord-sud de l'obésité en France

La prévalence de l'obésité en France est inégale dans le territoire Français. On peut observer un gradient du nord-est vers le sud-ouest dans la prévalence de l'obésité entre les régions, avec l'exception de l'Île-de-France et les Pays-de-la Loire. (Figure 4)

Ainsi on peut déterminer 3 zones concernant la prévalence de l'obésité :

- Haute prévalence de l'obésité $>16,9\%$: Hauts-de-France (22,1%), Grand Est (20,2%), Normandie (19,8%), Bourgogne Franche-Comté (18,8%), Centre Val-de-Loire (18,5%).
- Prévalence moyenne de l'obésité $[15,5\% - 16,9\%]$: Auvergne Rhône-Alpes (16,9%), Bretagne (16,9%), Nouvelle Aquitaine (16,6%).
- Prévalence moindre de l'obésité $< 15,5\%$: Pays-de-la-Loire, Île de France

Ces gradients nord sud ont peu changés entre 2012 et 2020, les régions du nord-est étant toujours celle avec les prévalences d'obésité les plus fortes.

Ces différences régionales peuvent s'expliquer par la répartition des populations de différentes tranches d'âge, la répartition des catégories socio-économiques et les différences entre les régimes alimentaires de chaque régions.

1.2.4 Inégalités socio-économiques et inégalité de genre face à l'obésité en France

Dans les pays riches occidentaux les études ont démontré une liaison négative entre le statut socio-économique et l'obésité.

L'enquête de cohorte montre aussi une disparité de la prévalence de l'obésité entre les différentes catégories socio-professionnelles qui s'élargit au fils des ans.

En effet, en 2020 la différence de prévalence entre les ouvriers et les cadres était de 8,1 points (18,0 % contre 9,9%) alors qu'en 1997 elle n'était que de 3,1 points (8,9 % contre 5,8%). (Figure 5) De plus la comparaison par niveau de diplôme montre en 2012 une disparité avec les personnes d'un niveau scolaire équivalent au primaire ayant 24,5 % de risque en plus d'être obèse contre 7,3 % chez ceux ayant un niveau de doctorant.(17,18)

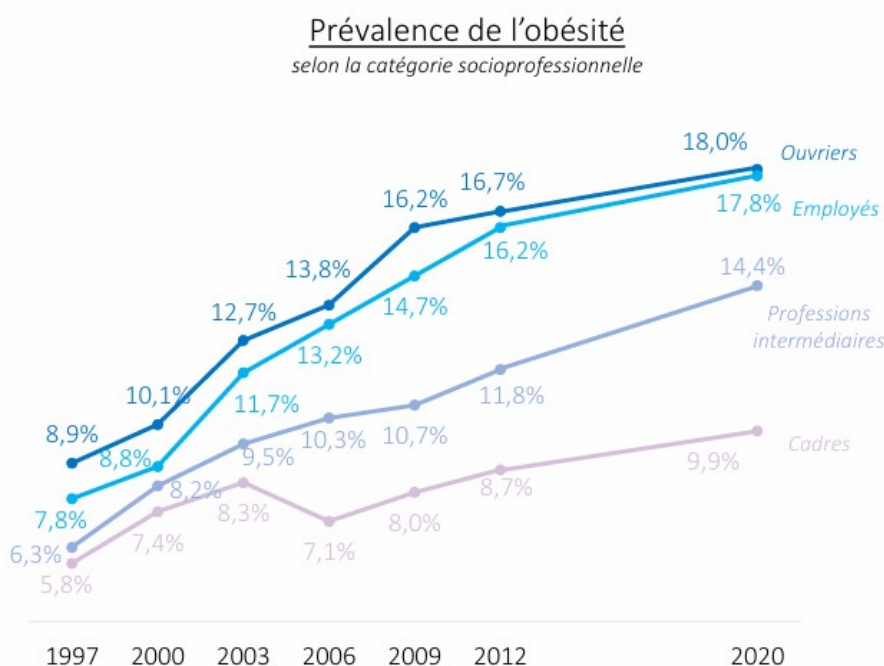


Figure 5 : Courbe de prévalence de l'obésité par catégorie socioprofessionnelle en France de 1997 à 2020. (Obépi-Roche 2020)

Cette différence de classe sociale face à l'obésité s'explique par une consommation moins importante d'aliments recommandés pour une alimentation équilibrée comme les légumes, les céréales complètes et les viandes maigres chez les ouvriers par rapport aux classes plus aisées et une consommation plus importante de soda avec plus de grignotages et de saut de repas. Les faibles salaires et leur plus grande susceptibilité au phénomène de réduction de l'activité physique dû au travail fait aussi que ces populations auront tendance à être plus sédentaires. (17,18)

On peut aussi observer une disparité de genre dans l'obésité et le surpoids : Les hommes ont plus de chance d'être en situation de surpoids ou d'obésité que les femmes (53,5 % vs 41,3%) mais celles-ci seront plus à même d'être obèses par rapport aux hommes (17,4 % pour les femmes vs 16,7 % pour les hommes).

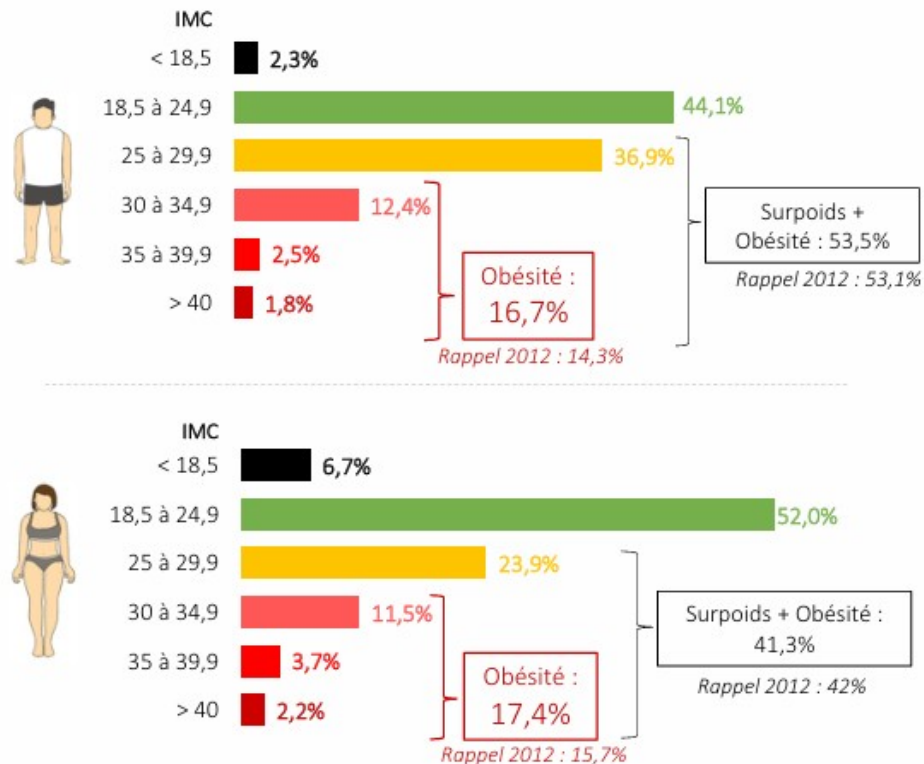


Figure 6: En France, les hommes sont plus nombreux à être en situation de surpoids et d'obésité mais les femmes en situations de surpoids sont plus susceptibles d'être obèses que les hommes. (Obépi-Roche 2020)

1.2.5 Prévalence de l'obésité dans le monde

Selon l'OMS la proportion de personne en surpoids en 2022 a presque doublé par rapport à 1990 où elle était de 25 %.

Il est estimé qu'au moins 2,8 Millions de personnes meurent chaque années des conséquences de l'obésité et du surpoids.

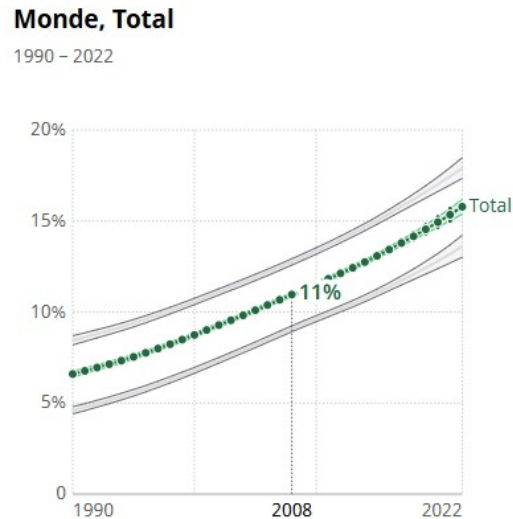
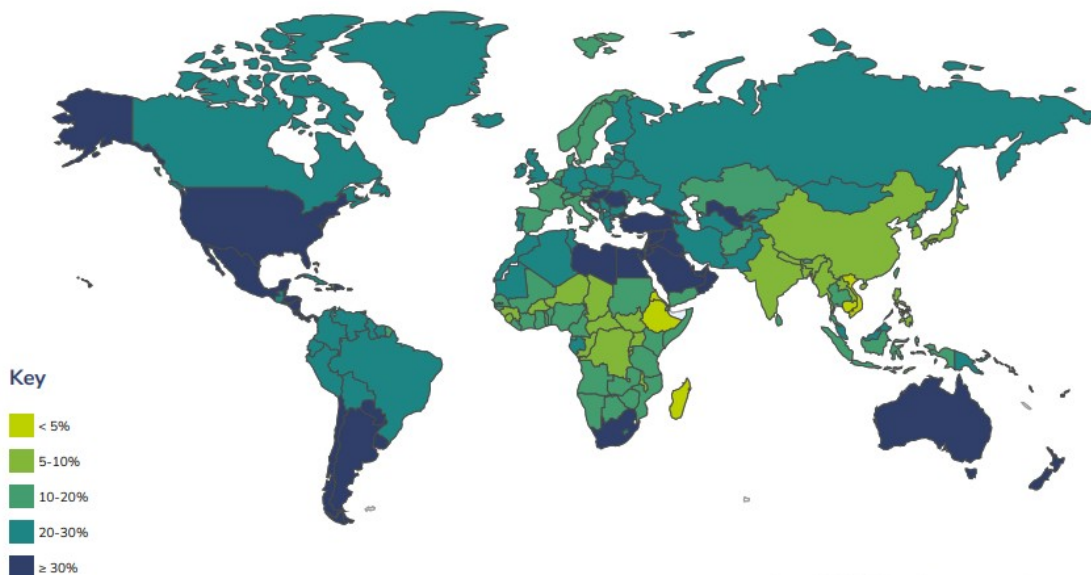


Figure 7 : Evolution de la proportion de l'obésité dans la population adulte (OMS) (19)

Estimates of prevalence of obesity in adults

Obesity BMI ≥ 30 kg/m²



Source: NCD RisC: <https://www.ncdrisc.org/data-downloads-adiposity.html>

Figure 8 : Carte de prévalence de l'obésité dans le monde(20)

On observe une prévalence plus élevée dans les pays développés d'Amérique du Nord, mais aussi dans les pays en développement d'Amérique du sud, ainsi qu'en Australie et Nouvelle Zélande et dans les pays du Moyen Orient

On peut voir que l'Asie du sud et de l'est ont une prévalence plus faible que celle globale. Il en est de même pour l'Afrique subsaharienne.

En Europe occidentale la prévalence de l'obésité des pays tourne autour de la moyenne globale alors que celles des pays de l'Europe de l'est sont plus élevées.(21)

1.2.6 Prévalence de l'obésité infantile globale

En France la prévalence de l'obésité (IMC > seuil ITOF-30) est de 18 % chez les enfants âgés de 2 à 7 ans et de 6 % chez les jeunes de 7 à 18 ans. En 2015, selon l'enquête de cohorte Esteban, la prévalence de l'obésité chez les 6 à 17 ans était de 3,9 %.(22)

Quant à l'échelle mondiale, le pourcentage d'enfant et d'adolescents de 5 à 19 ans obèses dans le monde a presque quadruplé passant de 2 % à 8 % entre 1990 et 2022.

Cette augmentation de l'obésité infantile s'observe plus particulièrement dans les pays d'Amérique du Nord où près d'un enfant sur 4 est obèse.

Les travaux de l'Unicef montrent une augmentation considérable du surpoids chez les enfants d'Asie de l'est et du Pacifique (32%), d'Amérique du Nord (35%), d'Europe de l'Est et d'Asie Centrale (44%), du Moyen Orient et d'Afrique du Nord (64%).(23)

Ces données soulignent le besoin d'actions de prévention publique chez les enfants car un enfant prépubère obèse a entre 20 et 50 % de chance de le rester et les adolescents obèses ont un risque de rester obèses qui augmente à entre 50 % et 80 %.(24)

1.3 Tenants et aboutissants de l'obésité

1.3.1 Physiopathologie de l'obésité

1.3.1.1 *L'évolution vers l'obésité*

L'obésité est une maladie chronique évolutive complexe avec plusieurs phases, chacune ayant une situation physiopathologie et clinique différente et nécessitant des thérapeutiques différentes.

La première phase est la phase préclinique qui commence dès la période in-utéro. Les facteurs biologiques d'obésité (génétique, prise de masse grasse) sont ici les prédéterminants de l'évolution de cette phase.

Vient ensuite le stade initial de constitution où la balance des apports et sorties énergétiques commence à être déséquilibrée, influencée par les facteurs environnementaux. On commence alors à voir un changement de corpulence chez le patient avec augmentation du tissu adipeux et une adaptation de la masse maigre.

Cet état se stabilisera vers une phase de maintien du poids grâce à l'adaptation de l'organisme qui trouve un nouvel équilibre énergétique en adaptant ses capacités de stockage.

Cette phase pourra ensuite évoluer vers une autre où l'on observera l'aggravation de la maladie avec l'apparition de comorbidités métaboliques et/ou des contraintes mécaniques. Cette phase est souvent caractérisée par une fluctuation pondérale due aux tentatives de perte de poids suivies de rebonds, donnant un effet « yo-yo ».

S'il y a échec de prise en charge de la maladie, ces fluctuations aboutiront à une aggravation du poids, due entre autre à une inflammation chronique du tissu adipeux devenue chronique et donnant in fine une résistance à l'amaigrissement. On qualifiera alors l'obésité de réfractaire.(25)

1.3.1.2 *Une maladie du tissu adipeux*

En 2017 L'American Association of Clinical Endocrinologist (AACE) et l'American College of Endocrinology (ACE) ont créé le nouveau terme d'Adiposity-Based Chronic Disease (ABCD) ou Maladie Chronique d'origine adipeuse comme nouveau terme clinique pour désigner l'obésité, pour appuyer sa chronicité, définir une origine physiopathologique précise et retirer le stigma social de l'obésité.(26)

Le tissu adipeux est réparti dans plusieurs cavités dans le corps humain . Les lieux de stockage principaux sont les tissus adipeux viscéraux et les tissus adipeux sous-cutanés, mais on retrouve aussi du tissu adipeux autour des poumons, de l'épicarde, des muscles et dans la moelle osseuse. (27)

Les principales conséquences métaboliques de l'obésité sont entre autres dues à l'inflammation chronique du tissu adipeux blanc viscéral suite à une accumulation excessive de graisses dans les adipocytes. Le tissu adipeux étant un organe sécréteur de nombreuses adipokines qui sont des molécules pouvant agir comme hormones, facteur de croissances ou cytokines.(28)

L'excès d'apports énergétiques entraîne une production importante de triglycérides qui s'accumulent dans le tissu adipeux blanc, entraînant une hyperplasie du tissu adipeux puis, la production d'adipocytes étant limitée, rendent les adipocytes hypertrophiques.(29)

Ceci provoque la prolifération des macrophages et autres cellules immunitaires dans le tissu adipeux.

Cette hypertrophie adipocytaire entraîne un déséquilibre de la sécrétion des adipokines par le tissu adipeux, avec augmentation des adipokines pro-inflammatoires comme la leptine, la resistine, les TNF α et autres interleukines et la diminution des adipokines anti-inflammatoires comme l'adiponectines(30) (Figure 9)

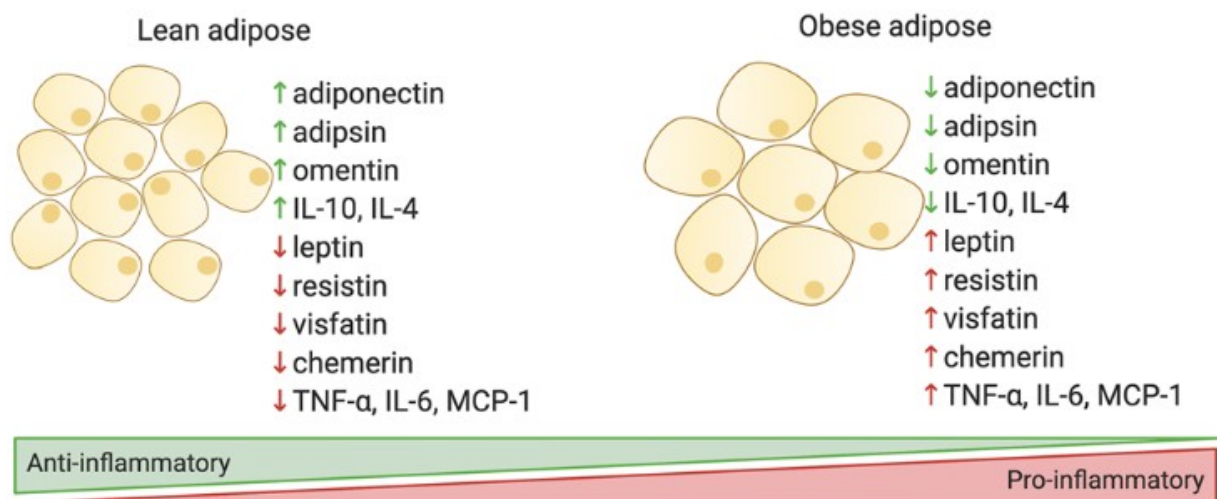


Figure 9: Les adipocytes « obèses » produisent plus de facteurs pro-inflammatoires que les adipocytes « minces »

La production principale de ces adipokines pro-inflammatoires vient surtout des macrophages présents dans le tissu adipeux, qui passe d'un phénotype M2 anti-inflammatoire vers un phénotype M1 pro-inflammatoire à partir d'un certain seuil d'obésité, car les macrophages en effectuant leur fonction de nettoyage du tissu adipeux des adipocytes vieillissants, si en excès vont produire ces facteur inflammatoire pour recruter d'autres cellules de l'immunité et simuler la production d'adipocytes.

Ce dysfonctionnement de sécrétions entre adipokines pro et anti-inflammatoire serait à l'origine de nombreuses complications cardio-métaboliques de l'obésité, ainsi que de l'insulinorésistance.

1.3.2 Facteurs de la prise de poids

1.3.2.1 Déséquilibre de la balance énergétique

Le surpoids et l'obésité résultent d'un déséquilibre entre l'apport énergétique, qui est la prise alimentaire, et la dépense énergétique obtenue en faisant des activités physiques.

Le mode d'alimentation est un facteur majeur dans la prise de poids, les personnes ayant un IMC élevé corrélant avec l'importance la consommation d'aliments à fort apport calorique et aliments transformés. Les aliments ultra-transformés donnent une moindre satiété, provoquent des pics de glycémie plus rapides et sont facilement accessibles dans les pays développés et entraînent donc un apport alimentaire non conscient.(31,32)

De plus la diminution des dépenses énergétiques due à la sédentarisation joue un grand rôle dans l'évolution de l'obésité. Les études montrent que les adultes passent en moyenne 50 à 60 % de leur journée en état sédentaire. Les activités incluant un écran comme regarder la télévision ou jouer aux jeux vidéo augmentent le risque de développer de 23 % (95 CI : 17-30%) un surpoids ou de l'obésité par chaque tranche de 2 heures quotidiennes passés devant un écran. (33)

L'association de l'augmentation de l'apport énergétique et de la diminution des dépenses énergétiques entraînera donc une accumulations des tissus adipeux qui proliférera jusqu'à prendre une grande proportion de la masse corporelle totale pour finalement mener à l'obésité.

1.3.2.2 Les troubles du comportement alimentaires et psychologique

Des méta-analyses mettent en avant les preuves que la relation entre obésité et troubles de l'humeur ont une relation bidirectionnel : L'obésité étant la cause d'une inflammation chronique empirerait les troubles de l'humeur qui eux mèneraient le patient à avoir des comportements boulimiques. L'anxiété, le stress et autres émotions négatives seraient régulées par la prise alimentaire d'aliments réconfortant chez certaines personnes, les rendant plus susceptibles à la prise de poids.(34,35)

Le Binge eating disorder ou hyperphagie boulimique est considéré comme maladie à part entière par le DMS-V. Il est caractérisé par la prise alimentaire d'une quantité excessive de nourriture sur une courte durée avec une sensation de perte de contrôle, sans être suivi par une méthode compensatoire inapproprié (laxatif, vomissement), avec au moins un épisode par semaine pendant 3 mois au minimum. Un apport énergétique de cette ampleur aussi fréquent fait que les personnes atteintes de ce trouble sont plus 3 à 6 fois plus à même de devenir obèse.(36–38)

1.3.2.3 Prédispositions génétiques à l'obésité

Une étude sur jumeaux identiques et confraternels montre une concordance de l'IMC et du tours de taille entre jumeaux homozygotes beaucoup plus importante que chez les jumeaux dizygote (86 % vs 49%).(39)

Les études de l'obésité familiale et sur jumeaux on montré que environ 40-70 % des variations dans les profils d'obésité chez l'espèce humaine sont imputables à des facteurs génétiques.(40)

L'obésité génétique peut être classifié en trois catégorie : L'obésité polygénétique, l'obésité monogénique et l'obésité systémique.(41)

L'obésité polygénétique représente 60 % des cas d'obésités génétiques héréditaire. Cette obésité est influencée par la différenciation épigénétique de plusieurs gènes liés à la corpulence en simultané, induite par l'influence d'autres facteurs environnementaux. Le développement d'études génétiques pan-génomiques et de techniques de séquençage génétique de nouvelle génération ont permis d'évaluer l'importance de facteurs génétiques appelés polymorphismes dans une trentaine de gènes liés à la corpulence comme le gène FTO (Fat mass and obesity-associated gene).(41,42)

L'obésité monogénique représente 5 % des cas d'obésités génétiques héréditaires dans la population obèse. Cette obésité est du à l'hérédité à haute pénétrance d'un seul variant génétique rare souvent impliqué dans une voie de la pathogenèse de l'obésité. Plus de 500 gènes responsables de l'obésité ont été identifiés aujourd'hui. Ce genre d'obésité se déclare le plus souvent dès l'enfance et conduit à des troubles du comportement alimentaire et/ou à des troubles endocriniens.

L'obésité systémique est une obésité génétique hautement pénétrante résultant d'une apparition précoce de l'obésité avec une atteinte développementale pluri-organique. Les plus fréquents sont les syndromes de Prader-Willi et le syndrome de Bardet-Biedl.

La présence plus fréquente des obésités génétiques monogéniques et systémique chez les enfants obèses de moins de 5 ans peut justifier d'un screening génétique chez cette population pédiatrique, qui devra alors être prise en charge par les centres de référence des maladies rares. (43,44)

1.3.2.4 Manque de sommeil

Les personnes ayant un temps de sommeil plus court (moins de 7h de sommeil) sont exposées à un risque plus grand de devenir obèses. Avec le nom respect du cycle circadien, le manque de sommeil entraîne une augmentation du temps de dépense énergétique et par conséquent, chez un individu mangeant ad libidum, on aura une tendance au grignotage d'aliments hautement énergétiques. L'augmentation de la sensation de fatigue fait aussi que la dépense énergétique via une activité physique sera forcément moindre.(45)

1.3.2.5 L'Obésité iatrogénique

Certaines classes de médicaments sont connues pour avoir comme effet indésirable une prise de poids importante. (46,47)

Tableau 4: Classes thérapeutiques et molécules responsables de prises de poids importantes

Les Insulines	Les Corticoïdes
Les Sulfamides hypoglycémiants	Les Glinides
Les Antipsychotiques	Les Antidépresseurs tricycliques
Les Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine	Le Lithium
Les Inhibiteurs de la monoamine-oxydase	La Méthadone
Les Estroprogestatifs	L'Acide valproïque
Les Antihistaminiques	Gabapentine et Pregabaline
Vigabatrin	Les Antirétroviraux
Pizifène	Bêta-Bloquant : propanolol, aténolol, métoprolol
Alphamethyl dopa	Antihypertenseur vasodilatateurs
Inhibiteurs calciques	Amiodarone
Antigonadotrope Danazol	

1.3.3 Conséquences de l'obésité

1.3.3.1 Maladies cardiovasculaires

Hypertension artérielle

La relation entre hypertension artérielle et l'excès de tissus adipeux est bien établie bien que complexe: on estime que l'obésité est responsable de 65-78 % des cas d'hypertension primaire. En effet la surabondance de tissu adipeux a tendance à stimuler le système Rénine-Angiotensine-Aldostérone, donnant un risque de remodelage du système cardio-vasculaire. L'obésité entraîne aussi un effet de sur activation du système nerveux sympathique, augmentant la tension artérielle. (48)

Insuffisance cardiaque :

Une masse adipocytaire plus importante augmente le volume sanguin total, ce qui par conséquent demande un travail plus important au myocarde pour que le sang circule et cette masse est aussi à l'origine d'une lipotoxicité accrue pouvant mener à une remodelage cardiaque. Ce qui fait que pour chaque point d'IMC par rapport au palier précédent le HR de l'obésité comme facteur de risque de l'insuffisance cardiaque est de 1,07 pour les femmes et de 1,08 pour les hommes. En comparaison avec une personne avec un IMC normal, une personne en surpoids a 1,3 fois plus de chance de développer une insuffisance cardiaque, et une personne obèse aura quand à elle 2,3 fois plus de chance de devenir insuffisant cardiaque. (49)

Maladies coronariennes :

Bien que l'obésité soit un risque statistique indépendant de la fréquence des maladies coronariennes, plus de 80 % des patients ayant eu un angor ou infarctus du myocarde sont obèses. Il reste un facteur de risque mineur même si la perte de poids est significativement efficace dans l'amélioration de facteurs de risque plus importants comme l'hypertension artérielle, les dyslipidémies et le diabète de type 2.(50)

Accident vasculaire cérébraux :

Le risque de développer un AVC et l'obésité ont une relation très étroite. En effet l'American Heart Association Journal avance une relation linéaire positive entre l'augmentation de l'IMC d'un point avec l'augmentation de significative pour le risque d'avoir un accident ischémique transitoire d'environ 5 %.(51,52)

1.3.3.2 Maladies métaboliques

Diabète de type II

Le développement d'un diabète de type II est hautement corrélé à la masse corporelle. Entre 80 et 85 % des diabétiques de type II sont en surpoids ou obèses, et 42 % spécifiquement en situation d'obésité en France.(53,54)

Cela peut être expliqué par l'incidence du tissu adipeux dans le développement d'une insulino-résistance et du dysfonctionnement des cellules β insulinosécrétrice induit par l'inflammation du tissu(55)

Dyslipidémie

Une augmentation de l'IMC est en corrélation avec la présence d'une dyslipidémie chez le patient. Environ 60 à 70 % des patients obèses présentent aussi une dyslipidémie. Souvent elle se traduit par une augmentation des triglycérides sériques et d'une augmentation des LDL libres.(56)

1.3.3.3 Cancers

L'Institut national du cancer liste 14 locations dans le corps humain où le surpoids et l'obésité sont associés à un risque accru de développer un cancer :

- Le cancer du colon
- Le cancer du sein après ménopause
- Le cancer du rein
- Le cancer de l'endomètre
- Le cancer du foie
- Le cancer du pancréas
- Le cancer de l'œsophage
- Le cancer de la vésicule biliaire
- Le cancer de la bouche, pharynx et larynx
- Le cancer de la prostate

Il attribut aussi à l'obésité et au surpoids 18639 cancers sur venu en 2015.(57)

La relation avec le cancer du sein est particulière, car avant la ménopause le poids est plutôt un facteur protecteur.

L'obésité influe aussi sur les chances de rémission de certains cancers. Les personnes obèse ont moins de chance de rémission dans les cas de cancer de l'endomètre, pancréatique, gastro-œsophagienne ou hépato-biliaire. Par contre le surpoids augmente les chances de rémission des cancers de la prostate et de la vessie.(58)

Tableau 5: Risque relatif pour chaque augmentation de palier d'IMC de 5 kg/m² pour les principaux cancers dont la relation avec l'obésité est forte, séparé par genre.

Type of Cancer	Number of Cohorts	Relative Risk (95% Confidence Interval)	
		Women	Men
Endometrial cancer [4]	19	1.59 (1.50–1.68)	NA
Gallbladder cancer [4]	4	1.59 (1.02–2.47)	1.09 (0.99–1.21)
Esophageal adenocarcinoma [4]	5	1.51 (1.31–1.74)	1.52 (1.33–1.74)
Kidney cancer [4]	12	1.34 (1.25–1.43)	1.24 (1.15–1.34)
Postmenopausal breast cancer [4]	34	1.12 (1.08–1.16)	NA
Hpatocellular cancer [19]	9	1.12 (1.03–1.22)	1.19 (1.09–1.29)
Pancreatic adenocarcinoma [23]	23	1.10 (1.04–1.16)	1.13 (1.04–1.22)
Colon cancer [4]	29	1.09 (1.05–1.13)	1.24 (1.20–1.28)
Ovarian cancer [77]	34	1.06 (1.00–1.12)	NA
Stomach cancer [4]	8	1.04 (0.90–1.20)	0.97 (0.88–1.06)
Rectal cancer [4]	29	1.02 (1.00–1.05)	1.09 (1.06–1.12)
Later stage prostate cancer [73]	23	NA	1.08 (1.04–1.12)

NA = not available.

1.3.3.4 Autres maladies :

Reflux gastro-œsophagien (RGO):

Une grande quantité de graisse abdominale chez le patient obèse augmente la pression dans la cavité abdominale supérieure, entraînant un relâchement de sphincter œsophagien inférieur, le rendant vulnérable aux sucs gastriques. Un IMC $>30 \text{ Kg/m}^2$ est associé par une augmentation de la fréquence des épisodes longs de RGO (durée >5 minutes), d'un pH <4 dans l'œsophage. (59)

Le syndrome de l'apnée du sommeil :

L'apnée du sommeil ou syndrome d'apnée-hypopnée obstructive du sommeil (SAHOS) est un trouble respiratoire où la ventilation durant le sommeil est interrompue par des pauses respiratoires de 10 à 30 secondes très fréquemment, au moins 5 fois par heure de sommeil, ce qui provoque des micro réveils à cause du manque d'oxygène. Le surpoids et l'obésité augmentent les risques d'obstruction des voies respiratoires supérieures due à la plus grande quantité de tissus adipeux autour du pharynx. On a un lien fort entre IMC et SAHOS car 70 % des personnes ayant ce trouble sont en surpoids et le risque de SAHOS augmente encore plus chez les personnes obèses. (60,61)
Ces micro réveils diminuent la qualité du sommeil ce qui amène à une somnolence diurne.

Arthrite :

L'obésité est le premier facteur de risque modifiable de l'arthrite : Une augmentation de l'IMC de 5 points est associée à un risque 35 % supérieur de développer de l'arthrose aux genoux et 11 % supérieur pour l'arthrose de la hanche.(62)

En plus de la surcharge mécanique inégalement répartie sur les articulations des hanches, des genoux et des chevilles, l'inflammation chronique provoquée au niveau des articulations synoviales impacte la régénération du cartilage, provoquant sa dégradation. (63)

1.3.3.5 Fertilité

Chez les femmes obèses les sécrétions d'hormones gonadotrope sont influencées par l'augmentation de l'aromatisation périphérique de l'androgène vers l'œstrogène par l'aromatase. L'insulinorésistance et l'hyperinsulinémie chez la femme obèse donnera une hyperandrogénie . Les concentrations en globuline se liant aux hormones sexuelles (SHBG), en facteur de croissance (GH), et en insulin-like growth factor binding proteins (IGFBP) sont diminuées et le niveau de leptine, hormone qui diminue la stéroïdogénèse ovarienne liée à l'insuline et inhibe la production d'oestradiol par la granulosa induite par l'hormone lutéinisante, est quant à lui augmenté. Par conséquent la neurorégulation de l'Axe hypothalamo-hypophysaire-gonadique(HPG) est détériorée. Ces altérations expliqueraient la dégradation des fonctions ovulatoires, du cycle menstruel et par conséquent de la reproduction chez la femme obèse. De plus, à cause d'un taux de fécondité plus bas et un risque plus élevé de fausse couche, et d'une augmentation d'avoir une grossesse à risque, les femmes obèses ont une chance moindre de donner naissance à un nouveau-né en bonne santé.(64,65)

Chez l'homme obèse, l'excès de poids est associé avec des taux de testostérone plus faibles et donc une spermatogenèse moindre et des spermatozoïdes de mauvaise qualité. Les chances d'infertilité d'un homme augmentent de 10 % toutes les tranches de 5 Kg qu'il aura en surcharge pondérale.

Aussi la chance d'avoir un trouble du dysfonctionnement érectile est 1,5 fois plus important chez les hommes ayant un IMC entre 25 et 30 Kg/m² et est même 3 fois plus importante chez les hommes ayant un IMC > 35Kg/m².(66,67)

1.4 Prise en charge thérapeutique de l'obésité

1.4.1 Objectifs thérapeutiques

Dans son guide des recommandations des bonnes pratiques pour la prise en charge de l'Obésité de grade II et III la Haute Autorité de Santé (HAS) pose pour objectif lors de la prise du patient non seulement une perte pondérale mais aussi améliorer le mieux-être du patient en changeant son mode de vie. (3)

Il est alors nécessaire de construire avec le patient un projet de soin personnalisé qui sera capable de le motiver.

Pour qu'elle soit la plus efficace, cette prise en charge personnalisée au patient devra se porter sur trois grands axes :

- la prise en charge nutritionnelle
- l'activité physique
- la prise en charge psycho -sociale.

Au niveau de la perte de poids, plusieurs guide recommande chez les obèses de viser un objectif de perte de poids de 5 à 10 % à 6 mois. Atteindre ces objectifs permettrait d'améliorer plusieurs paramètres cardiométaboliques.

1.4.2 Niveau de prise en charge , structures et professionnels impliqués

La prise en charge est divisée en trois niveaux par la Haute Autorité de Santé dans ses recommandation de prise en charge de l'obésité de grade 2 et 3 .

Le niveau de prise en charge du patient est évalué selon l'état psychologique du patient, sa situation socio-économique, ses habitudes alimentaires et les comorbidités et handicaps dont souffre le patient.

Niveau 1 : Obésité sans comorbidité ou handicap lié.

Niveau 2 : Obésité avec une ou plusieurs comorbidités liés à l'excès pondéral, sans symptômes ou facilement traitables.

Niveau 3 : Obésité avec une ou plusieurs comorbidités sévère ou handicap liés à l'obésité où la perte de poids augmentera significativement la qualité de vie du patient.(3,68)

Selon le niveau de prise en charge nécessaire plusieurs catégories de soignants et différentes structures vont devoir collaborer pour atteindre des objectifs de perte de poids qui pourront tenir dans la durée.

Les soignants impliqués dans la prise en charge de niveau 1 seront : le médecin traitant qui sera le coordinateur, les diététiciens, les pharmaciens, les infirmiers, les infirmiers en pratique avancés, les

sages-femmes, les psychologues, les psychiatres, les médecins du travail, les enseignants en activité physique adaptée, les masseurs-kinésithérapeutes, les ergothérapeutes, éducateurs sportifs et travailleurs sociaux.

Au niveau deux s'ajoutera le suivi du patient par des professionnels dans la prise en charge de l'obésité comme le médecin nutritionniste qui deviendra alors coordinateur et les autres professionnels que le patient pourra rencontrer dans les centres de soins de suite et de réadaptation (SSR) spécialisé en « digestif, endocrinologie, diabétologie et nutrition ».

Pour les soins de troisièmes recours il faudra diriger le patient vers un des 37 centres spécialisés obésité en France (69). Pourront accompagner ces centres les structures associées en convention, notamment les SSR en « digestif, endocrinologie, diabétologie, nutrition » en capacité de recevoir des patients à l'IMC supérieur à 50 Kg/m².

1.4.3 Prise en charge nutritionnelle du patient obèse

Une balance énergétique négative est cruciale pour observer une perte de poids chez le patient, et les objectifs sont différents selon le niveau de prise en charge et l'urgence pour la santé du patient.

Le régime hypocalorique modéré : L'objectif sera d'atteindre une balance énergétique négative de 500 à 1000 Kcal par jour par rapport aux besoins énergétiques quotidiens du patient dont on attend une réduction de 0,5 kg par semaine de la masse pondérale. Elle requière généralement la restriction des boissons et aliments hautement énergétiques, pour privilégier les fruits et légumes, les protéines et les aliments riches en fibres, tout cela en petites quantités.

Le régime sévèrement hypocalorique : l'objectif est d'avoir un apport calorique autour de 800 à 1000 Kcal par jour, dans l'attente d'une perte de 1 à 1,5 Kg par semaine. Ce régime est souvent composé de substitution de repas hypocaloriques faible en glucides et lipides et riches en protéine pour réduire la perte de masse musculaire. Ce régime drastique ne doit pas dépasser 12 semaines et est effectué que dans des cas exceptionnels comme en préparation d'une chirurgie, ou chez le sujet obèse sévère présentant des complications métaboliques et cardiovasculaires sévères qui mettent à risque la vie du patient. Bien sûr le patient devra être entouré d'une équipe de professionnels de santé pluridisciplinaires pour veiller au bon déroulement du régime.(3)

1.4.4 Activité physique

L'activité physique n'a qu'un impact modéré sur la perte de poids mais accompagnée d'un régime hypocalorique elle permet de réduire la perte de masse maigre qui s'en accompagne à 10 % au lieu de 30 % avec un régime hypocalorique sans activité physique associé.(70)

Dans ses directives sur l'activité physique et la sédentarité, l'OMS recommande une activité physique régulière pour en retirer des bénéfices sur la santé. L'activité physique permet de réduire la sédentarité et d'augmenter les dépenses énergétiques. (71)

Pour les adultes, il est recommandé de faire 150 à 300 minutes d'activité physique aérobique d'intensité modérée ou « cardio » (marche, vélo, natation, danse) hebdomadaire ou 75 à 150 minutes d'activité physique aérobique intense hebdomadaire. Pour en retirer des bénéfices supplémentaires cette activité devrait être accompagnée par 2 séances de renforcements musculaire par semaine.

Il faudra bien sûr prendre en compte la douleur des articulations due à la charge pondérale chez certain patient et alors privilégier l'activité physique en décharge (natation) ou à faible impact articulaire (vélo).(70)

Chez l'enfant, les recommandations en activité physiques sont de 60 minutes d'activité physique aérobique modérée à soutenue par jour et ce toute la semaine, dont de l'activité physique soutenue 3 fois par semaine.(71)

1.4.5 Chirurgie bariatriques

La chirurgie bariatrique doit être envisagée quand aucune perte de poids significativement bénéficiaire pour le patient n'a été observée après 6 à 12 mois malgré qu'un projet de soins et d'accompagnement personnalisé ai été correctement mis en œuvre par les professionnels de santé accompagnants.

Elle est indiquée chez le sujet obèse avec un IMC $> 40 \text{ Kg/m}^2$ ou chez le sujet obèse possédant au moins une comorbidité sévère associée susceptible de s'améliorer après chirurgie.

Il existe plusieurs types de chirurgies bariatriques qui auront pour but de soit causer une restriction de la prise alimentaire en réduisant le volume gastrique disponible, soit de causer une malabsorption en créant des dérivations dans le tube digestif. Les deux ont pour objectif de conduire à une perte de poids qui améliorera l'état de santé du patient.(72,73)

L'anneau gastrique

Introduite en 1986, le placement de l'anneau gastrique est une chirurgie à but restrictive où un anneau de diamètre ajustable est placé autour de la partie supérieure de l'estomac afin de diminuer le volume de celui-ci et ralentir le passage des aliments. La petite poche que cette chirurgie créer se remplit vite d'aliments ce qui entraîne une sensation de satiété plus rapide. (Figure 10)

Le diamètre de l'anneau gastrique est ajustable via un boîtier de contrôle implanté sous la peau. Pour dé-serrer et serrer l'anneau un liquide est injecté dans le boîtier de contrôle avec l'aide d'un contrôle par radioimmagerie. L'anneau peut être retiré en cas de nécessité ou avec demande du patient lors d'une nouvelle opération.(74)

La gastrectomie longitudinale

La gastrectomie longitudinale ou « sleeve gastrectomy » consiste à retirer au moins deux tiers de l'estomac afin que les aliments passe plus rapidement à travers du tube crée vers l'intestin grêle . (Figure 11) La réduction de sa capacité donne une sensation de satiété plus rapide. Cette technique n'interfère pas avec la digestion des aliments. C'est aujourd'hui la chirurgie de l'obésité la plus pratiquée dans le monde avec environ 55 % des interventions bariatriques étant des sleeves.(75)

Le bypass de Roux-en-Y

Le bypass est un court-circuit de l'estomac qui voit son volume diminué en une poche gastrique rattaché au jéjunum (Figure 12). Cette technique chirurgicale est donc à la fois restrictive et mal-absorptive puisque le bol alimentaire est plus petit et ne passe pas par le duodénum ce qui fait la quantité d'aliments absorbés est plus faible. Le reste de l'estomac reste avec le duodénum qui est lui raccordé au jéjunum afin que les enzymes digestives et l'acide continuant d'être produits par l'estomac s'y déverse pour aider à la digestion.(76)

Le Bypass en Omega

Le bypass en oméga ou mini-bypass est similaire au bypass en Y, mais la poche gastrique est en forme de manchon comme dans la sleeve-gastrectomie, elle est d'ailleurs souvent la seconde intention après qu'une gastrectomie longitudinale ait échoué à donner des résultats satisfaisants en la complétant par un court circuit du duodénum au niveau de l'intestin grêle moyen avec une seule anastomose au niveau de la poche gastrique. (77) (Figure13)

La dérivation bilio-pancréatique

Cette technique complexe représente 1 % des chirurgies bariatriques en France. Elle est réservée dans les cas d'obésité les plus extrêmes où l'IMC est supérieur à 50 kg/m² et/ou après l'échec d'une autre technique. Elle est restrictive et mal absorbative. L'intestin grêle est alors divisé en deux parties, sectionné au niveau du duodénum proximal avant le sphincter d'Oddi d'où découle la bile et les sucs pancréatiques. Les deux parties de l'intestin grêle obtenues sont alors reliées à la fin de l'intestin grêle, faisant que les aliments ne sont pas digérés par les enzymes bilio-pancréatiques et ne sont absorbés que sur une courte distance avant de passer par le gros intestin.(78) (Figure 14)

Après avec suivi des aliments

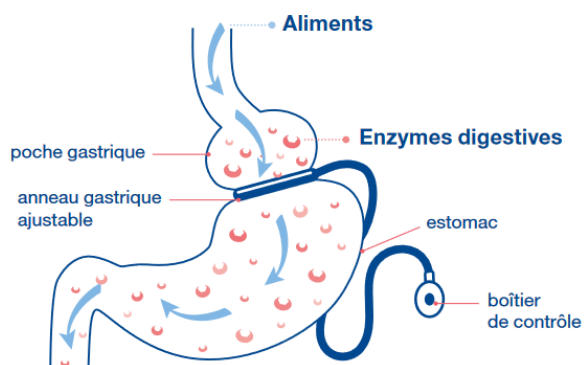


Figure 10: Schéma de chirurgie bariatrique avec anneau gastrique (74)

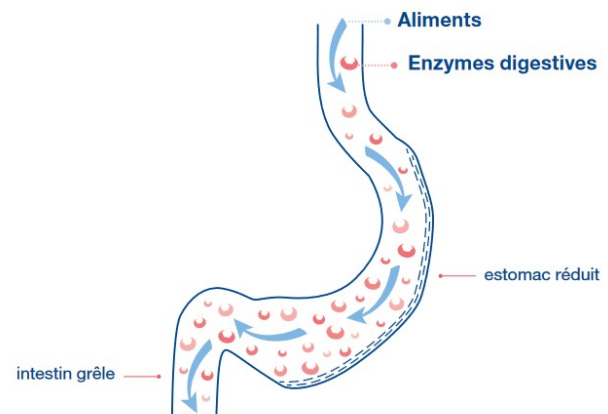


Figure 11: Schéma de gastrectomie longitudinale ou « sleeve »(75)

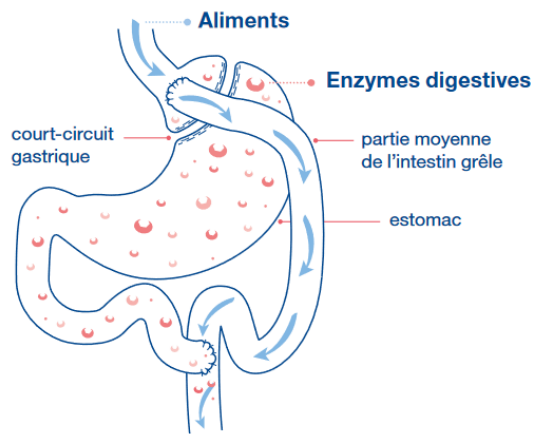


Figure 12 : Schéma d'une chirurgie by-pass roux-en-X(76)

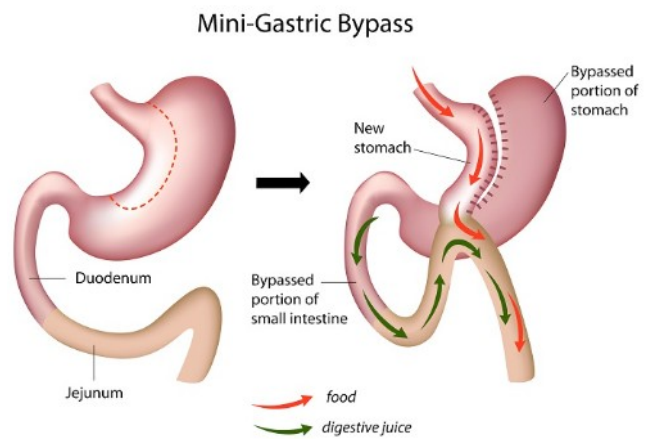


Figure 13 : Schéma d'une chirurgie by-pass en oméga ou mini by-pass (79)

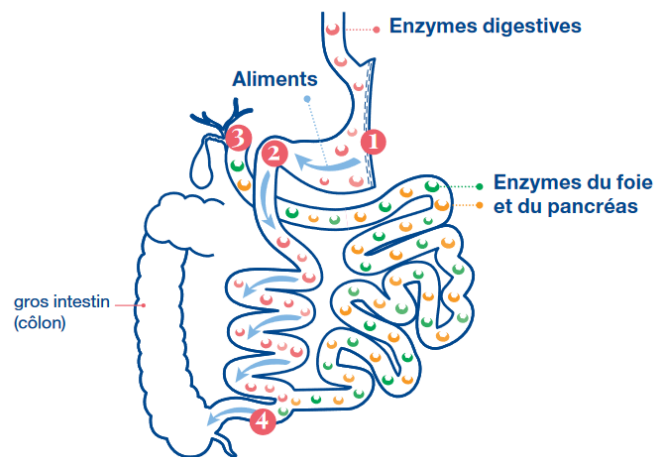


Figure 14: Schéma d'une chirurgie de dérivation bilio-pancréatique avec switch duodénal (80)

1.5 Les traitements médicamenteux de l'obésité

En France, cinq spécialités ont aujourd'hui l'AMM avec comme indication la perte de poids chez le sujet obèse avec un IMC > 30 kg/m² .(20,21)

La classe de la plus représentée est celle des analogues Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) avec le liraglutide et le sémaglutide. Ils ont aussi une indication dans la prise en charge du diabète de type II.

Le liraglutide est commercialisé sous le nom de spécialité Saxenda® par le laboratoire Novo Nordisk sous une seule présentation :

- Saxenda® 6mg/ml solution injectable en stylo pré rempli.

Le liraglutide s'injecte quotidiennement en sous-cutané.(81)

Le sémaglutide est commercialisé sous nom commercial de Wegovy® par le laboratoire Novo Nordisk®. Elle est commercialisé en ville sous forme d'un stylo prérempli de 4 doses de solutions injectables. Cinq spécialités sont disponibles sur le marché (82–84):

- Wegovy® 0,25 mg/ml, solution injectable en stylo pré-rempli
- Wegovy® 0,5 mg/ml, solution injectable en stylo pré-rempli
- Wegovy® 1mg/ml, solution injectable en stylo pré-rempli
- Wegovy® 1,7 mg/ml, solution injectable en stylo pré-rempli
- Wegovy®2,4 mg/ml, solution injectable en stylo pré-rempli

Le sémaglutide est administré en sous-cutané à la posologie d'une dose par semaine.

Le tirzépatide est un agoniste des récepteurs au GIP (polypeptide insulino-trope dépendant du glucose) et des récepteurs au GLP-1. Il a aussi une indication dans la prise en charge du diabète de type II. Il est commercialisé sous le nom de Mounjaro® par les laboratoires Lilly® sous la forme d'un stylo prérempli Kwikpen® contenant 4 doses (85).

Six dosages existent pour le Mounjaro (86) :

- Mounjaro® 2,5 mg/dose Kwikpen, solution injectable en stylo prérempli
- Mounjaro® 5 mg/dose Kwikpen, solution injectable en stylo prérempli
- Mounjaro® 7,5 mg/dose Kwikpen, solution injectable en stylo prérempli
- Mounjaro® 10 mg/dose Kwikpen, solution injectable en stylo prérempli
- Mounjaro® 12,5 mg/dose Kwikpen, solution injectable en stylo prérempli
- Mounjaro® 15 mg/dose Kwikpen, solution injectable en stylo prérempli

Mais seuls les dosages 2,5 mg et 5 mg sont actuellement disponibles en ville.

L'orlistat est un inhibiteur des lipases gastro-intestinale qui agit au niveau de la lumière de l'estomac et de l'intestin, les empêchant d'hydrolyser les triglycérides alimentaires en acides gras libres et monoglycerides . Par conséquent les lipides sont moins absorbés et rejetées dans les selles. L'orlistat est commercialisé sous le nom de princeps Xenical® par le laboratoire Cheblapharm et un générique chez le laboratoire EG sous la forme d'une gélule à avaler trois fois par jour (87,88):

- Xenical 120 mg gélule plq/84
- Orlistat EG 120 mg gélule plq/84

Partie 2 : Le Wegovy

2.1 Présentation du produit

Le Wegovy® est un médicament à base de sémaglutide du laboratoire NovoNordisk® indiqué dans la prise en charge de l'obésité en complément d'un régime hypocalorique et d'activité physique chez l'adulte de moins de 65 ans ayant un IMC initial $> 30 \text{ Kg/m}^2$ ou un IMC $\geq 27 \text{ Kg/m}^2$ si lié à une comorbidité après échec d'atteinte des objectifs de perte pondérale avec prise en charge diététique bien menée seule après 6 mois et chez l'adolescent de plus de 12 ans obèse (IMC $>$ seuil IOTF – 30) ou ayant un poids corporel supérieur à 60Kg.

Le sémaglutide est présenté sous forme d'une solution injectable conditionné dans un stylo Flextouch prérempli de 5 doses.(82)

Wegovy® 0,25 mg FlexTouch solution injectable en stylo prérempli

Wegovy® 0,5 mg FlexTouch solution injectable en stylo prérempli

Wegovy® 1 mg FlexTouch solution injectable en stylo prérempli

Wegovy® 1,7 mg FlexTouch solution injectable en stylo prérempli

Wegovy® 2,4 mg FlexTouch solution injectable en stylo prérempli

Chaque boîte contient :

- un stylo Wegovy ®Flextouch
- 4 aiguilles microfines Novofine® plus
- 1 feuillet notice patient (89)



Figure 15 : Schéma présentant les différents composants d'un stylo Wegovy Flextouch Multidoses

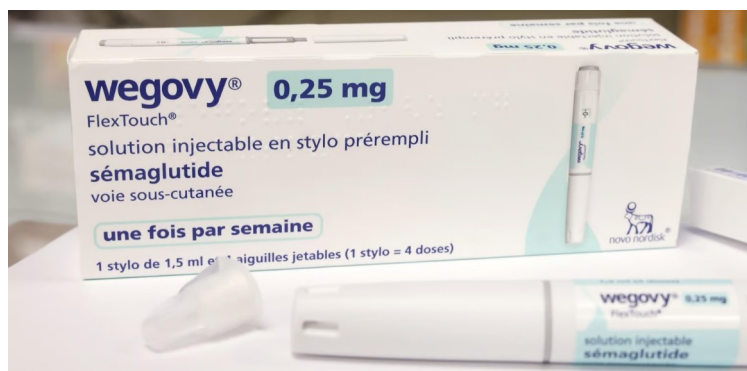


Figure 16 : Boite de Wegovy 0,25 mg avec stylo Flextouch et aiguille fournie. Photo illustration Franck PENANT (90)

2.2 Le principe actif : le sémaglutide

2.2.1 Mécanisme d'action

Le sémaglutide est un polypeptide de 38 acides aminés agoniste du glucagon peptid-like 1 à partir duquel il est synthétisé et lui présente une similitude de 94 %.(91)

Le sémaglutide présente trois modifications de sa chaîne peptidique. La première substitution de l'Alanine 8 (Ala8) en acide α -aminoisobutyrique 8 (Aib8) protège le sémaglutide d'une dégradation par l'enzyme dipeptidyl peptidase-4 (DPP4) responsable de la dégradation des incrétines GLP-1 et glucose-dependent insulintropic peptide (GIP). La seconde substitution se trouve en position 34 où la lysine 34 (Lys34) est remplacée par l'arginine 34 (Arg34). En position 26 la lysine est acétylée avec deux acides 8-amino-3,6-dioxaoctanoïque, suivi d'un acide γ -glutamique utilisé pour lier et espacer le squelette protéique avec une chaîne lipidique . (Figure 17)

La présence de cette chaîne d'acides gras diminue la clairance rénale du sémaglutide et augmente son affinité avec l'albumine, ce qui avec sa résistance à la dégradation par la DPP4 lui augmente considérablement sa demi-vie par rapport à celle in vivo du GLP-1 qui n'est que de 2 -3 minutes. (68)

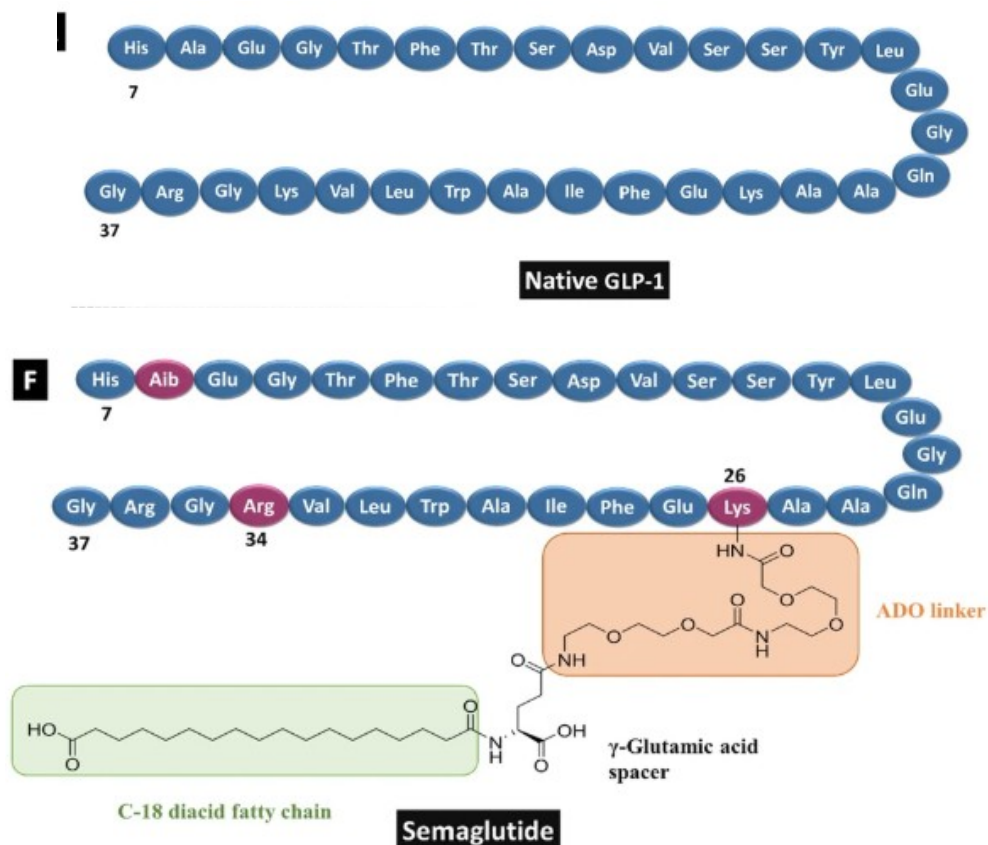


Figure 17 :Structure aminé du GLP-1 endogène et du sémaglutide(92)

De ce fait le sémaglutide aura un effet agoniste au GLP-1 ou glucagon peptide 1 et peut par conséquent se lier à son récepteur et stimuler les effets de la GLP-1 sur une plus longue durée.

Le GLP-1 est un régulateur physiologique de l'appétit et de l'apport calorique, et le récepteur du GLP1 est présent dans plusieurs régions du cerveau impliquées dans la régulation de l'appétit. Les études chez l'animal montrent que le sémaglutide agit dans le cerveau par le biais du récepteur du GLP-1 exprimés dans différents noyaux de l'hypothalamus et du tronc cérébral.

Des études cliniques montrent que le sémaglutide réduit l'apport énergétique, augmente la sensation de satiété, de rassasiement et le contrôle de la prise alimentaire, réduit la sensation de faim, et la fréquence et l'intensité des fringales. En outre, le sémaglutide réduit la préférence pour les aliments à forte teneur en graisse. (93)

Ces effets peuvent être expliqués par l'activation des voies de régulation de la satiété passant par l'axe intestin-cerveau, dont le GLP-1 est un régulateur.(94)

Les analogues du GLP-1 comme le sémaglutide peuvent se lier aux récepteurs de la GLP-1 exprimés dans le noyau arqué (ARC) communiquant avec le noyau paraventriculaire (PVN)

En se basant sur le mécanisme endocrinien du GLP-1, le sémaglutide agit en se liant au GLP-1R de 2 sous-groupes de neurones du noyau arqué, l'un entraînant l'activation des neurones pro-opiomélanocorticoïde (POMC) anorexigènes via l'activation des voies glutaminergiques et l'autre inhibant l'expression de l'agouti-related peptide (AgRP) orexigène par les neurones NY/AgRP via une modulation négative par activation des voies GABAergique.

Les 2 groupes de neurones POMC et NPY/AgRP ont des projections dans le noyau hypothalamique ventriculaire ayant des neurones expressifs du récepteur mélanocortine 4 (MC4R) .

Les neurones POMC contribuent à la satiété en diminuant la prise alimentaire et augmentant les dépenses énergétiques en libérant l'alpha-melanocyte-stimulating hormone (α -MSH) activant la voie de signalisation de la mélanocortine.

S'il n'est pas inhibé le neurone NPY/AgRP empêche l'activation des voies de la mélanocortine, en inhibant directement les neurones POMC et par antagonisation indirecte de l' α -MSH.

Le neuropeptide Y (NPY) signale via les récepteurs Y. La prise alimentaire induite par le NPY est médiée par les récepteurs Y1 en synergie avec les récepteurs Y5. Le NPY est nécessaire pour la réponse de prise alimentaire rapide alors que l'AgRP via la voie MC4R est importante pour la stimulation alimentaire retardée.

Les autres hormones anorexigènes activant la voie MC4R avec GLP-1 et ses analogues sont :

- la leptine adipo-cyttaire,
- la GIP et PYY intestinales

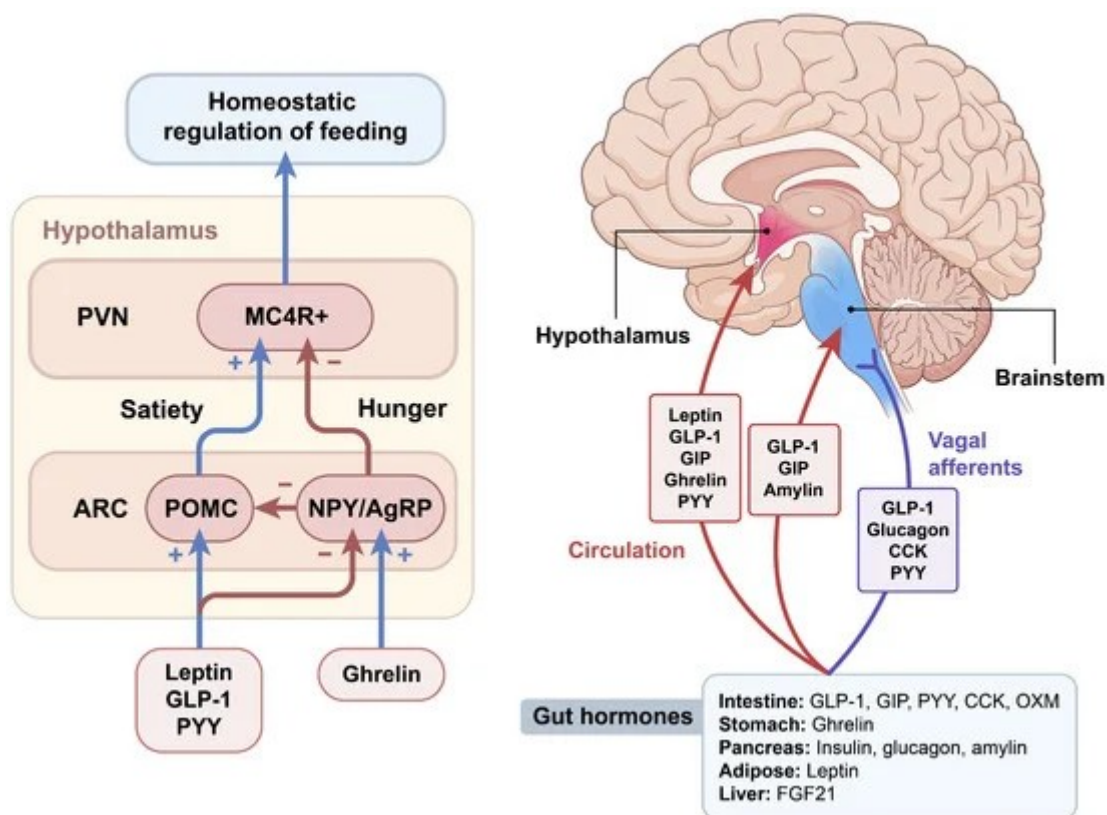


Figure 18: Régulation homéostatique de la satiété via l'axe intestin-cerveau, de nombreuses hormones sont impliquées dans la signalisation vers l'hypothalamus.

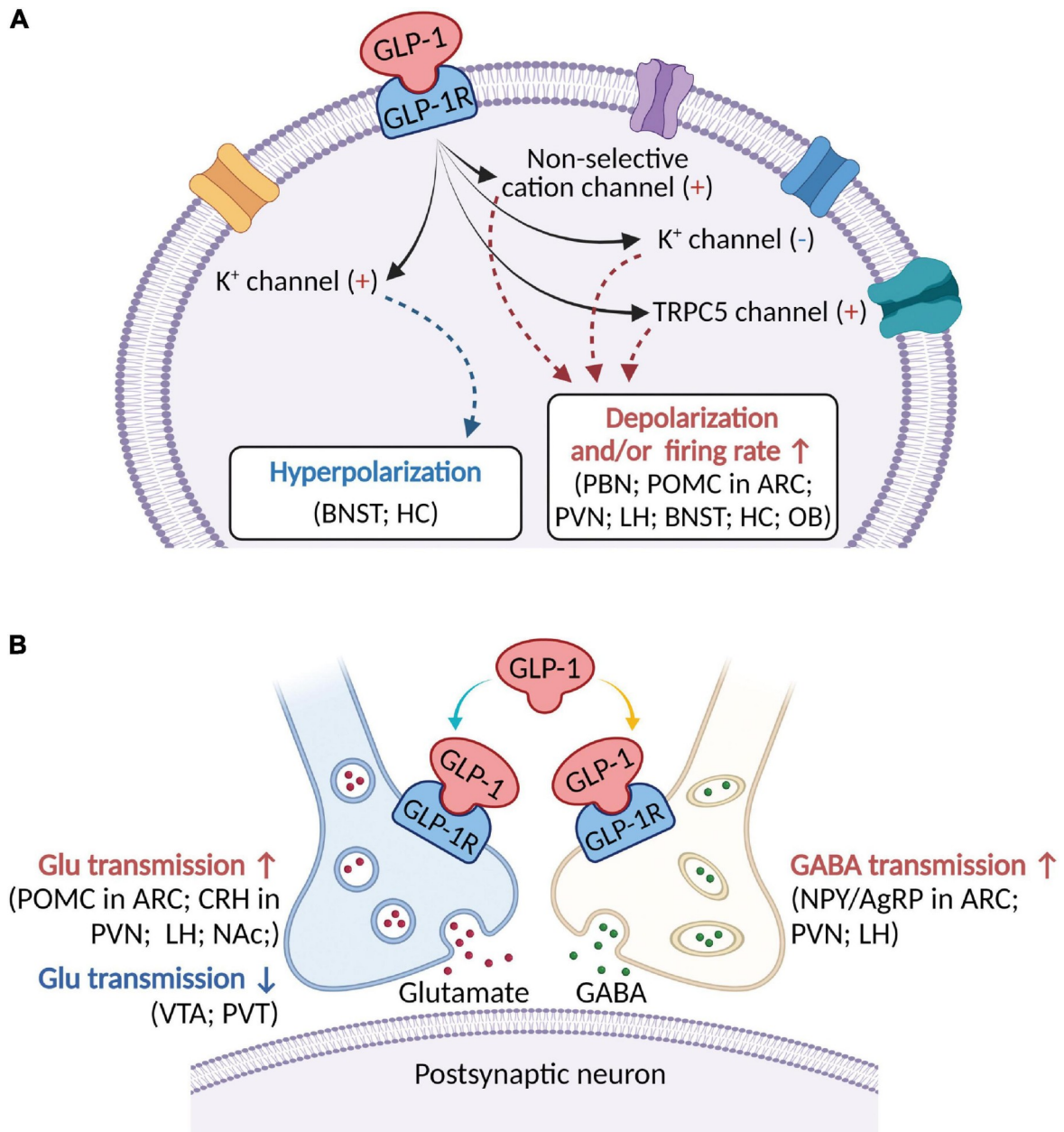


Figure 19 : (A) Effets électrophysiologiques liés à l'activation du GLP-1R par un de ses agonistes dans les neurones impliqués dans la régulation de l'apport énergétique. (B) L'activation du récepteur GLP-1R par un de ses agonistes au niveau présynaptique active les signaux glutaminergiques et GABA-ergiques dans la plupart des zones mais peut aussi hyperpolariser les neurones glutaminergiques de l'aire tegmentale ventrale (VTA) et des noyaux paraventriculaires du thalamus (PVT) pour diminuer la libération du glutamate dans la fente synaptique.

Le sémaglutide agit aussi comme régulateur de la glycémie. C'est pour cela qu'il existe un princeps avec une indication pour le diabète de type II qui est commercialisé sous le nom d'Ozempic, une solution de sémaglutide administrée en sous-cutané à des doses de 0,25 ; 0,5 et 1 mg.

En tant qu'analogue de la GLP-1, le sémaglutide se lie au GLP-1R présent sur les cellules α et β du pancréas et diminue l'apoptose de ces mêmes cellules. In fine, il inhibe les mécanismes poussant à la prise alimentaire et la sécrétion de glucagon et stimule la production d'insuline lorsque la glycémie augmente.

Il ralentie aussi la vidange gastrique et diminue la motilité intestinale.

De plus par action indirecte, le sémaglutide est cardioprotecteur et diminue la morbi-mortalité liée aux maladies cardio-vasculaire chez les personnes obèses avec ou sans diabète. (95,96)

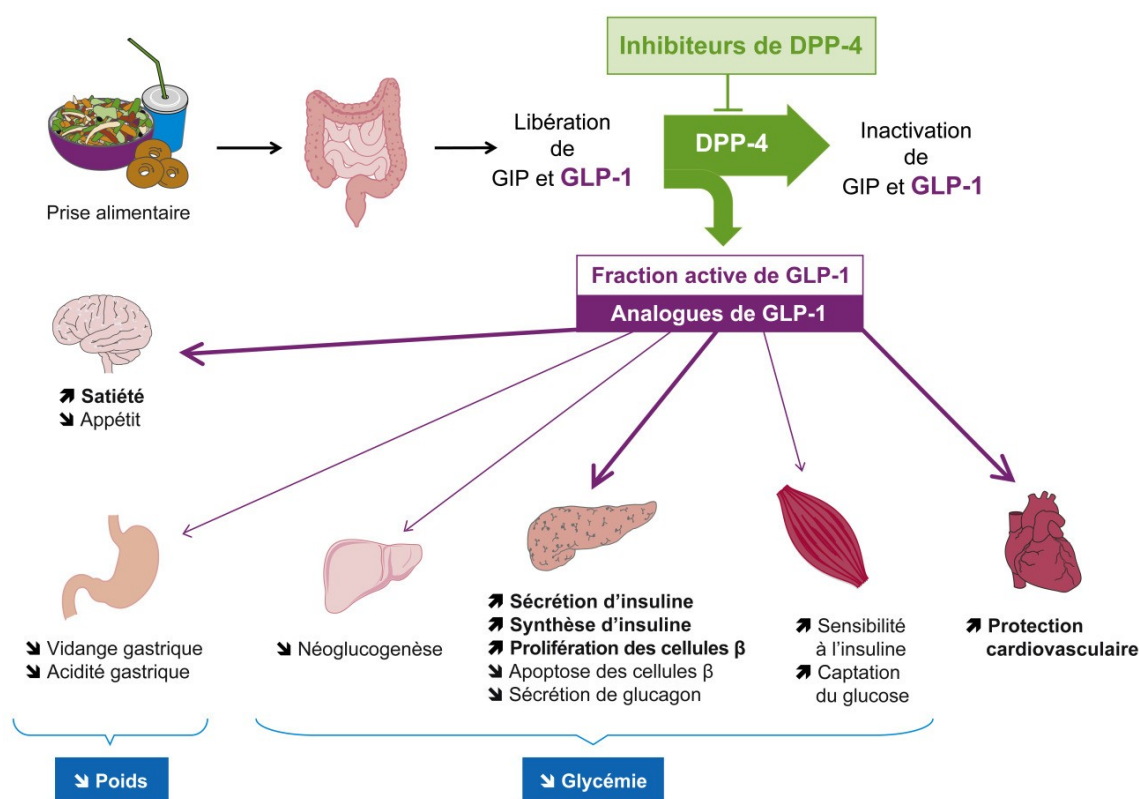


Figure 20 : Schéma synthétisant les effets physiologiques de GLP-1 et des analogues de GLP-1

2.2.2 Pharmacocinétique

Le sémaglutide administré en sous-cutané sous forme de solution a une très bonne biodisponibilité de plus de 88 %.(97)

Son volume de distribution moyen est de 12,5 L, expliqué par une forte affinité à l'albumine (>99%) qui reste réversible.(92,98)

Le sémaglutide injecté en sous-cutané se libère de façon continue sur une semaine expliqué par sa demi-vie de 7 jours. On observe un pic de la concentration plasmatique du sémaglutide 36 à 50h après l'administration de l'injection sous-cutané chez le sujet sain, 24 à 77 h chez le patient malade, c'est d'ailleurs souvent au 2 et 3 e jours qu'on observera le plus souvent les effets indésirables gastro-intestinaux. Le poids du sujet influe d'ailleurs sur la C_{max} du sémaglutide dans le plasma. (Figure 21)(91,99)

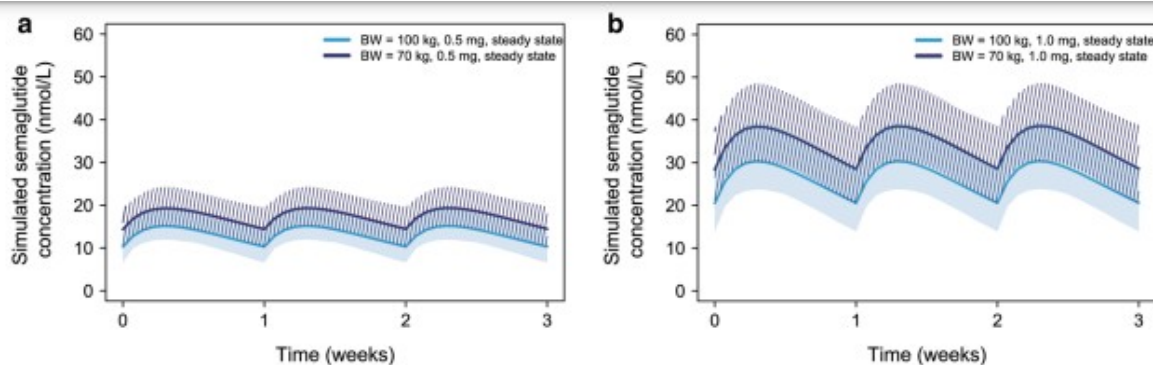


Figure 21 : profil pharmacocinétique simulé pour le sémaglutide à dose 0,5 mg (a) ou 1,0 mg (b) à un état équilibré pendant 3 semaines avec variabilité. La zone ombrée représente les variabilité inter-sujet à 95 %. La courbe cyan est la concentration en nmol/L chez les patients d'environ 100 kg et l'indigo celle pour les patients d'environ 70 Kg

On observera d'ailleurs une stabilisation de la concentration plasmatique au bout de 4 semaines de traitement.

Si une dose hebdomadaire de sémaglutide 1 mg est oubliée le jour prévu pour l'injection, une injection dans les 5 jours après l'oubli permet de minimiser la diminution de la concentration plasmatique du sémaglutide chez le patient, la C_{max} dépassant celle après administration régulière de la dose hebdomadaire après administration de la dose de la semaine 12 à la journée prévue pour l'injection. Cela garanti que la concentration plasmatique reste suffisante pour que le médicament soit efficace, mais le pic plasmatique étant plus important au jour injection + 2, les risques d'effets indésirables sont plus importants. La cinétique revient à la norme après 2 injections hebdomadaires aux jours prévus. (Figure a).

Si en revanche la dose a été oubliée plus de 5 jours alors la dose sera sauté et la prochaine sera faite au jour prévu de l'injection, la concentration plasmatique étant alors de moitié par rapport à celle qui aurait été oublié sans oubli. Cela permet d'éviter une C_{max} quasi double de celle voulue 2 jours après l'injection de la semaine 12, ce qui aurait grandement augmenté le risque d'apparition des

effets indésirables dose-dépendants du sémaglutide, au prix du retour à la concentration plasmatique optimale seulement après 3 injections hebdomadaires.

Cette stimulation de la concentration plasmatique en sémaglutide en cas d'oubli de dose justifie les recommandation de la conduite à tenir en cas d'oubli de dose.

Si le patient oublie de se faire son injection de Wegovy® au jour de la semaine préalablement choisi :

- et que l'oubli date de moins de 5 jours : le patient doit s'injecter la dose manquée le jour même et procéder aux injections suivantes aux jours prévus.

- et que l'oubli date de plus de 5 jours : le patient ne s'injecte pas de la dose oubliée et attend la date de la prochaine injection hebdomadaire au jour prévu.

Si plusieurs doses sont manquées dans des intervalles courts, le dosage de Wegovy® prescrit doit être diminuer au dosage inférieur pour réinstauration du traitement.

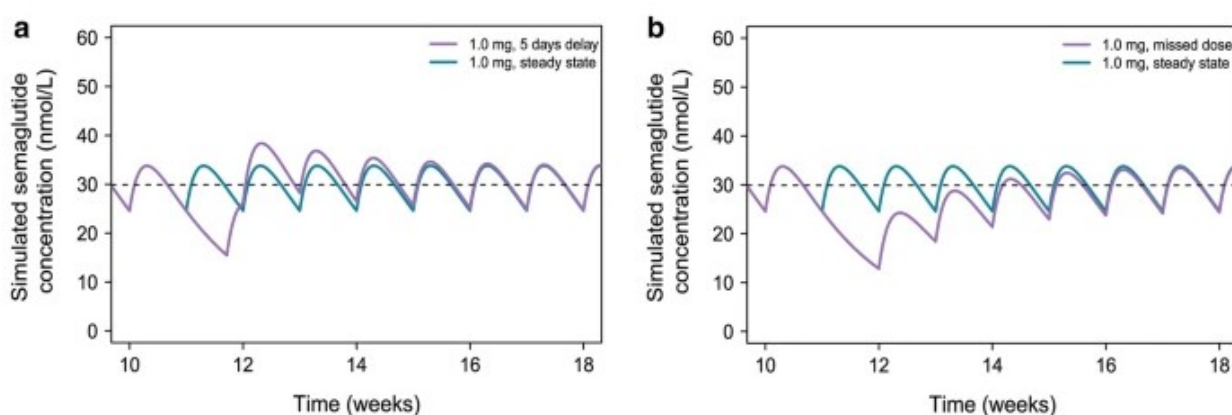


Figure 22 : (a) : simulation de concentration plasmatique de sémaglutide après oubli d'une dose 1mg au jour fixé durant la semaine 11 mais reporté à 5 jours après le jour d'injection prévu
(b) : simulation de concentration plasmatique de sémaglutide après oubli d'une dose 1mg au jour fixé durant la semaine 11

Les deux sont comparé à la courbe de simulation de concentration plasmatique de sémaglutide après prise hebdomadaire régulière.

Le sémaglutide est métabolisé par clivage protéolytique de son squelette protéique et d'une β -oxydation séquentielle de sa chaîne d'acide gras, donnant des métabolites inactifs.

L'élimination se fait principalement via les urines et sa clairance est d'environ 0,04L/h chez un individu sain et de 0,05L/h chez un individu atteints d'un diabète de type II ou en situation de surpoids ou d'obésité. On peut aussi observer une moindre élimination fécale.(97)

2.3 Schéma thérapeutique et administration

2.3.1 Posologie et augmentation des doses

Dues à des effets indésirables gastro-intestinaux assez fréquents, les modalités d'initiation au Wegovy® doivent se faire par paliers gradués, la dose hebdomadaire administrée pouvant être augmentée toutes les 4 semaines si le traitement est toléré et que le patient n'observe pas d'effets indésirables non transitoires jusqu'à obtenir la posologie optimale de 2,4 mg de sémaglutide par semaine. Dans le cas contraire, le patient restera à la dose minimale efficace pour laquelle il ne présente pas d'effets indésirables handicapants.

Tableau 4 : Schéma d'augmentation des doses pour une initiation au sémaglutide

Semaine de traitement	Dose hebdomadaire
Semaine 1 à 4	0,25 mg
Semaine 5 à 8	0,5 mg
Semaine 9 à 12	1 mg
Semaine 13 à 16	1,7 mg
Semaine 17 puis dose d'entretien	2,4 mg

Dans le cas où le patient était avant l'initiation au Wegovy® traité par Ozempic® (sémaglutide) à une posologie de une injection de 1mg de sémaglutide hebdomadaire pour un diabète de type II, on pourra faire un relais en initiant le traitement par Wegovy® à une posologie de 1,7 mg de sémaglutide par semaine.

Tableau 5 : Schéma d'augmentation des doses de sémaglutide pour relais avec l'Ozempic

Semaine de traitement	Dosage
Avant début du traitement par Wegovy	1 mg
Semaine 1 à 4	1,7 mg
Semaine 5 puis dose d'entretien	2,4 mg

2.3.2 Populations particulières

L'adolescent de 12 ans et plus ne demande pas d'adaptation de posologie du schéma thérapeutique de Wegovy. Mais les patients adolescents doivent arrêter le traitement par Wegovy si leur IMC ne baisse pas d'au moins 5 % après 12 semaines à la doses de 2,4 mg par semaine ou à la dose maximale tolérée pour être réévaluer.(82)

Aucune adaptation posologique n'est demandé chez le patient de plus de 65 ans. Les données cliniques sont par contre limitées chez les sujets âgés de plus de 85 ans.

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients avec une insuffisance rénale légère à modéré mais la prise de Wegovy® est déconseillée chez ceux avec une insuffisance rénale sévère (DFGe < 30 ml/min/1,73 m²) et ceux ayant une insuffisance rénale terminale.

Aucune adaptation posologie n'est nécessaire chez le patient présentant une insuffisance hépatique faible ou modéré. Wegovy est déconseillé chez le sujet insuffisant hépatique sévère.

2.3.3 Administration du Wegovy avec le stylo Flextouch

L'administration du Wegovy® se fait avec une piqûre dans le tissu sous-cutané.

La piqûre se fait une fois par semaine, avec un jour fixe de la semaine pour s'administrer la dose hebdomadaire, que le patient pourra choisir tant qu'il peut garantir une administration régulière.

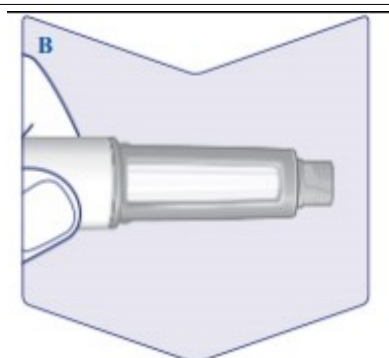
Pour cela il aura besoin comme matériel du stylo de Wegovy®, d'une solution antiseptique pour aseptiser le point de piqûre, d'une boîte jaune pour DASRI.

Modalité d'injection du Wegovy®

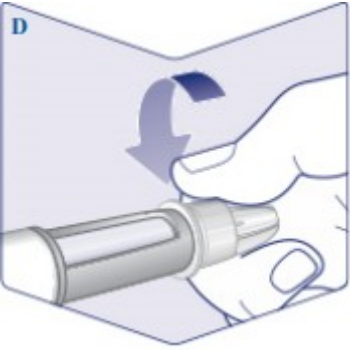
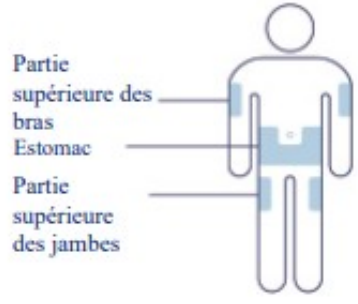
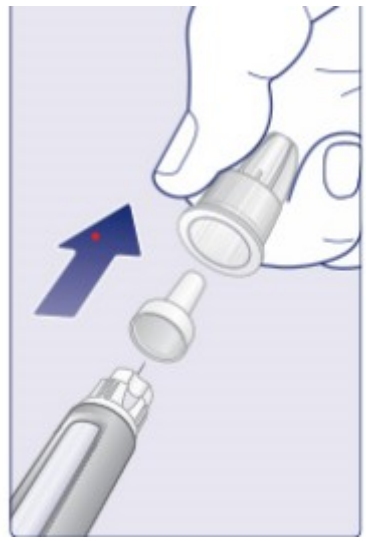
Retirer le capuchon

Avant toute injection vérifier :

- l'intégrité du stylo, il ne doit pas être endommagé
- la limpidité de la solution injectable via la fenêtre
- la date de péremption



(a)

Monter une nouvelle aiguille sur l'embout du stylo Wegovy® est compatible avec les aiguilles Novofine® plus jusqu'à 8 mm. Vérifier que la languette de papier et le capuchon externe de l'aiguille ne soient pas endommagés avant de la monter pour assurer la stérilité. Retirer la languette de papier avant de pousser l'aiguille et son capuchon sur l'embout du stylo. Tourner l'aiguille pour la fixer solidement	 (b)
Choisir son site d'injection dans le haut du bras, l'estomac ou la cuisse, sur peau saine et non douloureuse. Nettoyer le site d'injection avec une compresse et de l'antiseptique. L'injection peut se faire dans la même zone d'une semaine à l'autre mais pas sur le même point d'injection.	 (c)
L'aiguille est couverte de deux capuchons qui doivent être retirés avant injections. Le capuchon externe doit être conservé pour pouvoir retirer l'aiguille sans se blesser. Le capuchon interne une fois retiré peut être jeté. Vérifier l'état de l'aiguille : ne jamais utiliser une aiguille endommagée ou courbée.	 (d)

Pour la première utilisation d'un stylo de chaque stylo Wegovy® neuf, il faut d'abord vérifier le bon écoulement de la solution.

Un volume de solution est prévu pour la vérification de l'écoulement mais seulement pour la première utilisation. La vérification de l'écoulement n'est donc pas à refaire si le stylo a déjà servi.

Pour se faire, tourner le sélecteur de dose jusqu'à ce que le signe (—) soit visible et bien aligné avec le curseur de sélecteur de dose.



(e)



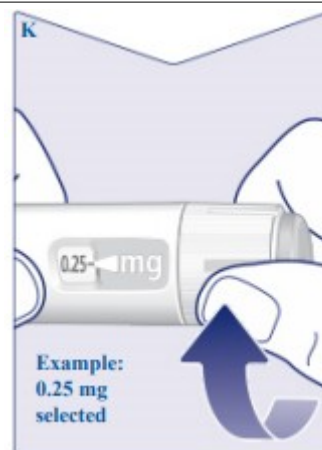
(f)

Tenir le stylo à la verticale, aiguille pointée vers le haut.
Appuyer sur le bouton presseur jusqu'à ce que le sigle 0 réapparaisse et soit aligné avec le curseur de dose.
Une goutte de solution doit sortir de l'aiguille pour procéder à l'injection.
Si aucune goutte ne se présente, recommencer le test d'écoulement une fois. Si celui-ci échoue toujours, changer d'aiguille et recommencer.
S'il n'y a toujours pas de goutte présente après ce troisième test, le stylo est défectueux et doit être jeté.
Un autre nouveau stylo Wegovy devra être utilisé pour l'injection du traitement.



(g)

Tourner le sélectionneur de dose jusqu'à ce que la dose prescrite s'affiche.
Des lignes de points trace le chemin jusqu'à la prochaine dose.
Bien s'assurer que le dosage est aligné avec le curseur de dose.



(h)

Insérer l'aiguille dans la peau, stylo perpendiculaire à sa surface.

Ne pas couvrir l'afficheur de dose avec les doigts, un tel contact peut interrompre l'injection.

Appuyer sur le bouton doseur jusqu'à ce que l'afficheur de dose affiche 0.

Continuer d'appuyer sur me bouton-presseur en comptant lentement jusqu'à 6.



(i)

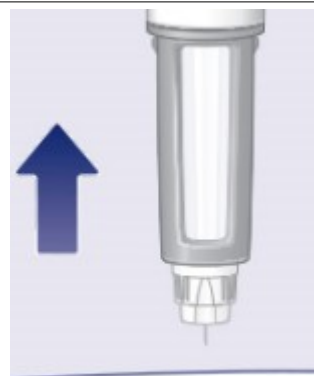


(j)

Retirer l'aiguille de la peau.

Une goutte peut être observée sans que la dose injectée ne soit impactée,

mais si l'aiguille est enlevée trop tôt un jet de solution sortira de l'aiguille, la dose injectée étant alors incomplète



(k)

Après injection, remettre le capuchon externe sur l'aiguille sans le toucher des mains, en guidant l'aiguille dans le capuchon externe. Une fois l'aiguille recouverte, pousser prudemment le capuchon externe complètement. Puis dévisser l'aiguille et la jeter dans une poubelle jaune DASRI prévue à cet effet. L'aiguille doit être jetée immédiatement après son utilisation par sécurité. Remettre le capuchon sur le stylo. Si le stylo est terminé il pourra être jeté sans aiguille montée dans la poubelle DASRI prévue à cet effet ou être rapporté au pharmacien.	(k) (l)
--	--

Figure 23 : Illustrations des étapes de bonne pratique d'injection du Wegovy en sous cutané: (a) fenêtre du stylo pour contrôle de la limpidité de la solution injectable (b) enfoncer l'aiguille et son capuchon sur le bout du stylo et tourner pour la fixer (c) sélectionner son point de piqûre (d) Retirer les capuchons externe et interne protégeant l'aiguille (e) Tourner le sélecteur de dose (f) afficheur de dose sur le marqueur du test de l'écoulement (g) Tenir le stylo à la verticale appuyer sur le bouton presseur (h) Tourner le sélectionneur de dose jusqu'à affichage de la dose prescrite (i) Insérer l'aiguille dans la peau et appuyer sur le bouton presseur (j) Afficheur de dose affichant 0 (k) Insérer l'aiguille dans le capuchon externe (l) Dévisser l'aiguille

2.4 Effets indésirables et conseils associés

2.4.1 Effets indésirables très fréquents

Effets indésirables gastro-intestinaux

Durant les essais cliniques de phase 3a, les effets indésirables gastro-intestinaux ont été très fréquemment observés, comme des nausées chez plus de 40 % des patients et des vomissements, de la diarrhée, ou de la constipation chez plus de 24 % des patients. La plupart de ces effets indésirables étaient d'intensité faible à modéré et transitoire, généralement observé lors des périodes d'augmentation des doses. Ces effets indésirables ont conduit 4,6 % des patients à abandonner le traitement. Le risque est la déshydratation et donc il faudra conseiller au patient de bien s'hydrater s'il présente ces effets en buvant 1,5 litre d'eau par jour, de manger des repas pauvres en lipides et sans odeurs fortes en petites portions.

Les maux de têtes sont aussi très fréquemment rencontrés chez plus d'un patient sur 10 sous sémaglutide.

2.4.2 Effets indésirables fréquents

L'hypoglycémie chez le patient diabétique de type II

Une hypoglycémie cliniquement significative a été observée chez 6,2 % des patients sous sémaglutide contre 2,5 % chez les patients sous placebo.

Les risques d'hypoglycémie augmentent avec l'association du sémaglutide avec des sulfamides hypoglycémiant ou de l'insuline, la survenue de cet événement étant de 4,3% dans les 2 groupes sémaglutide et placebo.

Rétinopathie diabétique chez le patient diabétique de type II

Dans une étude clinique visant à prouver l'efficacité du sémaglutide chez les patients diabétiques de type II dont la glycémie est mal régulée, la fréquence de complication de rétinopathie diabétique a été plus importante chez les patients traités par sémaglutide que chez les patients sous placebo.

Par conséquent le Wegovy® sera déconseillé chez les patients obèses avec une rétinopathie diabétique mal contrôlée. Un contrôle de la rétine devra être aussi plus soutenu chez les patients diabétiques sous sémaglutide.

Autres effets indésirables fréquents :

D'autres effets indésirables ont une fréquence d'apparition importante (occurrence chez 1 patient sur 10 ou moins) sous Wegovy® :

Des gastrites, des reflux gastro-œsophagien, des dyspepsies, une éructation, des flatulences, une distension abdominale, une lithiase biliaire, des vertiges, une dysgueusie, une dysesthésie, une perte de cheveux, des réactions au niveau du site d'injection du Wegovy®.

2.4.3 Effets indésirables peu fréquents

La pancréatite aiguë

Durant les études cliniques de phase 3, la survenue de la pancréatite aiguë, n'est que de 0,2 % chez les patients sous sémaglutide contre moins de 0,1 % chez les patients sous placebo.

Il n'empêche que c'est un effet indésirable grave qui nécessite d'être réactif dès l'apparition des premiers symptômes. Il en va du prescripteur et du pharmacien d'informer le patient sur les symptômes avant-coureurs d'une pancréatite aiguë afin qu'il puisse immédiatement arrêter le traitement et se rendre aux urgences pour effectuer des analyses de sang et des examens d'imagerie complémentaires.

La pancréatite aiguë se manifeste d'une douleur dans le haut de l'abdomen intense qui irradie dans le dos chez la moitié des cas. La douleur reste stable et pénétrante, et peut rester plusieurs jours. Un gonflement du haut de l'abdomen peut avoir lieu. Cet état peut être accompagné d'un malaise, d'une tachycardie (100 à 140 battements par minute) et d'une respiration rapide et superficielle.

La tension artérielle est généralement basse et a tendance à chuter quand la personne se met debout, provoquant des étourdissements. Si non prise en charge à temps, la pancréatite peut se compliquer d'un pseudokyste pancréatique, une infection du pancréas peut se déclarer, l'inflammation peut évoluer vers une pancréatite nécrosante, pour finir par une défaillance d'organe.(100)

Autres effets indésirables peu fréquents

D'autres effets indésirables arrivent à moins d'un patient sur 100, comme l'hypotension, l'hypotension orthostatique, un retard de la vidange gastrique, des élévations de l'amylose et de la lipase.

2.4.4 Effets indésirables rares

Certains effets indésirables apparaissent chez moins d'un patient sur 10000 mais doivent faire l'objet d'une prise en charge urgente par le Samu : Le choc anaphylactique et l'angio-œdème.

2.5 Contres-indications

Wegovy® est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité au sémaglutide ou à l'un des excipients.

Wegovy® est contre-indiqué chez la femme enceinte.

Néanmoins en raison des effets indésirables provoqués, il est déconseillé chez les personnes ayant des antécédents de pancréatites aiguës ou ayant une rétinopathie diabétique non contrôlée.

2.6 Grossesse et allaitement

Il n'existe que peu de données sur l'utilisation du Wegovy® chez la femme enceinte, néanmoins des déformations fœtales ont été observées chez le rat exposé in utero au sémaglutide dans le cadre des études précliniques. Par sécurité, le Wegovy® ne doit pas être pris pendant la grossesse et doit être idéalement arrêté 2 mois avant la grossesse.(82)

Mais une étude de cohorte observationnelle de 2023 rassure sur l'exposition in utero aux analogues du GLP-1 lors du premier trimestre de grossesse. Le groupe de mères exposées à un GLP-1 au premier trimestre ne présentait pas plus de fausse couche et leurs enfants n'avaient significativement pas plus de déformations congénitales à la naissance que dans les 2 groupes références, un groupe avec des femmes diabétiques non traitées par un analogue du GLP-1 et un groupe avec des femmes en surpoids ou obèses non diabétiques non traitées par analogue du GLP-1. (101)

Il n'existe pas de donnée aujourd'hui sur l'allaitement sous sémaglutide, néanmoins des études ont montré un passage du sémaglutide dans le lait de la mère allaitante. Bien que des différences entre espèces existent, la similitude du sémaglutide avec le GLP-1 endogène qui lui est retrouvé dans le lait maternel doit prêter attention. Par conséquent le Wegovy ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.(82,102)

Chez les femmes en âge de procréer, l'utilisation d'une contraception efficace est conseillée toute la durée du traitement par Wegovy

2.7 Conditions de prescription et délivrance

2.7.1 Prescription

Le médicament Wegovy (sémaglutide) est un médicament listé I et sa prescription initiale doit être par un médecin spécialisé en endocrinologie-diabétologie-nutrition ou un médecin détenteur d'une formation spécialisée transversale « nutrition appliquée ».(103,104)

La durée de traitement prescrite est de maximum 1 an, renouvelable par un médecin généraliste.

2.7.2 Délivrance

La première délivrance doit se faire dans les 3 mois suivant la date de prescription de l'ordonnance. Seulement 4 semaines de traitement sont délivrables à la fois.

Pour la délivrance d'un renouvellement prescrit par un médecin généraliste, l'ordonnance doit être accompagnée par celle de la prescription initiale par le spécialiste pour être délivrée.

2.8 Conservation du médicament

Wegovy étant un produit thermosensible, il convient que la délivrance doit respecter la chaîne du froid et éviter toute rupture de celle-ci. Le pharmacien ou le préparateur délivrant ce médicament devra donc le facturer en dernier, en donnant ou prêtant au patient. Il faut aussi informer le patient qu'il doit mettre ce médicament immédiatement dans son réfrigérateur en rentrant chez lui.

Le médicament doit être conservé dans un endroit avec une température comprise entre 2°C et 8°C. Par conséquent le Wegovy ne doit pas être conservé dans le bac à glace ou dans le congélateur qui dont les températures sont trop froides. Les portes et les bords du réfrigérateur sont aussi déconseillés, les températures de ces zones fluctuant trop.(105)

Si la chaîne du froid a été rompue, selon la durée et la température à laquelle le Wegovy a été exposé, la conduite à tenir sera différente.

En se basant pour les recommandations de conservation de l'Ozempic (106) en cas de rupture de la chaîne du froid :

Si Wegovy a été exposé à des températures supérieures à 30°C : l'intégrité de la solution et la sécurité du patient est compromise, il faudra donc remplacer ce stylo par un autre.

Si Wegovy a été exposé à des températures entre 15°C et 30°C pendant moins de 24 heures : le patient peut le remettre au frigo et conserver le produit jusqu'à sa date d'expiration sans que celle-ci ne change.

Si Wegovy a été exposé à des températures entre 15°C et 30°C pendant plus de 24 heures : le médicament ne doit pas être remis au frigo mais être conservé dans un endroit à l'abri de la chaleur, du froid et de la lumière entre 15°C et 30°C et la nouvelle date d'expiration est raccourcie à 4 semaines et devra être inscrite sur la boîte par souci de traçabilité.

2.9 : SMR, ASMR et remboursement

2.9.1 Avis de la commission de transparence sur Wegovy

Dans son rapport du 23 octobre 2024 précédant la mise sur le marché de Wegovy (107), la Commission de transparence (CT) a évalué le service médical rendu (SMR) et l'amélioration du service médical rendu (ASMR) dans l'indication de la perte de poids chez le sujet obèse avec un IMC supérieur à 35 Kg/m².

Elle a attribué aux médicaments de la gamme Wegovy (sémaglutide) un SMR important mais uniquement dans son indication « chez l'adulte ayant un indice de masse corporelle (IMC) initial

$\geq 35 \text{ kg/m}^2$ en cas d'échec de la prise en charge nutritionnelle bien conduite ($< 5 \%$ de perte de poids à six mois), en complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique pour la gestion du poids, incluant la perte de poids et le maintien du poids. Elle a jugé le SMR insuffisant pour toute autre situation de l'AMM.

L'ASMR attribué à la gamme Wegovy par la CT est l'ASMR IV ou amélioration mineure dans la stratégie de prise en charge des patients adultes ayant un indice de masse corporelle (IMC) initial $>35 \text{ kg/m}^2$ en cas d'échec de la prise en charge nutritionnelle bien conduite ($<5 \%$ de perte de poids à 6 mois) et en association à un régime hypocalorique et à une activité physique.

La raison d'un ASMR mineure est justifié par la diminution mineure du risque cardiovasculaire dans l'étude SELECT et une absence de démonstration de réduction des risques cardiovasculaire chez les patients avec un $\text{IMC} < 30 \text{ Kg/m}^2$.

Le rapport estime que la population visée par Wegovy est de l'ordre de 1 050 000 à 2 100 000 patients. Ce qui donnerai un impact supplémentaire du Wegovy sur la santé publique.

Par conséquent la CT a émis un avis positif au remboursement uniquement « chez l'adulte ayant un indice de masse corporelle (IMC) initial $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ en cas d'échec de la prise en charge nutritionnelle bien conduite ($< 5 \%$ de perte de poids à six mois), en complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique pour la gestion du poids, incluant la perte de poids et le maintien du poids ».

2.9.2 Prix du Wegovy, Remboursement

Depuis octobre 2024 Wegovy est commercialisé sur marché français à prix fixé librement par le laboratoire et n'est pas actuellement pas remboursé par l'assurance maladie.

La boîte de Wegovy est vendue selon le dosage entre 270 et 360 € pour 4 semaines de traitements, ce qui est un investissement coûteux pour un traitement sur le long court, et les classes défavorisées, pourtant plus touché par l'obésité, ne pourront pas se permettre un traitement aussi onéreux.(108)

Ceci est un parti pris par NovoNordisk® qui a décidé de mettre à disposition au grand public Wegovy avant la négociation du prix de remboursement avec le Comité économique des produits de santé et la fixation du taux de remboursement avec l'Union des caisses d'assurances-maladie.(109)

A titre gracieux, le laboratoire NovoNordisk® pris en charge le traitement des quelques 7000 patients ayant eu accès à Wegovy dans le cadre du dispositif d'accès restreint et ce jusqu'à fin janvier 2025 et cette échéance a été repoussée à décembre 2025 pour les 3000 patients encore sous traitement suite à l'ouverture de nouvelles négociations avec le CEPS sur le prix de Wegovy pour permettre un remboursement en bien commun.(110)

Partie 3 : Comparaison du Wegovy avec les autres thérapies

3.1 Wegovy vs prise en charge hygiéno-diététique seule

3.1.1 Point sur la prise en charge hygiéno-diététique de l'obésité

Toutes pris en charge de l'obésité efficace ne peut se faire sans suivi diététique et de l'activité physique adaptée, qui est le traitement non pharmacologique de première intention et toute autre intention de traitement devra être accompagnée d'un changement des habitudes de vie si on veut que l'intervention soit efficace sur courte et longue durée. A part dans des cas exceptionnels, ce seront les régimes restrictifs modérés qui seront conseillés pour la perte de poids sur le long terme, avec diminution calorique de 500 à 700 Kcal par rapport à l'apport journalier habituel, cela accompagné d'une activité physique d'endurance adaptée.

3.1.2 Étude d'efficacité dans la perte de poids Sémaglutide vs Placebo : étude clinique randomisée STEP 1

STEP 1 est l'étude clinique de phase 3 en double aveugle randomisée de 68 semaines commanditée par NovoNordisk® pour prouver l'efficacité du sémaglutide 2,4 mg en sous-cutané dans la perte de poids dans le cadre du traitement de l'obésité chez l'adulte, accompagné par une prise en charge diététique et de l'activité physique adaptée, par rapport au traitement de 1ère intention de l'obésité qui est la prise en charge diététique et l'activité physique sans aide pharmacologique ou chirurgicale.

La population étudiée était de 1961 adultes ayant un $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$ avec un historique de perte de poids par régime qui a échoué ou un $IMC \geq 27 \text{ Kg/m}^2$ avec une comorbidité en relation avec l'obésité (hypertension, dyslipidémie, syndrome d'apnée du sommeil, ou maladie cardiovasculaire). Ces patients ne devaient pas avoir de diabète ($HbA1c > 48 \text{ mmol/mol}$ d'Hb ou 6,5% Hb total), ne devaient pas avoir d'histoire de pancréatite chronique ou de pancréatite aiguë dans les 180 jours précédents, et ne devaient pas avoir pris de médicament contre l'obésité les 90 jours précédents l'essai clinique ou avoir eu une chirurgie bariatrique. Finalement 74 % des patients étudiés lors de cette étude étaient des femmes, l'âge moyen de 46 ans, étaient à plus de 70 % caucasiens et 75 % présentaient au moins une comorbidité et le poids moyen pour les 2 groupes étaient de 105,4 Kg pour sémaglutide et 105,2 Kg placebo.

Par conséquent il a été évalué que la force statistique de STEP 1 était de 99 %.

Les co-critères de jugement d'efficacité étudiés pour cette étude sont la variation de poids en pourcentage par rapport au poids avant début du traitement et l'atteinte ou non d'une perte de poids $\geq 5 \%$ du poids initial.

La répartition des traitements par sémaglutide sous-cutanée ou par placebo a été randomisée à un ratio 2:1 (1306:655) et les patients ont été formés sur l'utilisation des stylos. Tous les patients ont aussi eu un suivi toutes les 4 à 6 semaines pendant leur régime hypocalorique concomitant (régime

restrictif de l'apport calorique de 500 Kcal/jour) et seront motivés à faire au moins 150 minutes d'activité physique par semaine selon les recommandations de l'OMS.

Au final, 94,3 % des participants ont terminé l'essai clinique et les données de poids corporelle ont été récupérées à la semaine 68 pour 91,2 % de la population de départ.

Les résultats obtenus à 68 semaines ont démontré une supériorité du sémaglutide par rapport au placebo avec dans le groupe sous sémaglutide une perte moyenne de -14,85 % par rapport au poids moyen au début de traitement, alors que le groupe contrôle avec le placebo a perdu en moyenne de -2,81 %, nous donnant un écart. Concernant l'objectif de perte pondérale d'au moins 5 % de la masse corporelle de départ à 68 semaines, 86,4 % des participant sous sémaglutide ont réussi à l'atteindre contre 31,5 % des participant ayant reçu un suivi hygiéno-diététique seul, donnant un odd ratio de 11,2. (Figure 24)

Concernant les objectifs secondaires, les personnes dans le groupe sous sémaglutide étaient plus nombreuses à atteindre les paliers de perte de poids -10 %, -15 %, -20 % que ceux dans le groupe controle (86,4 %, 69,1%, 50,5% et 32,0 % vs 31,5 % 12,0 %, 4,9 % et 1,7 % respectivement). (Figure 25)

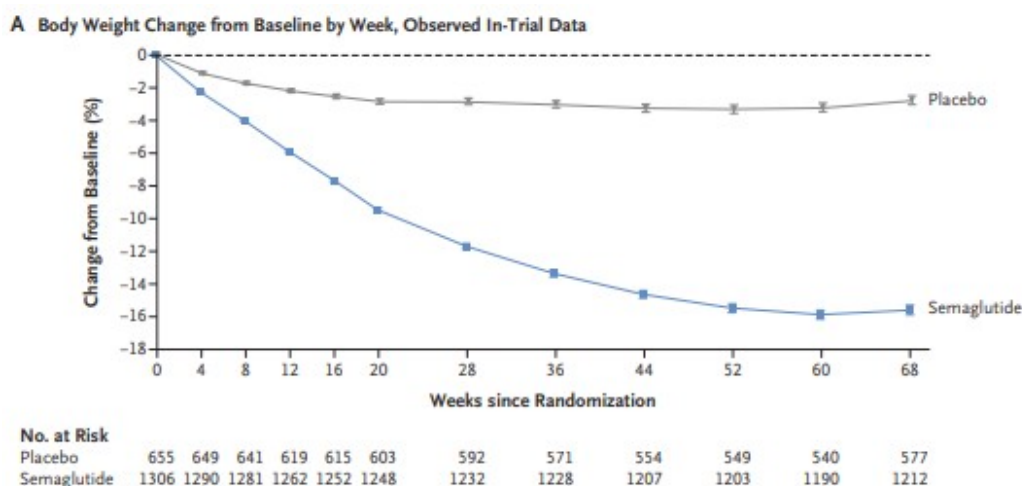


Figure 24 : Les courbes montrent une perte de poids au fil des semaines moyenne plus importante chez le groupe sémaglutide et suivi hygiéno-diététique que dans le groupe placebo et prise en charge diététique.

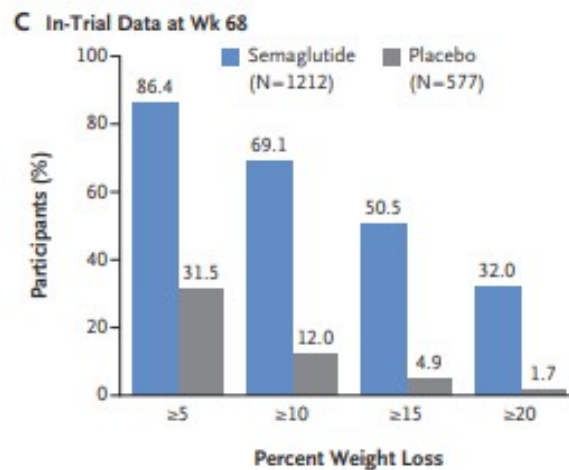


Figure 25 : Taux de participants en pourcentage ayant dépassé 5,10,15,20 % de perte de poids , comparaison groupe sémaglutide vs placebo.

De plus, le traitement par sémaglutide était associé à une réduction du tour de taille de plus grande importance par rapport au groupe placebo (-13,5 cm pour le sémaglutide vs -4,13 cm pour le placebo) ainsi que d'une réduction de l'IMC de 4,61 points de plus que celle obtenue avec le placebo. Le groupe sémaglutide a aussi vu sa pression artérielle systolique et diastolique moyenne améliorée.

Au niveau du profil de sécurité du Wegovy, les principaux effets indésirables reportés étaient gastro-intestinaux (74,2 % vs 47,9 % avec le placebo) mais ceux-ci étaient souvent transitoires et d'intensité moyenne à légère.

Des effets indésirables graves ont été déclarés dans les deux groupes , chez 9,8 % des participants dans le groupe sémaglutide vs 6,4 % dans le groupe placebo. En découlant 7,0 % des participants ont arrêté leur traitement par sémaglutide et 6,4 % des participants ont arrêté leur traitement par placebo. La différence est due à une incidence plus importante des effets intestinaux graves dans le groupe sémaglutide.

On peut conclure de cette première partie de l'étude STEP 1 nous prouve l'efficacité du sémaglutide dans l'aide à la perte de poids en accompagnement d'un régime hypocalorique et à de l'exercice physique, avec plus de 80 % des patients capables d'atteindre les objectifs de perte de masse de 5 % qualifiant une perte de poids comme réussie, et même au-delà avec une moyenne de perte de masse pondérale de près de 15 %, avec 50,5 % des patients sous sémaglutide 2,4 mg ayant perdu plus de 15 % de leur masse au cours de l'essai.

Néanmoins, un des critères de réussite d'une intervention hygiéno-diététique dans le traitement de l'obésité est le maintien de la perte de poids dans le temps or la majorité des patients obèses ayant réussi à perdre du poids le regagne complètement, voir même regagne plus de poids qu'avant le régime au bout de 3 ans. Pour savoir si l'arrêt du sémaglutide donnerai un rebond pondéral ou si la perte de poids serait maintenue, après les 68 premières semaines de l'étude STEP-1, le suivi pour une sous partie des patients, composé de 327 participants, fut étendu pour une année de plus pour atteindre une durée totale de l'étude de 120 semaines, où les patients seront monitorés après arrêt de leur traitements dans les 2 groupes placebo et sémaglutide 2,4 mg.(111)

Les critères d'inclusion étaient pour le patient d'avoir complété les 68 semaines de traitement lors de l'étude STEP1, et d'avoir donné leur consentement éclairé à leur inclusion dans l'extension. Le critère d'exclusion est la grossesse ou le désir de grossesse lors de la période d'extension.

Les objectifs étaient d'explorer les variations de poids après l'arrêt du traitement par sémaglutide 2,4 mg et les variations des facteurs de risques cardiométabolique., ainsi que la cohérence des effets du traitement par sémaglutide par rapport au placebo chez les patients ayant suivi le traitement par sémaglutide lors de la phase principale puis la phase d'extension.

Résultats :

Lors de la première phase de l'essai, les participants inclus dans l'extension ayant été traités par sémaglutide ont eu une perte de poids moyenne de 17,3 % vs 2,0 % pour le groupe placebo inclus dans l'extension. Du regain pondéral a été observé dans les 2 groupes après arrêt du traitement.

Le groupe sémaglutide a regagné après 52 semaines sans traitement, en moyenne 11,66 point du poids ayant été perdu avant l'arrêt du traitement vs 2,9 points pour le groupe placebo. A la semaine 120 encore 48,2 % des patients du groupe sémaglutide avaient encore maintenu une perte de poids ≥ 5 %. Les améliorations des paramètres métaboliques observées lors de la première période de l'essai clinique sont revenu même niveau qu'avant l'essai clinique.

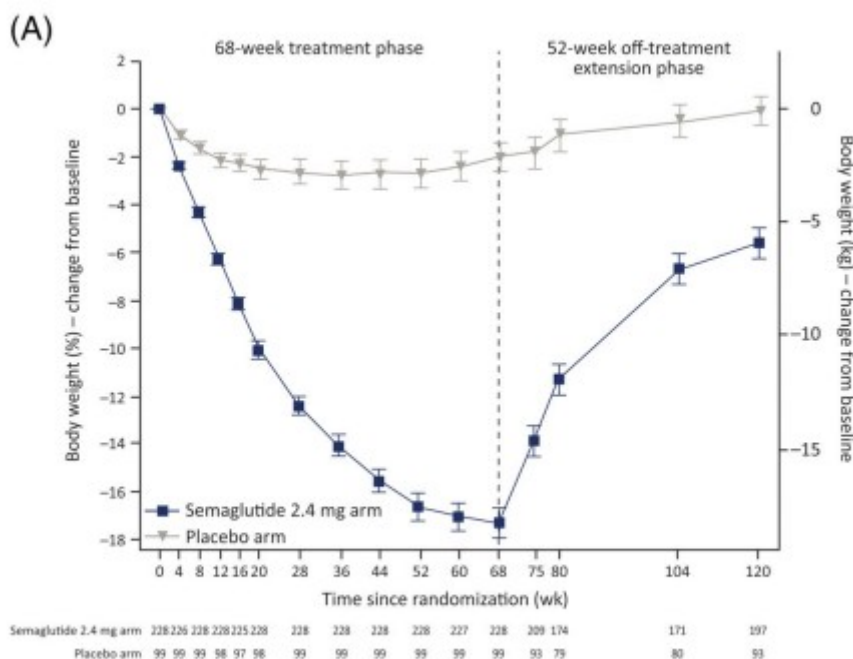


Figure 26: Evolution de la perte pondérale par rapport au poids au début de l'essai au court de l'étude lors de sa phase principale suivi de la phase d'extension. La ligne pointillée montre l'arrêt des traitements.

Cette extension de l'étude STEP-1 nous montre que traiter l'obésité est complexe et qu'elle est bien une maladie chronique méritant un traitement chronique pour maintenir les pertes pondérales obtenues lors des premières semaines de traitement.

3.1.3 Étude d'efficacité du sémaglutide vs placebo dans le maintien de la perte du poids vs placebo : Étude clinique randomisée STEP 5

L'objectif de l'étude STEP est de prouver la supériorité du sémaglutide en sous-cutané dosé à 2,4 mg par semaine en tant qu'aide au maintien de la perte pondérale sur 2 ans, en addition de changements des habitudes hygiéno-diététique de vie. (112)

Dans cette étude randomisée en double aveugle, la population étudiée était de 304 adultes ayant un IMC >30 kg/m² avec un historique de perte de poids par régime qui a échoué ou un IMC ≥ 27 Kg/m² avec une comorbidité en relation avec l'obésité (hypertension, dyslipidémie, syndrome d'apnée du sommeil, ou maladie cardiovasculaire). Ces patients ne devaient pas avoir de diabète (Hb1aC >48mmol/mol d'Hb ou 6,5% Hb total) . La représentation des femmes (77,6 %) et des caucasiens (93,1%) était prépondérante dans les populations étudiées.

Les co-critères de jugement d'efficacité étudiés pour cette étude sont la variation de poids en pourcentage par rapport au poids avant début du traitement et l'atteinte ou non d'une perte de poids ≥ 5 % du poids initial à la semaine 104.

Résultats :

La perte de poids à la semaine 104 par rapport au début de l'étude est de -15,2 % avec le sémaglutide vs -2,6 % avec le placebo. Les patients sous sémaglutide avaient 5 fois plus de chance d'atteindre et maintenir une perte de masse de 5 % ou plus que ceux sous placebo (77,1 vs 34,4 %; OR 5,0, p<0,0001).

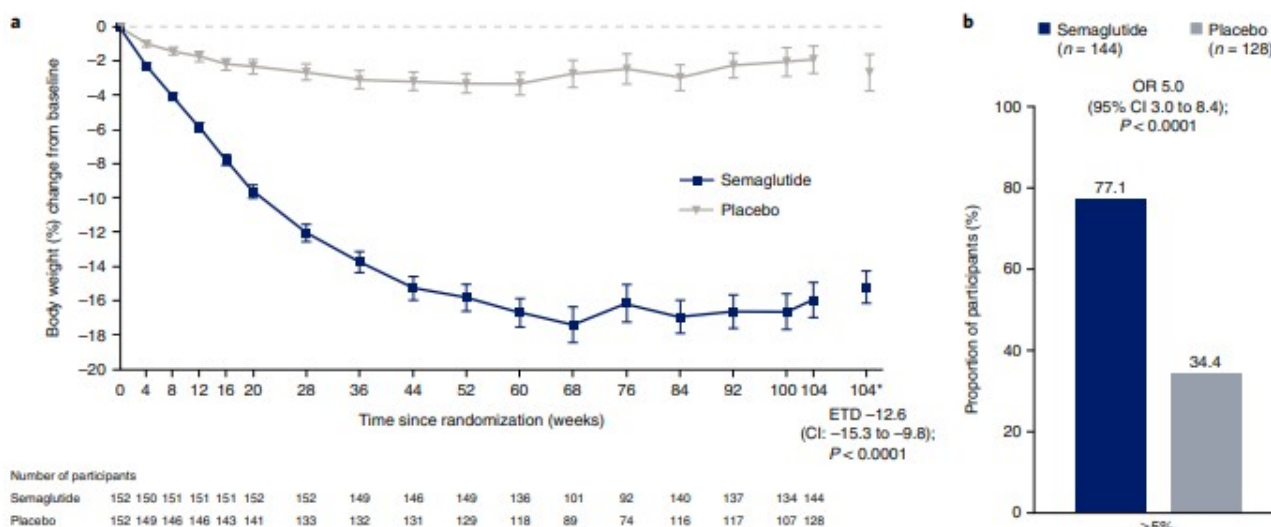


Figure 27: (a) Evolution de la perte de poids moyenne par rapport au poids initial au début de l'étude en % au cours des 104 semaines d'études. (b) Proportion des populations sous sémaglutide et placebo ayant atteint une perte de poids d'au moins 5 % par rapport au poids initial.

Pour conclure cette étude, on peut dire que STEP-5 démontre la supériorité du sémaglutide 2,4 mg hebdomadaire en sous-cutanée dans le maintien de la perte de poids initiale à 68 semaines jusqu'à 104 semaines après le début du traitement minimum.

3.1.4 Étude d'efficacité du sémaglutide 2,4 mg dans la perte de poids de l'adulte obèse avec diabète de type 2.

Dans cette étude randomisé double aveugle, sur 1210 patients ayant un IMC >27 Kg/m² et avec une HbA1c située entre 7-10 % de leur hémoglobine totale un supériorité du sémaglutide à la posologie de 2,4 mg en sous-cutané par semaine. L'étude a durée 68 semaines.(113)

La répartition des patients s'est faite de façon randomisée entre 3 groupes de traitements (avec un ratio 1:1:1): sémaglutide 1 mg par semaine, sémaglutide 3 mg par semaine, et placebo, tous associés à un régime hypocalorique et à de l'activité physique.

Les co-critères de jugement d'efficacité étudiés pour cette étude sont la variation de poids en pourcentage par rapport au poids avant début du traitement et l'atteinte ou non d'une perte de poids ≥ 5 % du poids initial à la semaine 68.

Résultats :

La perte de poids à la semaine 68 par rapport au poids initial au début de l'essai sont de -9,6 % pour le groupe sémaglutide 2,4 mg,, -7,0 % pour sémaglutide 1mg et -3,4 % pour placebo.

La proportion de participants ayant réussi à atteindre une perte de poids de 5 % ou plus pour chaque groupe est de 68,8 % pour sémaglutide 2,4 mg, de 57,1 % pour sémaglutide 1 mg et de 28 % pour placebo.

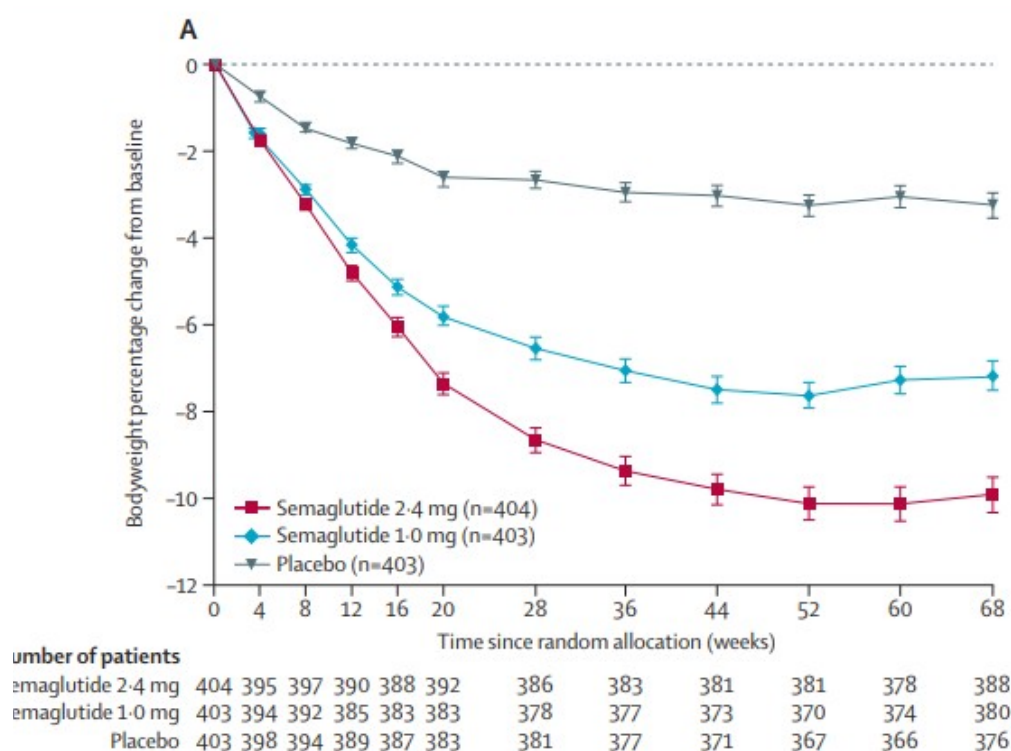


Figure 28 : Evolution sur 68 semaines de la perte de poids moyenne par rapport au poids initial au début de l'étude en % . Comparaison entre les groupes sémaglutide 2,4 mg, sémaglutide 1 mg et placebo. Le poids perdu est proportionnel au dosage de sémaglutide.

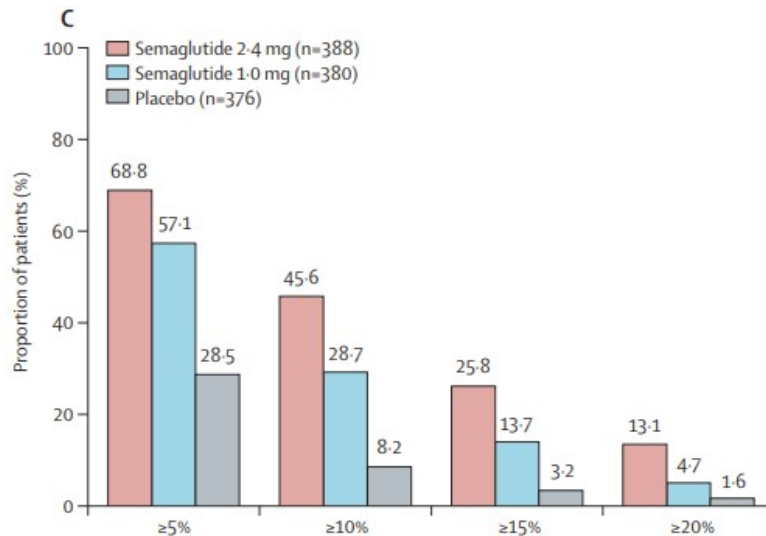


Figure 29 : Comparaison des proportions de participants ayant réussi à perdre un poids $\geq 5\%$, $\geq 10\%$, $\geq 15\%$, $\geq 20\%$, dans les différentes populations sémaglutide 2,4 mg, sémaglutide 1 mg, placebo.

On peut conclure de l'étude STEP-2 que le sémaglutide 2,4 mg (Wegovy) est supérieur au sémaglutide 1mg (Ozempic) et au placebo dans la prise en charge de la perte de poids chez le sujet obèse ayant du diabète de type 2. Aussi plus des deux tiers des patients sous sémaglutide 2,4 mg ont atteints l'objectif d'une HbA1c de 6,5 % ou moins.

Par contre on peut voir que comparé à l'étude STEP 1 où l'étude était menée sur des personnes obèses dans diabète, les pertes de poids chez les personnes atteintes de DT2 sont moindres.

3.1.5 Étude d'efficacité du sémaglutide 2,4 mg dans la perte de poids chez l'adolescent obèse vs placebo : Étude clinique randomisée STEP TEENS.

Cette étude de 68 semaines sur 201 adolescents atteints d'obésité (IMC $> 95^{\text{e}}$ percentile) entre 12 et 18 ans exclus ayant un antécédent de prise en charge nutritionnelle non réussie a pour but d'évaluer l'efficacité du sémaglutide à posologie 2,4 mg par semaine en sous-cutané chez l'adolescent.(114)

Les patients sont randomisés dans 2 groupes de traitements : sémaglutide 2,4 mg en sous-cutané ou un placebo à un ratio 2 :1. A ceci s'est ajouté une prise en charge hygiéno-diététique sous la forme de conseils pour avoir une alimentation équilibrée et faire 60 minutes d'activité physique par jour.

Le critère de jugement d'efficacité est le changement de percentile sur la courbe d'IMC. Et le second critère de confirmation est la perte de 5 % du poids initial.

Résultat :

Parmi la population d'adolescents sous sémaglutide, la moyenne de l'IMC par rapport à l'IMC initial a perdu -16,1 point de percentile, vs placebo où une augmentation d'IMC a été observé .

Et 7 semaines après la fin de l'essai, en semaine 75 où les enfants n'étaient plus sous traitement médicamenteux mais recevaient encore un suivi hygiéno-diététique, l'IMC de ceux étant dans le

groupe sémaglutide 2,4 mg avait encore un IMC en dessous de l'IMC de départ moyen alors que ceux ayant été dans le groupe placebo avaient un IMC moyen supérieur à celui de départ.

Parmi les participants étant traités par sémaglutide, 73 % d'entre eux ont pu atteindre une perte de poids de 5 % ou plus par rapport à leur poids initial, vs 18 % des participants composant le groupe placebo. La réduction de 5 points sur l'échelle de percentile de l'IMC a été atteinte par 76 % du groupe sémaglutide vs 23 % dans le groupe contrôle.

L'étude STEP-TEEN démontre bien l'efficacité du sémaglutide par rapport au placebo dans la perte de poids chez l'adolescent obèse de plus de 12 ans.

L'étude STEP TEEN 2 est en cours pour démontrer l'efficacité de sémaglutide à une posologie de 2,4 mg par semaine dans le maintien de la perte de poids sur 3 ans et on pourra s'attendre à de premiers résultats en novembre 2028.(115)

3.1.6 Étude d'efficacité du sémaglutide 2,4 mg dans la diminution de la survenue d'accidents cardiovasculaires chez les adultes obèses sans diabète de type 2 : Étude clinique randomisée SELECT.

SELECT est une étude randomisée en double aveugle, réalisée sur 17604 patients de 45 ans ou plus ayant une maladie cardiovasculaire préexistante à l'inclusion et en situation de surpoids ou d'obésité, sans antécédents de diabète. La distribution randomisée des traitements a été faite à un ratio 1:1 entre le groupe sémaglutide 2,4 mg hebdomadaire et le groupe placebo. La durée moyenne de suivi était d'étude était de $39,8 \pm 9,4$ mois.(96)

Le principal critère de jugement d'efficacité de l'étude étaient ceux composant le critère composite 3P-MACE : la première survenue de l'un de ces trois événements : La mort de cause cardiovasculaire, la survenue non fatale d'un infarctus du myocarde, la survenue non fatale d'un AVC.

Résultats :

La survenue d'un accident cardiovasculaire 3-MACE dans la population sous sémaglutide 2,4 mg était de 6,5 % contre 8,0 % dans la population placebo : les chances de survenu d'un accident cardiovasculaire est diminué de 20 % chez les patients sous 2,4 mg de sémaglutide par semaine par rapport à quelqu'un sous placebo (HR : 0,80, $p < 0,001$). (figure 30)

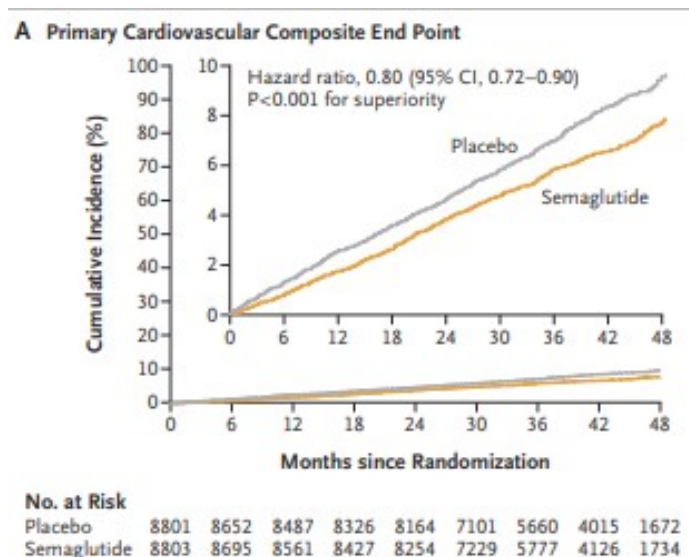


Figure 30: Incidence cumulative (%) d'accident cardiovasculaire au fil des mois dans la population traité par sémaglutide sous-cutané hebdomadaire (orange) et la population traité par placebo (bleu).

Parmi le groupe sémaglutide, 2,5 % des participants sont morts de cause cardiovasculaire contre 3,0 % des participants dans le groupe placebo (HR 0,85 %, p value 0,07). L'étude ne relevant pas de résultats cliniquement significatifs pour ce critère secondaire pour cause de disparités dans les 2 populations les rendant non comparables, les autres critères sont aussi considérés comme non cliniquement significatif et leurs p value n'a pas été calculée.

Le sémaglutide 2,4 mg hebdomadaire, par rapport au groupe placebo, a diminué dans sa population de 28 % la survenue d'infarctus du myocarde non fatal, de 7 % la survenue d'AVC non fatal.

La probabilité d'être hospitalisé ou de devoir faire une visite aux urgences à cause d'une décompensation d'une insuffisance cardiaque était diminuée de 21 %.

La perte de poids moyenne observée dans le groupe sémaglutide sur 104 semaines était de -9,39 % vs -0,88 % pour le groupe placebo.

Mais 10 % des participants étant traités par sémaglutide ont quitté l'étude clinique à cause d'effets indésirables gastro-intestinaux.

On peut conclure de cette étude que le sémaglutide en sous-cutané à la posologie de 2,4 mg a un effet protecteur sur le système cardiovasculaire, diminuant de 20 % la survenue d'accidents cardiovasculaires.

3.2 Wegovy vs chirurgie bariatrique

3.2.1 La chirurgie Bariatrique en France

L'enquête Obepi-Roche de 2020 a recensé sur la population étudiée 2,8 % de Français ayant déjà eu une chirurgie bariatrique, dont 48 % ont eu leur chirurgie après 2015. Si on détaille par technique, 1,2 % des Français ont été opérés par sleeve-gastrectomie, 1,0 % par by-pass et 0,8% ont eu un anneau gastrique posé. (15)

La chirurgie bariatrique est proposée aux patients avec un IMC ≥ 40 Kg/m² ou ≥ 35 Kg/m² si le patient présente une comorbidité sévère associée à l'obésité qui pourrait être améliorée par la chirurgie bariatrique, après un échec de tentative de perte de poids ≤ 5 % à 6 mois lorsqu'elle est associée à un suivi diététique et à de la pratique sportive.

3.2.2 Comparaison du sémaglutide avec la chirurgie bariatrique dans la prise en charge de l'obésité

Il n'existe pas encore dans la littérature scientifique d'études cliniques comparant en face-à-face la prise de sémaglutide 2,4 mg hebdomadaire à l'intervention que sont les chirurgies bariatriques.

La chirurgie bariatrique a l'avantage de permettre au patient une perte de poids par rapport au poids initial très rapide : en moins d'une année, une diminution de 24 -80 % de l'excès de masse grasse peut être observé. Mais seules les chirurgies où la perte d'excès de graisse dépasse les 50 % et où la perte est conservée sont considérées comme réussies.

On a aussi une amélioration avérée des paramètres métaboliques du diabète de type 2 après les opérations ainsi que de la morbi-mortalité cardiovasculaire et ses nombreux facteurs.(116)

Mais la réponse de l'individu peut énormément varier d'un individu à un autre et un patient peut soit ne pas perdre le poids qui était attendu ou récupérer le poids perdu grâce à l'opération, devant mener souvent à une ré-opération. Wegovy peut permettre le maintien de ce poids au long terme comme le prouve l'étude d'efficacité du maintien du poids chez les personnes obèses avec historique ou non de chirurgie bariatrique.(117)

Mais les chirurgies restent très lourdes et invasives et irréversibles. Pour le cas des chirurgies métaboliques, le patient sera en déficit de certains nutriments et devra compléter son alimentation par du fer, des vitamines B12. Le patient peut aussi développer une fatigue importante et se tourner vers d'autres conduites addictives.

3.3 Wegovy vs Saxenda (Liraglutide)

3.3.1: Présentation du Saxenda

Saxenda® par NovoNordisk® est une solution injectable ayant pour principe actif le liraglutide administré à l'aide d'un stylo en sous-cutané. Il est commercialisé depuis 2021 sous un seul dosage pour les mêmes indications que le Wegovy

- Saxenda 6mg/ml, solution injectable en stylo prérempli.

Le principe actif, le liraglutide, est un analogue du GLP-1 comme le sémaglutide et comme lui contrôlera la satiété et la glycémie via l'effet incrétines des analogues du GLP-1.(81,118)

La posologie de Saxenda est différente de celle de Wegovy : au lieu d'une injection hebdomadaire, le liraglutide sera administré quotidiennement. La posologie initiale est de 0,6 mg par jour, puis est augmentée progressivement par palier à 1,2 mg par jour une semaine après, puis 1,8 mg, puis 2,4 mg pour enfin atteindre la posologie d'entretien de 3 mg de sémaglutide par jour après 4 semaines de traitement.

En cas d'oubli, s'il la prochaine dose est séparée d'au moins 12h le patient doit s'administrer la dose oubliée aussi vite que possible. Si les 2 doses sont séparées de moins de 12 heures la patient devra sauter cette prise et effectué la prochaine injection selon le schéma quotidien habituel.

Saxenda est listé 1 et n'est pas remboursé par la sécurité sociale et sa prescription initiale est réservée aux spécialistes en endocrinologie-diabétologie-nutrition ou par un médecin compétent en nutrition.(81)

3.3.2 : Étude d'efficacité dans la perte de poids Sémaglutide 2,4 mg vs Liraglutide 3mg : Étude clinique randomisée STEP 8

STEP 8 est un essai clinique de phase 3b randomisé en double aveugle de 68 semaines dont l'objectif est de comparer l'efficacité du sémaglutide 2,4 mg vs liraglutide 3 mg dans la perte de poids chez les patients avec un IMC ≥ 30 Kg/m² avec accompagnement hygiéno-diététique ou un IMC ≥ 27 Kg/m² avec comorbidité associée, sans diabète.(119,120)

Le critère principal étudié est la perte de poids par rapport au poids à l'initiation du traitement. Les critères secondaires sont le succès ou non d'une perte de poids de 10 %, 15 % et 20 %.

Les participants étaient adultes, avec un historique d'une tentative ou plus de perte de poids avec accompagnement diététique échouée. Ils devaient avoir un IMC > 30 ou ≥ 27 avec une comorbidité. Un des critères d'exclusion est le diabète ou une variation de plus de 5 kg du poids dans les 90 jours précédent le dépistage.

La répartition randomisée des 338 patients dans les 4 différents groupes de traitements sémaglutide/placebo et liraglutide/placebo avec un ratio 3:1 :3:1 s'est faite via un site web interactif pour recevoir un traitement par sémaglutide 2,4 mg ou placebo correspondant ou un traitement par liraglutide 3 mg ou placebo correspondant pendant 68 semaines avec un suivi de 7 semaines après l'expérience. Les populations dans les différents groupes sont comparables entre elles. Tous les

patients ont reçu en concomitance des conseils hygiéno-diététiques par un corps professionnel toutes les 4 à 6 semaines afin d'améliorer l'adhérence à un régime restrictif modéré avec un déficit de 500 Kcal par jour et promouvoir l'activité physique à raison de 150 minutes par semaine.

Résultats :

A 68 semaines, le taux de participants ayant interrompu leur traitement était de 27,6 % dans le groupe liraglutide vs 17,6 % dans le groupe placebo vs 13,5 % dans le groupe sémaglutide.

La variation de poids moyenne estimée par rapport au poids initial est de -15,8 % chez le groupe sous sémaglutide et de -6,4 % dans le groupe sous liraglutide.

Par rapport aux critères secondaires étudiés, la perte de 10 % de la masse ou plus chez les participants était de 70,9 % avec sémaglutide vs 25,6 % avec liraglutide, la perte de 15 % ou plus a été atteinte par 55,6 % des participants sous sémaglutide vs 12,0 % pour ceux sous liraglutide, la perte de 20 % ou plus a été atteinte par 38,5 % de ceux inclus dans le groupe sémaglutide vs 6,0 % pour ceux dans le groupe liraglutide.

On peut donc conclure que le sémaglutide hebdomadaire est plus efficace que le liraglutide quotidien dans la perte de poids chez la personne en situation de surpoids ou d'obésité avec une différence de 9,4 % entre les groupes sémaglutide et liraglutide. De plus le sémaglutide est 6 à 8 fois plus efficace pour atteindre des objectifs de perte de plus de 10 % de poids par rapport au poids initial.

On observe aussi dans le groupe sémaglutide vs liraglutide une efficacité plus importante sur la perte du tour du tour de taille (-6,6 cm), sur la baisse du taux de cholestérol total (-7,0 %), sur la baisse du LDL circulant (-11,0%), la baisse du taux des triglycérides (-11 %).

Au niveau de la sécurité, les groupes sémaglutide et liraglutide ont observé une augmentation de l'incidence des effets indésirables gastro-intestinaux par rapport au groupe placebo (84,1 % et 82,7%), imputable à la classe des analogues de GLP-1. Le liraglutide et sémaglutide ont un profil de sécurité similaire, à part pour une légère augmentation de l'incidence des insomnies pour la liraglutide.

3.3.3 Résumé des avantages et désavantages de la liraglutide par rapport au sémaglutide :

Le Saxenda® 6 mg a certains avantages mais surtout des désavantages si on le compare au Wegovy® 2,4 mg dans le traitement de l'obésité:

- L'installation rapide des doses de liraglutide jusqu'à la dose optimale de 3 mg/jour peut être un avantage mais elle présente aussi le désavantage de provoquer plus d'effets indésirables, provoquant un arrêt de prise chez le patient plus fréquent.
- La prise quotidienne du liraglutide désavantagé face à la prise hebdomadaire du sémaglutide car on aura seulement 12 heures pour récupérer une dose en cas d'oubli contre les 5 jours accordés pour récupérer une dose oubliée de sémaglutide avant de reprendre le schéma posologique habituel. Il y aura donc une plus grande chance d'oubli de dose.

- Le sémaglutide est plus efficace dans la perte de poids que le liraglutide avec des fréquences d'effets indésirables gastro-intestinaux similaires.
- Le sémaglutide a l'avantage d'avoir un essai clinique démontrant son effet cardioprotecteur contrairement au liraglutide.

3.4 Wegovy vs Mounjaro (tirzépatide)

3.4.1 : Présentation du Mounjaro®

Mounjaro est un médicament des laboratoires Lilly® ayant pour principe actif le tirzépatide, un agoniste des récepteurs au GLP-1 et au GIP.

Le tirzépatide a une indication pour la prise en charge du diabète de type 2 chez l'adulte en tant que traitement en seconde attention :

- en monothérapie si la metformine n'est pas tolérée par le patient
- en association avec d'autres traitements destinés au traitement du diabète.

Il a aussi une indication dans la prise en charge de l'obésité chez l'adulte ayant un IMC ≥ 30 kg/m² ou un IMC ≥ 27 Kg/m² avec un facteur de comorbidité associé, avec une prise en charge diététique et activité physique adaptée.

Il est commercialisé sous forme de solution injectable conditionnée dans un stylo multi-dose KwikPen ® pour injection sous-cutanée et est disponible en 2 dosages et chaque stylo contient 4 doses:

- Mounjaro® 2,5 mg/dose KwikPen solution injectable en stylo pré-rempli
- Mounjaro® 5 mg/dose KwikPen solution injectable en stylo pré-rempli (121)

Il est commercialisé depuis début novembre 2024 à prix recommandé par le laboratoire de 275 € car non remboursé par la sécurité sociale.

Mounjaro® est un médicament thermosensible inscrit sur Liste I et sa première prescription est réservée aux spécialistes en Endocrinologie-diabétologie-nutrition renouvelable par un généraliste. (122)

La posologie initiale est de 2,5 mg de tirzépatide par semaine pendant 4 semaines avec augmentation de la dose hebdomadaire par palier de 2,5 mg toutes les 4 semaines jusqu'à obtenir une dose d'entretien de 5, 10 ou 15 mg maximum par semaine.

Tout comme les agonistes du GLP-1R, le tirzépatide va induire une perte de poids par augmentation de la satiété, diminution de la production du glucagon post-prandiale, de la stimulation de l'insulinogénèse du pancréas liée à l'augmentation de la glycémie, par stimulation de la captation du glucose par les muscles et le ralentissement de la vidange gastrique et de la motilité intestinale.

Avec sa dualité en tant qu'agoniste des récepteurs au GIP, les effets insulino-sécréteurs augmentent.

3.4.2 Efficacité du tirzépate vs sémaglutide 1 mg dans la perte de poids : étude de cohorte

Bien que le tirzépate et le sémaglutide ont tous les deux démontrés une efficacité pour la perte de poids chez les sujets obèses, avec ou sans diabète de type 2, les études cliniques comparant ces deux médicaments dans leur dosages indiqués dans la perte de poids n'existe pas dans la littérature médicale. (95,113,123,124)

Une étude de cohorte recensa tous les nouveaux utilisateurs de tirzépate (Mounjaro) et de sémaglutide (Ozempic), labellisé pour la prise en charge du diabète de type 2, utilisé dans le cadre de l'AMM ou non, entre mai 2022 et septembre 2023.(125)

L'inclusion se fait via le logiciel d'Electronic Health Record des Etats-Unis, qui grâce aux codes de diagnostic, permet d'inclure les patients ayant été diagnostiqué pour surpoids (IMC>27) ou obésité (IMC >30) l'année précédant leur inclusion. Ils n'ont inclus aussi que les patients n'ayant pas d'historique d'utilisation d'analogues de GLP-1, et n'ont analysé que les personnes ayant un accès régulier au système de santé.

Ils ont compté comme poids initial avant traitement toute prise de poids mesuré dans les 60 jours précédant la collecte de donnée.

Les patients ont été considérés comme diabétique de type 2 s'il y a eu prescription d'insuline, d'un inhibiteur de DPP4 ou a eu un HbA1c supérieur à 7,5 % les 2 années précédant l'étude.

Résultat :

Parmi la population étudiée, ceux sous Mounjaro® sont 81,8 % à avoir atteint une perte de poids de 5 % ou plus vs 66,5 % chez la population sous Ozempic ®1 mg. 62,1 % vs 37,1 % ont atteint 10 % ou plus de perte de poids par rapport à leur poids avant traitement et 42,3 % vs 18,1 % ont atteint un palier de 15 % de perte de poids.

On peut voir dans cette étude que le tirzépate est plus efficace dans la perte de poids chez les patients obèses avec ou sans diabète. Et leurs effets indésirables déclarés ont un profil similaire qui peut être attribué à la classe des analogues GLP1.

Néanmoins, comme l'efficacité sur la perte de poids du sémaglutide par rapport au poids initial est dose-dépendant, cette étude n'étudiant que le dosage sémaglutide 1 mg, qui n'est pas le dosage optimal de Wegovy dans la prise en charge de l'obésité.

Ce problème se retrouve aussi dans une étude clinique comparant la prise de tirzépate 5 mg, 10mg et 15 mg et la prise de sémaglutide 1 mg par semaine en sous-cutané dans le traitement du diabète de type 2. Même si ici l'utilisation de la dose de sémaglutide 1 mg fait sens dans le contexte que le sujet d'étude est le diabète de type 2 et non l'obésité.(126)

3.4.3 : Résumé des avantages et désavantages de Mounjaro par rapport au Wegovy

Il n'existe pas d'étude clinique comparant directement le Mounjaro 15 mg contre Sémaglutide 2,4 mg actuellement dans la littérature scientifique.

Pour l'instant des études de cohorte et des études comparant le tirzépate et le sémaglutide 1 mg dans des population de patient avec DT2 montre une supériorité du tirzépate dans la perte de poids et dans le contrôle de l'HbA1c mais de peu.

D'autant plus que dans leur études d'efficacité vs placebo respective : SURMONT pour le tirzépate et STEP1 pour le Wegovy, dans le critère de perte de poids (%) par rapport au poids basal au début de l'essai, la perte moyenne du tirzépate 15 mg était de 20,9 %.(123)

Alors que dans STEP 1 la perte moyenne associée au sémaglutide 2,4 mg est de 14,9 %.(127)

Et leur profil de sécurité toxicologique reste très similaire, avec surtout des effets gastro-intestinaux fréquents.

Néanmoins le sémaglutide a des preuves cliniques quand à son effet cardioprotecteur dans la prévision d'accident cardiovasculaires, ce qui n'est pas encore le cas pour le tirzépate.

Mais ce ne saurait tarder avec l'étude SURPASS-CVOT qui étudie l'incidence d'accident cardiovasculaires majeur, en comparaison avec le dulaglutide chez le patient diabétique de type 2 et devrait conclure cet été 2025.(128)

Un des désavantages du Mounjaro® est la disponibilité en ville de seulement 2 dosages : 2,5 et 5 mg.

Il reste au final le soucis économique qui est que ces médicaments restent toujours déremboursés en février 2025.

3.5 : CagriSema : l'association sémaglutide/cagrilintine qui pourrait bien devenir la référence star du traitement anti-obésité.

Depuis le 1 novembre 2022 les essais cliniques de phase 3 de CagriSema par le laboratoire NovoNordisk, toujours innovateur dans les médicaments de l'obésité, sont en cours d'étude et la première partie de l'essai clinique REDEFINE-1, qui est l'étude d'efficacité et de sécurité sur placebo, s'est terminé le 30 octobre dernier.(129)

Les résultats des effets de CagriSema sur la perte de poids (%) par rapport au poids initial au début d'étude serait de -22,7 % vs -2,3 % placebo et -16,1 % sémaglutide 2,4.(130)

Le CagriSema est une association du sémaglutide et d'un analogue de l'amyline de longue durée d'action, qui joue sur la glycémie post-prandiale.

CONCLUSION :

Le Wegovy est un médicament montrant une efficacité supérieure au placebo pour perdre du poids chez de nombreuses populations, celles des adultes sans antécédents cardiovasculaire, avec des antécédents cardiovasculaire, chez les diabétiques et non diabétiques et les adolescents. Tout autant de profils qui composent les 17 % de Français qui sont obèses et bénéficieraient de ce médicament qui fait perdre en moyenne 15 % du poids du patient avant le traitement.

Les bénéfices de Wegovy réside non seulement dans ces résultats que beaucoup de personnes ayant un adipeux inflammatoire et des trouble à réguler leur appétit n'arrive pas à atteindre avec une restriction alimentaire et de l'activité physique seule, mais aussi dans le maintien de ce poids perdu pendant au minimum 2 ans si le traitement n'est pas arrêté avant.

De plus Wegovy® est peu toxique avec seulement des effets indésirables gastro-intestinaux dose-dépendant qui seront surtout présent lors des phase d'augmentation de leur dose. Et cette même augmentation de palier nous permet de baisser la posologie pour limiter la survenu des effets indésirables.

Malheureusement, ce médicament ne peut pas contrer le statue chronique de l'obésité, et arrêter son traitement par Wegovy® entraînerai un regain du poids perdu.

Mais malgré cela, le Wegovy reste un médicament qui manquai à l'arsenal thérapeutique dans la prise en charge de l'obésité. Il est dommage que le traitement ne soit pas accessible à cause de son prix cher de plus de 200 € non remboursé, surtout quand les classes les moins aisés sont les plus touchées par l'obésité et que payer pour un an de traitement reviendrait à déboursier plus de 3000 € . Heureusement le Wegovy à reçu un avis favorable au remboursement qui permettrai à près d'un million de français d'en profiter.

Le rôle du pharmacien sera dès lors de réguler la dispensation de ce médicament qui très certainement comme sa gamme sœur Ozempic ® fera l'objet de mésusage pour une perte de poids rapide à visée esthétique chez un individu d'IMC <25 Kg/m².

Mais aussi le Wegovy pourra très prochainement rencontrer une concurrence dans les médicaments pour la perte de poids, avec déjà le Mounjaro® par Lily qui arrive sur le marché du médicament français quasi simultanément et qui est donne une perte de poids plus importante tournant en moyenne autour -20 %, avec un profil d'effets indésirable similaire. Mais que NovoNordisk compte bien contrer avec CagriSema et un dosage de Wegovy à 7,2 mg/semaine en sous-cutané. (131)

Tous ces nouveaux médicaments anti-obésité permettront, avec leur démocratisation, de faire changer les mentalités publiques sur l'obésité et qu'elle soit vraiment reconnue comme une maladie chronique à part entière qu'on pourra plus facilement contrôler avec ces injections.

Dès lors, l'épidémie du siècle sera moins lourde en conséquences et les Français pourrons vivre mieux plus longtemps.

BIBLIOGRAPHIE

1. Obesity and overweight [Internet]. [cité 4 déc 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
2. Houdebine M, Vincent JP, Dos Santos M. Direction générale du Trésor. 2016 [cité 7 févr 2025]. Lettre trésor-éco n°179 - Obésité : quelles conséquences pour l'économie et comment les limiter ? Disponible sur: <https://www.tresor.economie.gouv.fr/Articles/90846524-d27e-4d18-a4fe-e871c146beba/files/1f8ca101-0cdb-4ccb-95ec-0a01434e1f34>
3. Haute Autorité de Santé. Obésité de l'adulte : Prise en charge de 2e et 3e niveau [Internet]. 2022 [cité 6 févr 2025]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-06/reco369_argumentaire_obesite_2e_3e_niveaux_preparation_mel_v4_2.pdf
4. Obésité [Internet]. [cité 7 nov 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/health-topics/obesity>
5. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 26 nov 2024]. Obésité - Troubles nutritionnels. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-nutritionnels/obésité-et-syndrome-métabolique/obésité>
6. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 2 déc 2024]. Syndrome métabolique - Troubles nutritionnels. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-nutritionnels/obésité-et-syndrome-métabolique/syndrome-métabolique>
7. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. The Lancet. 10 janv 2004;363(9403):157-63.
8. De Saint Pol T. Comment mesurer la corpulence et le poids « idéal »?
9. Goossens GH. The Metabolic Phenotype in Obesity: Fat Mass, Body Fat Distribution, and Adipose Tissue Function. Obes Facts. juill 2017;10(3):207-15.
10. Inserm [Internet]. [cité 5 févr 2024]. Obésité · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/obesite/>
11. Tour de taille pour les adultes - Groupe Contrepoids à Genève aux HUG - HUG [Internet]. [cité 2 déc 2024]. Disponible sur: <https://www.hug.ch/contrepoids/tour-taille-pour-adultes>
12. L'obésité de l'enfant [Internet]. Hôpital universitaire Robert-Debré. 2013 [cité 4 déc 2024]. Disponible sur: <https://robertdebre.aphp.fr/maladie-obesite/>
13. Et chez l'enfant ? [Internet]. Les centres spécialisés obésité de la région Centre-Val de Loire. [cité 3 déc 2024]. Disponible sur: <https://www.obecentre.fr/tout-savoir-sur-l-obesite/generalites/que-faire/>
14. IMC ENFANT [Internet]. Centre Spécialisé de l'Obésité. [cité 14 févr 2025]. Disponible sur: <https://www.centre-obesite-bourgogne.fr/calculez-votre-imc/imc-enfant/>

15. Enquete epidemiologique sur le-suproids-et l'obesite pour la Ligue contre l'obésité [Internet]. [cité 12 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.odoxa.fr/wp-content/uploads/2021/06/Enquete-epidemiologique-sur-le-suproids-et-lobesite-Odoxa-x-Obepi.pdf>
16. Fontbonne A, Currie A, Tounian P, Picot MC, Foulatier O, Nedelcu M, et al. Prevalence of Overweight and Obesity in France: The 2020 Obepi-Roche Study by the "Ligue Contre l'Obésité". J Clin Med. janv 2023;12(3):925.
17. Darmon N. Le gradient social de l'obésité se creuse en France – Sait-on pourquoi ? Ol Corps Gras Lipides. janv 2008;15(1):46-52.
18. Observatoire des inégalités [Internet]. [cité 18 déc 2024]. L'obésité touche de manière inégale les milieux sociaux. Disponible sur: <https://inegalites.fr/L-obesite-touche-de-maniere-inegale-les-milieux-sociaux>
19. OMS. datadot. [cité 4 déc 2024]. BEFA58B. Disponible sur: <https://data.who.int/fr/indicators/i/C6262EC/BEFA58B>
20. World Obesity Federation Global Obesity Observatory [Internet]. [cité 5 déc 2024]. Presentation maps. Disponible sur: <https://data.worldobesity.org/maps/?area=trends>
21. World Obesity Fondation. World Obesity Fondation. 2024 [cité 6 févr 2025]. World Obesity Atlas 2024. Disponible sur: <https://data.worldobesity.org/publications/WOF-Obesity-Atlas-v7.pdf>
22. Etude ESTEBAN 2014-2016 – Chapitre corpulence : stabilisation du surpoids et de l'obésité chez l'enfant et l'adulte [Internet]. [cité 5 déc 2024]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/liste-des-actualites/etude-esteban-2014-2016-chapitre-corpulence-stabilisation-du-surpoids-et-de-l-obesite-chez-l-enfant-et-l-adulte>
23. UNICEF [Internet]. [cité 4 déc 2024]. Obésité et surpoids des enfants dans le monde. Disponible sur: <https://www.unicef.fr/convention-droits-enfants/alimentation/obesite-surpoids/>
24. Lefèvre H. Obésité. Arch Pédiatrie. 1 mai 2011;18(5, Supplement 2):H30-1.
25. Faucher P, Poitou C. Physiopathologie de l'obésité. Rev Rhum Monogr. 1 févr 2016;83(1):6-12.
26. Mechanick JL, Hurley DL, Garvey WT. ADIPOSITY-BASED CHRONIC DISEASE AS A NEW DIAGNOSTIC TERM: THE AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY POSITION STATEMENT. Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol. mars 2017;23(3):372-8.
27. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. Nat Rev Immunol. 21 janv 2011;11(2):85.
28. Definition of adipokine - NCI Dictionary of Cancer Terms - NCI [Internet]. 2011 [cité 6 févr 2025]. Disponible sur: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/adipokine>

29. Jin X, Qiu T, Li L, Yu R, Chen X, Li C, et al. Pathophysiology of obesity and its associated diseases. *Acta Pharm Sin B*. juin 2023;13(6):2403-24.
30. Clément K, Vignes S. Inflammation, adipokines et obésité. *Rev Médecine Interne*. 1 sept 2009;30(9):824-32.
31. Dicken SJ, Batterham RL. Ultra-processed Food and Obesity: What Is the Evidence? *Curr Nutr Rep*. 2024;13(1):23-38.
32. SPF. Ultra-processed food intake in association with BMI change and risk of overweight and obesity: A prospective analysis of the French NutriNet-Santé cohort [Internet]. [cité 10 févr 2025]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/ultra-processed-food-intake-in-association-with-bmi-change-and-risk-of-overweight-and-obesity-a-prospective-analysis-of-the-french-nutrinet-sante>
33. Leitzmann M. Physical activity, sedentary behaviour, and obesity. In: Romieu I, Dossus L, Willett WC, éditeurs. *Energy Balance and Obesity* [Internet]. Lyon (FR): International Agency for Research on Cancer; 2017 [cité 6 févr 2025]. (IARC Working Group Reports). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK565813/>
34. Jaison K I, Asharaf H, Timothy G, George S, Jose J, Paily R, et al. Psychological impact of obesity: A comprehensive analysis of health-related quality of life and weight-related symptoms. *Obes Med*. 1 janv 2024;45:100530.
35. Dakanal A, Mentzelou M, Papadopoulou SK, Papandreou D, Spanoudaki M, Vasios GK, et al. The Association of Emotional Eating with Overweight/Obesity, Depression, Anxiety/Stress, and Dietary Patterns: A Review of the Current Clinical Evidence. *Nutrients*. 26 févr 2023;15(5):1173.
36. Ziegler O, Mathieu J, Böhme P, Witkowski P. Le *Binge Eating Disorder* en 2017 : de l'impulsivité à la compulsivité, les ouvertures du DSM-5. *Médecine Mal Métaboliques*. 1 mai 2017;11(3):237-45.
37. Weiss F, Barbuti M, Carignani G, Calderone A, Santini F, Maremmanni I, et al. Psychiatric Aspects of Obesity: A Narrative Review of Pathophysiology and Psychopathology. *J Clin Med*. 23 juill 2020;9(8):2344.
38. McCuen-Wurst C, Ruggieri M, Allison KC. Disordered eating and obesity: associations between binge eating-disorder, night-eating syndrome, and weight-related co-morbidities. *Ann N Y Acad Sci*. janv 2018;1411(1):96-105.
39. Wardle J, Carnell S, Haworth CM, Plomin R. Evidence for a strong genetic influence on childhood adiposity despite the force of the obesogenic environment*2. *Am J Clin Nutr*. 1 févr 2008;87(2):398-404.
40. Lin X, Li H. Obesity: Epidemiology, Pathophysiology, and Therapeutics. *Front Endocrinol*. 2021;12:706978.

41. Tirthani E, Said MS, Rehman A. Genetics and Obesity. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cité 7 févr 2025]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK573068/>
42. Huang C, Chen W, Wang X. Studies on the fat mass and obesity-associated (FTO) gene and its impact on obesity-associated diseases. *Genes Dis.* 6 mai 2022;10(6):2351-65.
43. Fitch AK, Malhotra S, Conroy R. Differentiating monogenic and syndromic obesities from polygenic obesity: Assessment, diagnosis, and management. *Obes Pillars.* 1 sept 2024;11:100110.
44. Poitou C. Obésités génétiques : diagnostic et prise en charge en 2019. 2018;
45. Chaput JP, McHill AW, Cox RC, Broussard JL, Dutil C, da Costa BGG, et al. The role of insufficient sleep and circadian misalignment in obesity. *Nat Rev Endocrinol.* 2023;19(2):82-97.
46. Chabroux S. Médicaments et prise de poids : lesquels peuvent-être réellement incriminés ? [Internet]. [cité 6 févr 2025]. Disponible sur: https://www.realites-cardiologiques.com/wp-content/uploads/sites/2/2011/01/medicamentsetprisedepoids_RND25.pdf
47. Quels sont les médicaments qui font (vraiment) grossir ? - Carenity [Internet]. [cité 6 févr 2025]. Disponible sur: <https://www.carenity.com/infos-maladie/magazine/actualites/quels-sont-les-medicaments-qui-font-vraiment-grossir-2368>
48. El-Atat F, Aneja A, Mcfarlane S, Sowers J. Obesity and hypertension. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1 déc 2003;32(4):823-54.
49. Obesity and the Risk of Heart Failure | New England Journal of Medicine [Internet]. [cité 8 févr 2025]. Disponible sur: <https://www-nejm-org.proxy.scd.univ-tours.fr/doi/full/10.1056/NEJMoa020245>
50. Ades PA, Savage PD. Obesity in Coronary Heart Disease: An Unaddressed Behavioral Risk Factor. *Prev Med.* nov 2017;104:117-9.
51. Association of Body Mass Index with Ischemic and Hemorrhagic Stroke [Internet]. [cité 11 févr 2025]. Disponible sur: <https://www.mdpi.com/2072-6643/13/7/2343>
52. Obesity | Stroke [Internet]. [cité 12 févr 2025]. Disponible sur: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/strokeaha.111.639922>
53. Obesity and cardiovascular disease: an ESC clinical consensus statement | European Heart Journal | Oxford Academic [Internet]. [cité 8 févr 2025]. Disponible sur: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/45/38/4063/7738070>
54. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 8 févr 2025]. La chirurgie métabolique en dernier recours en cas de diabète de type 2 couplé à une obésité modérée. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3376491/fr/la-chirurgie-metabolique-en-dernier-recours-en-cas-de-diabete-de-type-2-couple-a-une-obesite-moderee

55. Klein S, Gastaldelli A, Yki-Järvinen H, Scherer PE. Why Does Obesity Cause Diabetes? *Cell Metab.* 4 janv 2022;34(1):11-20.
56. Feingold KR. Obesity and Dyslipidemia. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, et al., éditeurs. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000 [cité 8 févr 2025]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305895/>
57. Institut National du Cancer. Institut National du Cancer. 2025 [cité 7 févr 2025]. Surpoids et obésité. Disponible sur: <https://www.cancer.fr/toute-l-information-sur-les-cancers/prevenir-les-risques-de-cancers/facteurs-de-risque-lies-aux-modes-de-vie/surpoids-et-obesite>
58. Pati S, Irfan W, Jameel A, Ahmed S, Shahid RK. Obesity and Cancer: A Current Overview of Epidemiology, Pathogenesis, Outcomes, and Management. *Cancers.* 12 janv 2023;15(2):485.
59. Abdelaal M, le Roux CW, Docherty NG. Morbidity and mortality associated with obesity. *Ann Transl Med.* avr 2017;5(7):161.
60. Comprendre l'apnée du sommeil | ameli.fr | Assuré [Internet]. [cité 8 févr 2025]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/indre-et-loire/assure/sante/themes/apnee-du-sommeil/comprendre-apnee-sommeil>
61. Ogilvie RP, Patel SR. The Epidemiology of Sleep and Obesity. *Sleep Health.* oct 2017;3(5):383-8.
62. King LK, March L, Anandacoomarasamy A. Obesity & osteoarthritis. *Indian J Med Res.* août 2013;138(2):185-93.
63. Nedunchezhiyan U, Varughese I, Sun AR, Wu X, Crawford R, Prasad I. Obesity, Inflammation, and Immune System in Osteoarthritis. *Front Immunol.* 4 juill 2022;13:907750.
64. Être en surpoids ou obèse et envisager une grossesse [Internet]. [cité 7 févr 2025]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/indre-et-loire/assure/sante/devenir-parent/grossesse/difficultes-et-maladies-pendant-la-grossesse/surpoids-obesite-et-grossesse/surpoids-obesite-grossesse>
65. Dağ ZÖ, Dilbaz B. Impact of obesity on infertility in women. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 1 juin 2015;16(2):111-7.
66. Katib A. Mechanisms linking obesity to male infertility. *Cent Eur J Urol.* 2015;68(1):79-85.
67. Skrypnik D, Bogdański P, Musialik K. [Obesity--significant risk factor for erectile dysfunction in men]. *Pol Merkur Lek Organ Pol Tow Lek.* févr 2014;36(212):137-41.
68. American Association of Clinical Endocrinology [Internet]. [cité 18 déc 2024]. Patient Journey Obesity - Diagnosis and Staging. Disponible sur: <https://www.aace.com/patient-journey/obesity/diagnosis-staging>
69. DGOS_Michel.C. Ministère de la santé et de l'accès aux soins. [cité 18 déc 2024]. Les centres spécialisés obésité (CSO). Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/prises-en-charge-specialisees/obesite/article/les-centres-specialises-obesite-cso>

70. Haute Autorité de Santé. Prescription de l'activité physique et sportive - Surpoids et obésité de l'adulte [Internet]. 2018 [cité 6 févr 2025]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-10/ref_aps_surpoids_obesite_vf.pdf
71. Lignes Directrices de l'OMS Sur l'activité Physique et la Sédentarité: En un Coup D'oeil. 1st ed. Geneva: World Health Organization; 2020. 1 p.
72. Topart P. Chirurgie de l'obésité : quelle technique choisir et pourquoi ? J Chir Viscérale. 1 avr 2023;160(2, Supplément):S35-43.
73. Halimi S. Chirurgie bariatrique : état des lieux en France en 2019. Médecine Mal Métaboliques. 1 déc 2019;13(8):677-86.
74. Haute Autorité de Santé. Chirurgie de l'obésité - Anneau gastrique - Fiche technique [Internet]. 2024 [cité 17 déc 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-09/fiche_technique_anneau_gastrique_080909.pdf
75. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 18 déc 2024]. Chirurgie de l'obésité - Gastrectomie- Fiche technique. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-09/fiche_technique_gastrectomie_080909.pdf
76. Haute Autorité de Santé. Haute Autorité de Santé. 2024 [cité 18 déc 2024]. Chirurgie de l'obésité - Bypass - Fiche technique. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-09/fiche_technique_bypass_080909.pdf
77. Centre de l'Obésité et du Surpoids Grenoble-Sud [Internet]. [cité 18 déc 2024]. Bypass en oméga (mini-bypass). Disponible sur: <https://centre-obesite-surpoids-grenoble.com/bypass-omega-mini-bypass>
78. <https://www.passeportsante.net/> [Internet]. 2023 [cité 6 févr 2025]. Sphincter d'Oddi : Définition, Anatomie et Anomalie (DSO). Disponible sur: <https://www.passeportsante.net/fr/parties-corps/Fiche.aspx?doc=sphincter-oddi-definition-anatomie-anomalie-dso>
79. Le mini Bypass ou Bypass en Oméga | Rhône Médical Obésité [Internet]. [cité 6 févr 2025]. Disponible sur: <https://www.rhone-medical-obesite.fr/nouveaute-en-chirurgie-de-lobesite/>
80. Haute Autorité de Santé. Chirurgie de l'obésité - Dérivation Biliopancréatique - Fiche technique [Internet]. [cité 6 févr 2025]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-09/fiche_technique_derivation_biliopancreatique_080909.pdf
81. VIDAL [Internet]. [cité 4 déc 2024]. SAXENDA 6 mg/ml sol inj en stylo prérempli. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/saxenda-6-mg-ml-sol-inj-en-stylo-prerempli-154465.html>
82. European Medecine Agency. Wegovy (Sémaglutide) - Résumé des caractéristiques du produit [Internet]. [cité 17 déc 2024]. Disponible sur:

https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/wegovy-epar-product-information_fr.pdf

83. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 11 déc 2023]. WEGOVY (sémaglutide) - Obésité. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3398698/fr/wegovy-semaglutide-obesite
84. VIDAL [Internet]. [cité 17 déc 2024]. Prise en charge de l'obésité et du surpoids : le médicament WEGOVY est disponible en pharmacie. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/31008-prise-en-charge-de-l-obesite-et-du-surpoids-le-medicament-wegovy-est-disponible-en-pharmacie.html>
85. VIDAL [Internet]. [cité 17 déc 2024]. Les médicaments de l'obésité. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/metabolisme-diabete/obesite/medicaments.html>
86. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 5 déc 2024]. MOUNJARO (tirzépatide) - Obésité. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3538381/fr/mounjaro-tirzepatide-obesite
87. VIDAL [Internet]. [cité 17 déc 2024]. XENICAL 120 mg gél. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/xenical-120-mg-gel-17903.html>
88. VIDAL [Internet]. [cité 17 déc 2024]. ORLISTAT EG 120 mg gél. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/orlistat-eg-120-mg-gel-115390.html>
89. Novo Nordisk Canada [Internet]. 2022 [cité 7 févr 2025]. Wegovy - Renseignements pour le patient sur le médicament. Disponible sur: <https://caf.novonordisk.ca/content/dam/nncorp/ca/fr/products/Wegovy-consumer-information-fr.pdf>
90. « Wegovy » : ce médicament anti-obésité testé en France sur 10000 personnes, qui suscite espoir et inquiétude [Internet]. 2024 [cité 7 févr 2025]. Disponible sur: <https://www.laprovence.com/article/societe/2308693148737315/wegovy-ce-medicament-anti-obesite-teste-en-france-sur-10000-personnes-qui-suscite-espoir-et-inquietude?id=2308693148737315>
91. Yang XD, Yang YY. Clinical Pharmacokinetics of Semaglutide: A Systematic Review. *Drug Des Devel Ther.* 25 juin 2024;18:2555-70.
92. Prajapati A, Rana D, Rangra S, Jindal AB, Benival D. Current Status of Therapeutic Peptides for the Management of Diabetes Mellitus. *Int J Pept Res Ther.* 1 mars 2024;30(2):1-28.
93. Gibbons C, Blundell J, Tetens Hoff S, Dahl K, Bauer R, Bækdal T. Effects of oral semaglutide on energy intake, food preference, appetite, control of eating and body weight in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* févr 2021;23(2):581-8.
94. Roh E, Choi KM. Hormonal Gut–Brain Signaling for the Treatment of Obesity. *Int J Mol Sci.* janv 2023;24(4):3384.
95. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 10 nov 2016;375(19):1834-44.

96. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, Deanfield J, Emerson SS, Esbjerg S, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. *N Engl J Med*. 13 déc 2023;389(24):2221-32.
97. Kommu S, Whitfield P. Semaglutide. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cité 7 févr 2025]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK603723/>
98. Collins L, Costello RA. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cité 8 févr 2025]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551568/>
99. Carlsson Petri KC, Ingwersen SH, Flint A, Zacho J, Overgaard RV. Semaglutide s.c. Once-Weekly in Type 2 Diabetes: A Population Pharmacokinetic Analysis. *Diabetes Ther*. 1 août 2018;9(4):1533-47.
100. Manuels MSD pour le grand public [Internet]. [cité 7 févr 2025]. Pancréatite aiguë - Troubles digestifs. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/troubles-digestifs/pancréatite/pancréatite-aiguë>
101. Dao K, Shechtman S, Weber-Schoendorfer C, Diav-Citrin O, Murad RH, Berlin M, et al. Use of GLP1 receptor agonists in early pregnancy and reproductive safety: a multicentre, observational, prospective cohort study based on the databases of six Teratology Information Services. *BMJ Open*. 24 avr 2024;14(4):e083550.
102. Diab H, Fuquay T, Datta P, Bickel U, Thompson J, Krutsch K. Subcutaneous Semaglutide during Breastfeeding: Infant Safety Regarding Drug Transfer into Human Milk. *Nutrients*. 28 août 2024;16(17):2886.
103. Meddispar - 3400930258668 - WEGOVY FLEXTOUCH [Internet]. [cité 3 déc 2024]. Disponible sur: [https://www.meddispar.fr/Medicaments/WEGOVY-FLEXTOUCH-2.4-B-1/\(type\)/name/\(value\)/wegovy/\(cip\)/3400930258668#nav-buttons](https://www.meddispar.fr/Medicaments/WEGOVY-FLEXTOUCH-2.4-B-1/(type)/name/(value)/wegovy/(cip)/3400930258668#nav-buttons)
104. [Commercialisation du médicament Wegovy en France] | Fédération Française des Diabétiques [Internet]. 2024 [cité 5 févr 2025]. Disponible sur: <https://www.federationdesdiabetiques.org/federation/actualites/wegovy-un-nouveau-traitement-prometteur-pour-l-obesite-mais-des-defis-persistants>
105. Drouard M. La chaîne du froid et ses médicaments. *Actual Pharm*. 1 déc 2023;62(631, Supplément):15-8.
106. Pharmacie des HUG. Que faire des médicaments en cas de rupture de la chaîne du froid ? [Internet]. 2021 [cité 5 févr 2025]. Disponible sur: https://www.hug.ch/pharmacie/recommandations/document/frigo_contenu
107. MEILLASSOUX-LE CERF ALC, Haute Autorité de Santé. WEGOVY 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 1,7 mg, 2,4 mg,. 23 oct 2024;

108. Arrivée du médicament Wegovy anti-obésité en pharmacies : pour qui ? prix ? est-il remboursé ? | Santé Magazine [Internet]. 2024 [cité 6 févr 2025]. Disponible sur: <https://www.santemagazine.fr/actualites/actualites-traitement/arrivee-du-medicament-wegovy-anti-obesite-en-pharmacies-pour-qui-prix-est-il-rembourse-1105026>
109. Ministère du Travail, de la Santé, des Solidarités et des Familles [Internet]. [cité 6 févr 2025]. La fixation des prix et du taux de remboursement. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-circuit-du-medicament/article/la-fixation-des-prix-et-du-taux-de-remboursement>
110. Ministère du Travail, de la Santé, des Solidarités et des Familles [Internet]. 2025 [cité 6 févr 2025]. Wegovy - Continuité de traitement contre l'obésité assurée jusqu'au 31 décembre 2025 pour les 3000 patients actuellement traités. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/actualites/presse/communiqués-de-presse/article/wegovy-continuite-de-traitement-contre-l-obesite-assuree-jusqu-au-31-decembre>
111. 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.
112. Garvey WT, Batterham RL, Bhatta M, Buscemi S, Christensen LN, Frias JP, et al. Two-year effects of semaglutide in adults with overweight or obesity: the STEP 5 trial. *Nat Med.* oct 2022;28(10):2083-91.
113. Davies M, Færch L, Jeppesen OK, Pakseresht A, Pedersen SD, Perreault L, et al. Semaglutide 2.4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet.* 13 mars 2021;397(10278):971-84.
114. Weghuber Daniel, Barrett Timothy, Barrientos-Pérez Margarita, Gies Inge, Hesse Dan, Jeppesen Ole K., et al. Once-Weekly Semaglutide in Adolescents with Obesity. *N Engl J Med.* 14 déc 2022;387(24):2245-57.
115. Novo Nordisk A/S. Weight Maintenance in Adolescents With Obesity; Long-Term Treatment With Semaglutide s.c.2.4 mg Once-weekly [Internet]. clinicaltrials.gov; 2025 janv [cité 10 févr 2025]. Report No.: NCT06571383. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06571383>
116. O'Brien PE, Hindle A, Brennan L, Skinner S, Burton P, Smith A, et al. Long-Term Outcomes After Bariatric Surgery: a Systematic Review and Meta-analysis of Weight Loss at 10 or More Years for All Bariatric Procedures and a Single-Centre Review of 20-Year Outcomes After Adjustable Gastric Banding. *Obes Surg.* janv 2019;29(1):3-14.
117. Bonnet JB, Tournayre S, Anitcheou J, Faivre M, Boegner C, Jalek A, et al. Semaglutide 2.4 mg/wk for weight loss in patients with severe obesity and with or without a history of bariatric surgery. *Obesity.* 2024;32(1):50-8.
118. European Medicine Agency. Saxenda - Résumé des caractéristiques du produit [Internet]. [cité 12 févr 2025]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/saxenda-epar-product-information_fr.pdf

119. Rubino DM, Greenway FL, Khalid U, O'Neil PM, Rosenstock J, Sørrig R, et al. Effect of Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Daily Liraglutide on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity Without Diabetes: The STEP 8 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 11 janv 2022;327(2):138-50.
120. Xie Z, Yang S, Deng W, Li J, Chen J. Efficacy and Safety of Liraglutide and Semaglutide on Weight Loss in People with Obesity or Overweight: A Systematic Review. *Clin Epidemiol*. 2022;14:1463-76.
121. European Medecine Agency. Mounjaro - Résumé des caractéristique du produit. [Internet]. [cité 12 févr 2025]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/mounjaro-epar-product-information_fr.pdf
122. Meddispar - Analogues du GLP-1 et obésité - Actualisation du 13/11/2024 : MOUNJARO (tirzépatide) [Internet]. [cité 12 févr 2025]. Disponible sur: <https://www.meddispar.fr/Actualites/2024/Analogues-du-GLP-1-et-obesite-Actualisation-du-13-11-2024-MOUNJARO-tirzepatide>
123. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B, et al. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *N Engl J Med*. 20 juill 2022;387(3):205-16.
124. Garvey WT, Frias JP, Jastreboff AM, Roux CW le, Sattar N, Aizenberg D, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity in people with type 2 diabetes (SURMOUNT-2): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 19 août 2023;402(10402):613-26.
125. Rodriguez PJ, Goodwin Cartwright BM, Gratzl S, Brar R, Baker C, Gluckman TJ, et al. Semaglutide vs Tirzepatide for Weight Loss in Adults With Overweight or Obesity. *JAMA Intern Med*. 1 sept 2024;184(9):1056-64.
126. Frías JP, Davies MJ, Rosenstock J, Pérez Manghi FC, Fernández Landó L, Bergman BK, et al. Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 5 août 2021;385(6):503-15.
127. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med*. 18 mars 2021;384(11):989-1002.
128. Nicholls SJ, Bhatt DL, Buse JB, Prato SD, Kahn SE, Lincoff AM, et al. Comparison of tirzepatide and dulaglutide on major adverse cardiovascular events in participants with type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease: SURPASS-CVOT design and baseline characteristics. *Am Heart J*. 1 janv 2024;267:1-11.
129. Novo Nordisk A/S. Efficacy and Safety of Cagrilintide s.c. 2.4 Milligram (mg) in Combination With Semaglutide Subcutaneous (s.c). 2.4 mg (CagriSema s.c. 2.4 mg/2.4 mg) Once-weekly in Participants With Overweight or Obesity [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2025 janv [cité 10 févr 2025]. Report No.: NCT05567796. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05567796>

130. Rheumatology Advisor [Internet]. 2025 [cité 12 févr 2025]. REDEFINE 1 Trial: Superior Weight Loss Seen With CagriSema. Disponible sur: <https://www.rheumatologyadvisor.com/news/redefine-1-trial-superior-weight-loss-seen-with-cagrisema/>
131. Novo Nordisk A/S. Effect and Safety of Semaglutide 7.2 mg Once-weekly in Participants With Obesity [Internet]. clinicaltrials.gov; 2025 janv [cité 12 févr 2025]. Report No.: NCT05646706. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05646706>

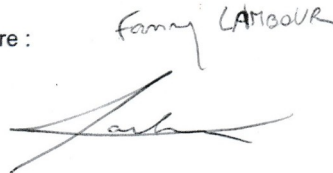
ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e) Fanny LAMBOUR

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 : **21500876**

N° Thèse : **8**

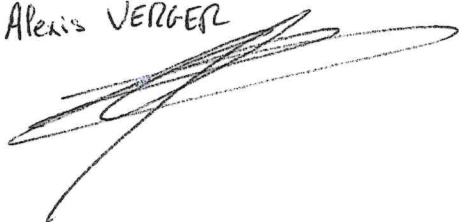
Nom et Prénom : **LAMBOUR Fanny**

Sujet : **Wegovy (Sémaglutide) : une injection hebdomadaire innovatrice**
dans la prise en charge de l'obésité chez l'adolescent et
l'adulte de moins de 65 ans

Tours, le : **03 mars 2025**

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

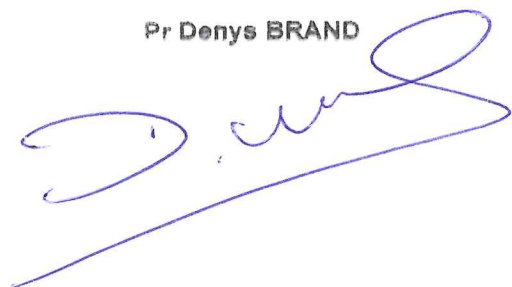
Alexis VERGER



Vu et Transmis :
Le Doyen

Le directeur de la Faculté
des Sciences Pharmaceutiques

Pr Denys BRAND



LAMBOUR FANNY

N°8

TITRE DE LA THÈSE

Wegovy (Sémaglutide) : Une injection hebdomadaire innovatrice dans la prise en charge de l'obésité chez l'adolescent et l'adulte de moins de 65 ans

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

L'obésité est une maladie multifactorielle chronique caractérisé par un excès de graisse portant atteinte à la santé. L'obésité est défini par un IMC $> 30 \text{ Kg/m}^2$ (OMS). Aujourd'hui 16 % de la population mondiale est obèse, ce chiffre étant en constante augmentation depuis 1990 où il était de 7%. Et les prévisions sont mauvaise l'obésité infantile ayant elle aussi augmenté drastiquement ces dernière années. Bien que l'accompagnement du patient s'améliore au fils des ans, peu arrive à atteindre des objectifs de perte de poids qui leur ont été fixé et ceux qui arrive à le maintenir dans la durée sont encore plus rare.

Mais depuis quelques années une nouvelle classe de médicament les agonistes du GLP1, qui étant de premier abord commercialisés en tant qu'antidiabétiques, ont démontré une action centrale sur le système de régulation de la satiété, les rendant pertinent en tant que traitement médicamenteux de l'obésité. Le sémaglutide est une molécule de cette classe et est commercialisé sous le nom de Wegovy avec indication la perte de poids et le maintient du poids chez l'adulte et l'adolescent de moins de 65 ans ayant un IMC supérieur à 35 Kg/m^2 en accompagnement de mesure hygiéno-diététiques, administré sous la forme d'une solution injectable hebdomadaire . Lors d'études cliniques, les patients sous Wegovy présentaient une perte de 5 à 20% de leur poids initial après 6 mois de traitement, donnant des résultats prometteurs. Cette thèse fera une étude de produit du Wegovy, de sa sécurité et de son efficacité, ainsi qu'une comparaison avec les autres traitements de l'obésité comme la chirurgie bariatrique, et les autres traitements médicamenteux que sont le Saxenda (Liraglutide) et Mounjaro (Tirzépatide).

MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY:
Obésité, Sémaglutide, Wegovy, Perte de poids

JURY :

PRESIDENT : Hassan ALLOUCHI, professeur des universités enseignant en chimie physique à la faculté de Sciences pharmaceutiques de Tours

MEMBRES : Alexis VERGER, maître de thèse, maître de conférences en pharmacie galénique à la faculté de Sciences pharmaceutique de Tours

Pierre BESSON, maître de conférences en physiologie à la faculté de Sciences pharmaceutique de Tours.

Pierre-Henri DUCLUZEAU, médecin spécialiste en endocrinologie-diabétologie nutrition exerçant au CHU de Tours

DATE ET LIEU DE SOUTENANCE : 28 février 2025, Salle des Actes de la Faculté de Pharmacie de Tours Philippe Maupas