

Enquête sur la déferlante des médicaments anti-obésité

De nouveaux traitements du surpoids sont en train de changer le visage d'une maladie qui touche 1 milliard d'humains, faisant la fortune des laboratoires qui les ont conçus

Assiste-t-on à un tournant dans la lutte contre l'obésité? Après des décennies d'échecs dans la mise au point de traitements efficaces, l'arrivée d'une nouvelle génération de médicaments, qui affiche des résultats cliniques très prometteurs (de 15 % à 20 % de perte de poids en moyenne), suscite l'enthousiasme des patients. Au point que leurs fabricants, submergés par les commandes, peinent à répondre à la demande, malgré des usines tournant à plein régime.

Avec plus d'un milliard de personnes dans le monde atteintes d'obésité, dont 890 millions d'adultes, ces traitements ne manquent pas de clients potentiels. D'autant que ces chiffres ne cessent de croître. En trente ans, le taux d'obésité a plus que doublé chez les adultes et quadruplé parmi les enfants et les adolescents. Une aubaine pour le danois Novo Nordisk et l'américain Lilly, les laboratoires pharmaceutiques à l'origine du Wegovy et du Zepbound, ces nouveaux médicaments anti-obésité. Les industriels ont d'ailleurs eu peu d'efforts à fournir pour populariser leurs produits. Sur les réseaux sociaux, des anonymes euphoriques, à coups de photos virales avant et après traitement, en ont assuré la promotion. Tout comme les célébrités, à l'instar d'Elon Musk ou d'Oprah Winfrey, qui chantent leurs louanges.

Disponibles uniquement sur ordonnance, le Wegovy et le Zepbound (baptisé «Moun-

jaro» en Europe) se présentent sous la forme de stylos injecteurs préremplis, que les patients s'autoadministrent à un rythme hebdomadaire, comme dans le traitement du diabète. La coïncidence n'est pas fortuite. Ils font tous deux partie de la famille des GLP-1, qui comprend notamment le sémaglutide et le tirzépate, leurs principes actifs respectifs, déjà utilisés depuis plusieurs années comme antidiabétiques en raison de leurs propriétés de régulation de la glycémie.

«UNE BASE SCIENTIFIQUE SOLIDE.»

Ces produits, qui ralentissent aussi la vidange gastrique et augmentent la sensation de satiété sont loin d'être nouveaux. Le tout premier analogue du GLP-1, l'exénatide, a été commercialisé par l'américain Lilly en 2005 pour la gestion du diabète.

En 2014, le liraglutide (Saxenda) était le premier de cette classe de médicaments à décrocher une approbation dans le traitement de l'obésité. «Ils ont depuis été très utilisés et disposent déjà de nombreuses études qui attestent d'une base scientifique solide, même si l'on est encore très loin d'avoir épuisé toutes les connaissances à leur sujet», observe l'épidémiologiste Mahmoud Zureik, à la tête d'Epi-Phare, l'agence publique qui mesure l'efficacité et la sécurité des médicaments.

Les analogues du GLP-1 n'ont toutefois réellement pris leur envol qu'avec l'arrivée du sémaglutide, développé par le laboratoire Novo Nordisk (et connu d'abord sous le nom



Une affiche publicitaire vantant les injections de sémaglutide, à New York, le 25 juin.

RICHARD B. LEVINE/
NEWSCOM/SIPA

d'Ozempic). Affichant lors des essais cliniques une perte de poids moyenne de près de 15 % au bout de deux ans, cette molécule s'est révélée bien plus efficace que ses prédécesseurs, dont les moyennes tournaient plutôt entre 5 % et 8 %. L'arrivée du tirzépate de l'américain Lilly a induit dans les études une perte de poids moyenne jusqu'à près de 18 % sur un an et demi, a encore accru l'intérêt de ces produits. D'où leur incroyable succès.

«L'engouement s'explique aussi par le peu d'options en termes de médicaments qui existaient jusqu'ici pour traiter cette maladie

chronique, souligne Karine Clément, professeure de nutrition à l'hôpital parisien de la Pitié-Salpêtrière. Avant les années 2010, quasiment tous les traitements développés ont échoué, principalement à cause de leurs effets secondaires graves.» Pour les patients, l'arrivée de cette nouvelle pharmacopée, en dépit d'effets secondaires connus (nausées, diarrhées, vomissements...), a non seulement soulevé un formidable espoir, mais elle est aussi venue légitimer une pathologie pour laquelle les malades étaient souvent considérés comme responsables de leur état.

Dans une clinique de l'Ohio : « Je suis passée de 107 à 52 kilos »

A Cleveland, à l'instar de milliers d'Américains en surpoids, des patients voient leur vie bouleversée par l'administration de sémaglutide

REPORTAGE

CLEVELAND (OHIO) ET BROWNSVILLE (TEXAS) - envoyé spécial

Tony Zavaleta, 78 ans et professeur à l'université technique de Texas Southmost College, avait quelque chose de changé depuis nos précédentes rencontres en 2019 et 2022. Le Texan avait troqué son habituel burger et sa bière pour une salade et un thé glacé sans sucre. «Je ne bois plus. Je ne mange pas», nous raconte-t-il. Puis fait une révélation : «Je prends de l'Ozempic et je suis passée de 150 à 120 kilos en deux mois. Je n'ai pas eu cette taille depuis des années.» L'Ozempic, c'est une des marques de médicaments miracles qui font fureur aux Etats-Unis, pour la perte de poids.

D'abord développé pour traiter le diabète, ce remède – dont le principe actif est le sémaglutide – est un coupe-faim redoutable. Il est désormais utilisé pour lutter contre l'obésité. Toute l'Amérique s'entiche de cette catégorie de médicaments vendue par les géants pharmaceutiques américains Eli Lilly et danois Novo Nordisk.

Le produit est hype: Elon Musk en a pris en 2022 et nul ne croit l'ancien secrétaire d'Etat de Donald Trump, Mike Pompeo, qui a perdu 40 kilos en quelques mois et prétend comme de nombreuses stars d'Hollywood que c'est le résultat d'une alimentation saine et d'activités sportives. L'animatrice Oprah Winfrey a levé le tabou fin 2023, en confirmant avoir été sous traitement.

Une catastrophe sanitaire

Le sémaglutide représente un espoir sérieux pour lutter contre l'épidémie d'obésité qui ravage les Etats-Unis. Pour faire face à ce fléau, la clinique de Cleveland (Ohio), a développé un service spécialisé. Les chiffres, commandés par le chirurgien Ricard Corcelles, sont édifiants : «40 % des Américains souffrent d'obésité et 10 % d'obésité sévère. En 2030, les projections sont de 50 % et de 25 %», détaille-t-il. En somme, une catastrophe sanitaire.

Son collègue Marcio Griebeler, endocrinologue, rappelle l'évolution de l'appréhension de la maladie. «Dans le passé, on pensait que

c'était dû à des choix de vie», explique-t-il, évoquant l'assertion qui consiste à préconiser sport et régime. Cette approche de la maladie, causée par de multiples facteurs, n'existe plus. «Le corps est très efficace pour ne pas perdre de poids», résume-t-il.

De régimes en rechutes, des millions d'Américains ont vécu ce calvaire du surpoids... jusqu'à l'arrivée du sémaglutide. Lucia Leydens, 49 ans, nous reçoit dans sa jolie maison des années 1950, en banlieue de Cleveland. «Je me suis battue toute ma vie», confie-t-elle. Sur une quinzaine d'années, elle a suivi à trois reprises le programme de Weight Watchers, fait de réunions hebdomadaires et de contrôle draconien des calories ingérées. Et à chaque fois, des progrès suivis de rechutes. «La dernière fois, j'avais perdu 23 kilos, et puis le Covid est arrivé», poursuit-elle. Un déclin est survenu au printemps : «J'avais atteint 145 kilos, mon poids le plus élevé. J'ai décidé que je devais changer.»

La clinique et le docteur Griebeler lui ont proposé une approche globale, composée d'un triple

cocktail : médication, meilleure alimentation, exercice. «J'ai déjà perdu 15 kilos, soit 10 % de mon poids. Je n'ai partagé cette histoire qu'avec mon mari et ma meilleure amie. C'est un voyage très personnel», estime-t-elle.

Coût élevé

Alana Wyche, manageuse dans l'équipe de communication de la clinique, diagnostiquée diabétique après une grossesse et sous médicament depuis un mois accepte d'être citée, pour mettre en lumière le combat des Afro-Américains, défavorisés et donc très frappés par l'épidémie. Notre discussion est interrompue par une de ses collègues, menue, qui relate aussi son aventure : «Entre décembre 2022 et septembre 2023, je suis passée de 107 à 52 kilos. J'ai davantage d'énergie, j'ai moins besoin de sommeil, j'ai le sentiment d'avoir 30 ans.»

Le succès conduit au succès, comme l'assure le docteur Griebeler : «L'un des principaux avantages de ces médicaments est que le patient voit les résultats, ce qui est important à long terme.»

Un patient de la clinique de Cleveland a fait un don anonyme pour créer un centre social dans un des quartiers noirs défavorisés de la ville, le Langston Hughes Center. «Avec les médicaments, les gens perdent du muscle, explique le physiologiste Bradley Heiss. On les remuscule pour leur permettre de continuer à perdre du poids.»

L'ennui du médicament, c'est qu'il faudrait le prendre à vie. «Il faut traiter l'obésité comme une maladie chronique. Si on fait un traitement d'un an, le patient perd du poids puis le reprend», précise le docteur Griebeler.

Les cas les plus graves passent, en revanche, toujours par la chirurgie bariatrique, désormais moins invasive. «Seulement 1 % des candidats éligibles se font opérer», affirme toutefois le docteur Ricard Corcelles. Faith Slater, une infirmière de 56 ans employée à la clinique de Cleveland est passée sur le billard en 2023. Elle a pris sa décision après des vacances gâchées à la Nouvelle-Orléans. «J'étais physiquement incapable de profiter du voyage.» Elle est, depuis, passée de 130 kilos à 73.

L'opération a été prise en charge par l'assurance, et Faith a payé de sa poche 2750 dollars (2483 euros), un montant moindre que celui des médicaments.

Dans cette affaire, l'enjeu, c'est le coût. Le médicament coûte environ 1000 dollars par mois. De nombreuses assurances ne le remboursent pas, ou partiellement. «Ceux qui en ont peut-être le plus besoin n'y ont pas accès», déplore Marcio Griebeler.

Les démocrates s'en sont mêlés. Le président Joe Biden et le sénateur du Vermont, Bernie Sanders, ont dénoncé les firmes Novo Nordisk et Eli Lilly. «Les prix peuvent être jusqu'à six fois plus élevés que ceux pratiqués au Canada, en Allemagne, au Danemark et dans d'autres grands pays. C'est inacceptable», ont écrit les deux élus.

Le chantier reste donc immense. «Gagner la bataille contre l'obésité, c'est comme gagner la bataille contre le cancer, cela coûtera très cher et nécessitera un accès pour tout le monde», explique Ricard Corcelles. On n'en est qu'au début. ■

ARNAUD LEPARMENTIER



De là à parler de révolution, il n'y a qu'un pas que les professionnels de santé se gardent bien de franchir. « C'est une nouvelle ère qui s'ouvre, mais ces traitements ne sont pas des produits miracles. La prise en charge de l'obésité doit être globale: modification des habitudes alimentaires, activité physique... », avertit Karine Clément.

Côté marchés financiers, l'emballlement est réel. En Bourse, les fabricants de médicaments anti-obésité ont flambé ces dernières années. « Novo Nordisk est devenue la première capitalisation boursière européenne, et Lilly, sa rivale, est passée en tête des valorisations de l'industrie pharmaceutique », souligne Florent Cespèdes, analyste chez Berstein.

Selon les estimations, les médicaments anti-obésité pourraient rapporter plus de 100 milliards de dollars (90,2 milliards d'euros) d'ici à la fin de la décennie. Et sans compter de potentiels nouveaux débouchés. Des cliniques récentes de Novo Nordisk et Lilly menées sur des patients obèses ont ainsi mis en avant des résultats très prometteurs dans l'insuffisance cardiaque, la prévention des accidents vasculaires cérébraux, l'insuffisance rénale ou l'apnée du sommeil.

D'autres recherches, encore à des stades très préliminaires, soulignent d'éventuels effets des analogues du GLP-1 sur les addictions à l'alcool ou au tabac, Alzheimer et même Parkinson. « Cela rappelle l'arrivée des statines il y a trente ans. Les articles de recherche sur leurs vertus supposées pour prévenir les fractures des hanches, Alzheimer ou certains cancers, au-delà de leur utilisation dans l'hypercholestérolémie, ont foisonné. Mais, finalement, rien n'a été confirmé », met en garde Mahmoud Zureik.

L'AGROALIMENTAIRE POURRAIT EN PÂTIR

Les spéculations sur les conséquences d'une épidémie de kilos en moins frisent parfois la démesure. L'industrie agroalimentaire, qui pourrait pâtir de l'effet coupe-faim des traitements, est ainsi scrutée de près. Tout comme les paniers de courses des géants de la grande distribution. Il y a un an, le patron de l'enseigne américaine Walmart avait affolé les marchés après avoir admis observer une inflexion dans les achats de ses clients.

Dans le secteur médical, certains oracles de la finance pronostiquent déjà une baisse des chirurgies bariatriques et des ventes de dispositifs médicaux pour les pathologies liées à l'obésité. Jusqu'à présent, le seul dommage

« C'EST UNE NOUVELLE ÈRE QUI S'OUVRE, MAIS CES TRAITEMENTS NE SONT PAS DES PRODUITS MIRACLES. LA PRISE EN CHARGE DE L'OBÉSITÉ DOIT ÊTRE GLOBALE »

KARINE CLÉMENT
professeure de nutrition à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière.

collatéral reste celui de l'industrie des régimes alimentaires. Weight Watchers a annoncé, en août, un plan de restructuration après avoir vu son cours de Bourse chuter de plus de 90 % depuis le début de l'année.

Avant de faire l'inventaire des gagnants et des perdants, encore faut-il que ces médicaments soient adoptés à grande échelle. Et certaines inconnues demeurent. « On doit repenser la prise en charge de l'obésité. Qui sont les bons répondants à ces médicaments ? A quel moment de leur parcours de soins faut-il les prescrire ? Pour quelle durée ? Ces questions sont encore sans réponses », souligne Sébastien Czernichow, professeur à l'université Paris Cité et chef du service de nutrition à l'hôpital européen Georges-Pompidou.

Autre défi: le coût de ces traitements, aujourd'hui très onéreux. En surchauffe ces dernières années, les systèmes de santé s'inquiètent du choc sur leurs budgets. Au Danemark, patrie du Wegovy, un comité d'experts a recommandé, en juin, d'en restreindre les prescriptions, tandis qu'aux Pays-Bas un autre déconseillait au ministre de la santé néerlandais, mi-juillet, leur remboursement.

Aux Etats-Unis, le Congressional Budget Office relevait en mars que les économies potentielles d'une réduction de l'obésité ne compenseraient pas, à ce stade, les coûts d'une prise en charge de ces produits. « L'arrivée de nouveaux produits concurrents sur le marché dans les prochaines années fera baisser leurs prix », estime Florent Cespèdes. Dans tous les cas, les négociations de prix entre les autorités de santé et les laboratoires s'annoncent ardues. ■

ZELIHA CHAFFIN

Derrière Novo Nordisk et Lilly, la compétition s'accélère

Les deux leaders du secteur se préparent à l'arrivée de nombreux concurrents et travaillent sur de nouvelles molécules

Entre le danois Novo Nordisk et l'américain Lilly, la bataille des médicaments anti-obésité s'accélère. Le laboratoire d'Indianapolis a décroché, en novembre 2023, le feu vert aux Etats-Unis pour la commercialisation de son traitement dans la perte de poids, Zepbound. Ce dernier devient le concurrent direct du Wegovy (appelé Ozempic dans sa version originelle), best-seller de Novo Nordisk. La pression monte entre les deux rivaux, au coude-à-coude dans la mêlée.

Le duo n'est en pas à son premier face-à-face. Il y a un siècle, l'arrivée des insulines, une révolution dans le traitement du diabète, avait déjà ouvert une ligne de front entre les industriels. Cent ans plus tard, la manne du diabète continue de faire leur fortune, mais c'est sur un autre terrain, celui de l'obésité, que les deux groupes intensifient leurs efforts grâce à une nouvelle génération de traitements prometteurs.

Premier arrivé, en juin 2021, sur le créneau avec le Wegovy, Novo Nordisk a profité d'une confortable avance face à son adversaire. En l'espace de trois ans, le laboratoire a déjà engrangé plus de 8 milliards d'euros grâce à son traitement. Une performance plutôt rare dans le secteur pharmaceutique. Il n'aura fallu que cinq semaines à la nouvelle vedette du danois pour parvenir au niveau de vente que son prédécesseur, le Saxenda, autre médicament indiqué dans la perte de poids commercialisé par Novo Nordisk depuis 2014, avait mis quatre années à atteindre.

Entré dans la course seulement à la fin de 2023, Lilly n'a toutefois

guère eu de mal à trouver sa place, tant la demande de médicaments anti-obésité est élevée. D'autant plus qu'il jouit d'un avantage de taille: une perte de poids moyenne plus importante que son concurrent. Au deuxième trimestre, le Zepbound affichait ainsi 1,24 milliard de dollars de ventes (1,1 milliard d'euros), quand Novo enregistrait 11,7 milliards de couronnes danoises (1,6 milliard d'euros) de chiffre d'affaires pour son produit.

Juteuses perspectives

Mais le groupe pharmaceutique n'entend pas jouer les seconds rôles. Dans l'objectif de doper encore davantage les commandes, l'américain a annoncé, le 27 août, le lancement aux Etats-Unis d'une version en flacon de son médicament, vendue à la moitié du prix catalogue de sa version sous stylo-injecteur. Un choix tactique: l'industriel entend ainsi attirer les patients non couverts par leurs mutuelles, mais prêts à payer de leur poche, tout en fluidifiant l'approvisionnement, la mise en flacon de médicaments étant industriellement moins complexe que la production de stylos-injecteurs.

En parallèle, il s'est attelé, à l'instar de Novo Nordisk, à étendre son réseau de fabrication. Ces derniers mois, ils ont ainsi multiplié les investissements, en mettant des milliards d'euros dans leurs usines à travers le monde.

Le duopole va devoir également composer avec l'arrivée d'une flopée de concurrents. Appâtées par les juteuses perspectives de ventes, de nombreuses biotechs, mais aussi des Big Pharma, se sont lancées à l'assaut du marché. Déve-

loppé par l'américain Amgen, le MariTide, aujourd'hui en cours d'étude clinique de phase 2, et qui selon son PDG, Robert Bradway, permettrait de réduire le nombre d'injections en passant à une administration mensuelle plutôt qu'hebdomadaire, ferait partie des concurrents potentiels sérieux.

Associé à la biotech danoise Zealand Pharma, le laboratoire allemand Boehringer Ingelheim mise de son côté sur le survodotide, une molécule en cours d'étude de phase 3, dont les données de phase 2 ont montré une réduction de 19 % du poids après injection d'une dose hebdomadaire de 4,8 milligrammes sur quarante-six semaines.

Le suisse Roche étudie quant à lui plusieurs programmes, acquis lors de son rachat de la biotech Carmot en 2023, dont l'un, le CT-996, se présente sous la forme d'un comprimé à prendre quotidiennement. L'arrivée d'un médicament oral, plus pratique pour le patient, et plus simple à produire, constituerait un atout précieux. Moins avancés dans le développement de leurs candidats-médicaments, l'américain Pfizer, en dépit d'un premier échec en 2023, et le britannique AstraZeneca sont également sur les rangs.

Face à cette concurrence, Novo Nordisk et Lilly cherchent déjà la parade. Les industriels travaillent à toute une série de nouvelles molécules, destinées à être encore plus efficaces pour traiter l'obésité. « Nous sommes en position d'être compétitifs aujourd'hui et demain (...) Tout le monde est sur le pont », assurait Patrik Jonsson, vice-président de Lilly, le 8 août. ■

Z. CH.

Le risque du mésusage, de la contrefaçon et du marché gris

Les autorités de santé et les laboratoires pharmaceutiques s'inquiètent de la prolifération de copies frauduleuses

C'est le revers du succès. Alors que les médicaments anti-obésité connaissent une popularité croissante auprès du public, les dérives se multiplient un peu partout dans le monde. Au grand dam des autorités de santé et des laboratoires pharmaceutiques à l'origine de ces traitements, qui s'inquiètent de plus en plus du phénomène.

Préoccupés, ces derniers multiplient les avertissements depuis plusieurs mois. En juin, l'Organisation mondiale de la santé a tiré la sonnette d'alarme, indiquant avoir découvert en 2023 plusieurs lots de stylos-injecteurs d'Ozempic contrefaits aux Etats-Unis, au Royaume-Uni et au Brésil. L'agence onusienne n'est pas la première à faire ce constat. Quelques mois plus tôt, l'Agence européenne des médicaments avait déjà mis en garde les Etats membres contre la circulation de fausses seringues de ce produit sur le continent, repérées notamment chez des grossistes allemands et autrichiens.

Ces copies frauduleuses, souvent illégalement achetées en ligne, et dont rien ne garantit le contenu, peuvent s'avérer particulièrement dangereuses pour la santé. Les autorités de santé du Royau-

me-Uni et de l'Autriche avaient ainsi révélé, en octobre 2023, que plusieurs utilisateurs de ces contrefaçons avaient dû être hospitalisés en urgence à la suite d'effets secondaires graves, notamment des convulsions et des chocs hypoglycémiques.

Emballlement sur les réseaux

Si l'Ozempic, qui est destiné à traiter le diabète, est très ciblé par ce phénomène, c'est notamment en raison de sa popularité sur les réseaux sociaux. Cet antidiabétique, qui contient le même principe actif, le semaglutide, qui son petit frère Wegovy, autorisé, lui, dans le traitement de l'obésité, est devenu très recherché depuis que des influenceurs ont commencé à vanter ses propriétés minceur.

L'emballlement sur les réseaux a obligé les autorités de santé des pays à renforcer leur vigilance sur les cas de mésusages, certains patients réussissant à se faire prescrire ces traitements minceur à des fins cosmétiques. En France, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, qui suit avec attention ces détournements, estimait en juin qu'environ 1,5 % des patients prenant de l'Ozempic étaient concernés par ces pratiques.

Ces derniers mois, d'autres dérives mettent en ébullition les autorités de santé, notamment aux Etats-Unis. Appâtées par ce marché lucratif, des start-up se sont mises à vendre en ligne des copies des médicaments anti-obésité, s'engouffrant dans une faille réglementaire. En cas de pénurie sur un médicament, les pharmacies américaines sont en effet autorisées à fabriquer des préparations magistrales pour les patients.

Or les médicaments anti-obésité commercialisés par les laboratoires Novo Nordisk et Lilly sont inscrits sur la liste des produits actuellement en tension d'approvisionnement dans le pays. Ce marché gris fait depuis la fortune outre-Atlantique de dizaines de sociétés, qui se sont mises à vendre des copies de ces traitements amaigrissants, fabriquées par des pharmacies. Vendues à prix moins élevés que ceux pratiqués par Novo Nordisk et Lilly, ces options sont plébiscitées par un nombre grandissant de patients.

Leur succès inquiète de plus en plus les autorités de santé, car la qualité de ces préparations magistrales, beaucoup moins contrôlées, peut-être variable d'une pharmacie à une autre. ■

Z. CH.