



HAL
open science

Prise en charge de l'obésité en France : intérêt du Semaglutide

Thibaut Canac

► **To cite this version:**

Thibaut Canac. Prise en charge de l'obésité en France : intérêt du Semaglutide. Sciences pharmaceutiques. 2024. dumas-04957250

HAL Id: dumas-04957250

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04957250v1>

Submitted on 19 Feb 2025

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
le 3 décembre 2024
par
Thibaut CANAC

PRISE EN CHARGE DE L'OBÉSITÉ EN FRANCE : INTÉRÊT DU SEMAGLUTIDE

Directeur de thèse : **Mme Catherine COUDERT** Maître de conférences, HDR
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Jury

Président : **Mme Catherine COUDERT** Maître de conférences, HDR
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Membres : **Mme Marie-Ange CIVIALE** Maître de conférences, HDR
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Mme Anne BOYER Pharmacien MCU-PH,
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Mr. Ugo LEBECQUE Pharmacien titulaire,
Saint-Céré



UFR DE PHARMACIE
Université Clermont Auvergne

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE
UFR DE PHARMACIE

Année : 2024

N°

THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
le 3 décembre 2024

par
Thibaut CANAC

PRISE EN CHARGE DE L'OBÉSITÉ EN FRANCE : INTÉRÊT DU SEMAGLUTIDE

Directeur de thèse : **Mme Catherine COUDERT** Maître de conférences, HDR
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Jury

Président : **Mme Catherine COUDERT** Maître de conférences, HDR
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Membres : **Mme Marie-Ange CIVIALE** Maître de conférences, HDR
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Mme Anne BOYER Pharmacien MCU-PH,
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Mr. Ugo LEBECQUE Pharmacien titulaire,
Saint-Céré

Remerciements

À ma directrice de thèse, Mme Catherine COUDERT. Je tiens tout d'abord à vous remercier pour votre accompagnement tout au long de ce travail. Vous m'avez guidé avec rigueur et bienveillance et vous vous êtes toujours rendue disponible à chacune de mes interrogations. Vos précieux conseils m'ont permis d'avancer sereinement à chaque étape. Je suis très heureux d'avoir eu l'opportunité de réaliser cette thèse à vos côtés.

Aux membres du jury :

Mme Marie-Ange CIVIALE et Mme Anne BOYER, je souhaite vous remercier sincèrement d'avoir accepté de prendre part à l'évaluation de ce travail. Je suis également reconnaissant pour les enseignements que vous m'avez transmis au cours de ces années d'études qui ont contribué à ma formation.

Mr Ugo LEBECQUE, je tiens à vous remercier chaleureusement d'avoir accepté de siéger parmi les membres du jury. Le partage de vos connaissances et vos précieux conseils m'aident beaucoup au quotidien. Un grand merci, Ugo, pour votre soutien depuis le début de ma formation, ainsi que pour la confiance que vous m'avez témoignée, qui a été une grande source de motivation pour mener à bien ces études.

Mes remerciements s'adressent également :

À toute l'équipe de la pharmacie de Saint-Céré, merci pour votre accueil et votre bienveillance, qui ont rendu les moments passés à vos côtés particulièrement agréables. Je garderai un excellent souvenir de votre esprit d'équipe, avec une pensée particulière pour Nathalie, Thierry, Sandrine, Stéphane, Camille et Manuella, qui m'ont accompagné lors de mes débuts.

À Florence, ton soutien, ta rigueur et ta bienveillance m'ont permis de progresser avec confiance. Tu as été un véritable modèle pour moi tout au long de mon parcours. Je suis très reconnaissant d'avoir pu exercer à tes côtés. Merci pour tout !

À Mme Catherine SIMON, j'ai fait mes premiers pas dans l'univers officinal auprès de vous, et cela restera gravé dans ma mémoire. Un grand merci pour vos précieuses recommandations et pour tout ce que vous m'avez apporté.

Je dédie cette thèse :

À mes parents, merci pour votre éducation, votre soutien et pour m'avoir offert la possibilité d'aller au bout de ces études. Vous m'avez donné non seulement les moyens de réussir, mais aussi la confiance en mes capacités. Votre implication a été essentielle ; on se souviendra longtemps de ces années de PACES...

À ma famille et belle-famille :

Manon, JC, mes grands-parents, tontons, taties, et tous mes cousins, merci pour ces beaux moments de complicité depuis toutes ces années et pour tout ce que vous m'apportez. Chaque instant partagé a été précieux, je suis impatient de vivre encore plein de beaux souvenirs à vos côtés.

Fanny, merci pour tout ce que tu m'apportes au quotidien, je suis fier d'évoluer à tes côtés.

Je souhaite remercier particulièrement mon parrain, Fabien, tu m'as donné l'envie d'exercer dans le milieu médical. Ton soutien, tes encouragements et tes conseils ont été précieux.

Je dédie également cette thèse :

À mes ami(e)s de la fac,

Ceux rencontrés en première année : Thibaut, Thomas et Anne, Fanny, Lucio, Jean-Gab.

Ceux rencontrés par la suite : Cassandre, Arthur, Baptiste, Iv et Jon, Max et Emma, Marcelline, Mathéo, Mathilde.

Ceux de ma promotion : Juline, Lina, Romane, Mathilde, JB, Johan, Adrien, Julie, Noah, Kévin, Zoé.

Et à tous ceux que je n'ai pas cités, un immense merci pour tous les supers moments passés ensemble durant ces 6 dernières années, et pour tous ceux que nous partagerons à l'avenir.

SOMMAIRE

Introduction	1
Chapitre 1 : L'obésité	3
I. OBESITE ET REPARTITION DES GRAISSES.....	4
II. ÉPIDEMIOLOGIE	6
1. Prévalence dans le monde.....	6
2. Prévalence en France.....	6
2.1. Inégalités entre les sexes	7
2.2. Inégalités entre les âges.....	9
2.3. Disparités socio-économiques	9
2.4. Disparités régionales	10
III. DIAGNOSTIC	11
1. L'indice de masse corporelle (IMC).....	11
2. Le tour de taille.....	11
3. Le rapport tour de taille/tour de hanches	12
4. Bilan initial lors d'un excès de poids	12
IV. COMPLICATIONS DE L'OBESITE.....	13
1. Complications cardio-vasculaires	13
2. Complications métaboliques	14
3. Complications respiratoires	15
4. Complications veineuses et thrombo-emboliques	16
5. Complications rhumatologiques.....	17
6. Complications digestives	17
7. Complications cutanées.....	18
8. Complications cancéreuses	18
9. Conséquences psychologiques et sociales	19
V. PRÉVENTION DE L'OBESITE	21
1. Promouvoir une alimentation saine	21
1.1. Le Programme National de Nutrition Santé (PNNS)	22
1.2. Le nutri-score	24
2. Encourager la pratique sportive et l'activité physique.....	25
VI. PRISE EN CHARGE DE L'OBESITE	27
1. Objectifs	27
2. Prise en charge non médicamenteuse	30
2.1. Diététique	30
2.1.1. Régimes restrictifs.....	30
2.1.2. Régime méditerranéen	30
2.1.3. Recommandations nutritionnelles.....	32
2.2. Activité physique	32
3. Traitements médicamenteux.....	34
3.1. Inhibiteurs des lipases gastro-intestinales	35
3.2. Analogues des récepteurs au GLP-1.....	37
4. Prise en charge chirurgicale.....	39
4.1. Indications et contre-indications	40
4.2. Techniques chirurgicales	41
4.3. Complications	43
4.4. Clés du succès	44
5. Outils d'aide à la prise en charge	45
5.1. Éducation thérapeutique du patient.....	45
5.2. Thérapies cognitivo-comportementales	46
6. Perspectives thérapeutiques	49
6.1. Le Setmélanotide	49
6.2. Le Tirzépate	50
6.3. Le Rétatrutide	51

Chapitre 2 : Le Semaglutide	53
I. MÉCANISME D'ACTION	54
II. DEVELOPPEMENT CLINIQUE DU SEMAGLUTIDE	57
1. LES ESSAIS « STEP »	57
1.1. STEP 1	57
1.2. STEP 2	58
1.3. STEP 3	58
1.4. STEP 4	59
1.5. STEP 5	60
1.6. STEP 8	61
2. L'ÉTUDE « SELECT »	63
III. WEGOVY DANS LE CADRE DE L'ACCÈS PRECOCE	64
IV. INDICATIONS ET MODALITÉS DE PRESCRIPTION	67
V. MODALITÉS D'ADMINISTRATION.....	69
VI. CONTRE-INDICATIONS ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI	70
VII. INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	71
VIII. EFFETS INDÉSIRABLES	72
IX. BALANCE BÉNÉFICES/RISQUES.....	74
Chapitre 3 : Situations cliniques et conseils à l'officine	75
I. EXEMPLES DE SITUATIONS CLINIQUES	76
1. Cas n°1.....	76
2. Cas n°2.....	77
3. Cas n°3.....	77
4. Cas n°4.....	78
5. Cas n°5.....	78
II. CONSEILS ASSOCIÉS À LA DÉLIVRANCE	80
1. Fiche d'information WEGOVY®.....	80
2. Fiche d'information concernant la nutrition et l'activité physique.....	83
Conclusion.....	86

Liste des figures et des tableaux

FIGURES

Figure 1 : Localisation de la graisse adipeuse sous-cutanée et viscérale (3)	4
Figure 2 : Patrons de répartition régionale du tissu adipeux (5)	5
Figure 3 : Prévalence de l'obésité en France en 2020 (6)	7
Figure 4 : Évolution de la prévalence de l'obésité en France de 1997 à 2020 (6)	7
Figure 5 : Prévalence de l'obésité en France selon le sexe en 2020 (6).....	8
Figure 6 : Évolution de la prévalence (en %) de l'obésité en France selon le sexe de 1997 à 2020 (6)	8
Figure 7 : Évolution de la prévalence de l'obésité en France selon l'âge de 1997 à 2020 (6).....	9
Figure 8 : Prévalence de l'obésité en France selon la catégorie socio-professionnelle de 1997 à 2020 (6)	9
Figure 9 : Prévalence de l'obésité en France par région en 2012 et 2020 (6)	10
Figure 10 : Comorbidités liées à l'obésité d'après l'étude ObÉpi-Roche (6)	13
Figure 11 : Physiopathologie des atteintes respiratoires liées à l'obésité (16).....	16
Figure 12 : Relation entre surpoids, obésité et cancer par niveau d'évidence et risque relatif entre obésité et IMC normal (16)	19
Figure 13 : Proportion d'adultes Français ne suivant pas les recommandations nutritionnelles (20)	21
Figure 14 : Logo du Nutri-Score (20)	24
Figure 15 : Exemples d'activités physiques en fonction de leur intensité (34).....	33
Figure 16 : Mécanisme d'action de l'Orlistat (37).....	35
Figure 17 : Perte de poids sur 4 ans au cours d'un traitement par Orlistat ou par placebo et changement de mode vie dans les deux situations (38)	36
Figure 18 : Évolution du poids de patients normoglycémiant avec prise de Liraglutide ou de placebo pendant 56 semaines (41)	38
Figure 19 : Posologies recommandées du Liraglutide SAXENDA® (42).....	39
Figure 20 : Technique d'Anneau gastrique (47)	41
Figure 21 : Technique de Sleeve (47).....	42
Figure 22 : Technique de By-pass gastrique (47)	43
Figure 23 : Programme d'ETP du jeune obèse réalisé par le centre spécialisé de l'obésité CALORIS (52)	46
Figure 24 : Physiopathologie de l'axe des incrélines (67).....	55
Figure 25 : Actions du GLP-1 et des agonistes des récepteurs au GLP-1 (GLP-1RA) (68).....	55
Figure 26 : Évolution du nombre total d'initiations de WEGOVY® en fonction du sexe (figure 3a) et des catégories d'âge (figure 3b) (81)	65
Figure 27 : Nombre d'initiations de WEGOVY® en miroir de la prévalence de l'obésité en 2020	65
Figure 28 : Les principaux schémas (clusters) de doses de WEGOVY® (3 clusters) (81)	66
Figure 29 : Augmentation de posologie du Semaglutide (WEGOVY®) au cours du traitement (86)	69
Figure 30 : Calendrier de saison (20).....	100

TABLEAUX

Tableau I : Classification de l'obésité par l'IMC (7)	11
Tableau II : Rappel des différents médicaments anti-obésité retirés du marché (37).....	34
Tableau III : Exemple de menu pour une semaine réalisée par la « Fabrique à menu » (21).....	99

Tables des abréviations

AAP : Autorisation à Accès Précoce

AME : Aide Médicale de l'État

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

ARS : Agence Régionale de Santé

CPT : Capacité pulmonaire totale

CSS : Complémentaire Sociale Solidaire

CV : Capacité vitale

DT2 : Diabète de type 2

EMA : Agence Européenne du Médicament

EP : Embolie pulmonaire

ETP : Éducation thérapeutique du patient

FDA : Food and Drug Administration

GIP : Glucose-dependent insulintropic polypeptide

GLP-1 : Glukagon-like-peptide-1

HAS : Haute Autorité de Santé

HbA1c : Hémoglobine glyquée

HTA : Hypertension artérielle

INR : Rapport normalisé international

INSEE : Institut National de la Statistique et des Études Économiques

IMC : Indice de masse corporelle

NASH : Stéato-Hépatite Non Alcoolique

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PNNS : Programme National de Nutrition Santé

PUT-RD : Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de Recueil des Données

SAHOS : Syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil

TCC : Thérapies cognitivo-comportementales

TVP : Thrombose veineuse profonde

VR : Volume résiduel

VRE : Volume de réserve expiratoire

Introduction

Depuis 1997, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) reconnaît l'obésité comme une maladie à part entière. Elle est souvent désignée comme l'une des plus grandes menaces pour la santé publique au XXI^e siècle car sa prévalence a presque triplé au niveau mondial entre 1975 et 2016 (1) et près d'un Français sur deux est en situation de surpoids ou d'obésité.

Cette pathologie, due à une accumulation de graisses, est caractérisée par un Indice de Masse Corporelle (IMC) supérieur à 30 kg/m². L'obésité influe sur la qualité de vie des patients mais favorise également l'apparition de complications notamment cardiovasculaires, métaboliques ou respiratoires.

Afin de réduire les risques liés à l'obésité deux axes de prévention sont primordiaux : la consommation d'une alimentation saine et équilibrée et la pratique d'une activité physique régulière. Lorsque la pathologie est déjà avancée, des traitements médicamenteux ou chirurgicaux peuvent venir en appui de l'approche diététique et nutritionnelle. Force est de constater que la plupart des médicaments anti-obésité testés depuis les années 1950 ont présenté des profils de tolérance médiocres ce qui a amené de nombreux retraits du marché au cours des 25 dernières années. Cependant, récemment, de nouvelles approches pharmacologiques ont vu le jour avec notamment des agonistes des récepteurs glucagon-like peptide-1 (GLP-1) tels le Liraglutide et le Semaglutide.

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) indique que l'humanité fait face à une véritable « pandémie » d'obésité. Notre exercice professionnel au sein d'une pharmacie d'officine nous amènera à être confronté à cette pathologie. Aussi, il nous a semblé intéressant de faire un point sur la prise en charge actuelle de l'obésité en France et de nous interroger de la place que pourrait occuper le Semaglutide au sein de la stratégie thérapeutique.

Au cours de ce travail, nous nous intéresserons dans un premier temps à l'obésité : après avoir rappelé quelques notions d'épidémiologie nous précisons comment poser le diagnostic. Nous évoquerons ensuite les complications auxquelles s'exposent les patients ; complications qui touchent pratiquement tous les systèmes de l'organisme. Nous évoquerons également les moyens permettant de prévenir cette pathologie avant de nous intéresser à sa prise en charge tant médicamenteuse que chirurgicale.

Dans la seconde partie de cette thèse, nous présenterons le Semaglutide (WEGOVY®), molécule qui suscite de nouveaux espoirs en permettant d'élargir l'arsenal thérapeutique des médicaments anti-obésité.

Pour finir, nous exposerons quelques cas cliniques de patients traités par Semaglutide au sein du CHU de Clermont-Ferrand, dans le cadre du programme d'accès précoce. Deux fiches d'informations, que nous avons rédigées, viennent compléter ce travail et ont pour vocation d'aider le pharmacien dans son exercice quotidien d'éducateur pour la santé.

Chapitre 1 : L'obésité

I. OBESITE ET REPARTITION DES GRAISSES

L'**obésité** selon l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé), se définit comme une accumulation anormale ou excessive de graisses pouvant nuire à la santé. La masse grasse correspond à l'ensemble du tissu adipeux corporel, elle est opposée à la masse maigre constituée du poids des muscles, des organes et des viscères (2). Le **tissu adipeux** est majoritairement localisé au niveau sous-cutané et au niveau viscéral/intra-abdominal (Figure 1).

La **graisse sous-cutanée** est présente sous toute la surface de la peau sous forme de couches plus ou moins épaisse. Elle est visible et palpable. Contrairement aux idées reçues, la graisse sous-cutanée est la plus dense, vu qu'elle est répartie dans tout l'organisme. En effet, elle a une grande capacité de stockage des acides gras, que l'on trouve sous forme de triglycérides. Elle est assez bénigne si on la compare à la graisse viscérale, néanmoins, en termes d'apparence c'est elle qui se fait le plus remarquer lorsque vous observez votre corps.

La **graisse viscérale** est présente, non pas sous la peau, mais sous le muscle, dans la cavité abdominale, entourant les organes. Elle existe afin de les protéger et de maintenir une certaine distance entre eux. Il est impossible de la toucher ou de la voir. Si elle s'accumule en trop grande quantité dans votre corps, vous remarquerez parfois que votre ventre sera plus proéminent, mais surtout, que votre tour de taille augmente. De plus il faut souligner que la graisse viscérale n'a pas forcément de lien avec la graisse sous-cutanée, et qu'il est possible d'avoir une silhouette fine tout en ayant un excédent de graisse viscérale. Il s'agit de la graisse la plus difficile à éliminer, car elle bénéficie d'un système de renouvellement très dynamique (3).

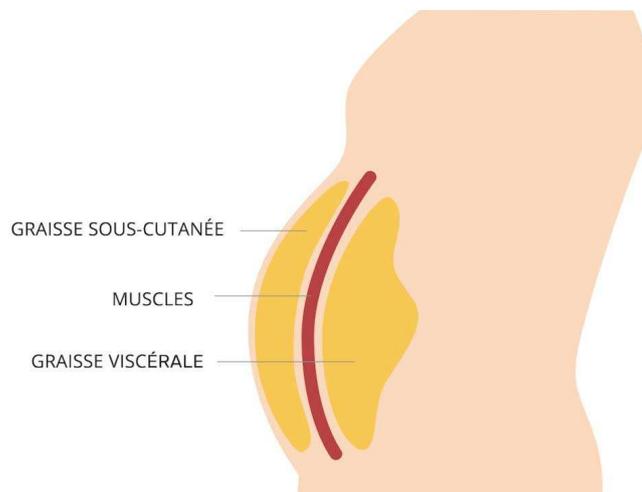


Figure 1 : Localisation de la graisse adipeuse sous-cutanée et viscérale (3)

Selon le sexe, il existe une répartition différente du tissu adipeux. Celle-ci a été définie par le scientifique Jean VAGUE sous la forme d'**obésité androïde** : plutôt localisée au niveau du ventre, des épaules et de la nuque chez l'homme ; et d'**obésité gynoïde** : plutôt localisée au niveau des cuisses, des hanches et des fesses chez la femme (Figure 2) (4).

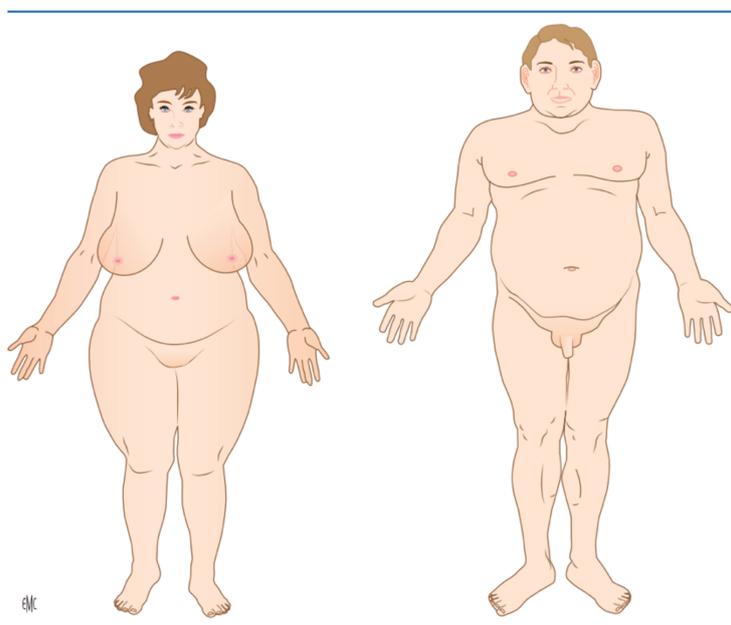


Figure 2 : Patrons de répartition régionale du tissu adipeux (5)

II. ÉPIDEMIOLOGIE

1. Prévalence dans le monde

L'obésité est un véritable enjeu de santé publique dans le monde. En effet ***entre 1975 et 2016 la prévalence de l'obésité a presque triplé au niveau mondial.***

Selon l'OMS en 2016, plus d'1,9 milliard d'***adultes*** étaient en surpoids dont 650 millions d'obèses. Globalement environ 13% de la population adulte mondiale (11% des hommes et 15% des femmes) étaient obèses.

La prévalence du surpoids et de l'obésité chez ***les enfants et les adolescents*** âgés de 5 à 19 ans a augmenté de façon spectaculaire, passant d'à peine 4% en 1975 à un peu plus de 18% en 2016.

L'augmentation a été la même chez les garçons que chez les filles : en 2016, 18% des filles et 19% des garçons étaient en surpoids.

En 2019, on estimait que 38,2 millions ***d'enfants de moins de 5 ans*** étaient en surpoids ou obèses. Autrefois considérés comme des problèmes spécifiques des pays à haut revenu, le surpoids et l'obésité sont désormais en augmentation dans les pays à revenu faible ou intermédiaire, en particulier en milieu urbain.

À l'échelle mondiale, le surpoids et l'obésité sont liés à davantage de décès que l'insuffisance pondérale. Il y a plus de personnes obèses qu'en insuffisance pondérale, et ce dans toutes les régions à l'exception de certaines parties de l'Afrique subsaharienne et de l'Asie (1).

2. Prévalence en France

En 2020, près d'un Français sur deux (47,3%) est en situation de surpoids ou d'obésité selon l'enquête ObÉpi-Roche (Figure 3). Parmi ces deux situations, c'est l'obésité qui progresse le plus (elle a doublé depuis 1997) avec aujourd'hui 17% des Français qui sont en situation d'obésité (6).

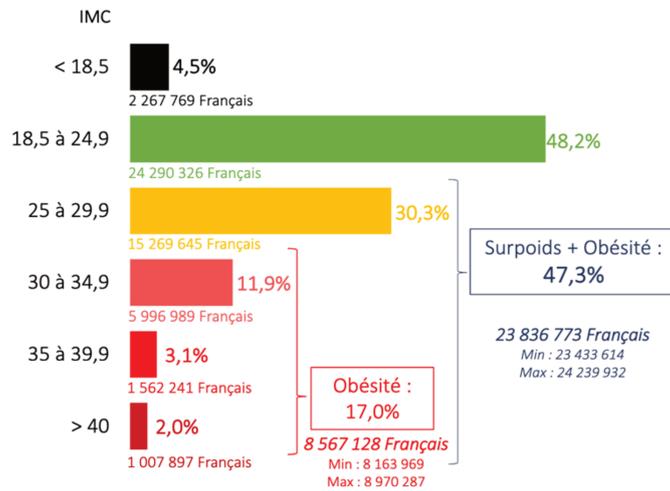


Figure 3 : Prévalence de l'obésité en France en 2020 (6)

L'obésité massive ou morbide (IMC supérieur à 40 kg/m²) a pratiquement doublé en une décennie passant de 1,1% en 2009 à 2% en 2020 et concerne désormais plus d'1 million de Français (Figure 4).

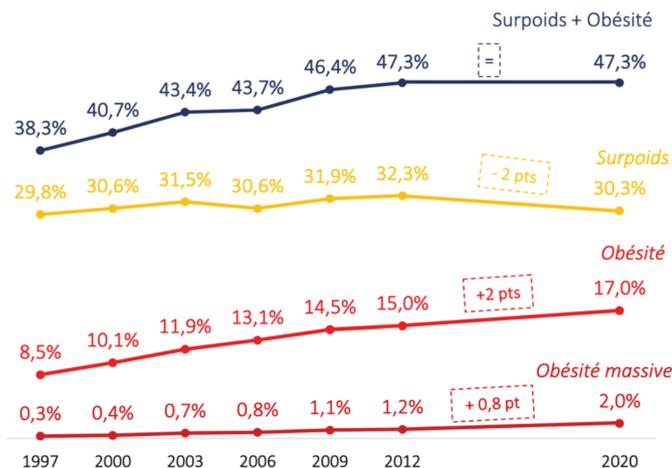


Figure 4 : Évolution de la prévalence de l'obésité en France de 1997 à 2020 (6)

2.1. Inégalités entre les sexes

D'après l'enquête ObÉpi-Roche de 2020, on observe sur la figure 5 une augmentation du nombre de patients obèses depuis 2012 pour les deux sexes (14,3% d'hommes obèses en France en 2012 contre 16,7% en 2020). Au total, on peut dire qu'il y a plus d'hommes en situation de surpoids/obésité (53,1%) que de femmes (41,3%).

En observant mieux les chiffres, on se rend compte qu'il y a une divergence entre le nombre d'hommes et de femmes en situation de surpoids et en situation d'obésité. En effet, les hommes sont plus à risque d'être en situation de surpoids (36,9% contre 23,9% pour les femmes), au contraire, les femmes sont quant à elles plus à risque d'être en situation d'obésité (17,4% contre 16,7% pour les hommes).

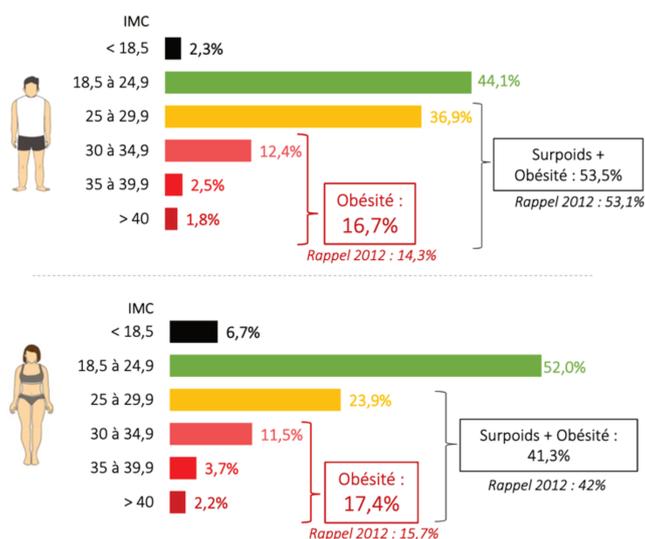


Figure 5 : Prévalence de l'obésité en France selon le sexe en 2020 (6)

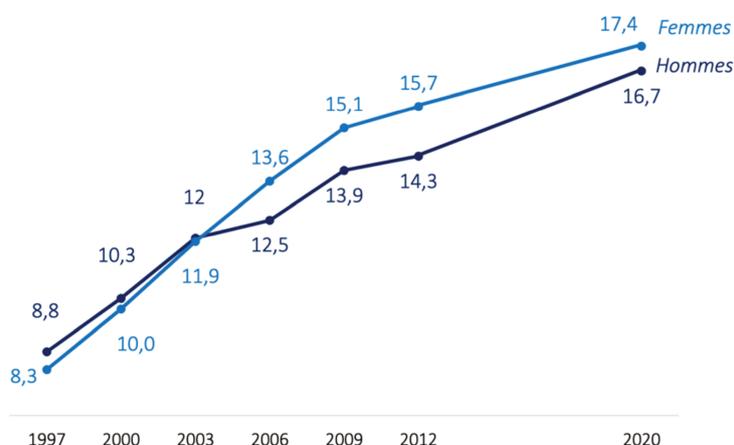


Figure 6 : Évolution de la prévalence (en %) de l'obésité en France selon le sexe de 1997 à 2020 (6)

D'après la figure 6, on s'aperçoit qu'avant 2003 l'obésité masculine était plus importante que l'obésité féminine (11,9% pour les femmes en 2003 contre 12% pour les hommes), mais depuis, la tendance s'est inversée atteignant même un écart de 1,4% en 2012. On peut donc conclure qu'actuellement **le risque d'être en situation d'obésité est plus important chez une femme que chez un homme**.

2.2. Inégalités entre les âges

D'après la figure 7 issue de l'enquête ObÉpi-Roche de 2020, on observe une **prédisposition à l'obésité chez les patients âgés**. En effet, pour les jeunes de 18 à 24 ans 9% d'entre eux sont en situation d'obésité contre 19,9% chez les personnes de plus de 65 ans.



Figure 7 : Évolution de la prévalence de l'obésité en France selon l'âge de 1997 à 2020 (6)

2.3. Disparités socio-économiques

L'obésité est une **maladie socialement inégale** notamment pour les personnes avec les revenus les plus faibles. D'après le graphique de la figure 8, on remarque en effet un important écart entre les cadres en situation d'obésité (9,9% d'entre eux) et les ouvriers (18% d'entre eux).

De la même manière on s'aperçoit que l'obésité augmente de manière croissante en fonction des classes sociales (9,9% pour les cadres, puis 14,4% pour les professions intermédiaires, 17,8% pour les employés et enfin 18% pour les ouvriers).



Figure 8 : Prévalence de l'obésité en France selon la catégorie socio-professionnelle de 1997 à 2020 (6)

2.4. Disparités régionales

Au niveau national, l'obésité touche 17% de la population Française mais celle-ci n'est pas homogène sur tout le territoire. En effet, on observe des disparités régionales entre le sud et le nord de la France. La **région Haut-de-France** est la plus touchée avec 22,1% de personnes en situation d'obésité alors que la **région Ile-de-France** en dénombre 14,2%.

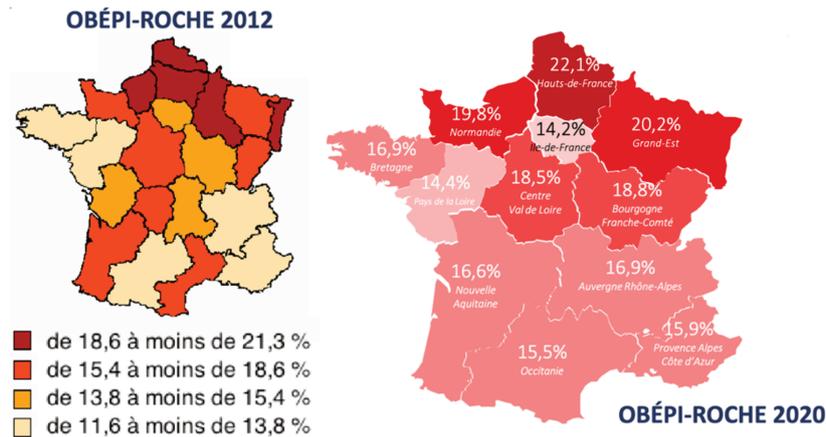


Figure 9 : Prévalence de l'obésité en France par région en 2012 et 2020 (6)

En résumé :

En France, L'obésité est une maladie qui ignore l'égalité et la justice sociale (6). Elle est corrélée à de nombreux facteurs sociodémographiques, en particulier :

- *L'âge (9% d'obésité chez les 18-24 ans contre plus de 19% auprès des plus de 55 ans)*
- *Le milieu social (9,9% d'obésité auprès des cadres versus 18% auprès des ouvriers)*
- *Le territoire (14,2% d'obésité en Ile-de-France versus 22,1% dans les Hauts-de-France)*

III. DIAGNOSTIC

1. L'indice de masse corporelle (IMC)

Le diagnostic clinique de l'obésité est réalisé en première intention par l'intermédiaire de l'indice de masse corporelle (IMC), que l'on obtient en divisant le poids (en kg) par le carré de la taille du patient (en mètres). Celui-ci permet de classer l'obésité en 3 stades : obésité modérée, sévère et morbide (Tableau I).

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

Tableau I : Classification de l'obésité par l'IMC (7)

Il faut toutefois rester prudent à la lecture de ce tableau : pour un même IMC, la composition corporelle et la répartition du tissu adipeux peut en effet varier d'un individu à l'autre avec des risques de complications variables. En outre, certains individus comme des sportifs de haut niveau peuvent avoir un IMC élevé sans pour autant présenter d'excès de masse grasse (8).

2. Le tour de taille

Ainsi, un autre critère diagnostique est préconisé, il s'agit du tour de taille. Celui-ci donne une image simple de l'excès de graisse accumulé au niveau de l'abdomen. Il est jugé trop élevé s'il est supérieur ou égal à 80 cm chez la femme et 94 cm chez l'homme . Il est alors associé au développement de complications métaboliques et à l'augmentation du risque cardiovasculaire.

La mesure du tour de taille est réalisée dans des conditions précises :

- Sans vêtements, directement sur la peau ;
- Debout les pieds joints, avec les bras relâchés de chaque côté du corps ;
- À la fin d'une expiration normale ;
- En plaçant un mètre ruban horizontalement, à mi-distance entre la partie inférieure de la dernière côte et la partie la plus haute de l'os du bassin (9).

3. Le rapport tour de taille/tour de hanches

Enfin une des évaluations anthropométriques classique et fiable de la répartition du tissu adipeux sous-cutané est le rapport tour de taille/tour de hanches (T/H). Un rapport T/H > 0,8 chez la femme et >0,95 chez l'homme correspond à l'obésité androïde et un rapport T/H < 0,8 chez la femme et 0,95 chez l'homme correspond à l'obésité gynoïde.

Néanmoins cette classification ne met en cause que la graisse sous-cutanée. C'est pourquoi, on s'intéresse également aujourd'hui au rapport : aire de la graisse viscérale/aire de la graisse sous-cutanée (V/S), évalué sur la scanographie abdominale. Lorsque V/S est > 0,4 il existe une franche obésité intra-abdominale, lorsque V/S est < 0,4 l'obésité sous-cutanée prédomine. Des rapports T/H > 1 et V/S > 0,4 sont tous deux corrélés à un risque accru de complications cardiovasculaires et métaboliques (10).

4. Bilan initial lors d'un excès de poids

Ces éléments de diagnostic peuvent-être utilisés lors du bilan initial d'un excès de poids. Celui-ci a pour objectif principal de déterminer la ou les origines de la prise de poids et se subdivise en 2 parties :

- La première correspond à **l'interrogatoire et à l'examen clinique**,
- La seconde donne lieu à la recherche d'une anomalie lipidique et à l'évaluation d'une glycémie à jeun.

Lors de l'interrogatoire, le praticien va rechercher les facteurs pouvant favoriser la prise de poids tels que des apports énergétiques excessifs, une sédentarité ou encore un trouble du comportement alimentaire.

Ensuite il va évaluer l'activité physique et les occupations sédentaires, puis étudier les habitudes alimentaires, et rechercher les médicaments pris par le patient et leurs liens avec la prise de poids. Ces informations vont permettre *in fine* de corriger les potentielles sources de gain pondéral dans le mode de vie du patient.

Enfin, le docteur va rechercher les conséquences de l'excès de poids au niveau somatique, psychologique et social.

Ce bilan est donc primordial afin de comprendre **l'origine de l'obésité, évaluer le mode de vie du patient** pour finalement permettre une **prise en charge optimale** de sa maladie.

Les fiches précisant les étapes de ce bilan figurent dans la partie annexe (ANNEXE I et ANNEXE II).

IV. COMPLICATIONS DE L'OBESITE

L'obésité est une maladie problématique en termes de santé publique car elle se cumule avec de nombreuses autres pathologies sévères. La figure 10 permet de se rendre compte que l'obésité entraîne un risque important de comorbidités. En effet, pour l'hypertension artérielle (HTA) par exemple, 20% des Français suivent ou ont suivi un traitement dont 42% d'entre eux étaient en obésité massive ou morbide.

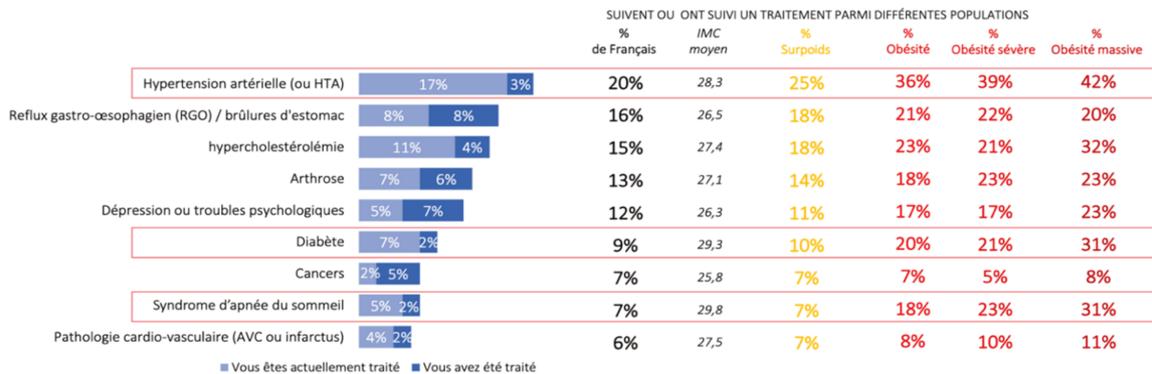


Figure 10 : Comorbidités liées à l'obésité d'après l'étude ObÉpi-Roche (6)

1. Complications cardio-vasculaires

Il est aujourd'hui bien établi que l'obésité est un facteur de risque cardiovasculaire. La figure 10 le montre puisque l'on note que l'obésité augmente de 36% le risque de développer de l'**hypertension artérielle** (HTA) et de 8% le risque de développer une **pathologie cardiovasculaire**. Selon l'étude ObÉpi-Roche, l'HTA et les pathologies cardiovasculaires sont même deux fois plus répandues chez les personnes en obésité massive qu'en population générale.

Par ses effets sur différents facteurs de risque et sur la structure et la fonction cardiovasculaire, l'obésité a également un impact majeur sur les maladies cardiovasculaires, telles que l'insuffisance cardiaque, la fibrillation auriculaire, la maladie coronaire et la mort subite, et est associée à une augmentation de la mortalité globale (11).

On sait depuis longtemps que l'obésité est associée à un risque accru de **maladie coronaire**. Dans une méta-analyse (12), il y avait une augmentation de 29% du risque de maladie coronaire pour chaque élévation de cinq points de l'IMC. Le risque de maladie coronaire chez les personnes obèses et en surpoids est partiellement expliqué par la coexistence fréquente d'autres facteurs de risques cardiovasculaires tels que l'HTA, les dyslipidémies ou le diabète (11).

L'HTA est six fois plus fréquente chez l'obèse que chez le sujet de poids normal. Une augmentation de poids de 10 kg est associée à une élévation de 3 mmHg de la pression artérielle systolique et de 2,3 mmHg de la pression artérielle diastolique. La mesure de la pression artérielle peut être plus difficile chez l'obèse et peut conduire à une surestimation de la pression artérielle. Néanmoins, l'obésité est fortement associée à l'HTA, en particulier en cas d'obésité à distribution abdominale (11).

2. Complications métaboliques

Au niveau métabolique, les modifications dues à l'obésité entraînent notamment une augmentation du risque de développer un diabète de type 2 (DT2) et une dyslipidémie.

L'obésité fait le lit du DT2. En effet, 75 % des patients diabétiques de type 2 sont obèses et l'obésité multiplie le risque de diabète d'un facteur 10 chez l'homme et d'un facteur 8 chez la femme. L'obésité abdominale, l'ancienneté de l'obésité, l'âge et les antécédents familiaux de DT2 sont les principaux facteurs de risque de DT2. Obésité et DT2 ont de nombreux déterminants en commun parmi lesquels la susceptibilité génétique, l'excès d'apport énergétique, la sédentarité, l'insulinorésistance et l'inflammation de bas grade. Le diabète survient lorsque l'insulinosécrétion devient insuffisante pour maintenir la normoglycémie face à la résistance des tissus cibles (13).

Le profil lipidique des obèses est hautement athérogène. Il se distingue par une variété d'anomalies lipidiques (= dyslipidémies) dominées par une élévation de l'apolipoprotéine B mais aussi du LDL-cholestérol, du cholestérol total et des triglycérides avec une hypo-HDLémie justifiant leur prise en charge précoce afin d'améliorer leur pronostic cardio-vasculaire (14).

L'ensemble des complications métaboliques observées chez les patients atteints d'obésité permet le diagnostic clinique du syndrome métabolique :

- Une hypertension artérielle
- Une hypertriglycéridémie
- Un taux bas de HDL-cholestérol
- Une glycémie à jeun élevée
- Un tour de taille élevé (> 102 cm chez les hommes et > 88 cm chez les femmes) (15)

À cet effet, il est très important de faire la distinction entre la définition du syndrome métabolique sur le plan physiopathologique et les critères cliniques. Le syndrome métabolique a été défini comme représentant une constellation d'anomalies athérogènes, thrombogènes et inflammatoires associées à un état d'insulinorésistance le plus souvent observé chez les individus avec obésité abdominale.

Par conséquent, les cinq critères de diagnostic ne doivent pas être considérés comme la définition du syndrome métabolique, mais plutôt comme des outils simples permettant au clinicien de détecter les patients avec obésité abdominale, insulinorésistance et avec les anomalies métaboliques reliées. Il a ainsi été proposé que le syndrome métabolique soit une condition plutôt rare chez les individus actifs avec un IMC inférieur à 25 kg/m² alors que la plus forte proportion de patients avec syndrome métabolique sera retrouvée plus fréquemment chez les individus avec un excès de tissu adipeux viscéral (5).

3. Complications respiratoires

Les conséquences respiratoires des obésités sont généralement sous-estimées et jouent un rôle majeur dans la morbidité et la surmortalité liées à l'obésité. 20% des patients admis en unité de soins intensifs respiratoires sont obèses.

Les complications respiratoires liées à l'obésité sont le syndrome restrictif, le syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS), le syndrome obésité-hypoventilation, l'hypertension artérielle pulmonaire ainsi que l'asthme (16).

La physiopathologie des atteintes respiratoires est multifactorielle (Figure 11). L'augmentation de la masse grasse dans le compartiment abdominal et au niveau thoracique altère la fonction respiratoire entraînant : une réduction du volume expiratoire forcé, de la capacité vitale (CV), de la capacité pulmonaire totale (CPT), du volume résiduel (VR) et du volume de réserve expiratoire (VRE). La restriction pulmonaire est due à la diminution de la compliance de la paroi thoracique et à l'augmentation de la pression sous-diaphragmatique en cas d'obésité abdominale. La force des muscles respiratoires peut être diminuée ou insuffisante. Il existe une augmentation de la résistance des voies aériennes supérieures augmentant le travail respiratoire.

Dans les explorations fonctionnelles respiratoires, cela se traduit par un **syndrome restrictif** avec diminution de la capacité vitale (CV), de la capacité pulmonaire totale (CPT) et du volume de réserve expiratoire (VRE) (16).

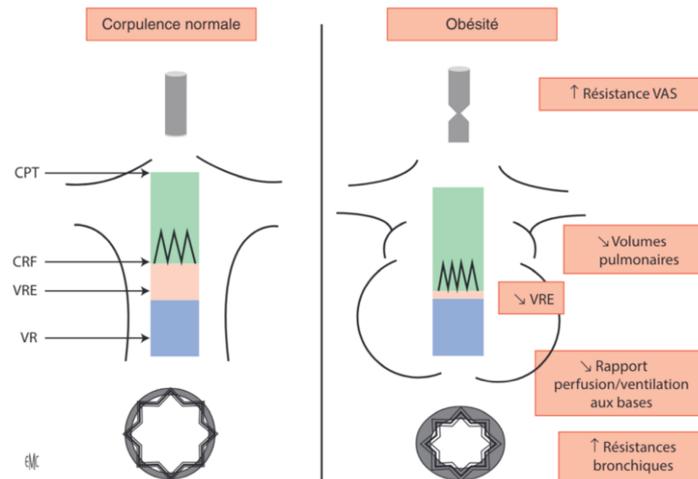


Figure 11 : Physiopathologie des atteintes respiratoires liées à l'obésité (16)

L'étude de la cohorte *Wisconsin Sleep* a montré que chaque augmentation de poids de 10 % était associée à une multiplication par six du **risque de SAHOS** modéré ou sévère et à une augmentation de 32 % de l'index apnée-hypopnée, cela indépendamment de facteurs confondants tels que l'âge ou des paramètres anthropométriques comme le tour de taille. Les études *Sleep Heart Health Study* et *Cleveland Family* ont considéré que 58 % des SAHOS modérés ou sévères étaient attribuables à l'obésité, notamment chez les sujets entre 30 et 50 ans (16).

4. Complications veineuses et thrombo-emboliques

L'obésité détermine mécaniquement une stase veineuse et une altération capillaire qui se traduit par des troubles de la circulation de retour, des œdèmes chroniques déclives avec parfois une composante lymphatique (13).

Dans une méta-analyse (17), *Agno et al.* ont montré que le risque de première **thrombose veineuse profonde** (TVP) était de 2,5 en cas d'obésité, un surrisque équivalent aux autres risques comme la prise d'estrogènes, mais moindre que les facteurs de risque majeurs comme la chirurgie, le cancer ou un traumatisme majeur. L'obésité est aussi un facteur de risque de récurrence de TVP (× 1,6).

Par ailleurs, l'obésité est un facteur de risque **d'embolie pulmonaire** (EP) avec une association linéaire entre l'IMC et le risque d'EP, qui serait de 6 chez les femmes ayant une obésité sévère (16).

5. Complications rhumatologiques

Les **complications ostéo-articulaires** sont nombreuses et constituent fréquemment un motif de consultation pour perte de poids. Elles conditionnent la mobilité et la qualité de vie des personnes en situation d'obésité et peuvent être source de handicap fonctionnel et de dépendance. En limitant la mobilité, elles peuvent aggraver la prise de poids et favoriser la survenue d'autres complications liées à la sédentarité. Les complications rhumatologiques sont d'autant plus fréquentes que le sujet souffrant d'obésité avance en âge.

L'obésité augmente le risque **d'arthrose** d'un facteur 2 si l'IMC est compris entre 30 et 35 kg/m² et d'un facteur 2,5 si l'IMC est supérieur ou égal à 35 kg/m². La gonarthrose fémoro-tibiale est la complication la plus fréquente avec un risque augmenté entre 3 et 4,7 fois selon la sévérité de l'obésité ; et le risque de coxarthrose est augmenté d'un facteur 1,8 environ.

Une plainte fréquemment rapportée est celle de **lombalgies** avec une prévalence (quelle que soit la cause) augmentée de 30 à 50 % chez les patients en situation d'obésité en comparaison avec les sujets de poids normal. L'association de pathologies lombaires (arthrose inter-apophysaire, dégénérescence discale, canal lombaire étroit) avec l'obésité n'est pas spécifique (16).

6. Complications digestives

Les complications digestives de l'obésité sont nombreuses et multifactorielles et leur progression est en lien avec la sévérité de l'obésité. (14).

Le **reflux gastro-œsophagien** est deux fois plus fréquent au cours de l'obésité et contribue à expliquer le sur-risque d'adénocarcinome œsophagien observé chez les sujets obèses. L'incidence annuelle de la lithiase biliaire silencieuse est multipliée par 7 chez la femme obèse.

Au niveau hépatique, la **stéato-hépatite non alcoolique** (NASH) est l'une des complications parmi les plus méconnues et les plus sous-estimées de l'obésité, du syndrome métabolique et du diabète de type 2. Définie anatomiquement par une accumulation de triglycérides dans les hépatocytes, elle se singularise par rapport à la stéatose commune par une infiltration inflammatoire et par une évolution fibrosante indépendante de la consommation d'alcool, pouvant conduire à une authentique cirrhose et, partant, à un hépatocarcinome. L'obésité abdominale favorise le stress oxydatif et la peroxydation lipidique qui initient la cascade de l'inflammation (13).

7. Complications cutanées

Dans ce contexte d'obésité, les complications cutanées sont fréquentes et parfois difficiles à traiter.

Il est indispensable de rechercher et de traiter une **mycose des plis** sous-mammaires et inguinaux pour les patients présentant une obésité massive. Les mycoses sont favorisées par la présence de replis graisseux, d'un tablier abdominal et par les difficultés mécaniques rencontrées par les patients pour assurer leur toilette.

L'obésité est également un facteur de risque de survenue de **psoriasis** (risque multiplié par deux) et un facteur d'aggravation d'un psoriasis, via la libération de cytokines pro-inflammatoires par le tissu adipeux et le recrutement de lymphocytes T-helper impliqués dans la pathogenèse de maladies auto-immunes telles que le psoriasis.

Le **lymphœdème** est une autre complication à ne pas méconnaître chez le sujet vivant avec une obésité, surtout dans les situations d'obésité massive. Il correspond à une incapacité du réseau lymphatique à assurer le drainage distal, résultant en une accumulation de lymphes aux zones les plus déclives. Il se caractérise par un œdème élastique prenant peu le godet avec une accentuation des plis de flexion (14).

8. Complications cancéreuses

De nombreux travaux ont cherché à préciser l'impact de l'obésité sur l'incidence des cancers. Une revue systématique et une méta-analyse d'études observationnelles prospectives (18) portant

sur près de 300 000 cas, indiquent qu'une augmentation de la corpulence de 5 kg/m² entraîne une augmentation du risque relatif des cancers de l'œsophage, des voies biliaires, des reins, du sein, de l'endomètre chez les femmes et des cancers du côlon, du rein et de la thyroïde chez l'homme (13).

Niveau d'évidence	Risque relatif de cancer		
	Faible (1,0-1,49)	Modéré (1,5-2,99)	Élevé (≥ 3,0)
<i>Élevé</i>	Côlon, rectum Vessie Sein (postménopause) Ovaires Thyroïde	Estomac (cardia) Foie Pancréas Rein (cellules claires) Méningiome Myélome multiple	Œsophage Endomètre
<i>Faible</i>		Prostate Sein chez l'homme	

Figure 12 : Relation entre surpoids, obésité et cancer par niveau d'évidence et risque relatif entre obésité et IMC normal (16)

Ainsi, 3 à 6 % des nouveaux cas de cancers en 2012 sont liés à un excès de poids, soit 418 000 cas dans le monde en 2012. Selon les auteurs (16), le surpoids et l'obésité pourraient rendre compte de 14 % des décès par cancer chez l'homme et de 20 % chez la femme (16).

9. Conséquences psychologiques et sociales

L'obésité serait la conséquence d'une **hyperphagie** développée **en réponse à un traumatisme émotionnel** : peur d'être abandonné ou jalousie à la naissance d'un plus jeune chez un enfant ; peur de la maladie, séparation, décès, ou expérience traumatique de la faim chez un adulte. La suralimentation compensatrice protégerait le sujet contre une décompensation psychologique dépressive ou psychotique (19).

L'intention de manger moins pour peser moins crée **l'état de restriction cognitive**. Elle se traduit par une hypophagie chronique, éventuellement entrecoupée d'accès d'hyperphagie plus ou moins réguliers et conséquents lorsque la désinhibition fait échec à la volonté de contrôle. C'est ainsi qu'elle peut paradoxalement conduire à manger d'autant plus et plus « mal » que si l'on n'avait pas cherché à manger « bien » et moins pour peser moins.

La restriction cognitive est un révélateur de l'impact iatrogène potentiel d'une médicalisation qui, en méconnaissant la richesse et la complexité de la fonction alimentaire humaine, se polariserait sur ses seuls aspects nutritifs et comportementaux. En déconnectant l'acte alimentaire de ses soubassements symboliques et relationnels sous prétexte de le contrôler scientifiquement, elle contribuerait à la dérégulation physiologique qui fait le lit des troubles du comportement alimentaire, eux-mêmes susceptibles d'amplifier l'obésité, en entraînant les mangeurs dans un cycle infernal d'interactions auto-aggravantes.

L'obésité est aujourd'hui considérée partout à partir des principes de la science médicale internationalisée, ce qui contribue à inverser son image aux yeux de l'opinion publique : en devenant une menace planétaire pour la santé, elle tend à perdre sa valeur positive d'abondance privilégiée, même chez les pauvres.

Les considérations sanitaires péjoratives associées à l'obésité alimentent les préjugés négatifs universels. Chacun étant convaincu qu'« il suffit d'un peu de volonté » pour maigrir, les obèses sont tenus pour responsables de leur état.

L'obésité est moins bien perçue dans les pays riches car elle y est associée en forte proportion aux classes sociales inférieures. Les effets cumulés des préjudices subis par suite de la stigmatisation dont elle fait l'objet contribuent à la transformer en facteur aggravant de la pauvreté dont elle est déjà un signe distinctif, voire une conséquence (19).

Finalement, l'obésité est **source de préjudice** et de **discrimination sociale**, notamment à l'embauche et de stigmatisation dans le cercle familial, mais aussi dans tous les domaines de la vie quotidienne, y compris parfois par les soignants.

La stigmatisation de l'obésité est associée à une augmentation des symptômes dépressifs, une moins bonne qualité de vie et d'estime de soi mais également une moins bonne santé physique. « L'idéal de minceur » peut participer au développement de troubles du comportement alimentaire (restrictions alimentaires puis compulsions) qui favorisent la prise de poids. Il est établi que 20 à 70 % des personnes en obésité sévère ont souffert ou souffrent de troubles psychiatriques, au premier rang desquels figure la dépression (16).

V. PRÉVENTION DE L'OBESITE

Avant d'aborder la prise en charge de l'obésité nous allons examiner les stratégies de prévention en mettant l'accent sur l'importance de l'éducation nutritionnelle et la promotion d'un mode de vie sain. En effet l'adage « mieux vaut prévenir que guérir » résonne particulièrement dans ce contexte en soulignant l'importance de prendre des mesures préventives dès le départ pour limiter le développement de surcharge pondérale ou d'obésité.

À ce titre deux leviers vont permettre la prévention de cette pathologie : promouvoir une alimentation saine et encourager la pratique sportive. En tant que professionnel en contact fréquent avec les patients, le pharmacien d'officine joue un rôle important dans le conseil, la prévention et l'éducation pour un mode de vie sain.

1. Promouvoir une alimentation saine

La mise en place d'une politique nutritionnelle est apparue, au cours des vingt dernières années, comme une priorité de santé publique. Le rôle joué par la nutrition comme facteur de protection ou de risque des pathologies les plus répandues en France est de mieux en mieux compris, qu'il s'agisse du cancer, des maladies cardiovasculaires de l'obésité, de l'ostéoporose ou du diabète de type 2 (20).

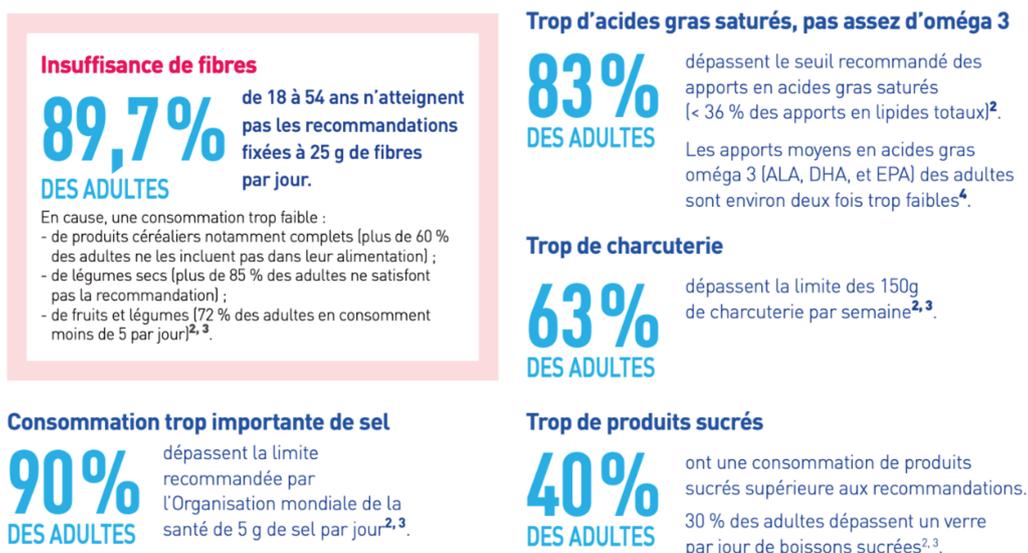


Figure 13 : Proportion d'adultes Français ne suivant pas les recommandations nutritionnelles (20)

Les chiffres présentés dans la figure 13 montrent l'excès de consommation des Français pour certains aliments pouvant favoriser le développement de maladies chroniques. La consommation notamment de sel, d'acides gras saturés et l'insuffisance de fibres sont retrouvés chez environ 90% des Français. De plus, d'après MangerBouger en 2017, la nutrition (31%) représente le premier facteur de risque de perte d'années de vie en bonne santé, devant le tabac (12 %) et l'alcool (7 %). Cela démontre la nécessité d'informer et d'éduquer les patients pour une alimentation saine. Pour faciliter l'éducation nutritionnelle de la population, le site MangerBouger peut contribuer à promouvoir une alimentation saine et constitue un appui pouvant aider le pharmacien dans son rôle de prévention, comme présenté en annexe III.

1.1. Le Programme National de Nutrition Santé (PNNS)

Il s'inscrit dans les orientations de la stratégie nationale de santé, du plan national de santé publique « priorité prévention : rester en bonne santé tout au long de sa vie » du gouvernement. Ce quatrième PNNS est essentiellement axé sur la promotion d'une nutrition satisfaisante pour tous les groupes de population, avec un accent particulier pour les groupes défavorisés/à moindre niveau d'éducation. Il s'inscrit dans le cadre global d'une contribution de la France à l'atteinte des objectifs du développement durable (20).

Le PNNS met en lumière de nouvelles recommandations pour les adultes afin de couvrir les besoins nutritionnels dans leur ensemble et prévenir les maladies chroniques non transmissibles tout en tenant compte de l'impact de l'alimentation sur l'environnement.

Recommandations du PNNS 2019-2023 (20) :

- **Augmenter la consommation d'aliments d'origine végétale riches en fibres** : fruits et légumes, légumes secs et féculents complets
 - Manger au moins 5 fruits et légumes par jour
 - Des légumes secs au moins 2 fois par semaines : lentilles, pois chiches, etc
 - Au moins 1 féculent complet par jour : pain complet, pâtes, semoule et riz complets
 - Consommer de préférence des produits locaux, de saison et si possible bio
- **Privilégier la consommation d'aliments riches en oméga 3**, ainsi que l'huile d'olive
 - Privilégier les huiles riches en oméga 3 (colza, noix) et l'huile d'olive.

- Consommer du poisson 2 fois par semaine dont un poisson gras car riche en oméga 3 (sardine, maquereau, hareng, saumon, etc.).
- Consommer une petite poignée de fruits à coque non salés par jour (noix, noisettes, amandes, pistaches) dont la teneur en acides gras polyinsaturés est élevée (notamment en oméga 3 dans les noix).
- **Réduire la consommation de viandes et de charcuteries**
 - Privilégier la volaille et limiter la viande (porc, bœuf, veau, mouton, agneau et abats) à 500 g par semaine (soit environ 3 à 4 steaks).
 - Limiter la consommation de charcuterie à 150 g par semaine (soit environ 3 tranches de jambon blanc).
 - Alternier dans la semaine la viande, la volaille, le poisson, les œufs et les légumes secs.
- **Réduire la consommation d'aliments gras, sucrés, salés et ultra-transformés**
 - Limiter la consommation de céréales sucrées du petit-déjeuner, les gâteaux, le chocolat, les crèmes dessert, les glaces, les biscuits apéritifs, la charcuterie et certains plats préparés du commerce.
 - Quand c'est possible, privilégier le fait maison en utilisant des produits frais, des aliments en conserve ou surgelés peu transformés.
- **Réduire la consommation de boissons sucrées et de boissons alcoolisées**
 - Les boissons sucrées doivent être limitées le plus possible sans être substituées par des boissons édulcorées ; dans tous les cas, pas plus d'un verre par jour et privilégier les jus de fruits pressés.
 - Maximum 2 verres d'alcool par jour et pas tous les jours.
 - L'eau est la seule boisson recommandée, elle peut également être apportée par le thé, le café (sans excès) et des infusions non sucrées.
- **Limiter la consommation de sel et de produits salés**
 - Le sel consommé provient surtout des produits transformés : charcuterie, plats préparés du commerce, soupes déshydratées, fromage, pain, etc.
 - Réduire la quantité de sel en cuisinant et ne pas resaler à table.
 - Privilégier le sel iodé (indiqué sur l'étiquette).
- **Une consommation suffisante mais limitée de produits laitiers**
 - 2 produits laitiers par jour (par exemple un yaourt nature et un morceau de fromage).

1.2. Le nutri-score

Un dispositif a été mis en place permettant de comparer les produits en un coup d'œil et identifier ceux de meilleure qualité nutritionnelle : il s'agit du nutri-score. Ce petit logo apposé sur les emballages note les produits de A (vert foncé) pour les plus favorables sur le plan nutritionnel, à E (orange foncé) pour les moins favorables (figure 14). L'idéal bien entendu est de suivre les recommandations alimentaires du PNNS mais par manque de temps, d'envie ce n'est pas toujours possible. C'est donc là que le nutri-score prend tout son sens.



Figure 14 : Logo du Nutri-Score (20)

Il est possible d'utiliser le Nutri-Score pour :

- *Comparer les produits d'un même rayon* : les céréales du petit-déjeuner, par exemple, peuvent avoir un score compris entre A et E. En un coup d'œil, vous pourrez choisir, parmi vos céréales préférées, celles qui ont la meilleure qualité nutritionnelle.
- *Comparer un même produit de différentes marques* : les lasagnes à la bolognaise, par exemple, peuvent être classées en A, B, C ou même D selon les marques
- *Comparer des produits qui se consomment à la même occasion* : en entrée, en plat, en dessert, au petit-déjeuner, au goûter. Par exemple, pour le dessert, vous pouvez comparer une mousse au chocolat avec un yaourt au fruit ou une crème caramel.

Au quotidien ne cherchez pas obligatoirement à ne consommer que des produits Nutri-Score A et B ! Les aliments classés D et E peuvent tout à fait s'inscrire dans une alimentation équilibrée, à condition de les consommer en petite quantité et pas trop souvent (20).

2. Encourager la pratique sportive et l'activité physique

L'OMS définit l'activité physique comme tout mouvement corporel produit par les muscles squelettiques qui requiert une dépense d'énergie.

La marche, le vélo, le sport en général, la détente active et le jeu sont autant de façons courantes de pratiquer une activité physique pouvant être appréciée de tous, quel que soit le niveau de chacun.

Il est prouvé qu'une activité physique régulière facilite la prévention et la prise en charge des maladies cardiaques, des accidents vasculaires cérébraux, du diabète et de certains types de cancers. Elle contribue également à maintenir un poids corporel optimal, à améliorer la santé mentale, la qualité de vie et le bien-être (21).

Selon les chiffres de l'INSEE (Institut National de la Statistique et des Études Économiques) de 2020, deux tiers des 15 ans ou plus ont une activité physique ou sportive régulière en 2020 et deux personnes sur trois pratiquent du sport au moins une fois par semaine. De plus, on s'aperçoit que les jeunes et les hommes ont plus souvent une activité physique ou sportive régulière (22).

Afin de lutter contre la sédentarité, le gouvernement Français a créé la **Stratégie Nationale Sport Santé 2019-2024** qui s'articule autour de 4 axes :

- **Axe 1 : la promotion de la santé et du bien-être par l'activité physique et sportive**
 - Promouvoir les activités physiques et sportives via des campagnes de communication
 - Développer des offres de pratique ciblées pour chacun des publics : écoliers, étudiants, seniors, professionnels, détenus
 - Étoffer l'offre locale d'équipements sportifs et encourager la création d'équipements légers de loisir
 - Favoriser les mobilités actives au quotidien (marche et vélo)
 - Déployer les maisons sport santé sur l'ensemble du territoire
- **Axe 2 : le développement et le recours à l'activité physique adaptée à visée thérapeutique**
 - Mieux sensibiliser et former l'ensemble des médecins à la prescription d'activité physique adaptée
 - Développer l'orientation et l'accompagnement des patients atteints de maladies chroniques vers une offre et un cadre de pratique adapté
 - Accompagner et soutenir le développement des prises en charge de l'activité physique adaptée en mobilisant tous les financeurs possibles

- **Axe 3 : la protection de la santé des sportifs et le renforcement de la sécurité des pratiquants**
 - Optimiser la surveillance médicale réglementaire pour les sportifs de haut niveau
 - Établir un protocole de prise en charge harmonisé pour chaque pathologie, notamment pour prévenir et lutter contre les commotions cérébrales
 - Mettre en place des campagnes de prévention dans différents environnements (sports de montagne, activités nautiques, subaquatiques et aquatiques) et de promotion des pratiques sportives
 - Accentuer la formation des encadrants sur le thème de la réglementation et des bonnes pratiques dans le sport
 - Sensibiliser les professionnels des activités physiques et sportives et les adhérents aux risques liés à la consommation de produits dopants
 - Lutter contre les filières de commercialisation des produits dopants
- **Axe 4 : le renforcement et la diffusion des connaissances**
 - Intensifier la mission de veille sanitaire au sein des fédérations sportives
 - Favoriser l'observation et la recherche permettant d'évaluer l'impact de la sédentarité et de l'inactivité physique en termes médico-économiques
 - Renforcer l'observation des pratiques d'activités physiques et sportives pour améliorer la connaissance et l'analyse de l'accidentologie (23)

Toutes ces actions jouent un rôle in fine dans la prévention de l'obésité en luttant contre la sédentarité et en favorisant la dépense énergétique et les interactions sociales.

Enfin l'année 2024 est et sera une année marquée par le sport et les Jeux Olympiques et Paralympiques de Paris. Cela représente « l'occasion pour notre pays et pour chacun d'entre nous de faire connaître, de soutenir et de partager tout ce que le sport peut apporter à nos vies, à commencer par les jeunes et la Génération 2024 » (24).

VI. PRISE EN CHARGE DE L'OBESITE

La prise en charge des patients obèses est nécessairement multidisciplinaire, faisant intervenir des compétences médicales et paramédicales, permettant le diagnostic, le traitement et la prévention de l'obésité et des pathologies associées (25).

1. Objectifs

Les objectifs de prise en charge de l'obésité se divisent en deux catégories distinctes : les objectifs prioritaires (axés sur la réduction des risques pour la santé par des interventions multidimensionnelles) et les objectifs spécifiques (visant à personnaliser l'accompagnement du patient).

Les objectifs prioritaires aspirent à :

- Accompagner les difficultés psychologiques (éviter l'auto-stigmatisation)
- Accompagner toute forme de vulnérabilité sociale, une maltraitance sur le plan physique, psychologique, sexuel (abus, inceste), d'éventuelles difficultés en milieu professionnel ou de formation, une stigmatisation perçue ou vécue.
- Accompagner le rapport au corps et le vécu de la prise de poids : insatisfaction corporelle, altération de l'image de soi et de l'estime de soi, retentissement sur la vie affective et sexuelle.
- Traiter les perturbations de l'alimentation, les troubles des comportements alimentaires, les troubles du sommeil.
- Face à des troubles psychiatriques avérés, discuter des modalités de l'accompagnement de la perte de poids avec un psychiatre. En cas de prescription médicamenteuse : évaluer régulièrement son effet sur la prise de poids.
- Proposer des solutions pour soulager les symptômes, accompagner le retentissement fonctionnel, faciliter la participation aux activités de la vie quotidienne.
- Repérer des signes d'alerte : dépression, trouble anxieux, stigmatisation, mésusage de substances psychoactives, douleur chronique : proposer un accompagnement spécifique.
- Favoriser le maintien dans l'emploi, la poursuite de la formation ou d'une formation, en lien avec le service de la santé au travail ou de la santé scolaire, universitaire.
- En cas de perte de poids importante, être vigilant face à une déstabilisation psychique et des modifications corporelles, proposer un accompagnement physique, psychologique, voire un

accompagnement des proches visant à aider la personne à s'adapter aux changements et à une nouvelle relation à son corps (26).

Les objectifs spécifiques varient selon trois niveaux de complexité :

- Une *situation de surpoids ou d'obésité dite non complexe* (IMC < 35 kg/m²) en l'absence de complications somatiques et/ou psychologiques ou si elles sont traitées, stabilisées et suivies en proximité.
- Une *situation d'obésité dite complexe* du fait de la sévérité de l'obésité (IMC ≥ 35 kg/m²) ou du cumul de facteurs associés.
- Une *situation d'obésité dite très complexe* en cas d'aggravation par l'obésité d'une maladie chronique somatique et/ou psychique exposant à un risque majeur pour la santé ; ou du fait d'une obésité massive (IMC ≥ 40 kg/m²) et du cumul de facteurs associés (26).

Dans le cadre d'une situation de surpoids ou d'obésité dite non complexe la perte de poids n'est pas prioritaire. Dans un premier temps, il est nécessaire de se mettre d'accord avec la personne pour stabiliser le poids. Par la suite, l'accompagnement doit viser l'atteinte d'un poids de forme, où l'individu se sent bien physiquement et psychologiquement tout en respectant un tour de taille ≤ 88 cm pour la femme et 102 cm pour l'homme. Enfin, il est nécessaire de maintenir ce poids de forme en assurant une bonne condition physique avec un niveau de masse musculaire satisfaisant et en évitant les variations de poids.

Concernant la situation d'obésité dite complexe, il est essentiel de personnaliser l'objectif de perte de poids selon plusieurs facteurs : son retentissement sur la santé et les maladies associées, la mobilité et la qualité de vie. Cet objectif doit également tenir compte des capacités de réduction pondérale, de l'âge, de l'investissement de la personne et de ses attentes. Il est primordial :

- De présenter à la personne les bénéfices attendus d'une perte de poids sur la santé :
 - Une réduction durable du poids (en pourcentage du poids initial) de 3 à 5 %, améliore le taux de triglycérides et la glycémie, réduit le risque de développer un DT2.
 - Une réduction de 5 à 10 % améliore la pression artérielle, le LDL et HDL-cholestérol, et diminue le besoin de traitements pour contrôler la pression artérielle, la glycémie et les lipides.
- De définir les modalités d'accompagnement de la perte de poids : progressivité, absence de rebond pondéral, anticipation des difficultés, suivi régulier.

Enfin, lors d'une situation d'obésité dite très complexe, il est également important de personnaliser l'objectif de perte de poids. Cette démarche doit être très progressive et accompagnée sur les plans diététique, psychologique, et physique afin d'éviter une perte trop importante de masse maigre et un rebond pondéral. Ensuite, il convient de développer une stratégie visant à prévenir la reprise de poids et éviter les variations de poids, et maintenir les modifications des habitudes de vie dans la durée (26).

En cas de difficultés ou de non-atteinte des objectifs thérapeutiques au bout de 6 à 12 mois dans le cadre d'une obésité dite complexe ou très complexe, il est nécessaire de :

- Réévaluer la situation dans sa globalité, prendre l'avis d'un médecin spécialiste de l'obésité ou d'une structure spécialisée dans l'obésité et si besoin d'un psychiatre : afin d'évaluer les facteurs de résistance à la perte de poids, poursuivre si nécessaire les explorations et/ou les examens, compléter ou adapter l'intensité des soins et de l'accompagnement.
- Envisager la prescription d'un traitement médicamenteux par analogue du GLP1 ayant l'AMM dans l'indication de l'obésité et selon certaines conditions :
 - Traitement de seconde intention uniquement chez l'adulte ayant un IMC initial ≥ 35 kg/m² associé à des comorbidités et d'âge ≤ 65 ans ; ou envisagé d'emblée en cas d'obésité compromettant l'autonomie ou entraînant une altération sévère de la fonction d'un organe et pour lesquels les modifications du mode de vie sont limitées.
 - Devant être associé à une perte de poids et à la pratique d'une activité physique ainsi qu'au maintien dans le temps des modifications des habitudes de vie pour éviter un rebond pondéral.
 - Prescrit initialement après avis par un médecin spécialiste de l'obésité, un centre spécialisé de l'obésité ou un établissement de santé universitaire.
 - L'effet du traitement doit être réévalué à 12 semaines.
- Envisager une chirurgie bariatrique : il s'agit d'un traitement de dernière intention conçu dans la continuité de la mise en œuvre d'un projet de soins coordonné et soutenu par l'organisation et la mise en œuvre :
 - Avant l'intervention d'une préparation personnalisée à la chirurgie pendant au minimum 6 mois : durant lesquels nous allons chercher à optimiser l'état de santé global sur le plan somatique, psychique tout en proposant de manière concomitante une éducation thérapeutique spécifique à la chirurgie bariatrique.

- Après la chirurgie d'un suivi médico-chirurgical associé à un suivi pluriprofessionnel régulier et prolongé adapté aux besoins éducatifs et d'accompagnement de la personne soignée et modulé dans le temps en fonction de l'évaluation régulière de l'état de santé globale (26).

2. Prise en charge non médicamenteuse

2.1. Diététique

La nutrition joue un rôle essentiel dans la prise en charge de l'obésité car elle permet de fournir les nutriments essentiels tout en contrôlant les apports caloriques. Cela contribue donc à la perte de poids et à l'amélioration de la santé globale du patient obèse.

2.1.1. Régimes restrictifs

L'association française d'études et de recherches sur l'obésité et la revue de la littérature de *Glenny et al.* (27) ont identifié trois types de régimes restrictifs :

- Les **régimes peu restrictifs et personnalisés** favorisant l'observance au long cours,
- Les **régimes hypocaloriques** avec un apport énergétique de 1 000 à 1 500 kcal/j,
- Et les **régimes hypocaloriques sévères** à valeur énergétique inférieure à 800 kcal/j qui nécessitent une surveillance médicale et ne sont prescrits que dans des situations exceptionnelles.

Différentes études font état d'une réduction pondérale à court terme avec ces régimes. Cependant, les régimes hypocaloriques ou hypocaloriques sévères, se soldent par une reprise du poids initial 1 à 3 ans plus tard chez plus de la moitié des patients (28,29). Le même phénomène a été observé dans d'autres études dont le suivi des patients atteignait près de 5 ans (25) (30) (31).

2.1.2. Régime méditerranéen

Depuis quelques années un nouveau régime a montré son efficacité dans la perte de poids, la réduction de l'adiposité centrale et la réduction du risque cardio-vasculaire : il s'agit du régime méditerranéen.

Celui-ci correspond à une alimentation composée principalement d'aliments peu transformés en évitant les aliments transformés et ultra-transformés :

- Légumes et fruits frais, légumineuses, noix et graines consommés quotidiennement
- Produits à base de céréales complètes (pain, pâtes, riz) consommés quotidiennement
- Herbes et épices utilisées quotidiennement pour préparer et assaisonner les plats
- L'huile d'olive extra vierge pressée à froid comme principale (et presque unique) source de graisse consommée quotidiennement
- Fruits frais consommés quotidiennement en dessert
- Poisson et fruits de mer consommés 2 à 3 fois par semaine
- Produits laitiers, principalement yaourts (petites portions de fromage local moins fréquemment)
- Consommation de 2 à 4 œufs par semaine
- Viande rouge et transformée consommée rarement, en portions modérées, de préférence dans le cadre de ragoûts et d'autres recettes (1 à 2 fois par mois)
- Gâteaux, confiseries et desserts lactés consommés occasionnellement
- Vin consommé en petites quantités toujours au cours des repas (1 verre/jour pour les femmes ; 1 à 2 verres/jour pour les hommes)
- Boire de l'eau
- Cuisine savoureuse
- Modération dans la taille des portions
- Connexion directe avec la nature
- Activité physique modérée tous les jours
- Cuisiner et prendre des repas en compagnie d'autrui
- Repos adéquat

Il existe des preuves spécifiques des effets de MedDiet (= Régime méditerranéen) sur la perte de poids et sur la réduction de l'adiposité centrale. Les résultats du projet SUN (Seguimiento Universidad de Navarra – Suivi de l'Université de Navarra) auprès de 10 376 participants avec un suivi moyen de $5,7 \pm 2,2$ ans ont montré que les participants ayant la plus faible adhésion au MedDiet avaient le poids annuel moyen le plus élevé. A l'inverse, ceux qui suivaient le mieux MedDiet avaient la prise de poids moyenne la plus faible. Ces résultats sont restés significatifs et comparables lors de l'évaluation de l'adhésion au MedDiet avec différents scores définis a priori (32).

2.1.3. Recommandations nutritionnelles

À ce jour les recommandations nutritionnelles en vigueur restent celles issues de la HAS de 2022 :

- Dans la perspective d'une perte de poids durable, la réduction des apports énergétiques doit être modérée et personnalisée
 - Les objectifs sont :
 - o L'obtention d'un changement du comportement alimentaire, régulé par les signaux de faim, de rassasiement et de satiété (signaux dits « internes »),
 - o La prise en charge de la composante émotionnelle de l'alimentation,
 - o L'instauration de modifications alimentaires en phase avec le PNNS
 - Les régimes déséquilibrés ou très restrictifs sont déconseillés
- Une alimentation de type méditerranéen, du fait de ses bénéfices sur la santé, est un modèle intéressant (33)

Une fiche de conseils rédigée par la HAS est disponible en ANNEXE IV.

2.2. Activité physique

L'intérêt de l'activité physique dans le traitement de l'obésité et la prévention de la reprise pondérale a été rapporté par de nombreux auteurs. L'activité physique favoriserait la perte de poids, et notamment la perte du tissu adipeux abdominal et viscéral, en préservant la masse maigre ; elle limite la reprise pondérale, améliore la pression artérielle, l'équilibre lipidique et la glycorégulation. La pratique d'exercices réguliers (trois séances par semaine) et suffisamment prolongés (45 à 60 minutes) serait théoriquement la meilleure méthode, mais cet objectif est rarement atteint. Une approche plus minimaliste s'appuyant sur l'activité physique de routine plutôt que sur l'exercice ou le sport et tenant compte des handicaps du patient, de son environnement et de son mode de vie paraît plus réalisable, le but étant d'obtenir une augmentation de la dépense physique de 60 à 200 cal/j (25).

D'après la HAS, une analyse des activités quotidiennes et des capacités physiques du patient doit être systématiquement réalisée avant d'apporter des conseils. Les patients doivent être encouragés à effectuer au moins 150 minutes (2 h 30) par semaine d'activité physique d'intensité modérée. Cette activité physique peut être fractionnée en une ou plusieurs sessions d'au moins 10 minutes.

Pour en retirer un bénéfice supplémentaire, les adultes devraient augmenter la durée de leur activité physique d'intensité modérée de façon à atteindre 300 minutes (5 h) par semaine ou pratiquer 150 minutes par semaine d'activité physique d'intensité soutenue (ou une combinaison équivalente d'activité d'intensité modérée et soutenue). Le type d'activité physique doit être expliqué et négocié avec le patient en fonction de ses possibilités et de sa motivation (34).

Intensité	Exemples d'activités	Durée
Faible	Marche lente (4 km/h)	45 minutes
	Laver les vitres ou la voiture, faire la poussière, entretien mécanique	
	Pétanque, billard, bowling, Frisbee, voile, golf, volley-ball, tennis de table (en dehors de la compétition)	
Modérée	Marche rapide (6 km/h)	30 minutes
	Jardinage léger, ramassage de feuilles, port de charges de quelques kg	
	Danse de salon	
	Vélo ou natation « plaisir », aqua-gym, ski alpin	
Élevée	Marche en côte, randonnée en moyenne montagne	20 minutes
	Bêcher, déménager	
	Jogging (10 km/h), VTT, natation « rapide », saut à la corde, football, basket-ball, sports de combat, tennis (en simple), squash	

Les durées mentionnées de façon indicative sont celles correspondant à un volume d'activité physique équivalent à 30 minutes d'activité d'intensité modérée

Figure 15 : Exemples d'activités physiques en fonction de leur intensité (34)

Les effets secondaires les plus fréquents liés à l'activité physique sont les lésions de l'appareil musculosquelettique. De gravité variable, elles peuvent limiter la mobilité et donc aggraver secondairement l'obésité. D'où l'importance de procéder graduellement et de développer progressivement la force musculaire et la souplesse chez ces patients. Des accidents cardiovasculaires graves (mort subite, infarctus du myocarde) sont possibles bien que rares et surviennent principalement chez les sujets inactifs physiquement qui débutent une activité d'intensité élevée sans entraînement ni évaluation médicale préalables. Réaliser une évaluation pré-thérapeutique cardiovasculaire minimale peut donc être nécessaire chez des sujets avec des facteurs de risque cardiovasculaires et inactifs (35).

Le suivi est indispensable parce que le maintien du comportement actif est difficile face aux contraintes multiples que représentent les autres éléments de la prise en charge, l'évolution possible des complications liées à l'obésité, les adaptations éventuelles des traitements (antidiabétiques par

exemple), les conditions environnementales (accessibilité des équipements et infrastructures, conditions météo, etc.), la difficulté de trouver une association ou un club dont le programme et les objectifs sont adaptés aux patients obèses. L'utilisation de moyens objectifs de mesure de l'activité permet de suivre la progression et renforcer la motivation d'un patient (par exemple, applications sur smartphone). Le partenariat avec des relais (clubs, fédérations, associations) dont le programme et les activités sont adaptés aux problématiques des patients obèses est ensuite indispensable pour la pérennisation des changements de comportement de mouvement (35).

3. Traitements médicamenteux

Plusieurs principes actifs ont pu être prescrits au fil des années mais ont été retirés du marché en raison d'effets indésirables non acceptables (Tableau II).

Molécules	Mécanisme d'action principal	Effets secondaires	Retrait du marché par l'EMA
Amphétamine, méthamphétamine	Libération de noradrénaline, dopamine et sérotonine	– Insomnie – Abus, dépendance – Tachycardie, HTA	2000
Amfépramone (diéthylpropion)	Libération de noradrénaline, de dopamine et de sérotonine	– Insomnie – Abus, dépendance – Tachycardie, HTA	2000
Phentermine*	Libération de noradrénaline et de dopamine	– Insomnie – Abus, dépendance – Tachycardie, HTA	2000
(d)-fenfluramine	Inhibiteur de la recapture de la sérotonine plus libération de sérotonine	– Hypertension pulmonaire – Valvulopathies	1997
Benfluorex	Inhibiteur de la recapture de la sérotonine plus libération de sérotonine	– Hypertension pulmonaire – Valvulopathies	2009 (France)
Sibutramine	Inhibiteur de la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine	Risque cardiovasculaire et psychiatrique	2010
Rimonabant	Agoniste inverse des récepteurs CB1	Troubles psychiatriques	2009

Tableau II : Rappel des différents médicaments anti-obésité retirés du marché (36)

Les approches pharmacologiques de l'obésité évoluent ce qui permet d'entrevoir de nouvelles perspectives pour aider les patients à atteindre leurs objectifs lorsque le suivi nutritionnel et l'activité physique ne suffisent pas.

Aujourd'hui, deux classes peuvent être proposées : il s'agit des inhibiteurs des lipases gastro-intestinales et des analogues des récepteurs au GLP-1 (Glucagon-like peptide-1).

3.1. Inhibiteurs des lipases gastro-intestinales

L'Orlistat (XENICAL®) est commercialisé sous forme de gélules dosées à 120 mg. Il ne fait pas l'objet d'une prise en charge par la sécurité sociale, est inscrit sur la liste I et nécessite donc une prescription. Il ne figure plus dans les recommandations de l'HAS du fait de son efficacité modeste, des effets indésirables notamment digestifs et des interactions médicamenteuses possibles (33).

Mécanisme d'action et efficacité clinique

L'Orlistat est un inhibiteur puissant, spécifique et d'action prolongée des lipases gastro-intestinales. Il exerce son activité thérapeutique dans la lumière de l'estomac et de l'intestin grêle en formant une liaison covalente avec le site sérine actif des lipases gastriques et pancréatiques. L'enzyme inactivée ne peut donc plus hydrolyser les triglycérides d'origine alimentaire en acides gras libres et monoglycérides absorbables ce qui réduit l'absorption des lipides alimentaires (figure 16) (37).

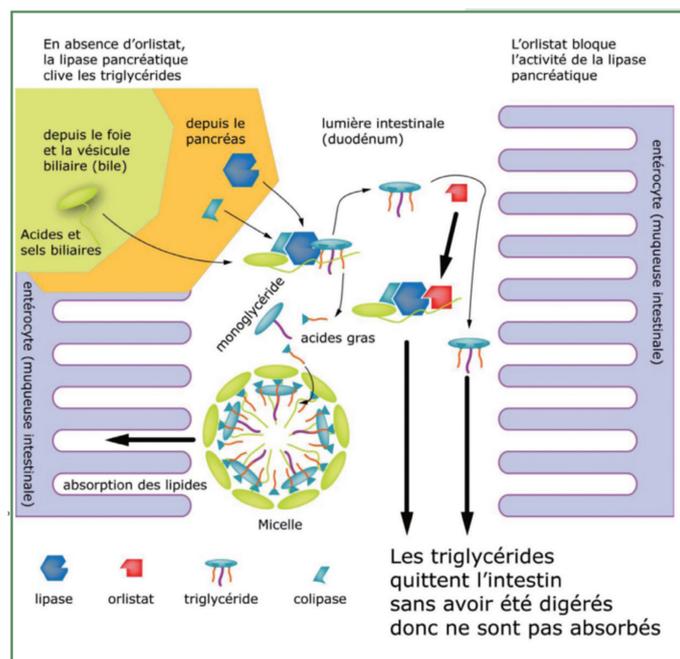


Figure 16 : Mécanisme d'action de l'Orlistat (37)

La figure 17 permet de mettre en lumière l'efficacité de l'Orlistat sur la perte de poids au cours de la première année de traitement. Cependant, on s'aperçoit qu'au-delà de cette première année, l'efficacité de cette molécule semble diminuer faisant douter de l'intérêt à poursuivre un tel traitement.

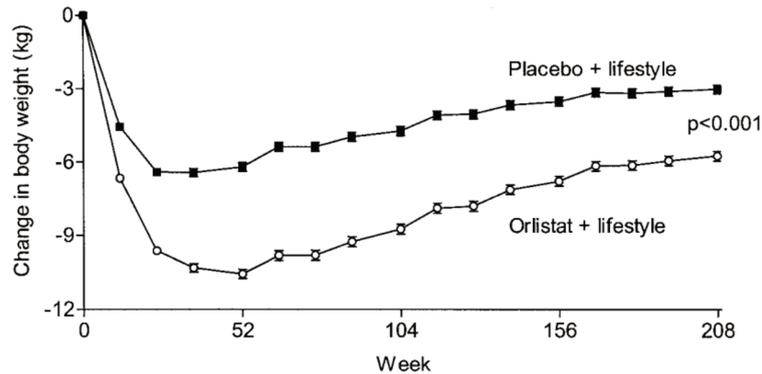


Figure 17 : Perte de poids sur 4 ans au cours d'un traitement par Orlistat ou par placebo et changement de mode vie dans les deux situations (38)

Indication et modalité de prise

Orlistat est indiqué chez des patients de plus de 18 ans, en association à un régime modérément hypocalorique, pour le traitement de l'obésité (IMC supérieur ou égal à 30 kg/m²), ou du surpoids (IMC supérieur ou égal à 28 kg/m²) associé à des facteurs de risque.

Le traitement doit être arrêté après 12 semaines si les patients n'ont pas perdu au moins 5 % du poids initial mesuré au début du traitement.

La posologie recommandée est d'une gélule 1 à 3 fois par jour à prendre avec un grand verre d'eau avant, pendant ou jusqu'à 1 h après le repas. Orlistat ne doit pas être administré en cas de repas pauvre en graisse ou en cas de suppression de repas (39).

Effets indésirables

Ceux les plus fréquemment décrits sont des flatulences, une stéatorrhée, une incontinence fécale, des douleurs fécales, des selles liquides avec pertes anales huileuses, des douleurs abdominales et ballonnements. Des hypoglycémies, une asthénie, des irrégularités des cycles menstruels, des céphalées et des infections urinaires sont également parfois décrits.

Des précautions d'emploi ont été établies dans les cas suivants

- **Hypothyroïdie** : De rares hypothyroïdies peuvent survenir. Le mécanisme, bien que non clairement établi, pourrait faire intervenir une diminution de l'absorption des sels iodés et/ou de la lévothyroxine.

- Symptômes gastro-intestinaux : Il est conseillé aux patients de suivre les recommandations diététiques qui leur sont données. Si l'Orlistat est pris avec un repas très riche en graisses, la possibilité d'effets indésirables gastro-intestinaux peut augmenter (selles graisseuses).
- Insuffisant rénal : L'utilisation de l'Orlistat peut être associée à une hyperoxalurie et à une néphropathie à l'oxalate pouvant conduire à une insuffisance rénale. Ce risque est augmenté chez les patients présentant une maladie rénale chronique sous-jacente et/ou une déplétion du volume plasmatique (39)

Interactions médicamenteuses

L'Orlistat peut interagir avec certains médicaments tels que la ciclosporine qui doit être prise à 3h de distance, ainsi que l'amiodarone et les AVK (Antivitamines K) dont la prise concomitante nécessite une augmentation de la surveillance clinique et biologique (39). En effet, l'Orlistat peut entraîner une diminution de l'efficacité immunosuppressive de la ciclosporine et une diminution du taux de prothrombine augmentant l'INR et déséquilibrant donc l'effet de l'AVK (39). Enfin, il peut potentiellement diminuer l'absorption des médicaments antiépileptiques, contraceptifs oraux ou des antirétroviraux pour le VIH.

3.2. Analogues des récepteurs au GLP-1

A l'origine, les analogues stables des récepteurs au GLP-1 ont eu comme indication la prise en charge du diabète de type 2. En France, en 2010, c'est le Liraglutide (VICTOZA®) qui a ouvert la voie de cette nouvelle classe thérapeutique pour cette indication en association à la Metformine. Les diabétologues se sont assez vite emparés de ce traitement pour son efficacité sur l'équilibre glycémique, la perte de poids induite chez les patients répondeurs, puis son profil cardiovasculaire protecteur chez les patients à haut risque (40).

Aujourd'hui cette classe thérapeutique s'est élargie à d'autres molécules indiquées dans le traitement du DT2 telles que l'exenatide (BYETTA®), le liraglutide (VICTOZA®), le dulaglutide (TRULICITY®) et le semaglutide (OZEMPIC®).

Jusqu'en octobre 2024, la seule molécule analogue du GLP-1 commercialisée en France et possédant une AMM dans le contrôle du poids chez les patients en surpoids ou en obésité en association avec un régime hypocalorique et une augmentation de l'activité physique était le

Liraglutide (SAXENDA®). Cependant, depuis le 8 octobre dernier, le Semaglutide (WEGOVY®), une autre molécule de cette classe, est disponible en officine de ville pour le traitement de l'obésité.

Le Liraglutide est inscrit sur la liste I et est non remboursé par la sécurité sociale. Une boîte de SAXENDA contient 3 stylos injectables préremplis multidoses (chaque stylo contient 3 ml de solution et peut délivrer des doses en sous cutanée de 0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg et 3,0 mg).

D'après l'étude de Pi-Sunyer *et al.*, 3 731 patients ont été randomisés : 2 487 pour une intervention sur le mode de vie associée au liraglutide à la dose de 3,0 mg une fois par jour, et 1 244 pour une intervention sur le mode de vie associée à un placebo. L'âge moyen des patients était de $45,1 \pm 12,0$ ans, le poids moyen était de $106,2 \pm 21,4$ kg et l'IMC moyen était de $38,3 \pm 6,4$. L'essai a été réalisé en double-aveugle pour une durée de 56 semaines (41).

À la 56^{ème} semaine, les patients du groupe liraglutide avaient perdu en moyenne $8,4 \pm 7,3$ kg de poids corporel, et ceux du groupe placebo avaient perdu en moyenne $2,8 \pm 6,5$ kg (soit une différence de $-5,6$ kg). Au total, 63,2 % des patients du groupe liraglutide, contre 27,1 % du groupe placebo, ont perdu au moins 5 % de leur poids corporel, et 33,1 % et 10,6 %, respectivement, ont perdu plus de 10 % de leur poids corporel. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec le liraglutide étaient des nausées et des diarrhées légères ou modérées. Des événements graves sont survenus chez 6,2 % des patients du groupe liraglutide et chez 5,0 % des patients du groupe placebo.

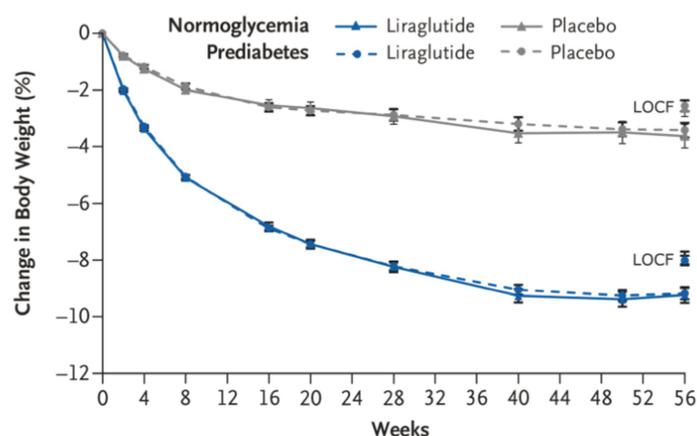


Figure 18 : Évolution du poids de patients normoglycémiques avec prise de Liraglutide ou de placebo pendant 56 semaines (41)

En conclusion, 3,0 mg de liraglutide sous-cutané une fois par jour, en complément d'un régime alimentaire et d'exercices physiques, ont été associés à une perte de poids cliniquement significative chez les patients en surpoids ou obèses, avec des réductions concomitantes des variables glycémiques et de multiples facteurs de risque cardiométaboliques, ainsi qu'à des améliorations de qualité de vie liée à la santé (41).

Chez l'adulte, la **posologie initiale** est de 0,6 mg une fois par jour. Celle-ci doit être augmentée jusqu'à 3,0 mg une fois par jour, par paliers de 0,6 mg espacés d'au moins une semaine, pour améliorer la tolérance gastro-intestinale (comme indiqué sur la figure ci-dessous). Si l'augmentation à la dose supérieure n'est pas tolérée pendant deux semaines consécutives, l'arrêt du traitement doit être envisagé. Le traitement par SAXENDA® doit être interrompu après 12 semaines à la dose de 3,0 mg/jour si les patients n'ont pas perdu au moins 5 % de leur poids initial (42).

	Dose	Semaines
Augmentation de la dose sur 4 semaines	0,6 mg	1
	1,2 mg	1
	1,8 mg	1
	2,4 mg	1
Dose d'entretien	3,0 mg	

Figure 19 : Posologies recommandées du Liraglutide SAXENDA® (42)

Les effets indésirables les plus fréquents liés à l'utilisation de cette molécule sont entre autres : nausées, vomissements, diarrhées, constipation, hypoglycémie, maux de têtes, vertiges, insomnies, réaction au site d'injection, fatigue, éruption cutanée.

Il est à noter que le Liraglutide peut influencer l'absorption des médicaments pris par voie orale car il provoque un ralentissement de la vidange gastrique et des diarrhées. Pour cela, la prise concomitante de Warfarine nécessite une augmentation de la surveillance de l'INR (42).

4. Prise en charge chirurgicale

L'incapacité de la plupart des malades à modifier durablement leur comportement alimentaire et leur style de vie ainsi que la prise de conscience de la gravité de l'obésité en termes de

surmortalité et de surcoût ont conduit à rechercher de nouveaux moyens thérapeutiques et à proposer un traitement chirurgical dit bariatrique aux patients présentant une obésité massive ou compliquée résistant aux traitements conventionnels bien conduits (43).

4.1. Indications et contre-indications

La chirurgie bariatrique est indiquée par décision collégiale, prise après discussion et concertation pluridisciplinaires (accord professionnel), chez des patients adultes réunissant l'ensemble des conditions suivantes :

- ***Patients avec un IMC $\geq 40 \text{ kg/m}^2$ ou bien avec un IMC $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ associé à au moins une comorbidité susceptible d'être améliorée après la chirurgie*** (notamment maladies cardio-vasculaires dont HTA, syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil et autres troubles respiratoires sévères, désordres métaboliques sévères, en particulier diabète de type 2, maladies ostéo-articulaires invalidantes, stéatohépatite non alcoolique),
- ***En deuxième intention après échec d'un traitement médical, nutritionnel, diététique et psychothérapeutique*** bien conduit pendant 6-12 mois, en l'absence de perte de poids suffisante ou en l'absence de maintien de la perte de poids,
- ***Patients bien informés au préalable*** (accord professionnel), ayant bénéficié d'une évaluation et d'une ***prise en charge préopératoires pluridisciplinaires***,
- ***Patients ayant compris et accepté la nécessité d'un suivi médical et chirurgical à long terme*** (accord professionnel),
- ***Risque opératoire acceptable*** (accord professionnel) (44)

Les contre-indications de la chirurgie bariatrique sont représentées par:

- Les troubles cognitifs ou mentaux sévères ;
- Les troubles sévères et non stabilisés du comportement alimentaire ;
- L'incapacité prévisible du patient à participer à un suivi médical prolongé ;
- La dépendance à l'alcool et aux substances psychoactives licites et illicites ;
- L'absence de prise en charge médicale préalable identifiée ;
- Les maladies mettant en jeu le pronostic vital à court et moyen terme ;
- Les contre-indications à l'anesthésie générale.

Certaines de ces contre-indications peuvent être temporaires. L'indication de la chirurgie doit

pouvoir être réévaluée après la prise en charge et la correction de ces contre-indications (accord professionnel) (44).

4.2. Techniques chirurgicales

On distingue deux grandes catégories de chirurgies métaboliques : les procédures malabsorptives et les procédures restrictives.

Les chirurgies malabsorptives, telles que la dérivation biliopancréatique, limitent l'absorption des nutriments, ce qui permet d'obtenir des résultats prometteurs en termes de perte de poids, mais peut entraîner des carences en micronutriments et d'autres effets secondaires.

Par ailleurs, **les chirurgies restrictives** comprennent l'anneau gastrique et la gastrectomie longitudinale ou sleeve. Ces procédures visent en outre à réduire la prise alimentaire en limitant le volume de l'estomac (45).

Anneau gastrique :

Introduite dans les années 1980 l'anneau gastrique (figure 20) est la technique de chirurgie bariatrique la plus utilisée en France. Elle consiste à encercler la partie supérieure de l'estomac par un anneau en silicone, délimitant ainsi une petite poche de 20 mL qui se déverse dans le reste de l'estomac à travers un chenal très étroit. Cette technique a comme avantage d'être facile à réaliser sous laparoscopie, d'être éventuellement réversible en cas de complications et de permettre une adaptation à la demande (46).

Un cathéter relie l'anneau à un boîtier qui est positionné dans une logette sous-cutanée et qui est ponctionné pour y injecter de l'eau pour préparation injectable et ainsi moduler l'importance de la restriction (47).

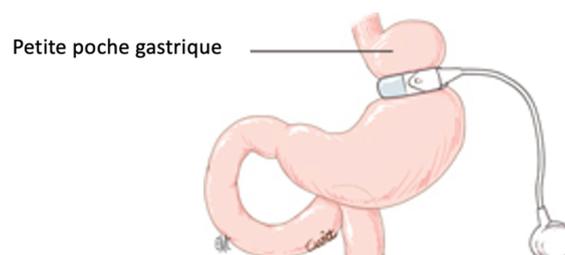


Figure 20 : Technique d'Anneau gastrique (47)

Cette intervention par la satiété précoce qu'elle entraîne aide les patients à modifier leurs comportements alimentaires, mais a comme inconvénient un certain inconfort digestif et son efficacité tend à diminuer avec le temps, les patients adaptant leur mode alimentaire (aliments liquides ou semi-liquides). Les résultats rapportés dans la littérature font état d'une perte d'excès de poids d'environ 40-50 % à 12-18 mois, avec cependant un nombre d'échecs à moyen terme important (entre 30-50 %). De fait, ses indications tendent à décroître actuellement au profit d'autres interventions (46).

Gastrectomie longitudinale ou sleeve :

La sleeve ou gastrectomie longitudinale est l'opération de chirurgie bariatrique la plus récente. Elle consiste en une résection de la grande courbure de l'estomac partant de l'antra jusqu'à l'angle œsocardiotuberositaire à l'aide d'un calibrage par un tube de Faucher (figure 21). Cette intervention est irréversible (46).

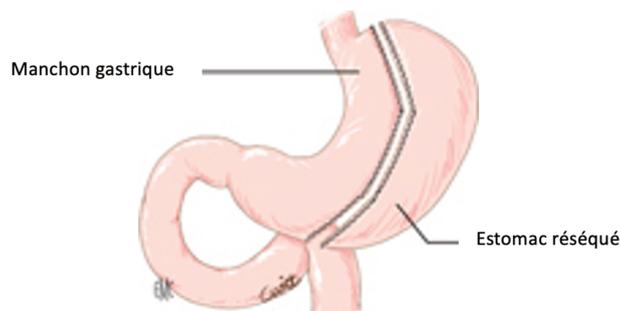


Figure 21 : Technique de Sleeve (47)

Du fait du respect du circuit alimentaire normal, cette intervention entraîne moins de carence que les interventions malabsorptives et elle trouve toute sa place notamment pour des patients obèses nécessitant des traitements au long cours incompatible avec une chirurgie malabsorptive (immunosuppresseurs, traitement anti-rétroviral, etc.) (46).

By-pass gastrique en « Y » :

Il s'agit d'une technique restrictive et malabsorptive qui permet de diminuer à la fois la quantité d'aliments ingérés (la taille de l'estomac est réduite à une petite poche) et l'assimilation de ces aliments par l'organisme (48).

Le by-pass gastrique (figure 22) consiste en la création d'une petite poche gastrique (20-30

mL) par agrafage de la partie supérieure de l'estomac suivi d'un rétablissement de la continuité digestive par la création d'une anse en Y jéjunale nécessitant une anastomose gastrojéjunale et une anastomose jéjunojéjunale (46).

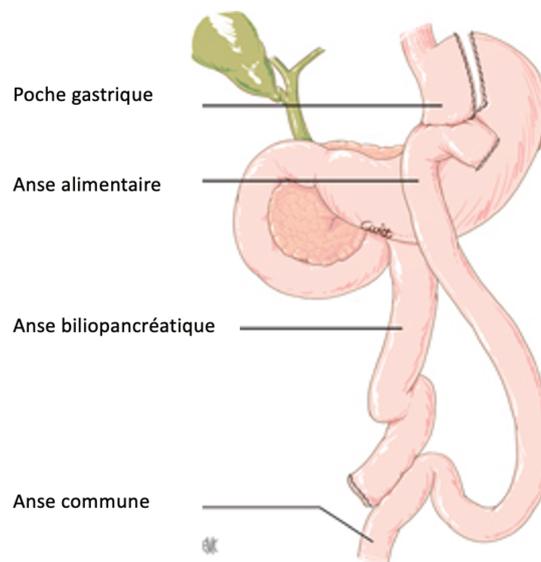


Figure 22 : Technique de By-pass gastrique (47)

La perte de poids, en 18 à 24 mois, observée avec cette intervention est d'environ 30 à 40 % du poids initial (70 % de perte de l'excès de poids). Elle est liée à la fois à la restriction, à la diminution de l'absorption due au court-circuit et à des modifications hormonales. De plus, le non-respect de certaines règles alimentaires expose le patient au dumping syndrome (sensation de malaise due à l'arrivée massive et rapide dans l'intestin d'aliments très riches en graisses ou en sucres) empêchant ainsi la prise d'aliments trop riches ou trop sucrés (46).

4.3. Complications

Anneau gastrique :

- Des complications mécaniques peuvent survenir après l'intervention, même après plusieurs années :
 - Problèmes liés au boîtier : infections, déplacement du boîtier sous la peau, douleurs au niveau de l'emplacement du boîtier, rupture du tube reliant le boîtier et l'anneau,
 - Glissement de l'anneau et dilatation de la poche au-dessus de l'anneau pouvant entraîner des vomissements importants voire l'impossibilité de s'alimenter,
 - Troubles au niveau de l'œsophage (reflux, œsophagite, troubles moteurs...),

- Lésions au niveau de l'estomac provoquées par l'anneau (érosion de l'estomac, migration de l'anneau)
- Une nouvelle intervention peut s'avérer nécessaire pour retirer l'anneau ou pour réaliser une autre technique de chirurgie de l'obésité (49).

Sleeve ou gastrectomie longitudinale :

- Ulcères, fuites ou rétrécissement au niveau de l'estomac restant ;
- Hémorragies postopératoires précoces ;
- Carences nutritionnelles possibles (à surveiller) ;
- Reflux gastro-œsophagien (remontées acides et alimentaires dans l'œsophage) et inflammation de l'œsophage ;
- Dilatation de l'estomac (50)

By-pass gastrique en « Y » :

- Complications chirurgicales : ulcère, fuites ou rétrécissement au niveau de la jonction entre l'estomac et l'intestin, hémorragies, occlusion de l'intestin ;
- Carences nutritionnelles ;
- Complications fonctionnelles :
 - Hypoglycémie après le repas,
 - Dumping syndrome : sensation de malaise avec palpitations, mal de tête, nausée, diarrhée qui peut survenir juste après un repas.
 - Constipation (48)

4.4. Clés du succès

La prise en charge du patient par une équipe multidisciplinaire de référence ayant une réelle expertise dans le traitement de l'obésité est un élément important de réussite au même titre qu'une sélection rigoureuse des patients.

La motivation du patient doit être soutenue par une information insistant sur l'importance du suivi médical, nutritionnel et psychologique avant, autant qu'après l'intervention.

Les contraintes alimentaires post-intervention doivent être présentées comme conditionnelles au succès parce qu'elles sont le meilleur moyen de prévenir les complications tardives et les troubles du comportement alimentaire.

De fait, le succès de la chirurgie bariatrique est conditionné pour une part non négligeable par l'aptitude du patient à modifier ses habitudes alimentaires et son mode de vie. L'éducation nutritionnelle est primordiale (43).

5. Outils d'aide à la prise en charge

5.1. Éducation thérapeutique du patient

Selon l'OMS, l'éducation thérapeutique du patient (ETP) vise à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique. Elle fait partie intégrante et de façon permanente de la prise en charge du patient.

Elle comprend des activités organisées (y compris un soutien psychosocial), conçues pour rendre les patients conscients et informés de leur maladie, des soins, de l'organisation et des procédures hospitalières, et des comportements liés à la santé et à la maladie. Ceci a pour but de les aider (ainsi que leurs familles) à comprendre leur maladie et leur traitement et assumer leurs responsabilités dans leur propre prise en charge leur permettant ainsi d'améliorer leur qualité de vie.

Les finalités spécifiques de l'éducation thérapeutique selon la HAS sont :

- L'acquisition et le maintien par le patient de compétences d'autosoins. Parmi elles, l'acquisition de compétences dites de sécurité vise à sauvegarder la vie du patient. Leur caractère prioritaire et leurs modalités d'acquisition doivent être considérés avec souplesse, et tenir compte des besoins spécifiques de chaque patient ;
- La mobilisation ou l'acquisition de compétences d'adaptation. Elles s'appuient sur le vécu et l'expérience antérieure du patient et font partie d'un ensemble plus large de compétences psychosociales (51).

A titre d'exemple, voici le programme d'ETP proposé par le Centre Spécialisé de l'Obésité CSO-CALORIS (Centre Auvergnat de l'Obésité et de ses Risques en Santé), structure de coordination de prise en charge de l'obésité en région Auvergne, labellisée par l'Agence Régionale de Santé (ARS) dans le cadre du Plan Obésité (figure 23).

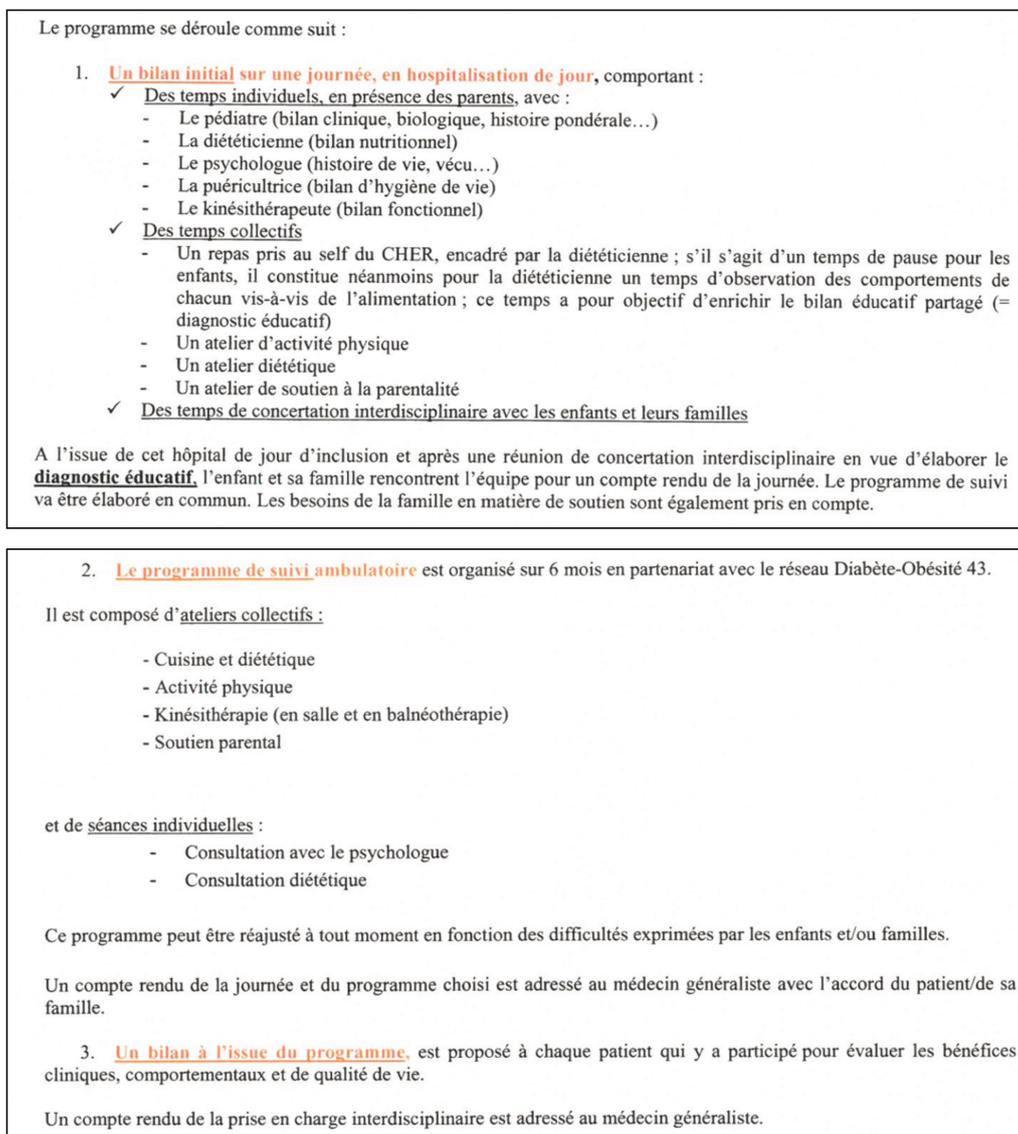


Figure 23 : Programme d'ETP du jeune obèse réalisé par le centre spécialisé de l'obésité CALORIS

(52)

5.2. Thérapies cognitivo-comportementales

Les thérapies cognitivo-comportementales (TCC) sont le fruit de l'application de la psychologie scientifique à la psychothérapie. Elles font référence à la fois aux théories de l'apprentissage et aux modèles cognitifs du traitement de l'information.

Les théories de l'apprentissage postulent que, lorsqu'un stimulus est associé à une situation qui entraîne une réaction de peur, le stimulus seul peut entraîner la réaction de peur. Les modèles cognitifs visent à modifier la réponse à un stimulus en modifiant les schémas (inconscients) appris par l'expérience.

Les thérapies comportementales procèdent par étapes :

- Tout d'abord, l'analyse des réponses inadaptées (que sont les symptômes) à l'aide de questionnaires,
- Puis la recherche des facteurs déclenchant et de maintien de ces réponses,
- Élaboration avec le patient des objectifs thérapeutiques
- Et enfin mise en place d'un programme thérapeutique.

Le thérapeute peut utiliser des techniques de relaxation, d'exposition aux situations anxiogènes, d'affirmation de soi, d'arrêt des pensées.

Les thérapies cognitives se basent sur l'existence de modèles cognitifs perturbant le traitement des informations. Le thérapeute identifie les raisonnements pathologiques avec l'aide du patient et dialogue afin de démontrer leur irrationalité.

Outre les troubles des conduites alimentaires, les TCC sont également indiquées dans la prise en charge de la dépression, des troubles anxieux, des troubles obsessionnels compulsifs, des phobies et des conduites de dépendance (53).

Nous avons choisi ici d'évoquer deux thérapies émotionnelles dont l'objectif est de diminuer les crises hyperphagiques et d'augmenter l'acceptation de soi.

La méditation de pleine conscience :

La méditation de pleine conscience, consiste à porter son attention de façon intentionnelle sur les événements physiques et mentaux qui se déroulent dans le moment présent, sans porter sur ces événements de jugement de valeur. Différents exercices de pleine conscience sont proposés afin de cultiver une position d'observateur neutre, qui accueille sans juger ses sensations physiques, ses perceptions, ses pensées et ses émotions, qui surgissent en permanence et qui capturent régulièrement le focus attentionnel. Cette attitude renvoie à une forme d'acceptation active de l'expérience du moment présent, quelle qu'elle soit.

Aussi, la pleine conscience peut être comprise comme une procédure d'exposition dans laquelle l'observation délibérée de pensées et de sentiments aversifs mène à la réduction de la réactivité émotionnelle, des comportements inadaptés et des comportements d'évitement. Sa pratique entraîne également une capacité accrue d'observer et ressentir la faim, la satiété, et de distinguer la faim physiologique de l'envie de manger émotionnelle.

Les résultats des études utilisant la pleine conscience montrent une forte disparité dans les techniques utilisées rendant difficile l'évaluation de cette méthode. Néanmoins, certaines études mettent en évidence un effet modéré sur le poids, mais une diminution des crises alimentaires émotionnelles et des crises hyperphagiques en fréquence et en intensité (54).

La thérapie d'acceptation et d'engagement :

La thérapie d'acceptation et d'engagement (ACT) est un modèle intégratif qui a pour objectif principal d'augmenter la flexibilité psychologique du sujet « en vue de parvenir à l'acceptation des événements mentaux ou sensations physiques qu'il ne peut changer durablement, pour réinvestir l'énergie de la lutte dans des actions en direction de ce qui est important pour lui ».

Plusieurs processus permettent d'atteindre cet objectif :

- La défusion cognitive : une pensée est une pensée, pas un fait ; ce n'est pas parce que j'ai la pensée que (...) que je dois l'écouter,
- L'acceptation : accueillir tous les événements mentaux avec bienveillance sans chercher à les modifier,
- Le soi comme contexte : ce que je pense de moi n'est pas une vérité absolue ; « j'ai la pensée que je suis ... » est différent de « je suis... »,
- Le travail sur les valeurs : ce qui est susceptible de donner du sens à ma vie,
- L'engagement vers l'action : agir vers ce qui est important pour soi malgré la souffrance ou la peur,
- Le contact avec l'instant présent.

Ce type de travail vise à acquérir la capacité à défusionner d'avec ses événements mentaux, à choisir des actions en direction de ses valeurs plutôt que des actions de lutte contre la souffrance.

Les résultats des études utilisant la thérapie ACT montrent une efficacité significative. Elle permettrait, entre autres, une diminution significative de l'envie de manger émotionnelle et l'amélioration de l'insatisfaction corporelle (54).

6. Perspectives thérapeutiques

Le **Semaglutide** a suscité un intérêt certain dans le domaine médical. Cet analogue stable des récepteurs du GLP-1 présente une longue durée d'action (demi-vie de 7 jours) permettant une seule injection par semaine. Plusieurs études évaluant la perte de poids et la sécurité du Semaglutide ont constitué le programme STEP (Semaglutide treatment effects in people with obesity).

Le chapitre 2 de cette thèse est dédié à l'étude de ce nouveau traitement qui suscite beaucoup d'espoir (40).

Outre le Semaglutide, d'autres molécules sont sur le point de venir renforcer l'arsenal thérapeutique. C'est le cas notamment du **Setmélanotide**, du **Tirzépatide** ou du **Rétatrutide**.

6.1. Le Setmélanotide

Le Setmélanotide est un **agoniste sélectif du récepteur à la mélanocortine de type 4 (MC4)** situé dans l'hypothalamus. Les récepteurs MC4, jouent un rôle dans la régulation de la faim et de la satiété ainsi que dans la dépense énergétique.

Dans le cas d'une obésité associée à une activation insuffisante du récepteur de MC4, le Setmélanotide pourrait rétablir l'activité de la voie du récepteur MC4 de manière à réduire la faim et favoriser la perte de poids par la réduction de l'apport calorique et l'augmentation de la dépense énergétique.

Depuis le **19 janvier 2022**, la solution injectable de Setmélanotide (IMCIVREE®) 10 mg/ml est soumise à une **Autorisation d'Accès Précoce (AAP)** (55). Elle est indiquée « dans le **traitement de l'obésité et le contrôle de la faim** associée à la perte génétiquement confirmée de la fonction biallélique de la pro-opiomélanocortine (POMC), dont le déficit en PCSK1 ou le déficit biallélique en récepteur de la leptine (LEPR), chez les adultes et les enfants âgés de 6 ans et plus ».

Ce médicament est soumis à une prescription initiale et à un renouvellement réservés aux spécialistes en endocrinologie, en diabétologie, en nutrition ou en pédiatrie (56).

Le laboratoire « Pharma Blue » fourni dans son « *protocole d'utilisation (PUT)* » des données sur l'IMCIVREE® durant la période allant du 27/07/2023 au 26/02/2024 (57). Au total, 10 patients ont bénéficié d'une demande d'accès précoce : 6 hommes (dont un enfant) et 4 femmes (dont une enfant). L'âge moyen des patients adultes était de 41,5 ans. Tous les patients présentaient une obésité résultant d'une altération de la voie de signalisation MC4R due à un craniopharyngiome. Ce médicament est présumé innovant dans l'indication considérée car il pourrait offrir un bénéfice pour le patient et il comble un besoin médical non couvert. **Depuis le 3 octobre 2024, la HAS a ainsi renouvelé l'AAP de l'IMCIVREE® pour 12 mois** dans l'indication « traitement de l'obésité et le contrôle de la faim résultant d'une altération de la voie de signalisation MC4R due à une lésion confirmée de l'hypothalamus, chez les adultes et les enfants âgés de 6 ans et plus » (57).

Les effets indésirables les plus fréquents liés à la prise de ce médicament sont les troubles d'hyperpigmentation (56 %), les réactions au site d'injection (45 %), les nausées (31 %) et céphalées (20 %) et les érections spontanées (58).

6.2. Le Tirzépatide

Le Tirzépatide est un **double-agoniste des récepteurs au glucose-dependent insulintropic polypeptide (GIP) et au glucagon-like peptide-1 (GLP-1)**.

En 2019, le Tirzépatide a fait l'objet de l'**essai SURMONT** dont le promoteur était Eli Lilly (59). Dans cet essai de phase 3, contrôlé, randomisé, en double aveugle, 2 539 adultes ont été inclus. Ils présentaient un IMC de 30 ou plus (ou un IMC de 27 ou plus avec au moins une complication liée au poids, à l'exclusion du diabète). Pendant 72 semaines, ces patients ont reçu une fois par semaine, par voie sous-cutanée, le Tirzépatide (5 mg, 10 mg ou 15 mg) ou un placebo. Le pourcentage moyen de variation du poids à la semaine 72 était de :

- Moins 15,0 % pour des doses hebdomadaires de 5 mg de Tirzépatide,
- Moins 19,5 % pour des doses de 10 mg de Tirzépatide,
- Moins 20,9 % pour des doses de 15 mg de Tirzépatide
- Moins 3,1 % avec le placebo.

Des améliorations de toutes les mesures cardiométaboliques prédéfinies ont été observées sous Tirzépatide.

Les effets indésirables les plus fréquents avec le Tirzépatide étaient des troubles gastro-intestinaux, et la plupart étaient d'intensité légère à modérée, survenant principalement lors de l'augmentation de la dose (60).

Depuis **novembre 2023, aux Etats-Unis**, il permet de lutter contre l'obésité (61).

En France, il a été adopté par la Commission de Transparence **le 17 juillet 2024** pour le **traitement du diabète de type 2** et sera commercialisé dans cette indication sous le nom de **MOUNJARO®**.

Depuis **septembre 2024**, la **HAS** a donné un **avis favorable à son remboursement** en complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique dans le **contrôle du poids**, notamment pour la perte de poids et le maintien du poids, chez l'adulte ayant un indice de masse corporelle (IMC) initial $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ en cas d'échec d'une prise en charge nutritionnelle bien conduite ($< 5 \%$ de perte de poids à six mois). La Commission recommande qu'il ne soit prescrit qu'après avis d'un spécialiste dans la prise en charge de l'obésité (62).

6.3. Le Rétatrutide

Il s'agit d'un nouveau peptide **triple agoniste** ciblant les **récepteurs du glucagon, du GIP et du GLP-1** et qui est encore en cours d'évaluation clinique (63).

Quel est l'intérêt de cette triple association ?

Le glucagon, augmente la production hépatique de glucose entre les repas. Il peut également réduire l'appétit et augmenter la dépense énergétique pour réduire le poids corporel, réduire la motilité gastro-intestinale, améliorer l'oxydation des acides gras hépatiques et la lipolyse, et stimuler la sécrétion d'insuline dans les états hyperglycémiques (64).

Ainsi, les actions du glucagon, en combinaison avec celles du GIP et du GLP-1, pourraient avoir de nouveaux avantages métaboliques, tels qu'une augmentation de la dépense énergétique, offrant une nouvelle approche thérapeutique potentielle pour les personnes atteintes de DT2, de surpoids ou d'obésité (64).

Où en est la recherche ?

Un **essai clinique de phase II**, en double aveugle, randomisé et contrôlé par placebo a permis d'inclure 338 adultes en **surpoids ou obèses**.

Méthodologie :

Les participants ont reçu soit un placebo, soit du Rétatrutide à des doses de 1 mg, 4 mg, 8 mg ou 12 mg, administrées par voie sous-cutanée une fois par semaine pendant 48 semaines. Pour les doses de Rétatrutide de 4 mg et plus, le traitement a été débuté avec une dose initiale de 2 mg ou 4 mg, suivie d'augmentations progressives toutes les 4 semaines jusqu'à 12 semaines (65).

Résultats :

À 48 semaines, une perte de poids de 5 %, 10 % et 15 % ou plus a été atteinte respectivement chez 92 %, 75 % et 60 % des participants ayant reçu 4 mg de Rétatrutide (quelle que soit la dose de départ) ; chez 100 %, 91 % et 75 % de ceux ayant reçu 8 mg (quelle que soit la dose de départ) ; et chez 100 %, 93 % et 83 % de ceux ayant reçu 12 mg. Ces résultats démontrent une ampleur d'efficacité inhabituellement élevée par rapport aux résultats des essais cliniques d'autres traitements anti-obésité.

De plus, cette perte de poids s'est accompagnée d'améliorations des mesures cardiométaboliques, notamment du tour de taille, de la pression artérielle systolique et diastolique, de l'hémoglobine glyquée, de la glycémie à jeun, de l'insuline et des taux de lipides (à l'exception du cholestérol HDL).

Enfin, des événements indésirables ont été signalés pendant la période de traitement chez 70 % des participants du groupe placebo et chez 73 à 94 % des participants des groupes Rétatrutide. Les plus rapportés étaient les événements gastro-intestinaux transitoires, généralement légers à modérés, survenant principalement pendant l'escalade de dose.

Ces événements indésirables étaient plus fréquents dans les groupes recevant des doses de 8 mg et 12 mg par rapport aux autres groupes, et plus élevés chez les participants ayant reçu une dose initiale de 4 mg plutôt que de 2 mg (65).

Un **essai clinique de phase III** a débuté en août 2023 pour le traitement du **DT2**, celui de la **stéatose hépatique non alcoolique** et de **l'obésité** (63).

Les progrès dans la compréhension des mécanismes physiologiques de l'obésité ont permis ces avancées thérapeutiques. Ces molécules laissent donc entrevoir de nouvelles perspectives et permettront sans doute d'améliorer la prise en charge de l'obésité. Le Semaglutide s'inscrit dans cet objectif.

Chapitre 2 : Le Semaglutide

I. MÉCANISME D'ACTION

Le Semaglutide est un **agoniste des récepteurs au GLP-1**. Le **GLP-1** fait partie d'un groupe d'hormones gastro-intestinales appelées **incrétines**, impliquées dans la régulation du métabolisme du glucose. Celles-ci sont libérées en réponse à la prise de nourriture et vont faciliter le métabolisme du glucose par la stimulation de la sécrétion d'insuline.

Les incrétines :

La première incrétine identifiée, **le GIP (*glucose-dependent insulintropic polypeptide*)**, inhibe faiblement la sécrétion d'acide gastrique et stimule la sécrétion d'insuline. Le GIP est une hormone synthétisée par les cellules K entéroendocrines qui se trouvent au niveau du duodénum et du jéjunum.

La deuxième, **le GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*)**, est un produit du gène du proglucagon sécrétée par les cellules endocrines L intestinales qui se trouvent dans l'iléon distal et le côlon. Les taux plasmatiques de GLP-1 sont aux alentours de 5-10 pmol/l à jeun et augmentent rapidement après la prise d'hydrates de carbone, atteignant environ 15-50 pmol/l.

Tout comme le GIP, le GLP-1 est dégradé rapidement, par deux enzymes :

- La dipeptidyl peptidase 4 (DPP4)
- La neutral endopeptidase (NEP)

Ces incrétines possèdent donc des demi-vies très courtes de l'ordre de deux minutes et sont éliminées, comme leurs métabolites au niveau rénal (66).

Ces incrétines stimulent la sécrétion d'insuline, inhibent celle du glucagon et ralentissent la vidange gastrique (figure 24).

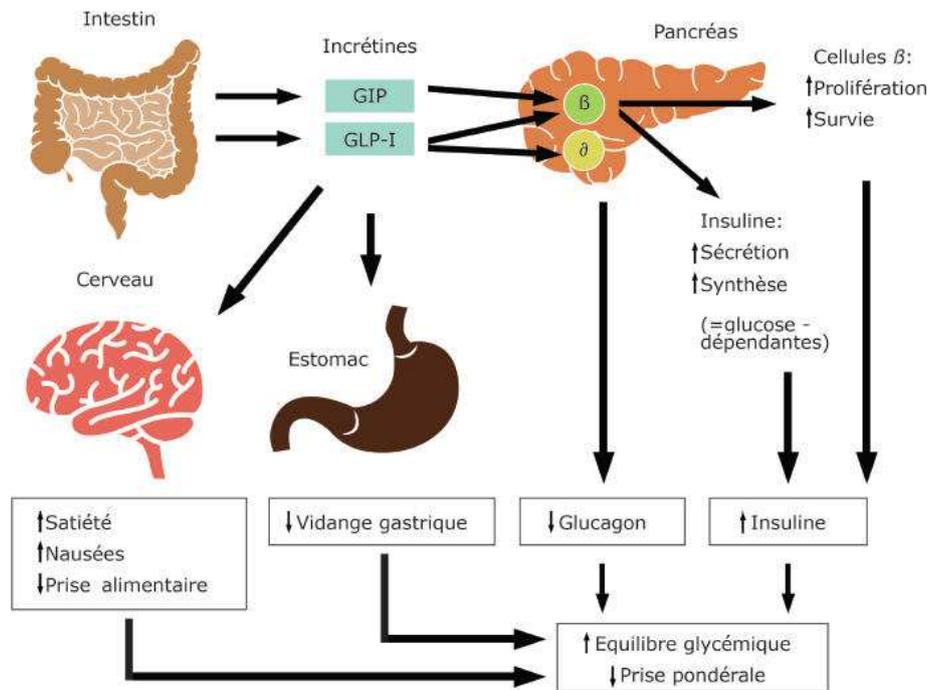


Figure 24 : Physiopathologie de l'axe des incrétines (67)

L'effet insulino-trope commun du GLP-1 et du GIP est responsable d'environ 60% de l'insuline sécrétée après un repas chez l'homme ; ces hormones jouent donc un rôle extrêmement important dans l'homéostasie du glucose après les repas (66).

Effets pharmacologiques du GLP-1 :

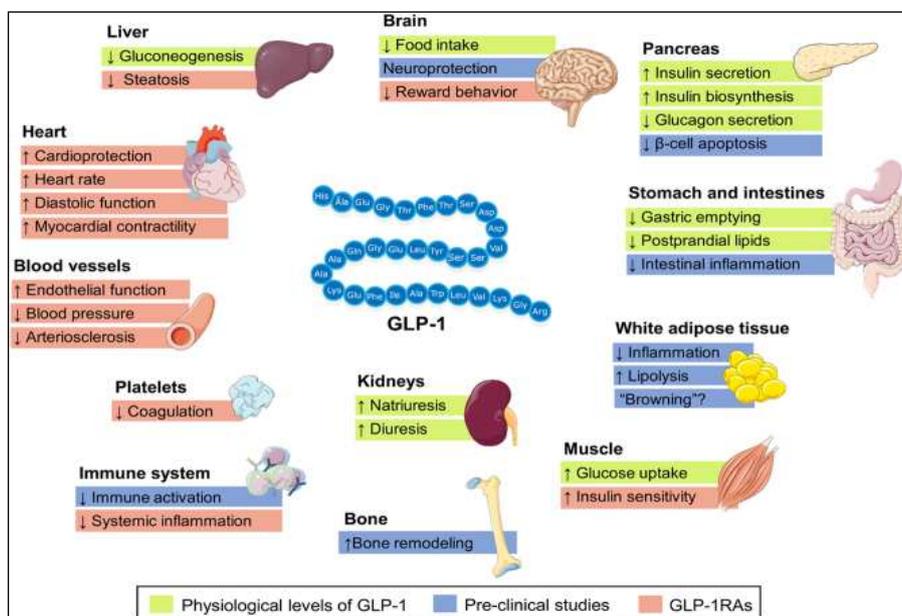


Figure 25 : Actions du GLP-1 et des agonistes des récepteurs au GLP-1 (GLP-1RA) (68)

Légende : Le code couleur appliqué indique si l'effet sur le tissu cible a été observé dans des études précliniques (cases bleues), à des niveaux physiologiques de GLP-1 dans des études cliniques (cases vertes) ou après un traitement par GLP-1RA (cases rouges).

Les effets pharmacologiques du GLP-1 sont multiples et s'exercent sur plusieurs organes et systèmes endogènes (figure 25) :

- Au niveau du **foie** : le GLP-1 réduit la néoglucogénèse et diminuerait également la stéatose c'est-à-dire l'accumulation de graisses dans le foie.
- Au niveau du **cerveau** : Le récepteur au GLP-1 est présent dans plusieurs régions du cerveau impliquées dans la régulation de l'appétit. Ainsi, le GLP-1 exerce des effets directs sur les régions du cerveau impliquées dans la régulation de l'homéostasie de l'apport alimentaire (l'hypothalamus et le tronc cérébral). Il agit également sur le système de récompense hédonique en réduisant les sentiments de bonheur et de satisfaction à court terme induits par la prise de nourriture. Il contribue ainsi à la réduction de la consommation alimentaire et augmente le sentiment de satiété. Il serait neuroprotecteur.
- Au niveau du **pancréas** : le GLP-1 stimule la sécrétion et la biosynthèse d'insuline, il inhibe celle de glucagon et lutte contre l'apoptose des cellules β .
- Au niveau du **cœur** : Les récepteurs du GLP-1 sont également exprimés dans le cœur. Le GLP-1 possède une action anti-inflammatoire dans le système cardiovasculaire. .
- Au niveau des **vaisseaux sanguins** : le GLP-1 améliore la fonction endothéliale, réduit la pression artérielle et diminue le risque d'athérosclérose.
- Au niveau des **plaquettes** : il entraîne une diminution de la coagulation et donc de la formation de caillots.
- Au niveau du **système immunitaire** : le GLP-1 diminue son activation et réduit de ce fait l'inflammation systémique.
- Au niveau des **reins** : il favorise la natriurèse et augmente la diurèse.
- Au niveau des **os** : il favoriserait le remodelage osseux.
- Au niveau du **tissu adipeux blanc** : le GLP-1 réduit l'inflammation et stimule lipolyse.
- Au niveau de **l'estomac et des intestins** : il ralentit la vidange gastrique, réduit la quantité de lipides post-prandiaux et diminue l'inflammation intestinale.
- Au niveau des **muscles** : le GLP-1 améliore l'absorption du glucose et augmente la sensibilité à l'insuline.

II. DEVELOPPEMENT CLINIQUE DU SEMAGLUTIDE

1. LES ESSAIS « STEP »

Le programme de développement STEP (Semaglutide Treatment Effect in People with Obesity) est constitué par un ensemble de plusieurs études visant à évaluer le profil d'efficacité, d'innocuité et de tolérabilité du Semaglutide à la dose de 2,4 mg une fois par semaine pour la gestion du poids chez plus de 4 500 sujets en surpoids ou obèses. Dans chacune de ces études, le Semaglutide a été administré en augmentant progressivement les posologies sur 16 semaines (69).

1.1. STEP 1

Objectif de STEP 1 : *gestion du poids chez des patients atteints de surpoids ou d'obésité*

Évaluation de l'efficacité du Semaglutide à la dose de 2,4 mg une fois par semaine par rapport à un placebo chez les *patients atteints de surpoids ou d'obésité* et présentant au moins une comorbidité liée au poids.

Méthodologie :

Lors de cet essai clinique mené en double aveugle pendant 68 semaines, 1 961 patients souffrant d'obésité ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) ou de surpoids ($IMC \geq 27 \text{ kg/m}^2$ et $< 30 \text{ kg/m}^2$) et présentant au moins une comorbidité liée au poids ont été randomisés pour recevoir le Semaglutide ou un placebo. Tous les patients ont suivi un régime alimentaire hypocalorique et ont augmenté leur activité physique pendant toute la durée de l'essai (70).

Résultats :

Une réduction moyenne du poids corporel de 16,1 kg a été observée sur 1212 patients traités par Semaglutide contre 2,9 kg sur 577 patients sous placebo. Cela correspond donc à une diminution de l'IMC de $5,8 \text{ kg/m}^2$ pour le Semaglutide 2,4 mg versus 1 kg/m^2 pour le placebo (71).

Une perte de poids est survenue précocement et s'est poursuivie tout au long de l'essai. À la fin du traitement (semaine 68), la perte de poids était supérieure et cliniquement significative par rapport au placebo. En outre, une proportion plus élevée de patients a obtenu une perte de poids $\geq 5 \%$, $\geq 10 \%$, $\geq 15 \%$ et $\geq 20 \%$ sous Semaglutide par rapport au placebo.

Parmi les patients atteints de prédiabète à l'inclusion, une plus grande proportion de patients

présentait un statut glycémique normal à la fin du traitement par Semaglutide par rapport au placebo (84,1% versus 47,8%) (70).

1.2. STEP 2

Objectif de STEP 2 : *gestion du poids chez les patients atteints de diabète de type 2*

Efficacité de 2 doses différentes de Semaglutide chez des *patients atteints d'un diabète de type 2* insuffisamment contrôlé et présentant un surpoids ou une obésité (IMC ≥ 27 kg/m²).

Méthodologie :

Étude en double aveugle, randomisée, menée pendant 68 semaines sur 1 210 patients . Les patients ont reçu chaque semaine le Semaglutide 2,4 mg, ou le Semaglutide 1 mg, ou le placebo. Les patients présentaient une Hémoglobine glyquée (HbA1c) allant de 7 à 10 %. Leur traitement habituel consistait en la prise d'1 à 3 antidiabétiques oraux. Tous ont suivi un régime alimentaire hypocalorique et ont augmenté leur activité physique pendant tout l'essai (70).

Résultats :

Une réduction du poids corporel $\geq 15\%$ et une HbA1c $< 7\%$ a été observée chez :

- 49 patients sur les 376 patients à recevoir du Semaglutide 1 mg soit 13% d'entre eux
- 98 patients sur les 381 patients à recevoir du Semaglutide 2,4 mg soit 25,7% d'entre eux
- 11 patients sur les 374 patients à recevoir le placebo soit 2,9% d'entre eux

De plus, une HbA1c $\leq 6,5\%$ a été atteinte chez 60,1% des patients traités par Semaglutide 1 mg, 67,5% des patients traités par Semaglutide 2,4 mg et 15,5% des patients traités par placebo (72).

Le traitement par Semaglutide pendant 68 semaines a donc entraîné une réduction supérieure et cliniquement significative du poids corporel et de l'HbA1c par rapport au placebo (70).

1.3. STEP 3

Objectif de STEP 3 : *gestion du poids par une thérapie comportementale intensive*

Détermination de l'efficacité du Semaglutide associé à un *programme de thérapies comportementales intensives*, chez des patients souffrant d'obésité (IMC ≥ 30 kg/m²) ou de surpoids (IMC ≥ 27 kg/m² et < 30 kg/m²) et présentant au moins une comorbidité liée au poids (73).

Méthodologie :

Essai en double aveugle, randomisé, d'une durée de 68 semaines, incluant 611 patients recevant le Semaglutide ou un placebo. Tous les patients ont bénéficié d'une thérapie comportementale intensive consistant en un régime alimentaire très restrictif, une augmentation de l'activité physique et des conseils comportementaux (70).

Résultats :

Après 68 semaines, les patients recevant une thérapie comportementale et le placebo ont perdu en moyenne 6,2 kg (réduction de l'IMC de 2,2 kg/m²) versus 17,5 kg (réduction de l'IMC de 6,2 kg/m²) pour les patients traités par Semaglutide et thérapies comportementales (73).

Le traitement par Semaglutide et par thérapies comportementales pendant 68 semaines a donc entraîné une réduction du poids corporel supérieure et cliniquement significative par rapport au placebo (70).

1.4. STEP 4

Objectif de STEP 4 : *gestion durable du poids*

Estimer l'efficacité et la sécurité du Semaglutide 2,4 mg chez des patients en situation de surpoids ou d'obésité (74).

Méthodologie :

Essai mené en double aveugle de 68 semaines, 902 patients souffrant d'obésité (IMC \geq 30 kg/m²) ou de surpoids (IMC \geq 27 kg/m² et $<$ 30 kg/m²) et présentant au moins une comorbidité liée au poids ont été inclus. Tous les patients ont suivi un régime alimentaire hypocalorique et ont augmenté leur activité physique pendant toute la durée de l'essai. Entre la semaine 0 et la semaine 20 (pré-inclusion), tous les patients ont reçu du Semaglutide. À la semaine 20 (inclusion), les patients qui avaient atteints la dose d'entretien de 2,4 mg ont été randomisés pour poursuivre le traitement ou utiliser le placebo. À la semaine 0 (début de la période de pré-inclusion), le poids corporel moyen des patients étaient de 107,2 kg et l'IMC moyen de 38,4 kg/m².

Résultats :

Les patients qui avaient atteint la dose d'entretien de 2,4 mg à la semaine 20 (inclusion) et qui ont poursuivi le traitement par Semaglutide pendant 48 semaines (semaines 20 à 68) ont continué à perdre du poids et ont obtenu une réduction de poids corporel supérieure et cliniquement significative par rapport à ceux sous placebo. Le poids corporel a augmenté régulièrement entre la semaine 20 à la semaine 68 chez les patients sous placebo depuis la semaine 20 (inclusion).

Néanmoins, le poids corporel moyen observé était inférieur à la semaine 68 par rapport au début de la période de pré-inclusion (semaine 0). Les patients traités par Semaglutide entre la semaine 0 (pré-inclusion) et la semaine 68 (fin du traitement) ont obtenu une variation moyenne du poids corporel de 17,4 %, avec une perte de poids ≥ 5 % obtenue par 87,8 %, de ≥ 10 % par 78,0 %, de ≥ 15 % par 62,2 % et de ≥ 20 % par 38,6 % de ces patients (70).

1.5. STEP 5

Objectif de STEP 5 : *données sur 2 ans*

Examiner *sur deux ans l'efficacité et la sécurité* du Semaglutide 2,4 mg chez des patients atteints de surpoids ou d'obésité (75).

Méthodologie :

Cet essai multinational de phase 3, randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo, représente l'étude la plus longue sur l'utilisation du Semaglutide pour la gestion du poids en 2022. Les principaux critères d'évaluation étaient le pourcentage de changement du poids corporel entre le début de l'étude et la semaine 104 et l'obtention d'une perte de poids d'au moins 5 % du poids initial à la semaine 104 (75).

En complément, des interventions sur le mode de vie ont été conduites (un plan de repas à teneur réduite en calories et des conseils sur l'activité physique), et des informations ont été données sur le poids corporel et les facteurs de risque cardiométabolique.

L'étude a été conduite dans 5 pays (États-Unis, Canada, Hongrie, Italie et Espagne). Au total, 304 adultes ont été inclus d'octobre 2018 à février 2019, puis suivis pendant deux ans. Il s'agissait majoritairement de femmes (78 %), et de blancs (93 %). L'âge moyen était de 47 ans, le poids moyen de 106 kg, un IMC de 38,5 kg/m², un tour de taille de 115,7 cm et un taux d'HbA1c de 5,7 % (76).

Résultats :

Le traitement hebdomadaire de 2,4 mg de Semaglutide a entraîné une réduction initiale du poids qui s'est stabilisée après environ la semaine 60 et s'est maintenue jusqu'à la fin de l'étude à la semaine 104 (2 ans) ; la perte moyenne de poids a été de 15,2 % avec le Semaglutide, contre une perte moyenne de poids de 2,6 % avec le placebo. De plus, 77 % des patients ont eu une perte de poids significative d'au moins 5 % de leur poids, contre 34 % des patients du groupe placebo, à 2 ans.

En ce qui concerne les facteurs de risques cardiométaboliques, le traitement par Semaglutide a amélioré une série de paramètres, notamment le tour de taille, la pression artérielle, les taux d'HbA1c et les taux de lipides ; une réduction des taux d'insuline et de glucose à jeun a été notée, suggérant une augmentation de la sensibilité à l'insuline. L'innocuité et la tolérance étaient conformes aux effets indésirables observés avec cette classe de médicaments ; les effets indésirables gastro-intestinaux légers à modérés étaient plus fréquents avec le Semaglutide (76).

1.6. STEP 8

Objectif de STEP 8 : *Semaglutide versus Liraglutide*

Comparer l'efficacité et les profils d'événements indésirables du Semaglutide 2,4 mg sous-cutané une fois par semaine, par rapport au Liraglutide 3,0 mg sous-cutané une fois par jour (avec régime alimentaire et activité physique), chez les personnes en surpoids ou obèses (77).

Méthodologie :

Il s'agit d'un essai de phase 3b, randomisé, de 68 semaines, mené dans 19 centres américains de septembre 2019 à mai 2021 chez des adultes non diabétiques ayant un IMC de 30 kg/m² ou plus (ou de 27 kg/m² ou plus avec une ou plusieurs comorbidités liées au poids (hypertension, dyslipidémie, apnée obstructive du sommeil ou maladie cardiovasculaire)).

La randomisation entre le Semaglutide et le Liraglutide n'a pas été masquée (en raison de différences de dosage), mais les groupes de traitement actif ont été soumis à un double aveugle par rapport aux groupes placebo correspondants afin d'atténuer les biais potentiels découlant des comparaisons en ouvert.

Au total, 338 patients ont été inclus et randomisés pour recevoir le Semaglutide (n = 126), ou le Liraglutide (n = 127) ou le placebo (n = 85). L'âge moyen des participants était de 49 ans, le poids corporel moyen de 104,5 kg, l'IMC moyen de 37,5 kg/m² (77).

Résultats :

À la semaine 68, la variation moyenne estimée du poids corporel était de -15,8 % dans le groupe Semaglutide et de -6,4 % dans le groupe Liraglutide. La perte de poids avec le Semaglutide est donc significativement plus importante qu'avec le Liraglutide.

Les proportions de participants parvenant à une perte de poids de 10 %, 15 % et 20 % ou plus étaient respectivement de 70,9 %, 55,6 % et 38,5 % avec le Semaglutide et de 25,6 %, 12,0 % et 6,0 % avec le Liraglutide.

De même, les proportions de participants ayant obtenu une perte de poids de 5 % ou plus étaient de 87,2 % avec le Semaglutide, de 58,1 % avec le Liraglutide et de 29,5 % avec le placebo.

Au total, 19,8 % (n = 67) des participants ont arrêté définitivement le traitement. Les arrêts ont été plus nombreux avec le Liraglutide (27,6 %), suivi du placebo (17,6 %) et du Semaglutide (13,5 %).

Des effets indésirables ont été signalés par 95,2 % des participants avec le Semaglutide, 96,1 % avec le Liraglutide et 95,3 % avec le placebo. Les troubles gastro-intestinaux d'intensité légère à modérée étaient les effets indésirables les plus fréquents avec le Semaglutide et le Liraglutide, signalés par 84,1 % et 82,7 % des participants, respectivement.

Des troubles liés à la vésicule biliaire (essentiellement une cholélithiase) ont été signalés par 0,8 % (n = 1) avec le Semaglutide, 3,1 % (n = 4) avec le Liraglutide et 1,2 % (n = 1) avec le placebo (77).

En résumé :

Cet essai a démontré que la perte de poids avec le Semaglutide était significativement plus importante qu'avec le Liraglutide. Cependant, la variabilité de la réponse au traitement souligne l'importance de la tolérance et de la sensibilité d'un individu à un traitement spécifique dans la gestion de l'obésité. Par conséquent, disposer de plusieurs médicaments anti-obésité dont l'efficacité sur la perte de poids est prouvée par différents mécanismes, différents schémas posologiques et avec différents profils d'effets indésirables, ne peuvent être que bénéfique aux cliniciens et aux patients (77).

2. L'ÉTUDE « SELECT »

Objectif de SELECT : *Évaluation cardiovasculaire*

L'étude SELECT (Semaglutide Effects on Heart Disease and Stroke in Patients with Overweight or Obesity) évalue la supériorité du Semaglutide (2,4 mg une fois par semaine par voie sous-cutanée) par rapport au placebo, lorsqu'il est associé au traitement standard, pour *réduire l'incidence des événements cardiovasculaires (CV)* chez les personnes non diabétiques mais en surpoids ou obèses avec une maladie cardiovasculaire établie (antécédents d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral et/ou d'artériopathie oblitérante). La durée moyenne d'exposition au Semaglutide ou au placebo était de $34,2 \pm 13,7$ mois, et la durée moyenne du suivi était de $39,8 \pm 9,4$ mois.

Méthodologie :

Il s'agit d'une étude internationale, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo. Sur six continents, entre octobre 2018 et mars 2021, 17 605 patients âgés en moyenne de 61,6 ans ont été inclus (tranche d'âge allant de 45 à 93 ans). L'IMC moyen était de $33,3 \text{ kg/m}^2$ et très peu de participants ($< 0,1 \%$) avaient reçu un principe actif visant à réduire leur poids au départ (78).

L'événement cardiovasculaire antérieur était :

- L'infarctus du myocarde (pour 76,3 % des participants)
- L'accident vasculaire cérébral (23,3 %)
- Une maladie artérielle périphérique (8,6 %)
- Une insuffisance cardiaque 8,6 %

Résultats :

Lors de cette étude, des événements indésirables ayant conduit à l'arrêt définitif du traitement sont survenus chez 1461 patients (16,6 %) dans le groupe Semaglutide et 718 patients (8,2 %) dans le groupe placebo. Ces événements comprenaient des troubles gastro-intestinaux chez 880 patients (10,0 %) du groupe Semaglutide et 172 patients (2,0 %) du groupe placebo. Des troubles biliaires sont survenus chez 246 patients (2,8 %) du groupe Semaglutide et 203 patients (2,3 %), du groupe placebo (79).

Au cours des 104 semaines de traitement, la variation moyenne du poids corporel était de -9,39% avec le Semaglutide et de -0,87% avec le placebo (80).

Dans cet essai, un événement cardiovasculaire primaire (décès de causes cardiovasculaires, infarctus du myocarde non mortel ou accident vasculaire cérébral non mortel) est survenu chez 569 des 8 803 patients (soit 6,5%) du groupe Semaglutide et chez 701 des 8 801 patients (soit 8%) du groupe placebo.

Le Semaglutide a été associé à des modifications de plusieurs biomarqueurs de risque cardiovasculaire, notamment la pression artérielle, le tour de taille, le contrôle glycémique, la néphropathie et les taux de lipides et de protéine C-réactive.

En résumé :

Ces résultats montrent qu'un traitement par Semaglutide en sous-cutané une fois par semaine à une dose de 2,4 mg pendant une durée moyenne de 33 mois permet de réduire le risque composite de décès par causes cardiovasculaires, d'infarctus du myocarde non mortel ou d'accident vasculaire cérébral non mortel de 20 % (79).

III. WEGOVY DANS LE CADRE DE L'ACCÈS PRÉCOCE

Les objectifs du rapport EPI-PHARE étaient de décrire le profil des utilisateurs de WEGOVY® et les différents schémas de doses dispensées, en vie réelle, dans le cadre de l'accès précoce.

Les données utilisées dans ce rapport proviennent de la base des médicaments en accès précoce mise en place par EPI-PHARE. Cette base, qui inclut l'ensemble des utilisateurs de molécules bénéficiant d'un accès précoce, a été créée à partir des données du Système National des Données de Santé qui couvrent l'essentiel des assurés sociaux en France soit environ 67 millions de personnes (99 % de la population). Celle-ci est évolutive et mise à jour chaque mois de l'année afin d'intégrer les nouvelles molécules en accès précoce et leurs utilisateurs.

Au total 8020 patients ont initié un traitement par WEGOVY® en France entre le 22 juillet 2022 et le 27 septembre 2023. Ont été exclus de l'étude EPI-PHARE :

- Les patients âgés de moins de 18 ans au moment de l'initiation (54 patients)
- Ceux ayant initié le traitement en dehors de la période de l'accès précoce (918)

Donc au total 7048 patients adultes sont recensés dans l'étude EPI-PHARE. L'âge moyen des patients était de 48,5 ans et 65,3% étaient des femmes (81).

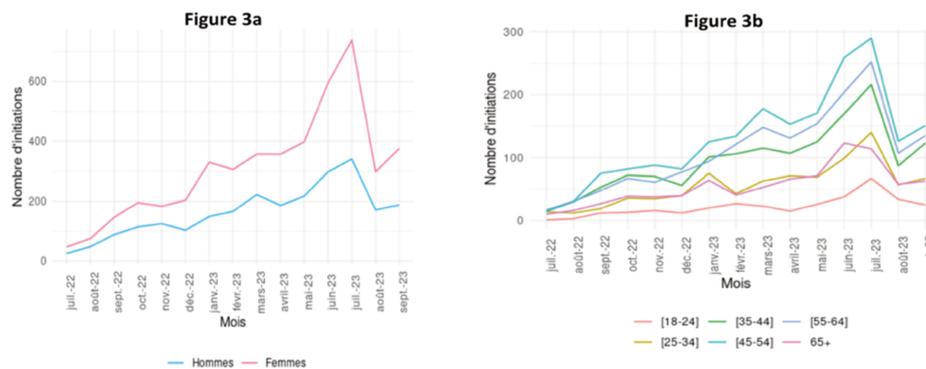


Figure 26 : Évolution du nombre total d'initiations de WEGOVY® en fonction du sexe (figure 3a) et des catégories d'âge (figure 3b) (81)

Les régions Île-de-France, Auvergne-Rhône-Alpes et Occitanie avaient des taux de prescriptions supérieurs à d'autres régions comme par exemple les Hauts-de-France. L'utilisation de WEGOVY® ne semblait pas être corrélée à la prévalence de l'obésité.

Des antécédents d'obésité ont été identifiés chez 5801 (82,3%) patients. La catégorie d'IMC la plus représentée était celle comprise entre 40 et 50 kg/m² (46,1%). Par rapport aux utilisateurs de l'année 2022, ceux de 2023 semblaient avoir moins de comorbidités liées à l'obésité permettant d'être éligible à l'accès précoce (82,1% vs 86,2%) (81).

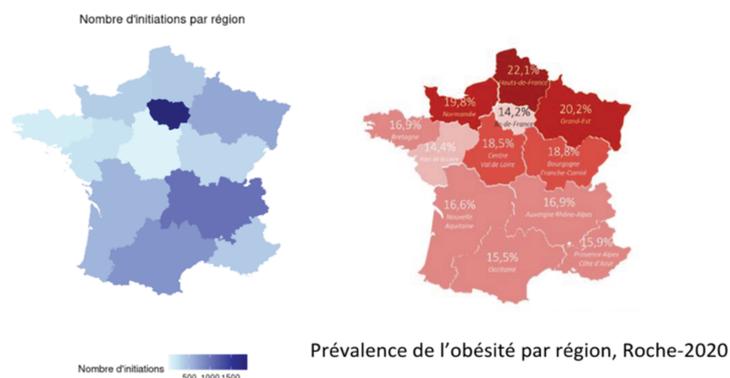


Figure 27 : Nombre d'initiations de WEGOVY® en miroir de la prévalence de l'obésité en 2020

(Obépi 2021) (81)

L'analyse de séquences a été limitée à 3427 patients ayant eu au moins 5 mois de suivi (durée nécessaire pour recevoir le schéma complet des doses WEGOVY®). Elle a permis de montrer 3 schémas (cluster) principaux d'administration de WEGOVY® :

- Les patients ayant reçu le traitement selon le protocole standard d'utilisation d'escalade de

dose (69,2%),

- Les patients interrompant leur traitement précocement (17,2%)
- Les patients commençant par des doses d’emblée élevées de WEGOVY® (13,6%). Ce groupe se caractérisait principalement par la présence plus importante d’antécédents de diabète et d’utilisations des autres analogues GLP-1 dans les 2 ans précédant l’initiation de WEGOVY®. Par ailleurs, les proportions de patients bénéficiant de la Complémentaire Sociale Solidaire (CSS) et de l’Aide Médicale de l’État (AME) étaient plus importantes au sein du cluster en arrêt de traitement précoce comparé aux deux autres clusters. Dans ce même groupe d’arrêt anticipé du traitement, les comorbidités liées au poids y étaient moins représentées (hypertension, dyslipidémie traitée, syndrome d’apnée du sommeil) à l’exception du diabète et les proportions de patients âgés de 65 ans et plus et de patients dans la tranche d’âge 25-34 ans y étaient plus importantes (81).

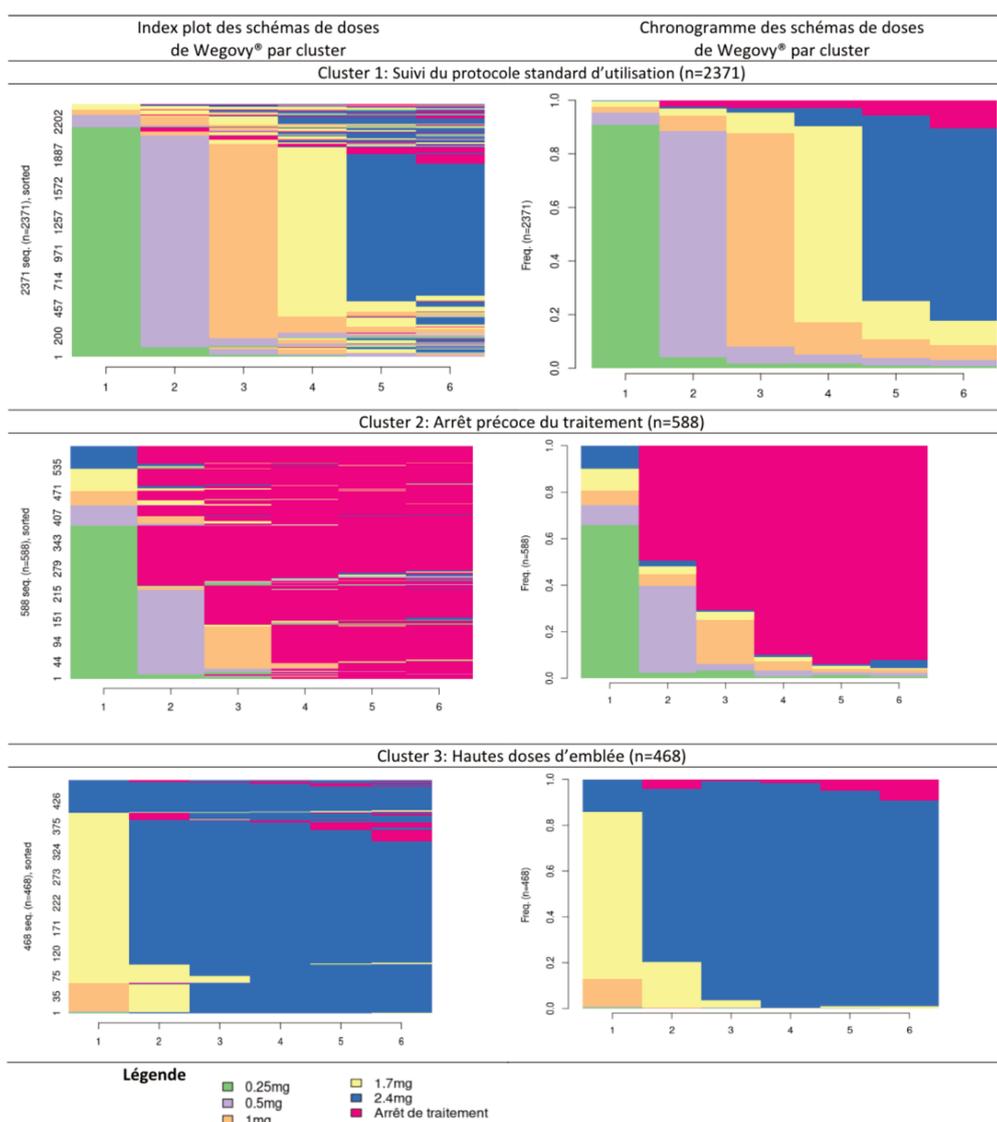


Figure 28 : Les principaux schémas (clusters) de doses de WEGOVY® (3 clusters) (81)

IV. INDICATIONS ET MODALITÉS DE PRESCRIPTION

Le Semaglutide a été approuvé par la **Food and Drug Administration (FDA)** en **Juin 2021** (82).

En **janvier 2022**, une présentation sous forme de stylo injectable prérempli (boîte de 4 stylos) a obtenu une **AMM européenne** dans l'indication suivante :

- « 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, chez l'adulte ayant un indice de masse corporelle (IMC) initial de :
 - o $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (obésité),
 - o $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ à $< 30 \text{ kg/m}^2$ (surpoids) en présence d'au moins une comorbidité liée au poids, par exemple dysglycémie (prédiabète ou diabète sucré de type 2), hypertension, dyslipidémie, apnée obstructive du sommeil ou maladie cardiovasculaire (83).

En France, le Semaglutide a bénéficié d'une **Autorisation d'Accès Précoce (AAP)** entre le **21 juillet 2022 et le 23 septembre 2023** dans une indication plus restreinte :

- « En complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique dans le contrôle du poids y compris perte de poids et maintien du poids, chez des patients adultes ayant un Indice de Masse Corporelle (IMC) initial $\geq 40 \text{ kg/m}^2$ (obésité de classe III ou obésité morbide) en présence d'au moins un facteur de comorbidité lié au poids :
 - o Hypertension artérielle traitée,
 - o Dyslipidémie traitée,
 - o Maladie cardiovasculaire établie,
 - o Syndrome d'apnée du sommeil appareillé,
- En l'absence d'alternative thérapeutique (81). »

Pendant la durée de l'AAP, la spécialité WEGOVY® a été rétrocédable sur prescription hospitalière, au sein d'une pharmacie hospitalière (81).

Depuis le **8 octobre 2024**, le Semaglutide (WEGOVY®) est **commercialisé en France** à un prix fixé librement par le laboratoire et est disponible **en pharmacie de ville**. Il n'est **pas remboursé** par l'assurance maladie. Cependant, les patients qui en ont bénéficié dans le cadre de l'accès précoce

continuent à l'obtenir gracieusement en rétrocession au sein d'une pharmacie hospitalière jusqu'au 31 janvier 2025.

Le WEGOVY® appartient à la liste I et nécessite une prescription initiale réservée aux spécialistes en endocrinologie, diabétologie, nutrition ou aux titulaires de la formation spécialisée transversale « Nutrition appliquée » (84).

Remarque : les dérives d'utilisation

Depuis l'indication du Semaglutide (WEGOVY®) dans la perte de poids, des remontées de terrain ont fait état d'un **usage détourné du Semaglutide (OZEMPIC®) chez des personnes non diabétiques dans un objectif de perte de poids** (84).

Le Semaglutide, a été largement promu sur les réseaux sociaux comme une solution miracle pour perdre du poids. Cette popularité a provoqué une **demande croissante** de la spécialité OZEMPIC® indiquée pour la prise en charge des patients diabétiques. Aux États-Unis et en Australie, cette frénésie a déjà entraîné des **pénuries**, et la France a également été concernée par des **tensions d'approvisionnement** (85).

La part de patients considérés comme en mésusage parmi ceux ayant perçu un remboursement d'OZEMPIC® en France est passée de 0,7% en mai 2022, 1% en septembre 2022 à 1,4% fin mai 2023. Ce **mésusage se fait malheureusement au détriment des personnes diabétiques** (type 2) qui peuvent avoir des difficultés d'accès à leur traitement (84).

Il est donc rappelé que :

- **OZEMPIC® doit être prescrit uniquement dans le diabète de type 2 insuffisamment contrôlé**, conformément à son autorisation de mise sur le marché (AMM) ;
- Ce médicament peut entraîner des **effets indésirables potentiellement graves**, tels que des **troubles gastro-intestinaux**, des **pancréatites** ou des **hypoglycémies**.
- Les effets indésirables graves ou inattendus doivent être déclarés au système de pharmacovigilance
- Les pharmaciens peuvent **déclarer des ordonnances suspectes** auprès de l'agence régionale de santé dont ils dépendent, y compris celles émanant d'une plateforme ou application de téléconsultation (falsification, ajout d'un médicament, fautes d'orthographe, anomalies...) ou refuser une délivrance en cas de doute ou de prescription hors AMM (83).

V. MODALITÉS D'ADMINISTRATION

WEGOVY® est disponible en **5 dosages** : 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 1,7 mg et 2,4 mg. Chaque boîte renferme un stylo contenant 4 doses permettant 4 semaines de traitement (à raison d'une injection par semaine).

WEGOVY® doit être injecté par **voie sous-cutanée** dans l'abdomen, la cuisse ou le haut du bras à l'aide d'aiguilles ayant une longueur maximale de 8 mm. Le site d'injection peut être modifié sans ajustement de la dose.

Afin de réduire la fréquence de symptômes gastro-intestinaux, la **posologie de départ** de 0,25 mg une fois par semaine doit être augmentée sur une période de 16 semaines pour atteindre la **dose d'entretien** de 2,4 mg une fois par semaine. En cas de symptômes gastro-intestinaux significatifs, il est possible de retarder l'augmentation de la dose suivante ou de revenir à la posologie précédente jusqu'à l'amélioration des symptômes (70).

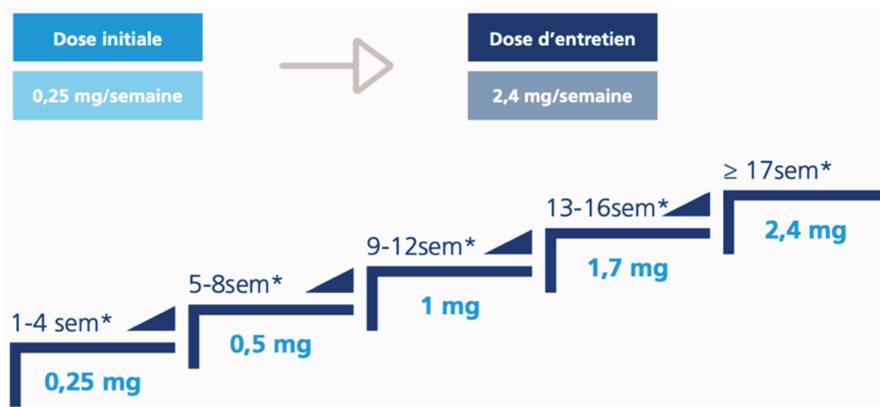


Figure 29 : Augmentation de posologie du Semaglutide (WEGOVY®) au cours du traitement (86)

Conservation :

- Avant la première utilisation : à conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C)
- Durée de conservation après ouverture : 6 semaines
- Après la première utilisation : à conserver à une température ne dépassant pas 30 °C ou au réfrigérateur (2°C à 8°C).
- Ne pas congeler WEGOVY® et ne pas l'utiliser s'il a été congelé.

Garder le capuchon du stylo en place lorsque le stylo n'est pas utilisé afin de le maintenir à l'abri de la lumière.

Conseils :

- *Le jour de l'administration hebdomadaire peut être modifié si nécessaire, à condition que le délai entre deux doses soit d'au moins 3 jours (> 72 heures). Après avoir choisi un nouveau jour d'administration, continuer d'administrer la dose une fois par semaine.*
- *Si une dose est oubliée, elle doit être administrée dès que possible et dans les 5 jours suivant l'oubli. Si plus de 5 jours se sont écoulés, la dose oubliée ne doit pas être prise, et la dose suivante doit être administrée le jour normalement prévu. Dans chacun des cas, les patients peuvent ensuite reprendre leur schéma posologique hebdomadaire habituel. Si plusieurs doses sont oubliées, il convient d'envisager une réduction de la dose de départ pour une réinstauration du traitement (70).*

VI. CONTRE-INDICATIONS ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

WEGOVY® n'a pas été étudié chez certaines catégories de patients.

De ce fait, **il n'est pas recommandé de le prescrire chez les patient(e)s :**

- Présentant un diabète de type 1
- Atteints d'insuffisance rénale sévère ou hépatique sévère
- Atteints d'insuffisance cardiaque congestive de classe IV selon la New York Heart Association (NYHA)
- Atteints de diabète de type 2 présentant une rétinopathie diabétique
- Enceintes ou allaitantes
- Âgés de moins de 18 ans

Il doit être utilisé avec prudence chez les patients :

- Âgés de 75 ans ou plus
- Présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée
- Présentant une maladie inflammatoire de l'intestin
- Présentant une gastroparésie diabétique

Il nécessite des précautions d'emploi chez les patients :

- Avec antécédents de pancréatites : en effet il s'agit d'un effet indésirable possible Semaglutide
- Déshydratés : liés aux effets indésirables gastro-intestinaux et aux pertes hydriques qu'ils induisent

- Présentant un diabète de type 2 car :
 - L'association avec d'autres agonistes des récepteurs du GLP-1 n'a pas été étudiée et un risque accru de réactions indésirables liées à un surdosage est considéré comme probable
 - Son association à un sulfamide hypoglycémiant ou à une insuline peut présenter une augmentation du risque d'hypoglycémie (70)

VII. INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Le Semaglutide **retarde la vidange gastrique** et pourrait potentiellement influencer l'absorption des médicaments administrés de façon concomitante par voie orale. Il doit donc être utilisé avec prudence chez les patients recevant per os des médicaments nécessitant une absorption gastro-intestinale rapide (70). Néanmoins, l'exposition totale n'a pas été modifiée pour le paracétamol, la digoxine, les contraceptifs oraux, l'atorvastatine et la metformine.

Des cas de **diminution de l'INR** ont été rapportés lors de l'utilisation concomitante d'acénocoumarol et de Semaglutide. Lors de l'initiation du traitement par Semaglutide chez des patients sous warfarine ou autres dérivés de la coumarine, il est donc recommandé de surveiller fréquemment l'INR (70).

VIII. EFFETS INDÉSIRABLES

Le tableau suivant répertorie les effets indésirables associé au Semaglutide et leur fréquence (données issues des essais cliniques) (70) :

	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
Affections du système immunitaire				Réaction anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Hypoglycémie chez les patients atteints de DT2		
Affections du système nerveux	Maux de têtes	Vertiges		
Affections oculaires		Rétinopathie diabétique chez les patients atteints de DT2		
Affections cardiaques			Hypotension, Hypotension orthostatique, Augmentation de la fréquence cardiaque	
Affections gastro-intestinales	Nausées Vomissements Diarrhées Constipation Douleurs abdominales	Gastrite Reflux gastro-œsophagien Dyspepsie Éructation Flatulence Distension abdominale	Pancréatite aiguë	
Affections hépatobiliaires		Lithiase biliaire		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Perte des cheveux		Angioœdème
Troubles généraux et anomalies au site d'injection	Fatigue	Réactions au site d'injection		
Investigations			Élévation de l'amylase Élévation de la lipase	

Les **troubles gastro-intestinaux** représentent les effets indésirables les plus fréquents mais également les plus inconfortables pour les patients. Pour preuve, 4,3 % des patients ont dû arrêter le traitement en raison de ces effets.

Sur la période d'étude de 68 semaines, des **nausées** sont survenues chez 43,9 % des patients traités par Semaglutide, des **diarrhées** chez 29,7 % et des **vomissements** chez 24,5 %. La plupart de ces événements étaient d'intensité légère à modérée et de courte durée (durée médiane de 8 jours pour les nausées, 2 jours pour les vomissements et 3 jours pour les diarrhées). La constipation présente chez 24,2 % des patients s'est caractérisée par une durée médiane plus longue (47 jours) et une intensité légère à modérée.

Les patients atteints d'insuffisance rénale modérée peuvent présenter des effets gastro-intestinaux plus prononcés (70).

Une **perte des cheveux** a été rapportée chez 2,5 % des patients traités par Semaglutide et chez 1,0 % des patients traités par placebo. Les événements étaient principalement d'intensité légère et la plupart des patients se sont rétablis lors de la poursuite du traitement. La perte des cheveux était plus souvent rapportée chez les patients présentant une plus grande perte de poids (≥ 20 %).

Dans l'étude STEP 2, **une hypoglycémie** cliniquement significative a été observée chez 6,2 % des patients atteints de DT2 traités par Semaglutide par rapport à 2,5 % sous placebo. Ces épisodes se sont produits à la fois avec et sans usage concomitant de sulfamides hypoglycémiant. Cependant, le risque d'hypoglycémie était plus élevé lorsque le Semaglutide était utilisé avec un sulfamide hypoglycémiant. Un épisode sévère a été rapporté chez un patient non traité par un sulfamide hypoglycémiant (70).

Parmi 3 297 patients atteints de DT2 présentant un risque cardiovasculaire élevé, un diabète de longue durée et une glycémie mal contrôlée, **les taux de complications de la rétinopathie diabétique** étaient plus élevés chez les patients traités par Semaglutide (3,0 %) que chez ceux sous placebo (1,8 %) y compris chez ceux traités par insuline et ayant une rétinopathie diabétique connue.

Dans l'étude STEP 2, les **troubles réiniens** ont été signalés chez 6,9 % des patients sous WEGOVY®, 6,2 % des patients sous Semaglutide 1 mg et 4,2 % sous placebo principalement sous forme de rétinopathie diabétique et de rétinopathie non proliférative.

Enfin, une **augmentation moyenne de 3 battements par minute** (bpm) a été observée chez les patients traités par Semaglutide par rapport à une moyenne à l'inclusion de 72 bpm. De plus, 67,0 % des patients ont présenté une augmentation des pulsations d'au moins 10 bpm au cours de la période de traitement comparativement à 50,1 % dans le groupe placebo (70).

IX. BALANCE BÉNÉFICES/RISQUES

L'objectif principal des thérapeutiques comme le Semaglutide pour la gestion du poids chronique est d'obtenir une perte de poids cliniquement significative lorsqu'elle est combinée à une intervention sur le mode de vie, de fournir une gestion du poids à long terme et de minimiser la reprise de poids. Plus important encore, le Semaglutide, par ses actions directes et indirectes, devrait avoir un impact significatif sur les comorbidités liées à l'obésité. Il a été démontré qu'une perte de poids moyenne de 10 à 15 % atténue considérablement de nombreuses complications associées à l'obésité, notamment le diabète, l'hypertension, l'arthrose et le réflexe gastro-œsophagien. Les avantages de la perte de poids ont également été démontrés dans la dyslipidémie, la stéatose hépatique non alcoolique, l'apnée du sommeil et l'incontinence à l'effort (87).

Le Semaglutide représente donc un espoir important dans la prise en charge de l'obésité et des complications associées. Cependant, les risques doivent également être pris en compte. Outre les effets secondaires gastro-intestinaux déjà mentionnés, une surveillance étroite des patients est essentielle pour assurer une utilisation sûre et efficace du Semaglutide.

Enfin, le Semaglutide ne doit pas être considéré comme une solution de facilité pour obtenir des objectifs esthétiques rapides, mais bel et bien d'une innovation thérapeutique visant à traiter les patients en obésité morbide susceptible d'altérer les fonctions vitales de l'organisme.

La gestion du poids à long terme repose sur une approche équilibrée entre la nutrition et l'activité physique. Plutôt que d'adopter des régimes restrictifs ou des programmes d'entraînements extrêmes à court terme, il est préférable d'opter pour des changements progressifs et durables dans les habitudes alimentaires et l'exercice physique. Cette approche favorise le maintien des progrès accomplis et l'adoption d'un mode de vie sain sur le long terme, réduisant in fine le risque de reprise de poids.

Chapitre 3 : Situations cliniques et conseils à l'officine

Au cours de ma 5^{ème} année hospitalo-universitaire, j'ai eu l'opportunité d'accéder aux dossiers de patients pris en charge par WEGOVY® au sein du CHU de Clermont-Ferrand dans le cadre de l'accès précoce. Les quelques situations cliniques qui suivent permettent d'illustrer l'utilisation du WEGOVY® dans la pratique quotidienne, soulignant à la fois ses avantages mais aussi ses inconvénients.

I. EXEMPLES DE SITUATIONS CLINIQUES

1. Cas n°1

Histoire de la maladie :

Mr B... est âgé de 57 ans. Il évoque une prise de poids à l'âge adulte causée dans un premier temps par l'arrivée d'un enfant au sein de son foyer, puis à des épisodes de vie difficiles (deuils, problèmes professionnels). En 2011, il présentait un IMC de 56,3 kg/m² (1,67m pour 157 kg) puis en 2022 un IMC de 62,7 kg/m² (1,67m pour 175 kg). Son obésité morbide est compliquée d'une HTA, d'un diabète de type 2 (DT2) et d'une dyslipidémie.

Particularité et prise en charge :

Mr B..., était suivi en ville par un endocrinologue et était traité (entre autres) par du Semaglutide (OZEMPIC®) à raison d'1 mg par semaine pour son DT2.

A la suite d'une consultation pour la prise en charge de son obésité, le médecin du service de Nutrition clinique lui permet d'entrer dans le programme d'accès précoce. Il lui demande de stopper les administrations d'OZEMPIC® et lui prescrit le WEGOVY® à doses croissantes afin d'espérer induire une perte de poids.

Cependant le patient n'ayant pas compris qu'il devait cesser ses injection d'OZEMPIC®, il a continué à s'administrer ses doses d'OZEMPIC® (dispensées en pharmacie de ville) tout en débutant ses injections de WEGOVY® (rétrocédées par la pharmacie du CHU). Des hypoglycémies à l'origine de fatigues et de malaises à répétitions l'ont amené à stopper le WEGOVY® et à reconsulter.

Ce cas souligne l'importance d'une bonne communication entre les différents acteurs de santé en l'occurrence ici le médecin nutritionniste, le médecin endocrinologue, le pharmacien d'officine et le pharmacien hospitalier.

2. Cas n°2

Histoire de la maladie :

Mr T..., âgé de 59 ans, évoque une prise de poids à l'âge adulte causée par des épisodes de vie difficiles, entraînant une humeur dépressive et une souffrance psychologique. En 2021, il présentait un IMC de 41,2 kg/m² (1,77m pour 129 kg) puis en 2023 un IMC de 42,1 kg/m² (1,77m pour 132 kg). Son obésité morbide est compliquée d'un SAHOS et d'arthrose au niveau lombaire. Le 15 mars 2023, il accepte de suivre un traitement par WEGOVY®.

Résultats :

Mr. T... a perdu régulièrement du poids en cumulant au total une perte de 24 kg en un peu plus d'un an. Ce patient n'a pas supporté la dose de 1,7 mg : il a présenté des troubles digestifs intenses et persistants (nausées, vomissements, diarrhée). Ces effets ne sont pas surprenants car ils ont été largement décrits lors des essais cliniques. Mr T... poursuit donc son traitement à la dose de 1 mg de Semaglutide.

Le WEGOVY® lui supprime ses envies de grignotage et cela est bien en accord avec les données de la littérature qui attestent que ce médicament réduit les fringales et la préférence pour les aliments à forte teneur en graisse. Cependant, Mr T... a noté que ces effets bénéfiques ont tendance à s'estomper lorsque la date de la nouvelle injection approche. Qu'advient-il lorsque ce patient cessera les injections ? Devra-t-il se traiter au long cours sous peine de reprendre rapidement du poids ?

3. Cas n°3

Histoire de la maladie :

Mme F..., âgée de 50 ans, a pris du poids à l'âge adulte et cela s'est accentué à la suite de 4 grossesses et de certains événements de sa vie. En juin 2022, elle présentait un IMC de 39,9 kg/m² (1,63 m pour 106 kg). Son obésité morbide est compliquée d'un SAHOS et d'arthrose au niveau des genoux et au niveau lombaire. En septembre 2023 elle débute un traitement par WEGOVY®, et commence en parallèle fin octobre 2023 un traitement à base de Miansérine pour des troubles dépressifs.

Particularité et prise en charge :

Il n'y a pas eu de perte de poids dans les suites de l'initiation du WEGOVY®, sans doute puisqu'il y a également eu une initiation de Miansérine qui est un antidépresseur plutôt orexigène. Quoiqu'il en soit, depuis le début de sa prise en charge psychologique, la patiente se sent beaucoup mieux moralement et ce traitement antidépresseur est actuellement une priorité pour elle.

4. Cas n°4

Histoire de la maladie :

Mme A..., âgée de 54 ans, prend du poids depuis l'adolescence. Ceci est en lien avec de mauvaises habitudes alimentaires familiales, des événements de vie et l'effet yoyo de différents régimes. À l'initiation du WEGOVY® en juin 2023, elle présentait un IMC de 52 kg/m² (1,69 m pour 148,5 kg).

Tolérance du WEGOVY® :

Au bout de 2 mois de traitement, la patiente très satisfaite a constaté une perte de poids de 6 kg. Le médecin nutritionniste propose donc de poursuivre l'augmentation progressive de posologie en passant de 1 mg à 1,7 mg à partir du 10 août 2023.

Malheureusement, la majoration de posologie a été extrêmement mal tolérée par la patiente, avec une survenue de diarrhées importantes associées à des vomissements. Ces effets indésirables très marqués ont conduit la patiente à une hospitalisation du 14 au 18 août 2023 pour réhydratation et correction des troubles électrolytiques. La posologie de WEGOVY® a donc été revue à la baisse (1 mg par semaine depuis).

Fin octobre 2023, Mme A... pesait 131,9 kg (soit une perte de 16,6 kg par rapport à l'initiation du traitement) et elle continue à perdre régulièrement.

5. Cas n°5

Histoire de la maladie :

Mme D..., âgée de 49 ans est suivie pour son obésité (IMC de 58,4 kg/m² : 1,64 m pour 157 kg) et a débuté un traitement par WEGOVY® en avril 2023. Depuis juin 2024, elle est à la dose de 2.4 mg/semaine. Elle est également traitée par TEMERIT DUO® pour une HTA, et depuis début 2024, elle est suivie pour un SAHOS.

Tolérance du WEGOVY® :

Elle rapporte ne pas pouvoir dîner le soir de l'injection à cause de vomissements et devoir faire des repas très légers le lendemain. Elle précise cependant que ces effets indésirables s'estompent au fil de la semaine.

Au quotidien, Mme D... ressent parfois quelques nausées mais sans vomissement. Cela l'a amenée à modifier ses comportements alimentaires en réduisant ses portions au dîner pour éviter d'avoir des nausées nocturnes et des vomissements matinaux.

Résultats :

En octobre 2024, son poids est stabilisé à 137 kg soit une perte de 20 kg (13% du poids corporel) depuis la mise en place du traitement en avril 2023 (soit en 14 mois).

Elle ne souffre plus de compulsions alimentaires. Elle a envie de consommer des fruits et des légumes et a moins envie de viande. Elle ne parvient plus à consommer des plats préparés ; ceux-ci lui provoquant des intolérances sous forme de vomissements ou diarrhées. Elle prépare donc tout maison.

Mme D..., bénéficie d'un suivi psychologique individuel, de séances d'éducation thérapeutique. Elle se sent mieux et a changé de travail. Elle envisage également d'intensifier sa pratique sportive (marche).

Mme D..., contrairement à de nombreux autres patients, n'a pas compté que sur les injections de WEGOVY pour perdre du poids. Elle est très impliquée et a su modifier ses habitudes alimentaires et se remettre à pratiquer un peu de sport.

La fin de la mise à disposition à titre gracieux du WEGOVY, fin janvier 2025, l'inquiète car le coût mensuel d'un tel traitement (environ 300€) ne lui permettra pas de poursuivre ses injections. Son IMC est encore trop élevé (IMC de 50,9 kg/m²). L'option d'une chirurgie bariatrique a été évoquée. Elle ne souhaite ni sleeve ni by-pass mais pourrait envisager un ballon gastrique compte tenu de son caractère transitoire.

II. CONSEILS ASSOCIÉS À LA DÉLIVRANCE

Depuis début octobre 2024, ce médicament peut désormais être dispensé en officine de ville. Aussi, il nous a paru utile de rédiger une fiche d'informations afin d'accompagner sa dispensation.

1. Fiche d'information WEGOVY®

Cette fiche a été pensée dans le but d'aider le pharmacien lors de l'initiation du traitement. Elle récapitule les principales informations nécessaires à l'injection du Semaglutide et elle répond également aux inquiétudes potentielles des patients.

Nous avons également choisi de présenter des recommandations concernant la prise en charge des nausées qui constituent l'effet indésirable le plus fréquemment rencontré. Le pharmacien pourra apposer le tampon de son officine afin que le patient dispose des coordonnées de sa pharmacie. Un QR code est intégré pour permettre au patient d'en conserver une version informatique.

A QUOI SERT VOTRE MÉDICAMENT ?

Wegovy® est indiqué en complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique dans le contrôle du poids, notamment pour la perte de poids et le maintien du poids, chez des adultes avec un indice de masse corporelle (IMC) initial ≥ 40 kg/m² (obésité de classe III ou obésité morbide) en présence d'au moins un facteur de comorbidité lié au poids :

- Hypertension traitée
 - Dyslipidémie traitée
 - Maladie cardiovasculaire établie
 - Syndrome d'apnée du sommeil appareillé
- Ou lorsqu'il n'y a pas d'alternative thérapeutique disponible.



QUE FAIRE EN CAS DE DOSE OUBLIÉE

- **Si vous vous en rendez compte dans les 5 jours qui suivent la date de l'injection oubliée** : injectez la dose oubliée dès que vous y pensez puis injectez la dose suivante comme d'habitude
- **Si plus de 5 jours se sont écoulés** : n'injectez pas la dose oubliée et injectez la dose suivante comme d'habitude, le jour prévu
- **Si plusieurs doses sont oubliées**, il convient de consulter votre médecin car il faudra envisager une réduction de la dose de départ pour une réinstauration du traitement
- **NE JAMAIS DOUBLER LA DOSE POUR COMPENSER UNE DOSE OUBLIÉE**

COMMENT CONSERVER VOTRE STYLO ?

Avant ouverture :

- Le conserver au réfrigérateur entre 2 et 8 °C
- Ne pas le congeler



Après la première utilisation :

- Le conserver au réfrigérateur ou à une température ne dépassant pas 30 °C
- Laisser le capuchon du stylo en place afin de le protéger de la lumière
- Jeter le stylo 6 semaines après la première utilisation



Semaglutide WEGOVY®



Tampon de la Pharmacie



Scannez le QR code pour télécharger la fiche info

PRÉPARATION DU STYLO

- Retirez le capuchon du stylo
- Vérifiez que la solution présente dans votre stylo est limpide et incolore
Si la solution paraît trouble, n'utilisez pas le stylo
- Utilisez une nouvelle aiguille. Retirez l'opercule de papier
Ne réutilisez jamais vos aiguilles car cela peut entraîner une contamination, une infection et une erreur de posologie.
- Poussez l'aiguille sur le stylo. Tournez-la jusqu'à ce qu'elle soit en place
- L'aiguille est protégée par deux capuchons. Vous devez retirer les deux capuchons afin d'injecter Wegovy® :
 - o Retirez le capuchon extérieur de l'aiguille et conservez-le. Vous en aurez besoin pour retirer l'aiguille du stylo en toute sécurité.
 - o Retirez le capuchon intérieur de l'aiguille et jetez-le.



ÉLIMINATION DES DÉCHETS



Utilisez une **boîte DASRI** :

- Jetez toujours l'aiguille après chaque utilisation
- Jetez tout matériel piquant, coupant ou perforant potentiellement contaminés par des agents biologiques

Comment se procurer ces boîtes à aiguilles ?

- Ces boîtes à aiguilles peuvent vous être remises gratuitement, dans les pharmacies de ville ou d'établissement de santé (Pharmacie à usage intérieur).

Où faut-il rapporter les boîtes à aiguilles ?

- Rapportez la boîte à aiguilles fermée à un point de collecte, renseignez-vous auprès de votre pharmacien

QUAND ET COMMENT PRENDRE VOTRE TRAITEMENT ?

- La prescription doit être établie par un médecin hospitalier spécialiste en endocrinologie-diabétologie-nutrition
- La dose initiale est de 0.25 mg une fois par semaine, pendant 4 semaines
- La dose d'entretien est de 2,4 mg une fois par semaine. Elle est atteinte en augmentant progressivement votre dose toutes les 4 semaines



MODE D'ADMINISTRATION

- Voie sous-cutanée, dans l'abdomen (à 5 cm du nombril), la cuisse ou le haut du bras.
- Wegovy doit être administré une fois par semaine, si possible le même jour de la semaine, quel que soit le moment de la journée, au cours ou en dehors des repas.
- Le jour de l'administration hebdomadaire peut être changé si nécessaire, à condition que le délai entre deux doses soit d'au moins 3 jours (> 72 heures). Après avoir choisi un nouveau jour d'administration, il faut continuer d'administrer la dose une fois par semaine.
- Le stylo doit être appuyé fermement contre la peau jusqu'à ce que la barre jaune se soit immobilisée.
L'injection dure environ 5 à 10 secondes.



Insérez l'aiguille dans votre peau

Veillez à voir le compteur de dose. Ne le couvrez pas avec vos doigts. Cela pourrait interrompre l'injection.

Appuyez et maintenez enfoncé le bouton de dose jusqu'à ce que le compteur de dose indique > 0.

Vous pourriez entendre ou sentir un clic.

Maintenez la pression sur le bouton de dose avec l'aiguille dans votre peau et comptez lentement jusqu'à 6.

Si l'aiguille est retirée trop tôt, la dose entière ne sera pas administrée.

Retirez l'aiguille de votre peau.
Vous pourriez éventuellement voir une goutte de produit à la pointe de l'aiguille. C'est normal et n'a aucun impact sur votre dose.

PRINCIPALES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Wegovy® retarde la vidange gastrique et peut donc modifier le taux d'absorption des médicaments administrés de façon concomitante par voie orale.

Prudence, par exemple avec :

- **AVK** (type Coumadine®) : surveillance fréquente de l'INR recommandée
- **Digoxine** : surveillance fréquente de la digoxinémie recommandée

PRINCIPAUX EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables les plus fréquents sont :

- Nausées, vomissements
- Troubles du transit (diarrhée)
- Fatigue
- Douleur au point d'injection
- Maux de tête



Il est possible que vous ne ressentiez aucun effet indésirable ou que vous ressentiez un effet indésirable non décrit dans cette fiche, dans ce cas, demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien.

CONSEILS POUR LIMITER LES NAUSÉES



Conseils :

- Prendre plusieurs repas, répartis dans la journée
- Boire de petites quantités de boissons tout au long de la journée

À éviter :

- Les aliments gras
- Les odeurs fortes et/ou désagréables
- Le café et l'alcool
- La position allongée sur le dos après avoir mangé

2. Fiche d'information concernant la nutrition et l'activité physique

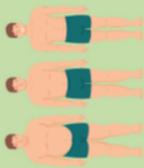
Cette fiche est un outil pouvant être remis au patient en surpoids ou obèse et souhaitant améliorer son mode de vie. Elle peut également être délivrée lors de la dispensation de WEGOVY®.

Le document présente des indications simples pour initier un changement alimentaire avec notamment le détail du régime méditerranéen et la façon de composer une assiette.

Il est évoqué l'intérêt de la prise en charge psychologique, qui se veut une démarche positive sans jugement.

Enfin, cette fiche détaille les bienfaits de l'activité physique et les recommandations pour une pratique raisonnée.

Un QR code est intégré à ce document pour permettre au patient d'en conserver une version informatique.



A PROPOS DE L'OBÉSITÉ...

L'obésité correspond à un **excès de masse grasse** et à une **modification du tissu adipeux**, entraînant des **inconvenients pour la santé** et pouvant réduire l'espérance de vie. Le diagnostic clinique de l'obésité passe notamment par le **calcul de l'indice de masse corporelle (IMC)**.

Classification de l'IMC :

- **Poids normal** entre 18,5 et 24,9 kg/m²
- **Surpoids** entre 25 et 29,9 kg/m²
- **Obésité modérée** entre 30 et 34,9 kg/m²
- **Obésité sévère** entre 35 et 39,9 kg/m²
- **Obésité morbide** au-delà de 40 kg/m²

CAUSES ET COMPLICATIONS DE L'OBESITE ?

L'**alimentation** et la **sédentarité** sont les principales causes de l'obésité. Plusieurs facteurs peuvent conduire à ce déséquilibre (mode de vie, psychologie, génétique...).



L'obésité et ses complications :

- **Cardio-vasculaires** : l'obésité multiplie d'un facteur 6 le risque d'hypertension artérielle (étude ObÉpi-Roche : <https://www.odoxa.fr/sondage/enquete-epidemiologique-nationale-sur-le-surpoids-et-lobesite/>).
- **Diabète** : l'obésité multiplie d'un facteur 10 le risque de survenue d'un diabète chez l'homme et d'un facteur 8 chez la femme (étude ObÉpi-Roche).
- Des **affections respiratoires, rhumatologiques et digestives** peuvent être observées

QUI CONTACTER ?

Il est **IMPORTANT de ne pas rester seul** :

- **Obécoute** : **04.48.206.206** numéro vert d'une plateforme d'écoute spécialisée dans la maladie de l'obésité



Des professionnels peuvent vous aider :

- Votre **pharmacien**
- Votre **médecin généraliste**,
- Un **médecin endocrinologue** ou un **nutritionniste**
- Un **psychologue** si besoin ...



SITES UTILES

- www.vivre-avec-mon-obesite.fr
- mangerbouger.fr

Tampon de la Pharmacie



BOUGEZ BIEN, MANGEZ SAIN, VIVEZ MIEUX



Scannez le QR code pour
télécharger la fiche info



MANGEZ MIEUX !

A PRIVILÉGIER

- Les huiles riches en oméga 3 (colza, noix) et l'**huile d'olive**
- Mangez au moins **5 fruits et légumes** par jour
- Consommez des **légumes secs** au moins 2 fois par semaines : lentilles, pois chiches, ...
- Privilégiez la **volaille** et les **vianades blanches**
- Consommez une **petite poignée de fruits à coque** non salés par jour (noix, noisettes, amandes, pistaches)
- Quand c'est possible, privilégiez le **fait maison**
- L'**eau** est la seule boisson recommandée

A CONSOMMER RÉGULIÈREMENT

- Au moins 1 **féculent complet** par jour : pain complet, pâtes, semoule et riz complets
- Consommez du **poisson** 2 fois par semaine dont un poisson gras (sardine, maquereau, hareng, saumon...)
- **Alternez** dans la semaine la viande, la volaille, le poisson, les œufs et les légumes secs
- 2 **produits laitiers** par jour (par exemple un yaourt nature et un morceau de fromage)

A LIMITER

- La consommation de **viande rouge** à 500 g par semaine
- La consommation de **charcuterie** à 150 g par semaine (soit environ 3 tranches de jambon blanc)
- La consommation de **sucre** : céréales sucrées du petit-déjeuner, les gâteaux, le chocolat, les crèmes dessert, les glaces, les biscuits apéritifs
- Réduire la consommation de **boissons sucrées et édulcorées**
- Limiter le plus possible la **consommation d'alcool**
- Réduire la quantité de **sel** en cuisinant et ne pas resaler à table
- Limiter les **produits transformés et ultra-transformés** (plats préparés du commerce, ...)



ÉQUILIBREZ VOTRE ASSIETTE

Une assiette équilibrée est composée de **3 portions** :

- **50 % de légumes** (crus, cuits, en salade ou à la vapeur)
- **25 % de glucides** (céréales et féculents) **complets** de préférence (pâtes complètes, riz complet...)
- **25 % de protéines animales** (viande, poissons, œufs) ou **végétales** (lentilles, pois chiches, haricots rouges, tofu...)
- Il est important de **varier les repas**, le site **mangerbouger** propose une **fabrique à menu** pour donner des idées de repas et un **calendrier de saison** pour manger des fruits et légumes de saison.
- Les **portions varient** en fonction de l'**âge**, du **sexe**, du **niveau d'activité physique** et des **objectifs de santé** !



PSYCHOLOGIE

L'accompagnement par un psychologue offre un soutien essentiel pour **comprendre et surmonter les défis émotionnels**. Il peut vous aider pour :

- Mieux comprendre et gérer son **stress** et ses **émotions** au quotidien
- **Distinguer la faim physiologique de l'envie de manger émotionnelle**
- Vous **encourager** et vous **soutenir** dans vos objectifs
- Renforcer votre **estime de soi**
- Trouver avec votre aide des **solutions à vos défis**

Consulter un psychologue offre un espace **sans jugement**, c'est une **démarche positive** qui peut vous aider à améliorer votre bien être : **"un esprit sain dans un corps sain"** !



BOUGEZ BIEN !

L'activité physique est bénéfique pour la santé. Elle permet de **décompresser** et de se sentir en **meilleure forme**. Elle **améliore** également la **santé mentale**. Le sport permet de mieux se connaître, de combattre les angoisses et **d'atteindre des objectifs**.

Bienfaits médicaux :

- Amélioration des aptitudes musculaires et de la capacité cardiorespiratoire
- Amélioration de la santé osseuse et réduction du risque de chute
- Réduction du risque d'hypertension, de cardiopathie coronarienne, de diabète, de divers types de cancer
- Contribution au maintien d'un poids corporel optimal



COMMENT BOUGER ?

La Haute Autorité de Santé **encourage à effectuer au moins 150 minutes (2 h 30) d'activité physique d'intensité modérée par semaine**. Cette activité peut être fractionnée en une ou plusieurs sessions d'au moins 10 minutes.

Exemples d'activités :

- **Intensité faible** pour **45 min** des activités suivantes :
 - Marche lente (4 km/h)
 - Laver les vitres ou la voiture, faire la poussière, entretien mécanique
 - Pétanque, billard, bowling, voile, golf, tennis de table
- **Intensité modérée** pour **30 min** des activités suivantes :
 - Marche rapide (6 km/h)
 - Jardinage léger, ramassage des feuilles, port de charges de quelques kg
 - Danse de salon, vélo ou natation, aqua-gym, ski alpin
- **Intensité élevée** pour **20 min** des activités suivantes :
 - Marche en côte, randonnée en moyenne montagne
 - Bécher, déménager
 - Jogging (10 km/h), VTT, natation rapide, saut à la corde, football, basket, sports de combats, tennis, squash

Conclusion

De nos jours, l'obésité représente un enjeu de santé publique à l'échelle mondiale. En 2020, près d'un français sur deux était en situation de surpoids ou d'obésité. Cette pathologie entraîne de nombreuses complications, notamment cardiovasculaires, respiratoires, psychologiques et sociales.

Afin de réduire l'incidence de l'obésité, le gouvernement a mis en place en 2023 le Programme National de Nutrition Santé (PNNS) visant à promouvoir une alimentation saine et à encourager la pratique régulière d'une activité physique.

Dans certains cas, ces simples règles hygiéno-diététiques ne suffisent pas et une prise en charge médicale de l'obésité doit être envisagée. Deux solutions sont alors possibles : la prescription d'un traitement pharmacologique ou le recours à une chirurgie bariatrique.

Durant de nombreuses années les options médicamenteuses étaient limitées. Leur efficacité était modeste et, de plus, ces principes actifs exposaient les patients à des effets indésirables non acceptables. En 2010, les analogues stables des récepteurs au GLP-1 ont ouvert la voie à une nouvelle classe pharmacologique. C'est ainsi que le Liraglutide (SAXENDA®) a obtenu une AMM pour la prise en charge de l'obésité, permettant alors aux patients de perdre jusqu'à plus de 10% de leur poids initial.

Le 8 octobre 2024, le Semaglutide (WEGOVY®), appartenant à cette même classe pharmacologique, a obtenu une AMM pour la prise en charge de l'obésité. Il réduit le sentiment de satisfaction à court terme induit par la prise de nourriture et il ralentit la vidange gastrique. Les études cliniques ont montré que le WEGOVY® entraîne une réduction de plus de 20% du poids corporel initial et qu'il est associé à une réduction des facteurs de risques cardio-métaboliques.

Nous manquons encore de recul pour évaluer pleinement la tolérance de cette molécule. Des effets indésirables digestifs à type de nausées, vomissements et diarrhées ont été fréquemment rapportés lors des essais cliniques et au cours de son utilisation dans le cadre de l'accès précoce. Ces effets sont certes bénins mais parfois bien inconfortables pour les patients. En revanche, d'autres effets plus graves, tels que des pancréatites, ne peuvent être exclus.

Le Semaglutide est aujourd'hui présenté comme la molécule miracle pour prendre en charge les patients souffrant d'obésité. Cependant, il est légitime de rester prudent et de souligner certains points.

En premier lieu, il convient d'insister sur le fait que ce médicament ne représente qu'un maillon dans la prise en charge du patient. Ainsi, le Semaglutide ne doit pas se substituer aux règles hygiéno-diététiques, mais il doit les compléter.

Par ailleurs, il est important de s'interroger sur la durée du traitement. Les études cliniques ont rapporté une reprise de poids après l'arrêt du Semaglutide. Pour l'instant, et comme pour tout traitement d'une maladie chronique, la prescription devrait donc être envisagée sur le long terme. Cependant, que savons-nous de l'efficacité durable sur la réduction pondérale et la tolérance à long terme de ce nouveau médicament ?

De plus, l'absence de remboursement de ce médicament par l'assurance maladie soulève un problème, puisque le coût financier d'un tel traitement (non négligeable de l'ordre de 300€ par mois), risque de le rendre inabordable pour de nombreux patients. A l'inverse, si ce traitement devait être remboursé, cela pourrait engendrer des sommes importantes compte tenu du nombre de patients concernés. Dans ce cas, les analyses pharmaco-économiques devront prendre en compte le bénéfice rendu grâce, notamment à la réduction des complications associées à l'obésité.

La Recherche doit donc rester active dans ce domaine. Outre le Semaglutide, d'autres molécules prometteuses sont en cours d'évaluation et devraient être disponibles à moyen ou long terme. C'est le cas par exemple du Tirzépatide ou du Rétatrutide dont les études sont à ce jour bien avancées.

**Le Doyen de l'UFR de Pharmacie,
Christiane FORESTIER**

**Le président du jury,
Catherine COUDERT**

Références bibliographiques

1. OMS. Obésité et surpoids [Internet]. 2020 [cité 6 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
2. Ameli. Comprendre le surpoids et l'obésité de l'adulte [Internet]. [cité 3 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/surpoids-obesite-adulte/definition-causes-risques>
3. Community Health Center. Les différences entre graisses sous-cutané et graisses viscérale [Internet]. [cité 4 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.chcbc.com/perdre-du-poids/graisse-sous-cutane-vs-viscerale/>
4. Vialettes B. Jean Vague (1911-2003) : Un exemple de sérendipité au service de la nutrition et de la diabétologie. Médecine Mal Métaboliques [Internet]. 2015 [cité 4 nov 2023];9(3):355-9. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1957255715300924>
5. Després JP, Clément K. Obésité androïde. EMC - Endocrinol-Nutr [Internet]. 16 août 2013 [cité 4 nov 2023];10(4):1-15. Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ezproxy.uca.fr/article/827982/resultatrecherche/1>
6. Fontbonne A, Nocca P. Odoxa. 2020 [cité 6 nov 2023]. Enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité. Disponible sur: <https://www.odoxa.fr/sondage/enquete-epidemiologique-nationale-sur-le-surpoids-et-lobesite/>
7. HAS. Surpoids obesite adulte [Internet]. 2011 [cité 22 févr 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-09/2011_09_27_surpoids_obesite_adulte_v5_pao.pdf
8. Inserm. Obésité : Une maladie des tissus adipeux [Internet]. 2017 [cité 3 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/obesite/>
9. Améli. Calcul d'IMC et bilan médical d'un excès de poids [Internet]. 2023 [cité 3 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/surpoids-obesite-adulte/calcul-imc-bilan-medical>
10. Sert C. Obésité viscérale ou être obèse et de poids normal : génétique des obésités. EMC - Endocrinol-Nutr [Internet]. 1994 [cité 4 nov 2023];10(506):10. Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ezproxy.uca.fr/article/10608/resultatrecherche/11>
11. Corcos T. Les complications cardiovasculaires de l'obésité. Médecine Longévité [Internet]. 2012 [cité 20 déc 2023];4(3):99-110. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1875717012000445>
12. Bogers RP, Bemelmans WJE, Hoogenveen RT, Boshuizen HC, Woodward M, Knekt P, et al. Association of Overweight With Increased Risk of Coronary Heart Disease Partly Independent of Blood Pressure and Cholesterol Levels: A Meta-analysis of 21 Cohort Studies Including More Than 300 000 Persons. Arch Intern Med [Internet]. 2007 [cité 22 févr 2024];167(16):1720-8. Disponible

sur: <https://doi.org/10.1001/archinte.167.16.1720>

13. Schlienger JL. Conséquences pathologiques de l'obésité. Presse Médicale [Internet]. 2010 [cité 9 nov 2023];39(9):913-20. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0755498210003611>
14. Sfar H, Mahjoub F, Htira Y, Ben Othman R, Chaari C, Kilani O, et al. P106: Troubles lipidiques associés à l'obésité à propos de 100 cas. Nutr Clin Métabolisme [Internet]. 2014 [cité 2 févr 2024];28:S123. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0985056214707484>
15. Nau JY. Syndrome métabolique : l'obésité protectrice. Rev Med Suisse [Internet]. 2010 [cité 2 févr 2024];241(6):644a-5a. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2010/revue-medicale-suisse-241/syndrome-metabolique-l-obesite-protectrice>
16. Faucher P, Ciangura C, Poitou C. Complications des obésités communes. EMC Endocrinol Nutr [Internet]. 2019 [cité 7 janv 2024];10-506-E-10:1-15. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1277941/complications-des-obesites-communes>
17. Ageno W, Becattini C, Brighton T, Selby R, Kamphuisen PW. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: a meta-analysis. Circulation. 2008;117(1):93-102.
18. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. Lancet Lond Engl. 2008;371(9612):569-78.
19. Barzic ML. Aspects psychologiques de l'obésité. EMC Endocrinol Nutr [Internet]. 2009 [cité 2 févr 2024];10(506):10. Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ezproxy.uca.fr/article/229300/resultatrecherche/1>
20. Santé publique France. Manger Bouger [Internet]. 2024 [cité 10 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.mangerbouger.fr/>
21. OMS. Activité physique [Internet]. 2022 [cité 12 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/physical-activity>
22. INSEE. Deux tiers des 15 ans ou plus ont une activité physique ou sportive régulière en 2020 [Internet]. 2020 [cité 12 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/6535289?sommaire=6535307>
23. Ministère des sports. sports.gouv.fr. 2019 [cité 12 févr 2024]. Stratégie Nationale Sport Santé 2019-2024. Disponible sur: <https://www.sports.gouv.fr/strategie-nationale-sport-sante-2019-2024-85>
24. CIO. Paris 2024 - Promouvoir l'impact positif du sport [Internet]. 2024 [cité 12 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.paris2024.org/fr/promouvoir-limpact-positif-du-sport/>
25. Merrouche M, Coffin B. Obésité : prise en charge, indications et méthodes du traitement endoscopique et chirurgical. EMC - Hépatogastroentérologie [Internet]. 1 juill 2005 [cité 5 févr 2024];2(3):189-200. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1769676305000091>

26. HAS. Haute Autorité de Santé. 2024 [cité 2 oct 2024]. Guide du parcours de soins : surpoids et obésité de l'adulte. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3408871/fr/guide-du-parcours-de-soins-surpoids-et-obesite-de-l-adulte
27. Glenny AM, O'Meara S, Melville A, Sheldon TA, Wilson C. The treatment and prevention of obesity: a systematic review of the literature. *Int J Obes Relat Metab Disord J Int Assoc Study Obes*. sept 1997;21(9):715-37.
28. Wadden TA, Stunkard AJ, Brownell KD. Very low calorie diets: their efficacy, safety, and future. *Ann Intern Med*. nov 1983;99(5):675-84.
29. NIH Technology Assessment Conference Panel. Methods for voluntary weight loss and control. *Ann Intern Med*. 1 juin 1992;116(11):942-9.
30. Holden JH, Darga LL, Olson SM, Stettner DC, Ardito EA, Lucas CP. Long-term follow-up of patients attending a combination very-low calorie diet and behaviour therapy weight loss programme. *Int J Obes Relat Metab Disord J Int Assoc Study Obes*. août 1992;16(8):605-13.
31. Karvetti RL, Hakala P. A seven-year follow-up of a weight reduction programme in Finnish primary health care. *Eur J Clin Nutr*. oct 1992;46(10):743-52.
32. Dominguez LJ, Veronese N, Di Bella G, Cusumano C, Parisi A, Tagliaferri F, et al. Mediterranean diet in the management and prevention of obesity. *Exp Gerontol [Internet]*. 1 avr 2023 [cité 8 févr 2024];174:112121. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0531556523000426>
33. HAS. Recommandations obésité 2e 3e niveaux [Internet]. 2022 [cité 22 févr 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-06/reco369_recommandations_obesite_2e_3e_niveaux_preparation_mel_v4_2.pdf
34. HAS. Recommandation de bonne pratique: surpoids et obésité de l'adulte : prise en charge médicale de premier recours [Internet]. 2011 [cité 6 févr 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-12/recommandation_obesite_adulte.pdf
35. Bellicha A, Pierrot D, Ciangura C, Oppert JM. Activité physique et obésité. *EMC - Endocrinol-Nutr [Internet]*. 2020 [cité 12 févr 2024];10(506):15. Disponible sur: <https://www.em-premium.com/article/1373192/resultatrecherche/1>
36. Scheen AJ. Médicaments anti-obésité : leçons des échecs pour l'avenir. *Médecine Mal Métaboliques [Internet]*. 2021 [cité 13 févr 2024];15(8):734-43. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1957255721002509>
37. Faure S. Médicaments de l'obésité. *Actual Pharm [Internet]*. 2014 [cité 12 févr 2024];53(532):53-5. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0515370013005521>
38. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöström L. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study. A randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Clin Diabetol [Internet]*. 2004 [cité 12 févr 2024];5(2):95-104. Disponible sur:

https://journals.viamedica.pl/clinical_diabetology/article/view/8687

39. Base de données publique des médicaments. Résumé des caractéristiques du produit - ORLISTAT EG 120 mg, gélule [Internet]. 2024 [cité 15 sept 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65734134&typedoc=R>

40. Bretault M, Hage M. Approche médicamenteuse de l'obésité en France en 2021 : tour d'horizon. EMC Rev Médecine Interne [Internet]. 2021 [cité 13 févr 2024];42(8):4. Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ezproxy.uca.fr/article/1457955/resultatrecherche/4>

41. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M, et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. N Engl J Med. 2 juill 2015;373(1):11-22.

42. VIDAL. SAXENDA 6 mg/ml sol inj en stylo prérempli [Internet]. 2023 [cité 13 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/saxenda-6-mg-ml-sol-inj-en-stylo-prerempli-154465.html>

43. Schlienger JL. Chirurgie de l'obésité : conditions, intérêt, limites. EMC - AKOS Traité Médecine [Internet]. 2006 [cité 13 févr 2024];3(0795):6. Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ezproxy.uca.fr/article/51202/resultatrecherche/137>

44. HAS. Obésité - prise en charge chirurgicale chez l'adulte - Recommandations [Internet]. 2009. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-12/recommandation_obesite_-_prise_en_charge_chirurgicale_chez_ladulte.pdf

45. Masi D, Massicard M, Clément K. Obésité et risque cardiovasculaire : le rôle de la chirurgie bariatrique dans la modulation du microbiote intestinal: Obesity and cardiovascular risk: the role of bariatric surgery in modulating intestinal microbiota. Nutr Clin Métabolisme [Internet]. 1 déc 2023 [cité 14 févr 2024];37(2, Supplement 1):2S8-15. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0985056224000062>

46. Thereaux J, Veyrie N, Corigliano N, Aissat A, Servajean S, Bouillot JL. Chirurgie bariatrique : techniques chirurgicales et leurs complications. Presse Médicale [Internet]. 1 sept 2010 [cité 14 févr 2024];39(9):945-52. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0755498210004082>

47. Poghosyan T, Baratte C, Rives-Lange C, Barsamian C, Aissat M, Czernichow S, et al. Chirurgie de l'obésité. EMC - Endocrinol-Nutr [Internet]. 2022 [cité 13 févr 2024];10(506):12. Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ezproxy.uca.fr/article/1531282/resultatrecherche/111>

48. HAS. Fiche technique chirurgie obesite bypass [Internet]. 2009 [cité 14 févr 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-03/07r08_fiche_tech_chirurgie_obesite_bypass.pdf

49. HAS. Fiche technique chirurgie obesite anneau gastrique [Internet]. 2009 [cité 14 févr 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-03/07r08_fiche_tech_chirurgie_obesite_anneau_gastrique.pdf

50. HAS. Fiche technique chirurgie obesite gastrectomie [Internet]. 2009 [cité 14 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013->

03/07r08_fiche_tech_chirurgie_obesite_gastrectomie.pdf

51. HAS. Éducation thérapeutique du patient Définition, finalités et organisation: Juin 2007. Obésité [Internet]. 2007 [cité 15 févr 2024];4(1):39-43. Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s11690-009-0174-4>
52. CALORIS. Programme ETP du jeune obèse [Internet]. 2015 [cité 15 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.caloris.fr/wp-content/uploads/2022/11/jeune-obese-fiche-validee-cher.pdf>
53. Sabbah L, éditeur. Thérapies cognitivo-comportementales. In: Méga Guide STAGES IFSI [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2015 [cité 15 févr 2024]. p. 1601-2. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294745294005152>
54. Julien Sweerts S, Apfeldorfer G, Kureta-Vanoli K, Romo L. Les thérapies émotionnelles dans les problématiques de surpoids ou d'obésité. L'Encéphale [Internet]. 1 juin 2019 [cité 15 févr 2024];45(3):263-70. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0013700619300673>
55. HAS. IMCIVREE (setmelanotide) - Obésité [Internet]. 2022 [cité 19 févr 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3310631/fr/imcivree-setmelanotide-obesite
56. HAS. IMCIVREE PUT-RD VCellulePostCT [Internet]. 2022 [cité 19 févr 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=p_3310634
57. HAS. Haute Autorité de Santé. 2024 [cité 21 oct 2024]. IMCIVREE (setmélanotide) - Obésité. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3547474/fr/imcivree-setmelanotide-obesite
58. ANSM. Imcivree [Internet]. 2024 [cité 21 oct 2024]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/imcivree>
59. Eli Lilly and Company. Efficacy and Safety of Tirzepatide Once Weekly in Participants Without Type 2 Diabetes Who Have Obesity or Are Overweight With Weight- Related Comorbidities: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial (SURMOUNT-1) [Internet]. clinicaltrials.gov; 2023 juill [cité 1 janv 2024]. Report No.: NCT04184622. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04184622>
60. 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. 21 juill 2022;387(3):205-16.
61. Aronne LJ, Sattar N, Horn DB, Bays HE, Wharton S, Lin WY, et al. Continued Treatment With Tirzepatide for Maintenance of Weight Reduction in Adults With Obesity: The SURMOUNT-4 Randomized Clinical Trial. JAMA [Internet]. 2 janv 2024 [cité 19 févr 2024];331(1):38-48. Disponible sur: <https://doi.org/10.1001/jama.2023.24945>
62. HAS. Haute Autorité de Santé. 2024 [cité 4 oct 2024]. MOUNJARO (tirzépatide) - Obésité. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3538381/fr/mounjaro-tirzepatide-obesite
63. Kaur M, Misra S. A review of an investigational drug retatrutide, a novel triple agonist agent for the treatment of obesity. Eur J Clin Pharmacol. mai 2024;80(5):669-76.

64. Urva S, Coskun T, Loh MT, Du Y, Thomas MK, Gurbuz S, et al. LY3437943, a novel triple GIP, GLP-1, and glucagon receptor agonist in people with type 2 diabetes: a phase 1b, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised, multiple-ascending dose trial. *The Lancet* [Internet]. 26 nov 2022 [cité 21 oct 2024];400(10366):1869-81. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673622020335>
65. Jastreboff AM, Kaplan LM, Frías JP, Wu Q, Du Y, Gurbuz S, et al. Triple-Hormone-Receptor Agonist Retatrutide for Obesity - A Phase 2 Trial. *N Engl J Med*. 10 août 2023;389(6):514-26.
66. Philippe J. Rôle et place des analogues du GLP-1 dans le traitement du diabète de type 2. *Rev Med Suisse* [Internet]. 3 juin 2009 [cité 10 avr 2024];206(22):1260-5. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2009/revue-medicale-suisse-206/role-et-place-des-analogues-du-glp-1-dans-le-traitement-du-diabete-de-type-2>
67. Forte Marques AR, Jaafar J, de Kalbermatten B. Analogues du GLP-1 versus inhibiteurs du SGLT-2 pour les diabétiques de type 2 obèses. *Rev Med Suisse* [Internet]. 3 juin 2015 [cité 10 avr 2024];477:1227-33. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2015/revue-medicale-suisse-477/analogues-du-glp-1-versus-inhibiteurs-du-sglt-2-pour-les-diabetiques-de-type-2-obeses>
68. Andreasen CR, Andersen A, Knop FK, Vilsbøll T. How glucagon-like peptide 1 receptor agonists work. *Endocr Connect* [Internet]. 16 juin 2021 [cité 10 avr 2024];10(7):R200-12. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8346189/>
69. Agius R, Coelho C, McGowan B. GLP-1 analogues in clinical management of obesity. *Curr Opin Endocr Metab Res* [Internet]. 1 août 2022 [cité 10 avr 2024];25:100360. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S245196502200045X>
70. ANSM. RCP ATU WEGOVY [Internet]. 2022 [cité 10 avr 2024]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2022/03/11/20220311-atuc-wegovy-rcp.pdf>
71. Novo Nordisk. STEP 1: Research Study Investigating How Well Semaglutide Works in People Suffering From Overweight or Obesity (STEP 1) [Internet]. clinicaltrials.gov; 2021 [cité 9 oct 2024]. Report No.: NCT03548935. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03548935>
72. Novo Nordisk. STEP 2 : Research Study Investigating How Well Semaglutide Works in People With Type 2 Diabetes Suffering From Overweight or Obesity [Internet]. clinicaltrials.gov; 2021 [cité 9 oct 2024]. Report No.: NCT03552757. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03552757>
73. Novo Nordisk. STEP 3 : Research Study to Look at How Well Semaglutide is at Lowering Weight When Taken Together With an Intensive Lifestyle Program [Internet]. clinicaltrials.gov; 2021 [cité 9 oct 2024]. Report No.: NCT03611582. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03611582>
74. Novo Nordisk. STEP 4 : Research Study Investigating How Well Semaglutide Works in People Suffering From Overweight or Obesity [Internet]. clinicaltrials.gov; 2022 [cité 9 oct 2024]. Report No.: NCT03548987. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03548987>

75. 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.
76. Baudon D. Sémaglutide et obésité, l'effet dure deux ans (au moins). *JIM* [Internet]. 2022 [cité 9 oct 2024]; Disponible sur: <https://www.jim.fr/viewarticle/s%C3%A9maglutide-et-ob%C3%A9sit%C3%A9-leffet-dure-deux-ans-2023a1000wld>
77. 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* [Internet]. 2022 [cité 29 oct 2024];327(2):138. Disponible sur: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8753508/>
78. Lingvay I, Brown - Frandsen K, Colhoun HM, Deanfield J, Emerson SS, Esbjerg S, et al. Semaglutide for cardiovascular event reduction in people with overweight or obesity: SELECT study baseline characteristics. *Obes Silver Spring Md* [Internet]. janv 2023 [cité 9 oct 2024];31(1):111-22. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10107832/>
79. 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* [Internet]. 2023 [cité 9 oct 2024];389(24):2221-32. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2307563>
80. Novo Nordisk. SELECT : Semaglutide Effects on Cardiovascular Outcomes in People With Overweight or Obesity [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2024 [cité 9 oct 2024]. Report No.: NCT03574597. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03574597>
81. Haddy N, Jourdain H, Desplas D, Bertrand M, Jabagi MJ, Rives-Lange C, et al. ANSM. 2024. Suivi de l'utilisation de Wegovy® dans le cadre de son accès précoce Étude nationale réalisée à partir des données du SNDS. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2024/03/19/20240319-epi-phare-rapport-wegovy-20240319.pdf>
82. Food and Drug Administration. FDA Approves New Drug Treatment for Chronic Weight Management, First Since 2014 [Internet]. *FDA*; 2021 [cité 11 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-drug-treatment-chronic-weight-management-first-2014>
83. HAS Avis sur le Wegovy [Internet]. [cité 11 avr 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-08/wegovy_ap84_decision_et_avis__ct.pdf
84. ANSM. Analogues du GLP-1 et obésité : nous prenons des mesures pour sécuriser leur utilisation en France [Internet]. 2024 [cité 29 févr 2024]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/ozempic-semaglutide-un-medicament-a-utiliser-uniquement-dans-le-traitement-du-diabete-de-type-2>
85. TF1 INFO. Ozempic : un médicament anti-diabétique détourné pour perdre du poids [Internet]. 2022 [cité 10 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.tf1info.fr/sante/ozempic-un-medicament-anti-diabetique-detourne-pour-perdre-du-poids-2242572.html>

86. Novo Nordisk. Brochure pharmacien Wegovy [Internet]. 2022 [cité 11 avr 2024]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2022/03/11/20220311-atuc-wegovy-brochure-pharmacien.pdf>

87. Kushner RF, Calanna S, Davies M, Dicker D, Garvey WT, Goldman B, et al. Semaglutide 2.4 mg for the Treatment of Obesity: Key Elements of the STEP Trials 1 to 5. *Obesity* [Internet]. 2020 [cité 16 févr 2024];28(6):1050-61. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/oby.22794>

Table des annexes

ANNEXE I : Bilan initial d'un excès de poids partie I

ANNEXE II : Bilan initial d'un excès de poids partie II

ANNEXE III : Présentation du site MangerBouger

ANNEXE IV : Fiche de conseils pour l'alimentation issue de la HAS

ANNEXE I : Bilan initial d'un excès de poids partie I

Interrogatoire et examen clinique	
Mesurer le tour de taille	
Rechercher des facteurs favorisant la prise de poids	
Apports énergétiques excessifs (alimentation trop riche, trop dense en calories, boissons sucrées, grande taille des portions) Sédentarité Arrêt ou réduction de l'activité physique et sportive Arrêt du tabac non accompagné de mesures adaptées Consommation d'alcool Prise de certains médicaments (parmi lesquels des neuroleptiques, des antidépresseurs, des antiépileptiques, l'insuline, les sulfamides hypoglycémisants, les corticoïdes) Facteurs génétiques et antécédents familiaux d'obésité Antécédents d'obésité dans l'enfance Grossesse Ménopause Troubles du comportement alimentaire Troubles anxio-dépressifs et périodes de vulnérabilité psychologique ou sociale Facteurs professionnels (parmi lesquels stress au travail, travail posté) Diminution du temps de sommeil	
Identifier un trouble du comportement alimentaire	
Impulsivité alimentaire, compulsions alimentaires, moins fréquemment hyperphagie boulimique	
Retracer l'histoire pondérale (cf. fiche annexe 2)	
Évaluer l'activité physique (cf. fiche annexe 2)	
Évaluer l'activité sédentaire (cf. fiche annexe 2)	
Étudier les habitudes et les apports alimentaires (cf. fiche annexe 2)	
Rechercher les médicaments pris par le patient et leur lien avec la prise de poids	
Évaluer sa perception de l'excès de poids, son vécu et sa <u>motivation au changement</u>	
Rechercher les conséquences de l'excès de poids	
Somatiques	Hypertension artérielle (mesurer la pression artérielle avec un brassard adapté, sur les bras coniques, la mesure est réalisée à l'avant-bras) Dyspnée d'effort Angor Apnées du sommeil, endormissement diurne, ronflements, asthénie matinale Douleurs articulaires (genoux, hanches, chevilles, lombaires) Macération des plis, mycoses Insuffisance veineuse, lymphœdème Incontinence urinaire Anomalies du cycle menstruel Signes orientation de présence d'un cancer (métrorragies, examen des seins, etc.)
Psychologiques	Troubles anxio-dépressifs, perte de la libido Troubles du comportement alimentaire secondaires à l'obésité (« pertes de contrôle », compulsions alimentaires secondaires aux régimes répétés, syndrome du mangeur nocturne)
Sociales	Difficultés à l'embauche, discrimination, stigmatisation, arrêts de travail, perte du travail, isolement
Altération de la qualité de vie	
Ordonnance	
Exploration d'anomalie lipidique (EAL)	
Chez des sujets âgés de plus de 45 ans ayant un IMC ≥ 28 kg/m² : glycémie à jeun	

ANNEXE II : Bilan initial d'un excès de poids partie II

Retracer l'histoire pondérale
Âge de début de la prise de poids (enfance, adolescence, âge adulte), circonstances déclenchantes
À l'âge adulte : poids le plus bas, poids le plus haut
Variations récentes du poids (gain, perte, depuis quand, de combien, pourquoi : évènements de vie)
Régimes suivis, actuellement, dans le passé, avec les modalités d'encadrement
Nombre et amplitude des rechutes et des récurrences de prise de poids et leur contexte
Poids de forme, poids où le patient se sent bien
Évaluer l'activité physique
Profession principale Horaires normaux ou décalés Intensité approximative de l'activité physique professionnelle (faible, modérée, élevée)
Activités domestiques réalisées à domicile (ex. : travail d'entretien de la maison...) Intensité approximative de l'activité domestique (faible, modérée, élevée)
Activités de loisirs et activités sportives actuelles et antérieures, en identifiant l'activité de marche au cours des loisirs Pour chaque activité : <ul style="list-style-type: none"> ● intensité approximative (faible, modérée, élevée) ● durée de chaque session d'activité ● fréquence de pratique (par ex. : sur l'année précédente)
Transports et trajets pour se rendre au travail ou dans les magasins Temps de trajet habituel (heures/jour) Mode de trajet (marche, vélo...)
Utilisation préférentielle des ascenseurs ou des escaliers
Évaluer les occupations sédentaires
Temps passé devant un écran (TV/vidéo/ordinateur) (heures/jour)
Temps passé en position assise (heures/jour)
Étudier les habitudes alimentaires
Repas (heures habituelles, comment : debout/assis, seul/en compagnie, au restaurant, vite/en prenant le temps de manger, habitude de se resservir à table) Goûter(s), collation ou en-cas Grignotage : horaire, fréquence, circonstances déclenchantes, pourquoi (faim, ennui, envie, gourmandise, contrariétés...), aliments consommés, quantités Habitude de sauter un repas (fréquence) Habitude de manger la nuit (dans la soirée, à l'endormissement, après des réveils nocturnes) Sensations subjectives : faim, envie de manger, rassasiement, satiété
Évaluer la taille des portions (le diamètre d'une assiette de taille standard est 25 cm)
Habitudes d'achat des aliments (Qui ? Où ? Quand ? Combien ? Stockage)
Préparation des repas (Qui ? Mode de cuisson, d'assaisonnement)
Étudier les apports alimentaires
Consommation de boissons sucrées (sodas, jus de fruits, spécialités laitières, boissons énergisantes), de boissons alcoolisées
Consommation d'aliments à forte densité énergétique riches en lipides (par exemple : fritures — frites, chips, beignets, etc., pâtisseries, glaces, viennoiseries), en sucres (par exemple : confiseries)
Consommation d'aliments à faible densité énergétique (fruits, légumes)

ANNEXE III : Présentation du site MangerBouger

Le site mangerbouger.fr comporte des outils très intéressants qui peuvent aider le patient à avoir une alimentation équilibrée et saine.

Le premier outil est la « fabrique à menu », il s'agit d'un site qui propose des idées de menus équilibrés en s'appuyant sur les critères de l'utilisateur :

- Nombre personnes à table : 1 à 16 personnes ?
- Évitez-vous certains aliments : régime sans porc, sans viande ?
- Comment souhaitez-vous composer votre repas : entrée + plat, entrée + plat + dessert ou plat + dessert ?
- Avez-vous le temps de cuisiner ?
- En semaine vous préparez à manger : le midi uniquement, le soir uniquement ou le midi et le soir ?
- Quels sont vos objectifs alimentaires ?
 - Combien de portions de fruits et légumes : 2-3, 4, 5 ou plus par jour ?
 - À quelle fréquence souhaitez-vous consommer des féculents complets ?
 - À quelle fréquence souhaitez-vous consommer des légumes secs ?
 - À quelle fréquence souhaitez-vous consommer du poisson ?
 - À quelle fréquence souhaitez-vous consommer de la viande autre que la volaille ?

MANGERBOUGER						
JOUR 1 jeudi 22/02	JOUR 2 vendredi 23/02	JOUR 3 samedi 24/02	JOUR 4 dimanche 25/02	JOUR 5 lundi 26/02	JOUR 6 mardi 27/02	JOUR 7 mercredi 28/02
Déjeuner						
Œufs dur en macédoine • Nasi-goreng • Fromage	Salade de carottes et pois chiches • Linguines aux coeurs d'artichaut • Yaourt, fromage blanc, faisselle... • Pomme	Salade de coquillettes, feta et tomates séchées • Haricots verts, fèves au basilic et galettes de céréales • Fromage • Banane	Tartine de jambon au fromage frais ail et fines herbes • Omelette paysanne • Crumble aux pommes	Salade œufs mollet, pommes et emmental • Poulet massalé et riz • Compote de fruits sans sucre ajouté	Salade de coquillettes aux petits pois • Omelette forestière et salade • Yaourt, fromage blanc, faisselle... • Pamplemousse	Salade d'avocat, mangue et crevettes • Salade de lentilles au roquefort • Riz au lait, crème dessert... • Compote de fruits sans sucre ajouté
Dîner						
Salade emmental, lardons et croûtons • Crottin de chèvre chaud sur toast • Riz au lait, crème dessert...	Avocats aux crevettes • Emincé de volaille à la crème légère et aux champignons, riz complet • Yaourt, fromage blanc, faisselle... • Pamplemousse	Salade de semoule, chèvre et betterave • Boulettes de viande à la sauce tomate et semoule complète • Moelleux aux noix	Salade de semoule, chèvre et betterave • Wrap de poulet • Yaourt, fromage blanc, faisselle... • Compote de fruits sans sucre ajouté	Salade de lentilles à la lyonnaise • Filet de maquereau, haricots beurre et semoule complète • Banane	Semoule au curry, à la feta et aux raisins secs • Steak haché et pâtes aux champignons • Yaourt, fromage blanc, faisselle... • Pomme	Œufs à la coque • Riz sauté au citron et curcuma • Yaourt, fromage blanc, faisselle... • Banane

Tableau III : Exemple de menu pour une semaine réalisée par la « Fabrique à menu » (20)

Les avantages de la fabrique à menu sont nombreux : en plus de proposer des idées de menu équilibré pour toute la semaine, elle explique pour chaque recette comment la réaliser et permet d'accéder à la liste des courses avec les quantités pour chaque jour ou bien pour toute la semaine.

L'orientation du pharmacien vers ce site pour tout patient souhaitant évoluer vers une alimentation plus saine me semble apporter une réelle plus-value à son conseil. En effet, la problématique récurrente du « temps nécessaire pour bien manger » est ici évoquée et laisse la possibilité au patient de sélectionner le critère « je n'ai pas le temps de cuisiner » ou « j'aime y passer du temps ».

Le deuxième outil est un « calendrier de saison », ayant pour objectif de permettre à l'utilisateur de connaître en quelques clics avant de faire ses courses les fruits, légumes, poissons et fruits de mer de saison.

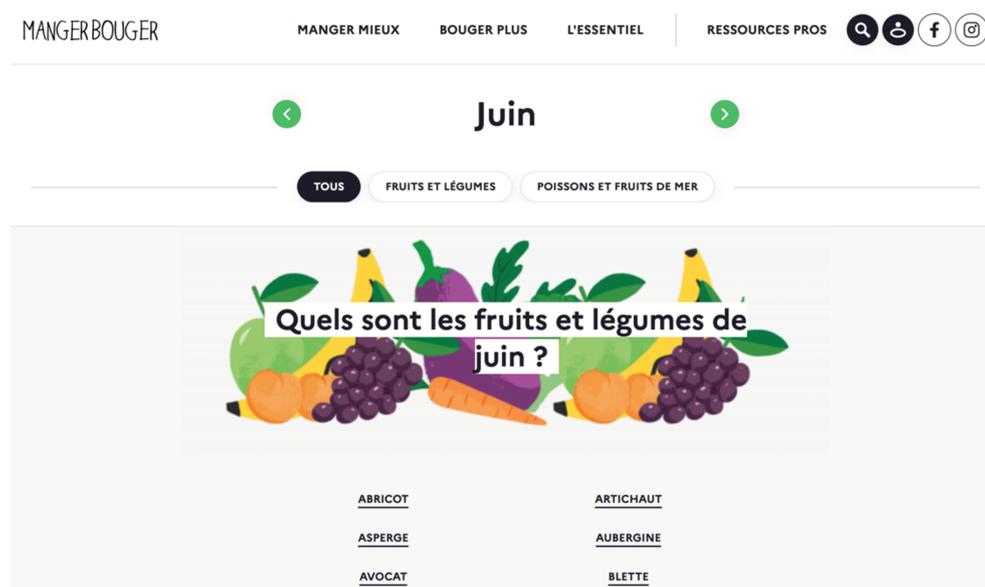


Figure 30 : Calendrier de saison (20)

ANNEXE IV : Fiche de conseils pour l'alimentation issue de la HAS

Conseils diététiques
Limitier la consommation des aliments à forte densité énergétique, riches en lipides ou en sucres, et les boissons sucrées ou alcoolisées
Choisir des aliments de faible densité énergétique (fruits, légumes), boire de l'eau
Contrôler la taille des portions *
Diversifier les choix alimentaires en mangeant de tout (ne pas éliminer les aliments préférés mais en manger modérément)
Manger suffisamment et lentement à l'occasion des repas, ne pas manger debout, mais assis bien installé à une table, si possible dans la convivialité
Structurer les prises alimentaires en repas et en collations en fonction des nécessités du mode de vie du sujet (en général, 3 repas principaux et une collation éventuelle), ne pas sauter de repas pour éviter les grignotages entre les repas favorisés par la faim
Rassurer le patient quant à son droit au plaisir de manger, la convivialité des repas est souhaitable
Conseils pour l'acquisition des aliments
Prévoir les menus pour le nombre de convives
Faire une liste de courses
Faire ses courses sans avoir faim
Éviter d'acheter des aliments consommables sans aucune préparation
Apprendre à lire les étiquettes d'information sur les emballages
Conseils pour la préparation des aliments
Cuisiner si possible soi-même ou indiquer clairement les consignes à la personne qui cuisine
Proposer la même alimentation pour toute la famille (seules les quantités vont varier)
Utiliser les produits de saison
Limitier l'utilisation de matière grasse pour la cuisson
Cuisiner des quantités adaptées. Limitier la taille des plats. S'il y a des restes, proposer de les accommoder pour le repas suivant
Conseils pour les repas
Se consacrer au repas, être attentif à son assiette
Prêter attention aux sensations perçues lorsqu'on mange (est-ce acide, amer, sucré, chaud ?)
Servir à l'assiette ; remplir les assiettes avant de les apporter sur la table (éviter de laisser le plat sur la table). Ne pas se resservir
Déposer les couverts entre chaque bouchée en cas de tachyphagie †
Utiliser des assiettes de diamètre standard (ou petit) pour obtenir une taille des portions adaptée
Conseils entre les repas
Proposer aux personnes qui mangent en réaction à des émotions négatives (déception, ennui, nervosité) un comportement incompatible avec le fait de manger comme téléphoner ou se doucher ou faire une promenade
Éviter d'acheter ou stocker en quantité les aliments habituellement consommés lors des prises alimentaires extra-prandiales (grignotage)
En cas de perte de contrôle, préférer les aliments à faible densité calorique. Accepter de ne pas se cacher et de prendre le temps de déguster lentement

* : il existe un document iconographique conçu pour aider à l'estimation des quantités consommées (Portions alimentaires : manuel photos pour l'estimation des quantités) ; † : comportement alimentaire caractérisé par l'ingestion rapide d'aliments.

Résumé :

L'obésité, pathologie chronique caractérisée par un excès de masse grasse corporelle, était présente chez 17% des Français en 2020. Elle est associée à un risque accru de complications telles que les maladies cardiovasculaires, le diabète de type 2 ou certaines formes de cancer. La gestion du poids repose sur des approches pluridisciplinaires comme une prise en charge nutritionnelle, une modification du mode de vie, un développement de l'activité physique et parfois un traitement médicamenteux ou chirurgical est nécessaire. Le Semaglutide (WEGOVY®), un agoniste des récepteurs au GLP-1, vient d'être autorisé en France dans le traitement de l'obésité morbide. Il ralentit la vidange gastrique et augmente la sensation de satiété. Il assure un meilleur contrôle de la prise alimentaire en diminuant notamment les fringales et l'appétence pour les aliments à haute teneur en graisse. En diminuant l'apport calorique, il permet donc in fine une réduction de la surcharge pondérale et une amélioration des comorbidités liées à l'obésité. Les effets indésirables les plus fréquemment décrits par les patients sont d'ordre digestifs : nausées, vomissements, diarrhées . Le Semaglutide WEGOVY® pourrait représenter un espoir thérapeutique dans la prise en charge de l'obésité et la réduction des comorbidités associées. Cependant, nous ne disposons pas encore de données sur le maintien du poids après l'arrêt du traitement, ce qui soulève la question d'une éventuelle prescription à long terme. De plus, le coût de ce traitement risque de limiter son accessibilité pour une partie de la population.

Mots clés :

- Obésité
- Semaglutide
- Analogue GLP-1
- Perte de poids
- Surpoids
- Surcharge pondérale
- Patient obèse