



Les nouveaux traitements contre l'obésité s'administrent par voie sous-cutanée, grâce à des stylos injecteurs. Ils vont de pair avec une modification de l'alimentation et un suivi médical. CR/GETTY IMAGES

## Contre l'obésité, les piqûres de l'espoir

Des molécules imitant des hormones digestives et agissant sur la satiété révolutionnent la prise en charge des patients obèses. Les autorités sanitaires françaises tardent à valider leur mise sur le marché. Ailleurs, c'est la ruée sur ces traitements, alors que leurs effets à long terme restent inconnus

NATHALIE BRAFMAN ET PASCALE SANTI

Quand Olivier Ziegler, responsable du centre spécialisé de l'obésité (CSO) au centre hospitalier régional universitaire de Nancy (CHRU) et professeur de nutrition à l'université de Lorraine, propose à Stéphane de tester le Wegovy, un nouveau médicament pour maigrir, celui-ci n'hésite pas une seconde. Nous sommes en septembre 2022. A l'époque, ce cadre âgé de 50 ans (qui a requis l'anonymat) pèse 145 kilos. L'ancien sportif, un gaillard de 1,88 mètre, raconte avoir pris du poids au fil des années et d'une vie devenue sédentaire. « Jusqu'à 100 kilos, je n'étais pas gêné. A 40 ans, j'ai commencé à faire de l'hypertension et de l'apnée du sommeil. J'étais même essoufflé pour mettre mes chaussures. Mon IMC [indice de masse corporelle, soit le poids divisé par la taille au carré], était à 41. » Sur

Internet, il lit : obésité massive. Un choc pour ce père de famille. Sa femme l'oblige à se rendre au CSO de Nancy. Là, ses mauvaises habitudes sont passées en revue. « J'ai pris conscience de ce qu'était l'hygiène de vie, la notion de nourriture synonyme de récompense, la nécessité de faire de l'activité physique. Je suis passé de 2000 pas à 6000 pas par jour. » En huit mois, il perd 8 kilos. Las, il les reprend en vacances.

Le Wegovy a littéralement changé sa vie. A raison d'une injection sous-cutanée d'une dose de 2,4 milligrammes par semaine, Stéphane fond de 25 kilos en huit mois. Surtout, dès les premiers jours, la sensation de satiété, qu'il avait perdue depuis de longues années, réapparaît. « Avant, je n'étais jamais rassasié, je pouvais engloutir trois assiettes de pâtes et quatre crêpes salées. Mon cerveau ne disait pas "stop", raconte-t-il. Je ne distinguais plus ni l'envie ni le besoin. »

Le Wegovy fait partie des dernières avancées thérapeutiques dans le traitement de l'obésité. Comme

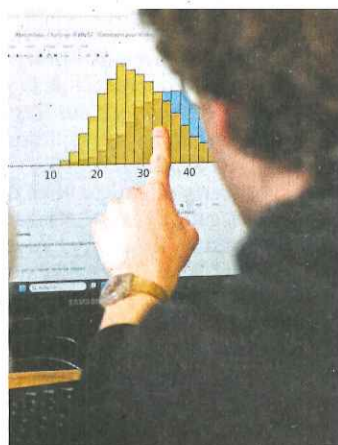
son grand frère l'Ozempic (destiné aux diabétiques), c'est un médicament qui mime l'hormone glucagon-like peptide-1 (GLP-1), stimulant son récepteur beaucoup plus que l'hormone naturelle. Cette nouvelle famille de médicaments, nommés « analogues du GLP-1 », comprend notamment le sémaglutide (Ozempic, Wegovy) et le liraglutide (le Saxenda autorisé en France depuis 2021 mais non remboursé par la Sécurité sociale).

Ils ont un effet sur la satiété et permettent donc de mieux contrôler la prise d'aliments. « Mais attention, ces molécules ne sont pas des coupe-faim, ni un produit miracle, avertit d'emblée Karine Clément, professeure de nutrition à l'hôpital Pitié-Salpêtrière (AP-HP). La prise en charge doit être globale : modification du comportement alimentaire, activité physique, soutien psychologique si nécessaire... » La plupart des essais cliniques sont réalisés sur cette base.

→ LIRE LA SUITE PAGES 4-5

### L'IA comme objet d'étude pour les maths au lycée

Dans une expérimentation en classe de 1<sup>re</sup>, des élèves apprennent à jouer avec les données comme le ferait un algorithme d'IA



### Le coucou trompe ses hôtes et les lois de l'évolution

Passer inaperçu auprès de l'oiseau qu'il pirate l'a conduit à coévoluer. De quoi favoriser l'apparition de nouvelles espèces



### Portrait Stéphanie Lacour mêle électronique et neurosciences

Professeure au parcours atypique, elle innove dans les implants cérébraux



# Révolution en cours dans les traitements de l'obésité

► SUITE DE LA PREMIÈRE PAGE

D'abord commercialisé aux Etats-Unis en juin 2021, le Wegovy a obtenu une autorisation de mise sur le marché européen six mois plus tard. Déjà disponible dans sept pays européens (Royaume-Uni, Espagne, Norvège, etc.), il se fait attendre en France. La Haute Autorité de santé (HAS) lui a toutefois octroyé une autorisation d'accès précoce en juillet 2022 – un dispositif permettant à des patients en impasse thérapeutique de bénéficier d'un médicament non encore autorisé. Sont éligibles les adultes ayant un IMC supérieur ou égal à 40 (obésité massive), et au moins une comorbidité liée au poids. Dans un avis du 14 décembre 2022, la HAS a donné son feu vert au remboursement, sous réserve de résultats complémentaires dans les deux ans. Restera ensuite à trouver un accord sur le prix avec le Comité économique des produits de santé (l'organisme interministériel chargé par la loi de fixer les prix des médicaments) et Novo Nordisk.

En attendant, comme Stéphane, ils sont environ 8 000 patients à avoir accès au Wegovy depuis l'été 2022.

## Des pertes importantes et rapides

L'enjeu est de taille. En un peu moins de trente ans, le taux d'obésité dans le monde a plus que doublé chez les adultes et quadruplé parmi les enfants et les adolescents, selon une étude publiée par *The Lancet* en mars. Plus d'un milliard de personnes sont obèses, soit une sur huit.

Reconnue comme une maladie par l'OMS en 1997, l'obésité se définit par un dépôt excessif de tissu adipeux pouvant nuire à la santé. Le diagnostic repose sur un IMC supérieur à 30. Cette maladie multifactorielle peut être associée à de nombreuses pathologies : diabète de type 2, maladies cardiaques, affections cardiovasculaires dont l'hypertension artérielle, treize types de cancers... Un véritable enjeu de santé publique. Les obésités les plus sévères peuvent être prises en charge par une chirurgie dite bariatrique – 650 000 personnes en France y ont eu recours à ce jour.

Pour les spécialistes de l'obésité, les analogues du GLP-1 de 2<sup>e</sup> génération sont une « révolution », mais ils nécessitent un cadre précis : respect des indications de la HAS, prescription initiale par un médecin spécialiste de l'obésité, parcours de soins spécifiques, dont un accompagnement par une équipe pluriprofessionnelle.

« Alors même que nos besoins augmentaient à mesure que l'obésité s'intensifiait, nous avons assisté à un désengagement de l'industrie pharmaceutique. Elle revient en force », souligne Karine Clément. Vu les résultats, ce n'est pas étonnant. « Alors que le critère principal dans les essais sur l'obésité est d'atteindre une perte de poids d'au moins 5 % en un an, là, on arrive à des pertes de 10 % à 15 %, voire plus, en un an. Ce sont des effets qu'on n'avait jamais vraiment vus avant », poursuit-elle.

Les analogues du GLP-1 semblent d'autant plus une révolution – science les a même qualifiés d'« avancée de l'année » dans son dernier numéro de 2023 – que l'histoire des médicaments contre l'obésité est jonchée de déceptions et de scandales sanitaires.

Dans les années 1940, les pilules « arc-en-ciel » font un tabac aux Etats-Unis : cocktail d'amphétamines, de diurétiques, de laxatifs, d'hormones thyroïdiennes pour maximiser la perte de poids, associé à des benzodiazépines, des barbituriques, des antidépresseurs pour supprimer l'insomnie, les palpitations, l'anxiété et d'autres effets secondaires induits par les premiers. Elles seront retirées du marché en 1960, après de nombreux décès. Suivront d'autres accidents sanitaires

avec des anorexigènes, comme le rimonabant (Acomplia de Sanofi-Aventis) à l'origine de dépressions et de suicides, ou encore le benfluorex (Mediator des laboratoires Servier), un antidiabétique prescrit comme coupe-faim, qui provoqua des milliers de décès en France. Ils ont été retirés du marché.

Revenons au GLP-1. La découverte majeure remonte aux années 1980. Svetlana Mojsov, biochimiste à l'université Rockefeller de New York, identifie et caractérise le GLP-1. Elle publie alors l'un des premiers articles sur le sujet mais restera dans l'ombre, contrairement à d'autres scientifiques qui ont ensuite précisé le rôle de cette hormone. Ainsi, Daniel Drucker, endocrinologue de l'université de Toronto, Joel Habener, professeur de médecine à la Harvard Medical School (Massachusetts), et Jens Juul Holst, chercheur spécialiste du diabète à l'université de Copenhague, ont démontré son effet sur le taux de glucose et constaté que cette hormone semble améliorer le diabète de type 2 en augmentant la production d'insuline. A l'époque, le sujet reste confidentiel.

## Un monstre, du venin, des inconnues

En 1995, Daniel Drucker a l'idée lumineuse d'étudier le venin du monstre de Gila, un lézard d'Amérique du Nord, qui peut rester sans manger pendant très longtemps grâce à un métabolisme ralenti. Le chercheur canadien et son équipe démontrent que le venin contient de l'exendin-4, une protéine qui a une structure identique au GLP-1 et reste active dans le corps plus longtemps que cette dernière. La voie est tracée pour un futur médicament. L'hormone de Gila est synthétisée et donne naissance au premier analogue du GLP-1, l'exénatide, en 2005. En 2010, Novo Nordisk lance le liraglutide avec le Victoza aux Etats-Unis. Quatre ans plus tard, le traitement est commercialisé sous le nom de Saxenda en Europe, prescrit contre le diabète puis contre l'obésité.

En réalité, c'est tout simplement en augmentant les doses que chercheurs et cliniciens se sont aperçus que ces molécules permettent une perte de poids. Au fil des essais, le sémaglutide (une injection par semaine) s'avère bien plus efficace que le liraglutide (injecté quotidiennement) comme le montrent plusieurs études, dont une publiée dans le *NEJM* en 2021 auprès de 1961 adultes (IMC supérieur à 30 ou à 27 avec au moins une comorbidité). Les participants traités avec le sémaglutide ont perdu en moyenne 12,4 % de leur poids, après cinquante-six semaines de traitement, contre 4,5 % pour le liraglutide.

Comment fonctionnent ces analogues du GLP-1 ? Ils imitent les effets du GLP-1, l'une des principales incrétilines, ces hormones naturellement fabriquées par des cellules digestives en réponse à l'apport alimentaire. D'autres peptides existent, tels que le GIP (peptide insulinoporteur dépendant du glucose).

« ILS MODIFIENT LES CONDUITES ALIMENTAIRES : BAISSÉ DE LA FAIM, DE L'ENVIE DE MANGER, AUGMENTATION DE LA PLÉNITUDE GASTRIQUE, BAISSÉ DE LA TAILLE DES PORTIONS »

OLIVIER ZIEGLER  
RESPONSABLE DU CENTRE SPÉCIALISÉ DE L'OBÉSITÉ AU CHRU DE NANCY

En agissant au niveau du pancréas, les analogues du GLP-1 favorisent la sécrétion d'insuline, inhibent la libération de glucagon (une hormone qui augmente la production de glucose par le foie) et ralentissent la vidange gastrique. « Ces nouveaux médicaments agissent aussi directement au niveau du cerveau sur l'hypothalamus (faim et satiété, le contrôle homéostatique des prises alimentaires) mais aussi sur le système de récompense. C'est sans doute la clé du succès des analogues du GLP-1 », résume Olivier Ziegler.

« Ils modifient aussi les conduites alimentaires : baisse de la faim, de l'envie de manger, augmentation de la plénitude gastrique, baisse de la taille des portions, mais aussi modification des préférences alimentaires. Le contrôle des prises alimentaires est facilité et les compulsions (craving) pour les aliments denses en énergie diminuent, a-t-on observé pendant la phase de perte de poids », poursuit le spécialiste.

Et les effets sont bien là. « Le niveau de preuve de leur efficacité est assez important », reconnaît l'épidémiologiste Mahmoud Zureik. « Néanmoins, il reste un bon nombre d'inconnues. Il nous faut plus d'études sur l'efficacité sur le poids, les effets cardio-vasculaires... », tempore celui qui dirige Epi-Phare. Cette structure, qui mesure l'efficacité et la sécurité des médicaments, a mené une étude en vie réelle visant à mieux connaître les patients à qui ce traitement était prescrit, ainsi que les modalités de sa mise en route. Elle va poursuivre ses analyses sur les éventuels risques associés au traitement.

Il est probable que, comme pour toute maladie chronique, les patients soient obligés de prendre ce traitement à vie. « Cela pose un vrai problème, relève M. Zureik, car on ne connaît pas l'efficacité à long terme. » Stéphane, notre patient de l'est de la France, en sait quelque chose. Il stagne à 120 kilos alors que son objectif était d'atteindre les 105 kilos.

« Les effets indésirables (nausées, vomissements, etc.) sont fréquents mais le plus souvent

transitoires. Rarement, ils peuvent conduire certains à stopper le traitement. Pour les prévenir, il est conseillé de commencer à très faible dose et d'augmenter progressivement », suggère le professeur Jean-Pierre Riveline, diabétologue à l'hôpital Lariboisière (AP-HP).

Une autre inconnue demeure : quels patients répondent le mieux ? « Quoi qu'on fasse dans la prise en charge de l'obésité, il y a les bons et les mauvais répondants, affirme Karine Clément. L'hypothèse est que, chez les personnes avec une obésité, le tissu adipeux devient malade au cours du temps, provoquant de l'inflammation et de la fibrose. Cette altération pourrait être un frein à la perte de poids. » Environ 75 % des personnes prenant du sémaglutide perdent au moins 10 % de leur poids.

La principale explication est probablement d'ordre génétique. « Nos travaux, menés sur de grandes cohortes avec le généticien Philippe Froguel, publiés dans *Nature Metabolism*, ont montré que les analogues du GLP-1 ont moins d'effet sur les personnes ayant une ou plusieurs mutations sur un gène codant pour le récepteur GLP-1 », explique le pharmacologue et chercheur à l'Inserm Ralf Jockers. La recherche est en ébullition. De 112 publications sur le sujet en 2008, on est passé à 775 en 2023. Pour l'année 2024, on en recensait déjà 545 à la fin mai.

## Ruée sur la nouvelle génération

Le prochain chapitre est déjà sur les rails. Des médicaments ciblant deux, voire trois récepteurs simultanément pourraient s'avérer encore plus efficaces. « Une nouvelle génération cible à la fois le récepteur GLP-1 et d'autres récepteurs d'incrétine comme le GIP et vise aussi le glucagon : ce sont des bi ou tri-analogues », constate Ralf Jockers.

C'est le cas du Mounjaro et du Zepbound (tirzépate), de l'américain Eli Lilly, qui agissent sur les récepteurs du GLP-1 et ceux du GIP. Le tirzépate permet une perte de poids de 21 % en moyenne, avec la dose la plus élevée. Aux Etats-Unis, il a supplanté le Wegovy. Eli Lilly travaille aussi sur un triple analogue, le retratride, qui cible les récepteurs du GLP-1, du GIP et du glucagon. De son côté, le laboratoire allemand Boehringer mène actuellement, avec le survodutide – un bi-analogue des récepteurs du glucagon et du GLP-1 –, cinq études de phase 3. Les données de phase 2, publiées en février dans *The Lancet*, ont montré une réduction de 19 % du poids après injection d'une dose hebdomadaire de 4,8 mg sur quarante-six semaines, et une baisse de la pression artérielle.

Cette effervescence n'est pas sans risque. La ruée vers ces nouvelles molécules d'ores et déjà gagnées aux Etats-Unis, dont 40 % de la population est obèse. Environ 12 % des adultes américains, soit 40 millions de personnes, ont déjà utilisé un analogue du GLP-1, selon l'institut KFF, 6 % déclarant en prendre actuellement. Des stars font la promotion de l'Ozempic, qui leur a permis de se libérer de leurs kilos superflus. L'influenceuse Kim Kardashian, le milliardaire Elon Musk, le chanteur britannique Robbie Williams, l'animatrice de télévision Oprah Winfrey assument ouvertement en avoir pris. Sur TikTok, l'Ozempic fait aussi fureur. Le réseau social est inondé de vidéos où l'on voit des femmes se filmer en train de s'injecter le médicament. Une étude analysant les vidéos publiées sous le hashtag #ozempic, publiée en septembre 2023 dans le *Journal of Medicine, Surgery and Public Health*, montrait que les cent premières vidéos avaient été visionnées près de 70 millions de fois.

La France semble pour l'heure épargnée. Même si l'Assurance-maladie constate un détournement de l'Ozempic pour maigrir. Selon ses données de consommation, environ 1,5 % des 230 000 utilisateurs d'Ozempic ne seraient pas diabétiques, mais le chiffre serait sous-évalué. Une situation qui a conduit Novo Nordisk à demander aux praticiens de ne plus prescrire de traitement par Ozempic et de le réserver aux patients déjà traités.

Quoi qu'il en soit, la frénésie autour de ces médicaments inquiète les autorités sanitaires. L'Agence nationale de la sécurité du médicament a installé en décembre 2023 un comité scientifique temporaire pour analyser l'usage des analogues du GLP-1. « Les patients attendent ces médicaments, mais ils doivent être destinés à ceux qui en ont vraiment besoin », insiste Anne-Sophie Joly, présidente du Collectif national des associations d'obèses, qui souhaite un « plan Obésité » à l'instar du plan Cancer.

Reste un problème de taille : le coût. Le prix du Wegovy oscille entre 300 euros en Allemagne et 2 000 dollars aux Etats-Unis pour un traitement de quatre semaines. Un prix à rapporter à celui du coût de l'obésité et de ses complications. ■

NATHALIE BRAFMAN  
ET PASCALE SANTI

Le professeur Olivier Ziegler déclare ne pas avoir de liens d'intérêt. Les liens d'intérêt de la professeure Karine Clément et du professeur Jean-Pierre Riveline sont consultables sur le site [Transparence.gouv.fr](https://www.transparence.gouv.fr).

## Dans le monde

**1 personne sur 8**

est obèse en 2022  
(890 millions d'adultes)



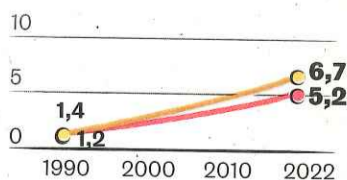
**2,5 milliards d'adultes**  
sont en surpoids en 2022

Plus de **390 millions d'enfants et d'adolescents** âgés de 5 à 19 ans sont en surpoids et, parmi eux, **160 millions sont obèses.**

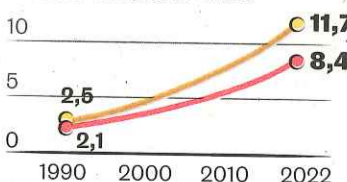
Depuis 1990, l'obésité a quadruplé chez les adolescents

Evolution de la prévalence de l'obésité, en %

Chez les adolescents de 15 ans

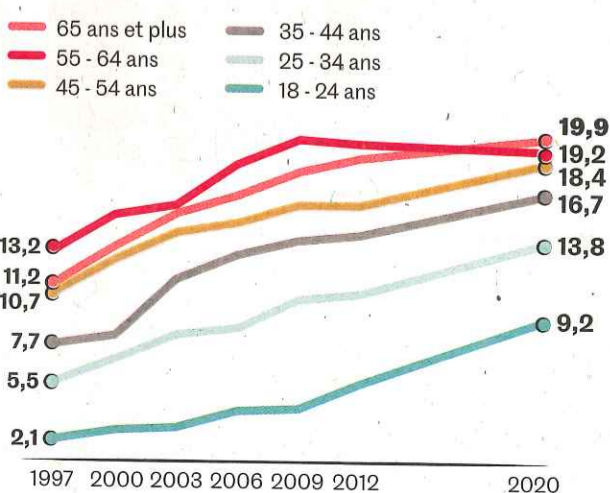


Chez les enfants de 5 ans



## En France

Evolution de la prévalence de l'obésité selon l'âge, en %



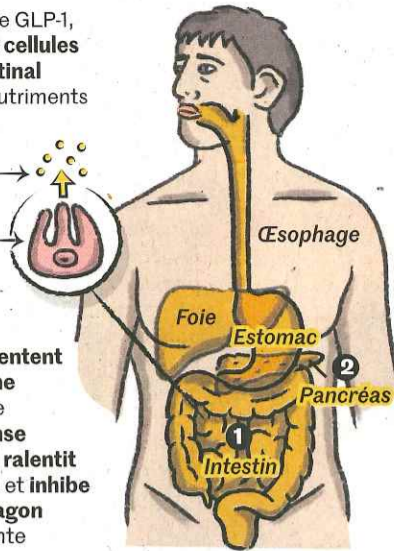


## Les incrétines, des hormones secrétées lors de l'alimentation

— Système digestif

1 Les **incrétines**, dont le **GLP-1**, sont **libérées par des cellules de l'épithélium intestinal** lors du passage des nutriments dans l'intestin.

Incrétines dont le **GLP-1**  
Cellule des parois de l'intestin



2 Les **incrétines augmentent la sécrétion d'insuline** (hormone qui diminue la glycémie) **en réponse au glucose**. Le **GLP-1 ralentit la vidange gastrique** et **inhibe la libération de glucagon** (hormone qui augmente la glycémie).

Le cerveau reçoit des signaux provenant de nombreux organes, dont l'intestin. Outre les incrétines, principalement le **GLP-1**, d'autres hormones jouent un rôle essentiel : la **leptine**, qui contrôle la sensation de satiété, et la **ghréline**, qui stimule la faim.

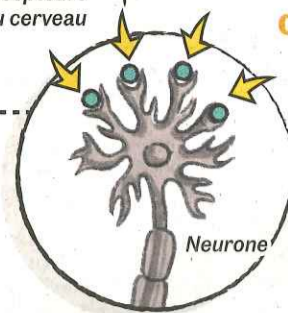
## Les différentes cibles des analogues du GLP-1

Chez les patients en situation d'obésité, le **fonctionnement des hormones incrétines, dont le GLP-1, est souvent perturbé**, ce qui contribue à un moins bon contrôle de la glycémie et donc à un risque accru de développer un diabète de type 2 et de prendre du poids.

## 2 Actions sur les différents organes

Le **sémaglutide**, analogue du **GLP-1**, agit par voie nerveuse (nerf vague) et directement sur les organes.

Le **sémaglutide se fixe sur des récepteurs du cerveau**



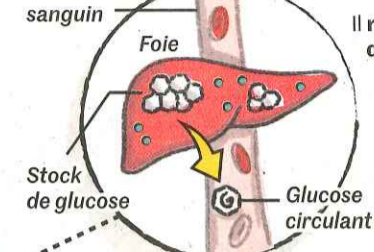
### Cerveau

Ce médicament a une **double action** : sur la **sensation de satiété et de faim** et sur le **système de récompense**.

L'**hypothalamus** intervient dans le contrôle des grandes fonctions : prise alimentaire, métabolisme, reproduction...

**Nerf vague** : axe de transmission entre le cerveau et le système digestif

Vaisseau sanguin



### Foie

Il **réduit la quantité de glucose libéré** dans le sang.

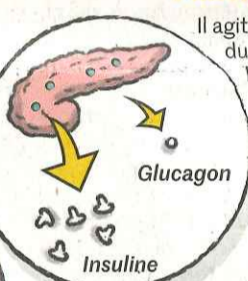
### Estomac

Il **ralentit la vidange gastrique**.

Le bol alimentaire passe plus lentement dans l'intestin grêle, augmentant la sensation de rassasiement.

### Pancréas

Il agit sur les cellules du pancréas, qui libèrent de l'**insuline**, et **baisse la sécrétion de glucagon**.



## 1 Injection du médicament

Le **sémaglutide**, analogue du **GLP-1**, est **injecté en sous-cutané** et se diffuse dans le corps (y compris le cerveau) par la circulation sanguine.

Une concentration **environ 10 fois supérieure** aux hormones naturelles

**1 fois par semaine** pour le **sémaglutide**



Infographie : Le Monde, avec l'aide d'Olivier Ziegler, spécialiste de l'obésité (CHRU Nancy), Nathalie Brafman, Audrey Lagadec, Pascale Santi

## Les analogues du GLP-1, couteau suisse des hormones?

Les chercheurs ont déjà montré leur effet bénéfique sur le risque cardio-vasculaire. Dès 2019, une méta-analyse, publiée dans *Lancet Diabetes & Endocrinology*, mettait en évidence une diminution de 12 % du nombre d'accidents cardio-vasculaires majeurs, avec un suivi médian de 3,2 ans.

« On a rarement atteint ce niveau d'efficacité, en termes de puissance et de protection d'organes », se réjouit Jean-Pierre Riveline, diabétologue à l'hôpital Lariboisière (AP-HP).

Ces analogues d'hormones digestives auraient aussi un effet anti-inflammatoire, comme le montrent des travaux publiés fin 2023 dans *Cell Metabolism*. Ils agiraient également sur les addictions en réduisant les crises de manque des personnes dépendantes aux opioïdes, à l'alcool et au tabac. Une étude publiée le 3 avril dans le *NEJM* suggère un ralentissement de la progression de la maladie de Parkinson.

Des études sont en cours pour explorer les effets sur le syndrome des ovaires polykystiques, sur l'arthrose, sur les maladies du foie... « Prudence, prudence, tempère Mahmoud Zureik, l'épidémiologiste à la tête d'Epi-Phare. Tout cela me fait penser à l'histoire des statines, utilisées pour réguler l'excès de cholestérol, au début des années 1990. Elles devaient être utiles dans de nombreuses pathologies, et puis, finalement, les études ont montré que non. »

# « LA QUÊTE D'UNE SILHOUETTE PLUS FINE POUSSE À FAIRE N'IMPORTE QUOI POUR AVOIR LE PRODUIT »

Jean-Luc Faillie est pharmacologue et responsable du centre de pharmacovigilance au CHU de Montpellier. Il est chargé du suivi de pharmacovigilance, à l'échelle nationale, des molécules analogues du GLP-1, une hormone digestive ayant des effets sur la régulation du glucose et de l'appétit.

**Les médicaments pour maigrir suscitent toujours l'engouement. Aujourd'hui, c'est au tour de l'Ozempic, un antidiabétique détourné pour perdre du poids. Comment percevez-vous cette frénésie ?**

Si ce médicament est utilisé pour les obésités sévères, compliquées, ou à risque de complications, notamment cardio-vasculaires, on peut parler de détournement, mais il s'explique et peut se justifier sur le plan médical. Ce ne serait pas la première fois qu'on démontrerait qu'un produit initialement destiné à une maladie fonctionne pour une autre. Aujourd'hui, on sait que les analogues du GLP-1 ont un effet sur le poids et qu'ils ont un bénéfice clinique chez ces patients.

Selon les données de l'Assurance-maladie, environ 1,5 % des 230 000 utilisateurs d'Ozempic ne seraient pas diabétiques. Une estimation probablement, sous-évaluée, mais ce phénomène reste

rare en France. Sur le terrain, la demande est très forte pour ce médicament, avec une envie de perdre quelques kilos amplifiée par des réseaux sociaux, comme TikTok, et des influenceurs qui servent de caisse de résonance. Et cette quête d'une silhouette plus fine pousse certaines personnes à faire n'importe quoi pour se procurer le produit.

### Des exemples ?

Nous avons constaté des ordonnances falsifiées ; il y aurait des sites qui proposent la vente sans ordonnance ; des faux stylos d'Ozempic contenant de l'insuline ont été saisis ; un membre d'une équipe de recherche a volé le produit lors d'un essai clinique... Un autre médicament, le Rybelsus [en comprimés], qui n'est pas commercialisé en France, a même fait l'objet de trafic depuis la Belgique. Or, l'utilisation à des fins esthétiques présente un rapport bénéfice/risque défavorable car le risque d'effets indésirables n'est pas compensé par un bénéfice clinique démontré. De plus, utiliser ces médicaments hors cadre médical peut amener à des erreurs susceptibles d'augmenter les effets indésirables, surtout lorsqu'il y a une hausse des doses pour maigrir rapidement. On sait, en effet, qu'il est nécessaire de débuter par de faibles doses et d'augmenter petit à petit.

### Quels sont ces effets indésirables ?

Les fréquents – jusqu'à 10 % des patients – sont bénins et essentiellement gastro-intestinaux : des nausées, des vomissements, de la constipation. Certains patients vont jusqu'à arrêter le traitement car ils ne le tolèrent pas. Il a aussi été rapporté des cas de fatigue importante, de tachycardie, de chutes de cheveux [de 2 % à 3 % des cas].

Les effets indésirables potentiellement très graves sont beaucoup plus rares, comme l'anaphylaxie [réaction allergique grave] ou des pancréatites aiguës. Il peut survenir des cas de calculs des voies biliaires ou de la vésicule, ainsi que des obstructions intestinales et des gastroparésies, des formes de paralysie des voies digestives. Là encore, c'est très rare. Toutefois, le ralentissement du fonctionnement de l'estomac [gastroparésie] peut être problématique lors d'une anesthésie générale : des résidus persistent dans l'estomac provoquant régurgitations, fausses routes et pneumopathie d'inhalation. Par ailleurs, une étude observationnelle suggère un risque de cancer thyroïdien. Aux États-Unis, ce risque était d'emblée mentionné dans les mises en garde figurant dans la notice du médicament. Les autorités européennes ont décidé d'attendre de nouvelles preuves.

Enfin, il est recommandé une contraception chez les femmes en âge de procréer qui prennent du semaglutide, le principe actif de ces médicaments. Pour l'instant, nous ne pouvons pas exclure totalement un effet tératogène [susceptible d'entraîner des malformations de l'embryon pendant la grossesse] qui a été identifié chez l'animal.

### Cet engouement inquiète-t-il la communauté médicale ?

D'autres médicaments vont arriver sur le marché : le Wegovy [Novo Nordisk], le Mounjaro [Eli Lilly] dont l'effet sur le poids semble encore plus important. Plusieurs questions vont se poser. Seront-ils remboursés seulement pour les obésités sévères [IMC supérieure à 35] ? La prescription sera-t-elle réservée uniquement aux spécialistes ou à tous les médecins ? Une prescription élargie en favorisera l'usage mais également les détournements.

### Qui devrait les prescrire ?

La Société française de pharmacologie et de thérapeutique a émis un avis auprès de la Haute Autorité de santé, recommandant de réserver la prescription initiale aux spécialistes. Si c'est le cas, il faudra être vigilant, les personnes concernées n'y ont pas toujours accès. ■

PROPOS RECUEILLIS PAR N. BN