

PaSAuRA

Le Bulletin des Centres de Pharmacovigilance
de la région Auvergne-Rhône-Alpes

N°10 – Avril 2024



Sommaire

PharmacoQuiz.....	1
Cas clinique.....	2
Utilisation hors-AMM du sémaglutide	
Dossier thématique	3
Médicaments utilisés à des fins d’amaigrissement : historique, classes médicamenteuses actuelles, étude d’utilisation, mésusage et iatrogénie vus par le CRPV	
Grossesse et allaitement	9
Quelles données de sécurité pour les analogues du GLP-1 ?	
Décodeur	11
Des outils pour l’adaptation des posologies chez l’obèse : de quoi parle-t-on ?	
Alertes sanitaires	13
Réponses aux PharmacoQuiz	14

Chères lectrices, chers lecteurs,

En 2023, l'ANSM a alerté à plusieurs reprises sur l'usage détourné de l'antidiabétique OZEMPIC® (sémaglutide) dans un objectif de perte de poids, tandis que se jouait en filigrane le procès en appel de l'affaire MEDIATOR® (benfluorex).

Le mésusage du sémaglutide, promu à l'échelle mondiale, notamment *via* les réseaux sociaux, s'intègre dans un contexte d'augmentation croissante de la prévalence du surpoids et de l'obésité depuis une vingtaine d'années ; mais est aussi à rattacher aux dérives du culte de la minceur, paradoxalement toujours prégnant dans notre société.

Le dernier rapport d'évaluation sur les risques liés à l'utilisation des produits de santé à des fins d'amaigrissement diffusé par l'ANSM remontant à 2015¹, il nous a paru opportun de consacrer ce nouveau numéro du bulletin régional PaSAuRA à la prise en charge médicamenteuse du sujet obèse. Après un rapide historique des médicaments utilisés en France dans la perte de poids, nous vous proposons de nous arrêter sur les classes médicamenteuses actuelles et les perspectives dans le traitement de l'obésité. Nous reviendrons également sur la problématique complexe du mésusage des analogues du GLP-1 et sur leur profil de sécurité, en réalisant un focus sur la grossesse et l'allaitement ; le risque d'exposition des femmes en âge de procréer augmentant avec le mésusage. Ce bulletin sera aussi l'occasion de présenter les principaux résultats de l'étude pharmaco-épidémiologique d'Epi-Phare sur le profil d'utilisation de WEGOVY® (sémaglutide) en France, pendant son accès précoce pour le traitement de l'obésité chez l'adulte. Enfin, il nous semblait intéressant d'aborder la problématique de l'adaptation posologique des médicaments chez le sujet obèse, en rappelant les principales conséquences, en termes de pharmacocinétique, des modifications physiopathologiques associées à l'obésité et en présentant les outils d'ajustement disponibles.

Nous remercions Judith Cottin, Anthony Facile, Manon Launay et Thierry Vial pour leur aide dans la rédaction de ce bulletin.

Bonne lecture !

Florelle Bellet, Blandine Bertin, Chouki Chenaf et Jean-Luc Cracowski

Référence : 1. ANSM. L'ANSM fait le point sur les risques liés à l'utilisation des produits de santé à des fins d'amaigrissement (07/07/2015). <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/03/05/rapport-amaigrissement-2015-07072015.pdf>

PharmacoQuiz

La question !

Dans le cadre de ses missions de formation et d'information, le Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (RFCRPV) propose tous les vendredis, *via* son compte X® (ex-Twitter®) **@Reseau_CRPV**, un questionnaire à réponse unique, le **#PharmacoQuiz**, abordant des thématiques variées dans le domaine de la pharmacologie : des effets indésirables au bon usage des médicaments en passant par l'addictovigilance. La réponse détaillée est publiée le lundi suivant. Un outil novateur pour réviser de façon ludique la pharmacologie !

Depuis juin 2023, le #PharmacoQuiz est aussi sur Instagram®, sur la [page du RFCRPV](#) (Reseau_CRPV), chaque lundi matin.

Scan me



Pour plus d'infos
Découvrez notre
VLOG !

Concernant le sémaglutide dans la prise en charge actuelle de l'obésité, quelle est la réponse exacte ?

- 1** Utilisable si IMC >30 **2** Utilisable si FDR liés au poids **3** Inhibiteur de DPP4 **4** 1 injection/jour

FDR : facteurs de risque

Madame Y, une femme âgée de 28 ans, souffre d'**obésité morbide**, avec un indice de masse corporelle à **46 kg/m²**. Son chirurgien bariatrique lui a prescrit un traitement par **OZEMPIC® (sémaglutide) pour l'aider à perdre du poids**. Ses antécédents médicaux comprennent une hypertension artérielle, une hypercholestérolémie et une pancréatite. Actuellement, elle prend du furosémide à 20 mg/j, du ramipril à 2,5 mg/j et du LIPTRUZET® (ézétimibe/atorvastatine) à 10/10 mg/j. Elle a récemment **augmenté sa dose d'OZEMPIC® de 3 mg à 4 mg par semaine**. Dans les 48 heures suivant cette augmentation, elle a développé des **vomissements réfractaires**. Elle a été admise aux urgences en raison d'une asthénie marquée, d'une tension artérielle basse à 100/66 mmHg et de la présence d'urines foncées. Les analyses sanguines initiales ont révélé une insuffisance rénale aiguë (créatininémie à 120 µmol/l et débit de filtration glomérulaire de 53,1 ml/min/1,73 m²). Le **diagnostic d'insuffisance rénale aiguë d'origine fonctionnelle, induite par une perte digestive**, a été établi. L'évolution a été rapidement favorable après rééquilibration de la volémie par perfusions intraveineuses de solution saline isotonique (NaCl 9‰). Les vomissements ont cessé dans les 24 heures suivant l'administration d'ondansétron.

Le sémaglutide, un analogue du Glucagon-like Peptide-1 (GLP-1), agit notamment sur la **régulation du glucose et de l'appétit** (cf. [dossier thématique](#)). L'utilisation d'OZEMPIC® est limitée aux adultes pour le traitement du diabète de type 2. Dans le cas de cette patiente, il convient de noter qu'il s'agit d'une prescription hors-AMM, avec des nuances à considérer. Il existe une autre spécialité à base de sémaglutide, WEGOVY®, disponible en accès précoce, dont la place dans la stratégie thérapeutique a évolué (cf. [PharmacoQuiz, la réponse](#)). La problématique majeure qui se dessine est la **croissance de la demande mondiale pour cette thérapeutique**, ce qui entraîne un **risque de rupture de traitement chez les patients diabétiques**. À cela s'ajoute une préoccupation croissante concernant son utilisation détournée chez des individus non obèses, qui cherchent à perdre du poids en raison de promotions d'OZEMPIC® sur les réseaux sociaux, principalement TikTok, par des influenceurs et des personnalités publiques (cf [dossier thématique](#)).

Le Laboratoire Novo Nordisk, fabricant des médicaments OZEMPIC® et WEGOVY®, a mis fin à l'accès précoce post-AMM de WEGOVY® (sémaglutide) le 27 septembre 2023¹. Cette décision a probablement été prise en raison des difficultés rencontrées pour répondre à la demande et des discussions complexes avec le comité économique des produits de santé (CEPS), qui n'ont pas abouti à un accord à court terme.

En ce qui concerne les **effets indésirables digestifs**, ils font partie intégrante du profil de sécurité du sémaglutide. Cependant, chez cette patiente, la posologie de 4 mg par semaine est considérée comme élevée (habituellement, augmentation de la dose par pallier toutes les trois semaines, pour atteindre une **posologie maximale de 2,4 mg par semaine**) et peut aisément expliquer la toxicité observée².

Message clé

Le détournement mondial du médicament à des fins de perte de poids impacte directement son accès pour les patients diabétiques, exacerbant potentiellement les tensions d'approvisionnement et privant ces patients d'un traitement vital. Des difficultés d'approvisionnement sont prévues tout au long de l'année 2024 pour OZEMPIC®³.

Pour contrer ce problème :

- Il est impératif de respecter strictement les indications de l'autorisation de mise sur le marché (AMM).
- Ces médicaments devraient être prescrits uniquement aux patients atteints de diabète de type 2.
- La première initiation devrait être réservée aux diabétiques de type 2 présentant une maladie athéromateuse avérée ou une lésion athéromateuse significative.
- Les inhibiteurs du SGLT2 (gliflozines) représentent une alternative recommandée, surtout en cas d'insuffisance cardiaque et/ou de maladie rénale chronique.
- Pour la prévention primaire, il est conseillé de privilégier les inhibiteurs de la DPP4 ou du SGLT2.

Références bibliographiques : 1. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 26 mars 2024]. WEGOVY (sémaglutide) - Obésité. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/icms/p_3465412/fr/wegovy-semaglutide-obesite | 2. Smits MM, Van Raalte DH. Safety of Semaglutide. Front Endocrinol. 7 juill 2021;12:645563. | 3. ANSM [Internet]. [cité 26 mars 2024]. Actualité - Diabète de type 2 et tensions d'approvisionnement : conduite à tenir pour la prescription des analogues de GLP1. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/diabete-de-type-2-et-tensions-dapprovisionnement-conduite-a-tenir-pour-la-prescription-des-analogues-de-glp1>

Le surpoids et l'obésité, respectivement définis par un indice de masse corporelle (IMC) ≥ 25 kg/m² et un IMC ≥ 30 kg/m², sont associés à un sur-risque d'affections cardiovasculaires et respiratoires chroniques, de diabète, de cancers, de troubles neurologiques, ou encore de pathologies digestives. Selon les données de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), à l'échelle mondiale, l'obésité a plus que doublé chez les adultes et a quadruplé chez les adolescents depuis les années 90¹. La France fait face au même constat d'après les résultats de la dernière édition de l'étude Obépi-Roche parus en 2023².

La prévention et la prise en charge de l'obésité, reconnue comme maladie chronique par l'OMS, constituent un enjeu de santé publique au vu de ses conséquences graves sur la santé physique et mentale.

Une brève histoire des médicaments utilisés dans la perte de poids

Les anorexigènes ont fait leur apparition dans les années 60 avec la commercialisation des premiers **amphétaminiques** utilisés en tant que « coupe-faim ». Leur utilisation prolongée s'est révélée problématique en raison de leur potentiel addictif et surtout de leurs **effets indésirables graves, notamment cardiaques et pulmonaires**. L'**aminorex**, dérivé amphétaminique, a ainsi été retiré du marché en 1972, 10 ans après sa commercialisation, en raison d'un risque élevé d'**hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)**. Cette association a été retrouvée 20 ans plus tard avec d'autres anorexigènes tels que la **dexfenfluramine** et la **fenfluramine**, ayant conduit à leur retrait du marché en 1997. Dans le même temps, les Etats-Unis validaient l'autorisation de mise sur le marché de la dexfenfluramine

pour la retirer précipitamment 3 ans plus tard en raison de la mise en évidence de **valvulopathies sévères**, effet indésirable qui n'avait pas été identifié en France.

Parmi les amphétaminiques, le **benfluorex (MEDIATOR®)** a donné lieu à l'affaire la plus médiatisée et illustre indéniablement les problématiques d'usage hors AMM. Commercialisé comme adjuvant au régime dans la surcharge pondérale associée à l'hypertriglycéridémie et le diabète, et largement utilisé comme anorexigène (environ 70% de prescriptions hors AMM)³, il a été retiré du marché en 2009 après la confirmation d'un lien cumulant des risques de **valvulopathies (essentiellement mitrales)** et d'**HTAP**.

Face à ces préoccupations, la recherche pharmaceutique s'est tournée vers le développement de nouvelles thérapies. Dans les années 90, des médicaments comme l'**orlistat (XENICAL®, ORLISTAT EG, ex ALLI)**, agissant comme **inhibiteur de lipase intestinale**, ont été introduits sur le marché et sont toujours commercialisés en France. L'utilisation de ces médicaments reste très limitée (cf. *Médicaments de l'obésité : classes médicamenteuses actuelles et perspectives*).

Le **rimonabant (ACOMPLIA®)**, autorisé en 2006, avait été développé pour son action **antagoniste des récepteurs aux endocannabinoïdes CB1**, permettant une diminution de la prise alimentaire et une action sur le tissu adipeux. Des **effets indésirables psychiques** (anxiété, dépression) pouvant nécessiter l'arrêt du traitement, ont été mis en évidence dès sa commercialisation. Un suivi strict de pharmacovigilance ciblé sur ces effets a rapidement permis de confirmer ce risque et sa gravité en terme de **suicidalité**, amenant à son retrait du marché à peine 2 ans plus tard, en 2008.

	Indication	Raison de l'arrêt de com.	1962	1972	1979	1985	1987	1988	1997	1999	2001	2004	2006	2008	2009	2010	2013	2014	2015	2018	2021	2022	2023	2024
Amfépramone Clobenzorex Fenproporex Méfénorex	obésité/ surpoids	HTAP/ valvulopathie																						
Aminorex*	obésité/ surpoids	HTAP																						
Benfluorex	DT2	HTAP/ valvulopathie																						
Dexfenfluramine	obésité/ surpoids	HTAP/ valvulopathie																						
Fenfluramine	obésité/ surpoids	HTAP/ valvulopathie																						
Sibutramine	obésité/ surpoids	HTAP/ valvulopathie																						
Liraglutide SAXENDA®	obésité/ surpoids	NA																						
VICTOZA®/XULTOPHY®	DT2																							
Sémaglutide OZEMPIC®	DT2	NA																						
WEGOVY®	obésité/ surpoids																							
Exenatide	DT2	NA																						
Dulaglutide	DT2	NA																						
Orlistat	obésité/ surpoids	NA																						
Rimonabant	obésité/ surpoids	dépression/ suicide																						
Setmélanotide	obésité (maladies rares)	NA																						
Tirzépate *	DT2	NA																						

Légende : amphétaminiques ; analogues GLP-1 ; inhibiteur lipase intestinale ; antagoniste CB1 ; agoniste MC4 ; agoniste GIP et GLP-1

* Médicaments non commercialisés en France

Abréviations : CB1 : récepteur cannabinoïde de type 1 ; Com : Commercialisation ; DT2 diabète de type 2 ; GIP : polypeptide insulinothrompe dépendant du glucose ; GLP1 : glucagon-like peptide-1 ; HTAP : Hypertension artérielle pulmonaire ; NA : non applicable

Histoire des médicaments utilisés à des fins d'amaigrissement

Médicaments de l'obésité : classes médicamenteuses actuelles et perspectives

En France, en 2024, quatre classes thérapeutiques disposent d'une autorisation européenne de mise sur le marché dans l'obésité. Les deux commercialisées en France sont les **inhibiteurs de lipase intestinale** (orlistat) et certains **analogues du GLP-1** (liraglutide et sémaglutide). L'association **naltrexone-bupropion** n'est pas commercialisée en France. Le **tirzépate** dispose d'une AMM européenne dans le cadre de la prise en charge de l'obésité depuis le 9 novembre 2023, mais n'est pas encore disponible à ce jour. Le **setmélanotide** dispose d'une **autorisation d'accès précoce** dans une indication très restreinte (cf ci-après).

Orlistat

L'**orlistat** (**XENICAL®**, **ORLISTAT EG**) est un **inhibiteur spécifique et d'action prolongée des lipases gastro-intestinales**. Ce médicament administré par voie orale n'est pas absorbé. Il exerce son action dans la lumière de l'estomac et de l'intestin grêle en formant une liaison covalente avec les lipases gastriques et pancréatiques. La conséquence est l'inhibition de

l'hydrolyse des triglycérides, responsable d'une augmentation de l'excrétion fécale de graisses, et d'une réduction de 30 % des calories ingérées d'origine lipidique. Son efficacité est modeste et il s'agit d'un médicament mal toléré. Un **risque d'hépatite**, parfois sévère, a notamment été identifié malgré une faible absorption digestive. Ce médicament n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique et n'est **pas remboursé** par l'assurance maladie.

Analogues du GLP-1

Les analogues du GLP-1 agissent comme **agonistes du récepteur du GLP-1 (Glucagon-Like Peptide 1)**. Le GLP-1 est une hormone intestinale de la famille des incrétines, sécrétée par l'intestin lors des repas et stimulant la sécrétion d'insuline de façon glucose-dépendante. Elle agit également au niveau central en ralentissant la vidange gastrique et entraîne un effet satiétogène qui réduit la prise alimentaire. Une autre hormone, le polypeptide insulinothrompe dépendant du glucose (GIP) agit de façon similaire.

Deux analogues du GLP-1 disposent d'une AMM en France dans la prise en charge de l'obésité de l'adulte, le **sémaglutide** (**WEGOVY®**) et le **liraglutide** (**SAXENDA®**). Ce sont des peptides, d'où leur utilisation

par voie parentérale exclusive. Ils diffèrent par leurs propriétés pharmacocinétiques, et en particulier leur demi-vie d'élimination : le sémaglutide étant administré en une injection SC par semaine contre une injection SC par jour pour le liraglutide. **Les posologies utilisées sont plus élevées que dans le cadre du diabète de type 2.**

Le **sémaglutide** dispose d'une AMM. Sa place dans la stratégie thérapeutique est amenée à évoluer (cf [PharmacQuiz, la réponse](#)), il est utilisé par les spécialistes de l'obésité en seconde intention. Il faut noter que **les pertes de poids observées sont importantes, de l'ordre de 15 %⁶, mais transitoires, avec une reprise de poids à l'arrêt du traitement.** Par conséquent, la durée de traitement n'est pas définie à ce jour.

Le **liraglutide** dispose d'une AMM mais n'est **pas remboursé en France dans l'indication perte de poids**, le laboratoire le commercialisant ne l'ayant pas demandé.

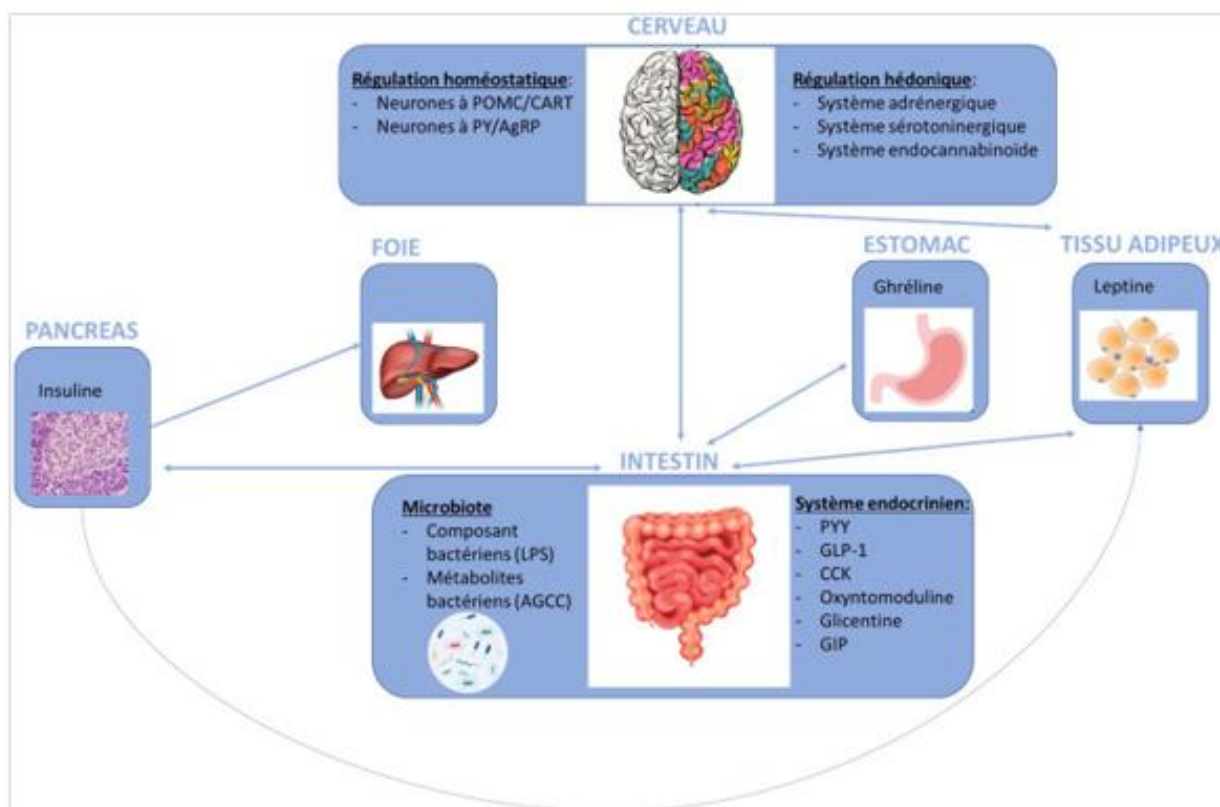
Setmélanotide

Il existe un médicament indiqué dans des maladies rares, le **setmélanotide (IMCIVREE®)**. Le setmélanotide est un **agoniste du récepteur 4 de la mélanocortine**. Ces récepteurs cérébraux jouent un rôle dans la régulation de la faim, de la satiété et de la dépense énergétique. En cas de forme génétique d'obésité associée à une activation insuffisante du récepteur de MC4, le setmélanotide semble rétablir l'activité de cette voie 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. Ce médicament dispose d'une **autorisation d'accès précoce** depuis le 17/01/2022 dans le traitement de l'obésité et le contrôle de la faim associée à la perte génétiquement confirmée de la fonction bi-allélique de la pro-opiomélanocortine (POMC) ou le déficit bi-allélique en récepteur de la leptine (LEPR) ou 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.

Perspectives

Une optimisation structurelle des agonistes sélectifs des récepteurs des incrétines a abouti à l'évaluation en phase 3 d'**agonistes doubles du GLP1R et du GIPR** comme le **tirzépate** (pour en savoir plus, n'hésitez pas à consulter le PharmacFLASH [#FL006 Tirzépate et maintien de la perte de poids au cours du temps](#) publié sur le site de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique le 12/02/2024). Une vingtaine de mono ou poly-agonistes qui ciblent tout ou partie des récepteurs du GLP1, GIP ou du glucagon sont ou ont été en développement clinique. D'autres voies pharmacologiques sont explorées sur un plan préclinique ou en phase 1, il s'agit des **voies de la leptine, ghréline, amyline, ou du neuropeptide Y.**



Principaux mécanismes de régulation impliqués dans la physiopathologie de l'obésité (d'après [Galmiche M., Déchelotte P. 2022](#))⁴

L'ANSM a très récemment diffusé les résultats d'une étude pharmaco-épidémiologique française conduite par Epi-Phare (groupement d'intérêt scientifique en épidémiologie des produits de santé ANSM-Cnam) sur le **profil d'utilisation de WEGOVY® pendant son accès précoce** dans la prise en charge de **l'obésité des patients adultes ayant un IMC ≥ 40 kg/m² et présentant au moins une comorbidité liée au poids** (hypertension artérielle, dyslipidémie, maladie cardiovasculaire, syndrome d'apnée du sommeil appareillé)⁷. Cette **étude en vie réelle** a été réalisée à partir de la base des médicaments en accès précoce d'Epi-Phare, chaînée au Système national des données de santé (SNDS).

Sur la période de l'accès précoce (22/07/2022-27/09/2023), 7 048 patients ont initié un traitement par WEGOVY® (âge moyen 48,5 ans, sexe féminin 65%).

Si la très grande majorité des patients présentaient un IMC ≥ 40 kg/m² et au moins une comorbidité liée au poids retenue dans l'indication de l'accès précoce, on relève que :

- **14,8% et 0,7% des patients présentaient respectivement un IMC < 40 kg/m² et < 30 kg/m² ;**
- 16,5% des patients ne présentaient pas de comorbidité liée au poids permettant l'accès précoce ;
- **13,6% des patients ont commencé leur traitement par des doses de WEGOVY® d'emblée élevées**, d'après l'analyse de séquences réalisée chez 3 427 patients ; alors que le protocole standard d'utilisation prévoit une escalade de dose par paliers progressifs sur 5 mois en débutant à 0,25 mg/semaine pour atteindre la dose maximale de 2,4 mg/semaine.

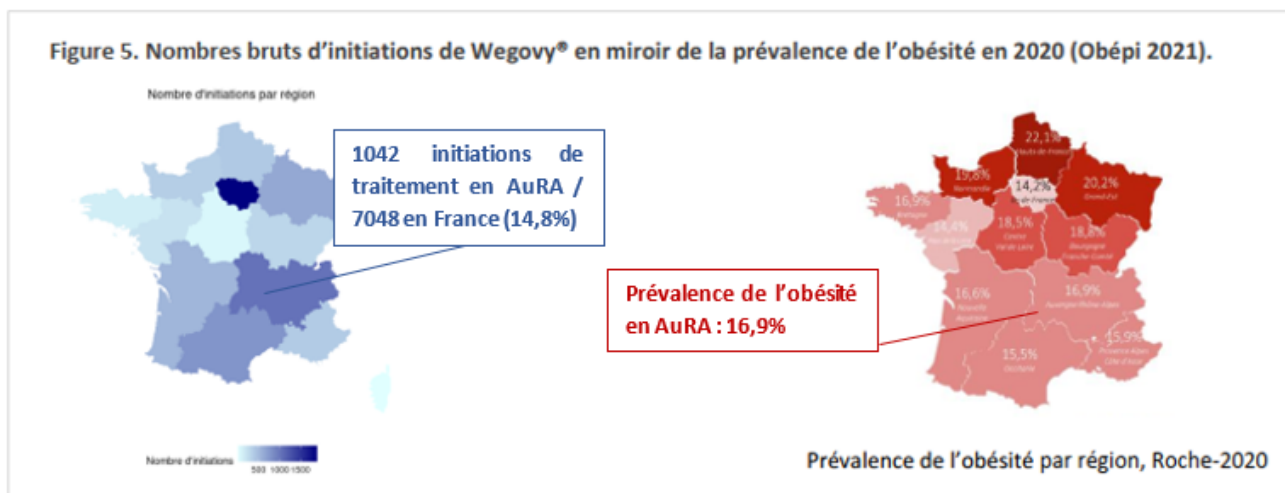
Par ailleurs, **l'utilisation de WEGOVY® ne semblait pas corrélée à la prévalence de l'obésité**. Ceci a notamment été observé pour la région Auvergne-Rhône-Alpes : 2^{ème} région en termes de nombre brut d'initiations de WEGOVY® pour une prévalence de l'obésité légèrement inférieure à la moyenne nationale (16,9% vs. 17%).

Le **mésusage**, défini comme un « usage **non conforme aux termes de l'autorisation (AMM, AAP, AAC, AIP), de l'enregistrement ou du cadre de prescription compassionnelle ainsi qu'aux recommandations de bonnes pratiques, intentionnel, dans un but médical et inapproprié** »⁸, peut s'entendre dans le cas des analogues du GLP-1 comme : *i)* l'utilisation à visée amaigrissante de spécialités n'ayant pas l'AMM dans cette indication (par exemple OZEMPIC®) ; *ii)* l'utilisation de spécialités ayant l'AMM dans le traitement de l'obésité (SAXENDA®, WEGOVY®) par une population non atteinte d'obésité ; *iii)* l'utilisation à visée amaigrissante de spécialités n'ayant pas l'AMM dans cette indication par une population en outre non atteinte d'obésité.

L'ANSM a alerté dès septembre 2022 sur les **tensions d'approvisionnement** en analogues du GLP-1, en lien avec une **augmentation importante de la demande mondiale et susceptibles d'impacter la prise en charge thérapeutique des patients diabétiques de type 2** ; rappelant à ce titre aux prescripteurs l'importance du strict respect de l'indication de l'AMM⁹.

En novembre 2022, la SFPT (Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique) a alerté, *via* un PharmacoFact¹⁰, sur le **mésusage des agonistes des récepteurs au GLP-1 en tant que produit amaigrissant** devant : *i)* la multiplication sur les réseaux sociaux de vidéos très populaires montrant des pertes de poids spectaculaires chez des patients non diabétiques suite à l'utilisation d'OZEMPIC®, spécialité à base de sémaglutide indiquée dans le diabète de type 2 ; et *ii)* des signalements de cas de mésusage adressés par des pharmaciens d'officine au réseau des CRPV, témoignant d'utilisations ou de prescriptions d'analogues du GLP-1 chez des patients non diabétiques en vue d'une perte pondérale.

En mars 2023, l'ANSM a, à son tour, communiqué sur le mésusage des analogues du GLP-1, s'appuyant sur les résultats d'une 1^{ère} **étude menée par la Cnam à partir des données du SNDS**, qui estimait à 0,7% la part de



patients considérés comme en mésusage, parmi ceux ayant perçu un remboursement d'OZEMPIC® sur la période du 01/10/2021 au 30/09/2022. Ces estimations ont été actualisées à deux reprises en juillet puis novembre 2023, avec des chiffres en hausse : **parmi les patients utilisant OZEMPIC®, 1,4% étaient en mésusage en août 2023 vs. 1% en septembre 2022 et 0,7% en mai 2022 ; et parmi ceux utilisant TRULICITY® (dulaglutide), 0,3% étaient en mésusage en août 2023¹¹.**

Les données de la littérature confirment l'utilisation d'autres analogues du GLP-1 qu'OZEMPIC® dans le cadre d'un mésusage pour perte pondérale.

A ce jour, il ne semble pas émerger de profil de risque spécifique dans cette situation de mésusage. Les utilisateurs **s'exposent aux mêmes effets indésirables que ceux observés chez les patients diabétiques de type 2, incluant notamment des effets gastro-intestinaux, potentiellement graves.** Une incidence accrue de certains effets indésirables ne peut être exclue, les doses recommandées pour la perte pondérale étant plus importantes et le schéma d'escalade progressive des doses pas toujours respecté.

Le rapport bénéfice/risque des analogues du GLP-1 utilisés dans le cadre d'un léger surpoids ou d'une perte de poids à visée esthétique est défavorable¹²⁻¹⁶.

Références bibliographiques : 1. « Obésité et surpoids ». Consulté le 25 mars 2024. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> | 2. Fontbonne A, et al. Prevalence of Overweight and Obesity in France: The 2020 Obepi-Roche Study by the "Ligue Contre l'Obésité". J Clin Med. 2023 Jan 25;12(3):925. | 3. « Synthèse_MEDIATOR.pdf ». Consulté le 25 mars 2024. https://www.igas.gouv.fr/IMG/pdf/Synthese_MEDIATOR.pdf | 4. Galmiche M, Déchelotte, P. Les approches thérapeutiques non invasives de l'obésité : hier, aujourd'hui et demain. Nutrition Clinique et Métabolisme. 2022;36(4) :226-246. | 5. HAS. WEGOVY (sémaglutide) - Avis de la CT du 14 décembre 2022. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3398698/fr/wegovy-semaglutide-obesite. | 6. Chao AM, et al. Semaglutide for the treatment of obesity. Trends Cardiovasc Med. 2023 Apr;33(3):159-166. | 7. ANSM. Obésité : quel profil d'utilisation de Wegovy en France pendant son accès précoce ? (19/03/2024). <https://ansm.sante.fr/actualites/obesite-quel-profil-dutilisation-de-wegovy-en-france-pendant-son-acces-precoce>. | 8. ANSM. Bonnes pratiques de pharmacovigilance (02/06/2022). <https://ansm.sante.fr/uploads/2022/06/02/20220602-bppv-mai-2022-3.pdf>. | 9. ANSM. Diabète de type 2 et tensions d'approvisionnement : conduite à tenir pour la prescription des analogues de GLP1 (23/09/2022). <https://ansm.sante.fr/actualites/diabete-de-type-2-et-tensions-dapprovisionnement-conduite-a-tenir-pour-la-prescription-des-analogues-de-ghp1> | 10. SFPT. Pharmacofact. #F001 Mésusage des agonistes des récepteurs au GLP-1 en tant que produit amaigrissant (24/11/2022). <https://sfpt-fr.org/pharmacofact-blog/1730-m%C3%A9susage-des-agonistes-des-r%C3%A9cepteurs-au-ghp-1-en-tant-que-produit-amaigrissant>. | 11. ANSM. Ozempic (sémaglutide) : un médicament à utiliser uniquement dans le traitement du diabète de type 2 (01/03/2023). <https://ansm.sante.fr/actualites/ozempic-semaglutide-un-medicament-a-utiliser-uniquement-dans-le-traitement-du-diabete-de-type-2>. | 12. Sodhi M, et al. Risk of Gastrointestinal Adverse Events Associated With Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists for Weight Loss. JAMA. 2023 Nov 14;330(18):1795-1797. | 13. Han SH, et al. Public Interest in the Off-Label Use of Glucagon-like Peptide 1 Agonists (Ozempic) for Cosmetic Weight Loss: A Google Trends Analysis. Aesthet Surg J. 2023;sjad211. | 14. Chiappini S, et al. Is There a Risk for Semaglutide Misuse? Focus on the Food and Drug Administration's FDA Adverse Events Reporting System (FAERS) Pharmacovigilance Dataset. Pharmaceuticals. 2023;16:994. | 15. Lobkovich A, et al. Incretin Analogs for Weight Management in Adults Without Diabetes. Ann Pharmacother. 2023;10600280231190089. | 16. Sauer N, et al. Off-Label Antiobesity Treatment in Patients without Diabetes with GLP-1 Agonists in Clinical Practice. Horm Metab Res. 2014;47:560-4

LES CHIFFRES CLÉS DE PaSAuRA

LES EFFETS INDÉSIRABLES DES MÉDICAMENTS DE L'OBÉSITÉ ACTUELLEMENT COMMERCIALISÉS Focus en région Auvergne-Rhône-Alpes

ORLISTAT (XENICAL®, ALLI®)

22 cas / 363 en France

+ Gravité 50%

32% 68%



Âge médian
43 ans

Affections gastro-intestinales (diarrhée, rectorragie, douleur abdominale, pancréatite aiguë)	Affections de la peau (éruption cutanée, angioedème, éruption érythémateuse, prurit, réaction phototoxique, rash)	Affections du système nerveux (hypoesthésie, dysgueusie, céphalgie, névrite optique, paresthésie distale)	Troubles généraux (fatigue, syndrome d'allure grippal, œdème visage)	Affections respiratoires (dyspnée, asthme)	Troubles du métabolisme (hypoprotidémie, hypovolémie)	Affections cardiaques (Décompensation cardiaque)
			Affections hépatobiliaires (Hépatite cholestatique, hépatite)	Investigations (transaminases augmentées)	Affections organes reproduction (Ménorragie)	Affections hémato-giques (Neutropénie)
					Affections du rein (IRA)	Affections vasculaires (Hypotension orthostatique)
						Infections (infection mycotique)

SEMAGLUTIDE (WEGOVY®)

19 cas / 97 en France

+ Gravité 42%

32% 68%



Âge médian
47 ans

Affections gastro-intestinales (nausée, vomissement, diarrhée, occlusion, trouble gastro-intestinal, pneumopéritoine)	Affections hépatobiliaires (Cholécystite, lithiase biliaire, atteinte hépatique, cytolysé hépatique)	Affections vasculaires (dissection aortique, hypotension)	Troubles métabolisme / nutrition (anorexie, hyperphagie, poids augmenté)	Affections de l'oreille et du labyrinthe (vertige)	Troubles généraux (Inefficacité, erythème au site d'injection)	Affections du système nerveux (tremblement)
				Lésions, intoxications et complications d'interventions (erreur de dose/surdosage)	Investigations (créatinine augmentée)	Affections oculaires (Cataracte sous-capsulaire postérieure)
						Tumeurs bénignes, malignes (AdénoK pancréatique)

LIRAGLUTIDE (SAXENDA®)

5 cas / 28 en France

+ Gravité 40%

20% 80%



Âge médian
43 ans

Affections gastro-intestinales (diarrhée, ballonnement, vomissement)	Affections oculaires (décollement rétine, BAV)	Lésions, intoxications (erreur de dose)	Affections cardiaques (tachycardie)
			Troubles généraux (asthénie)

Source : Base Nationale de Pharmacovigilance, cas (Système Organe Classe) CRPV déclarés jusqu'au 01/04/2024 en région AuRA

Quid de l'utilisation des analogues du GLP-1 chez la femme enceinte ou allaitante dans les indications de surpoids et obésité ? Etat des connaissances

Les agonistes des récepteurs du glucagon-like peptide 1 (GLP-1) sont désormais largement utilisés dans la prise en charge du diabète de type 2. Outre leur emploi dans cette indication, certains analogues du GLP-1 tels que le liraglutide et le sémaglutide sont utilisés pour favoriser la perte de poids chez les patients en surpoids ou obèses. Ces médicaments peuvent être prescrits à des femmes en âge de procréer ou allaitantes et sont parfois utilisés hors AMM dans certains troubles de la reproduction liés au diabète ou à l'obésité.

Nous allons nous intéresser aux données de sécurité disponibles à ce jour sur l'utilisation des analogues GLP-1 et plus spécifiquement du liraglutide et du sémaglutide, durant la grossesse ou l'allaitement.

Grossesse

Passage placentaire chez l'animal et chez l'Homme

En raison du poids moléculaire élevé des analogues du GLP-1, leur passage transplacentaire n'est en théorie pas attendu ; ce que semblent confirmer plusieurs données publiées :

- Données de toxicologie préclinique chez la souris gravide traitée par exénatide (analogue du GLP-1 utilisé dans le diabète uniquement) : molécule non retrouvée dans les tissus fœtaux ou l'utérus maternel sauf en cas d'inflammation systémique^{1,2} ;
- Etude *ex vivo* sur placentas humains : ratio concentration fœtale/concentration maternelle de l'exénatide $<0,017$, soit un passage placentaire négligeable³ ;
- Case report concernant une femme de 28 ans traitée par liraglutide et metformine pour un diabète de type 2 : concentrations de liraglutide dans le sang veineux ombilical inférieures au seuil de détection, environ 3,5 heures après la dernière prise⁴.

Données animales

Les études de reprotoxicité avec les analogues du GLP-1 ont retrouvé une réduction du poids et/ou de la croissance fœtale, un retard d'ossification et des variantes squelettiques. Ces anomalies pourraient être associées à la diminution de l'alimentation et la réduction du poids de la mère⁵.

Plus spécifiquement avec le sémaglutide, un risque accru de malformations chez le rat (anomalies vasculaires, rénales, hépatiques et squelettiques) a été observé à des doses équivalentes à celles administrées chez l'humain. Chez le lapin et le singe, les anomalies objectivées coïncidaient avec une nette réduction du poids maternel.

Données humaines

Dans la littérature, 8 cas d'expositions à un analogue du GLP-1 durant la grossesse, au moins à T1, ont été publiés

et concernent les molécules suivantes : sémaglutide (n=1)⁶, liraglutide (n=2)^{4,7}, dulaglutide (n=2)^{8,9} et exénatide (n=3)^{10,11}. Pour tous les cas, l'issue était favorable et aucune malformation majeure n'a été identifiée. A noter, une prise de poids de 35kg durant la grossesse observée chez une mère après l'arrêt du traitement par sémaglutide à 3SA, alors qu'elle avait perdu 27kg durant le traitement. L'enfant a présenté une macrosomie sans signe de diabète gestationnel. Concernant les autres anomalies observées, il s'agissait de malformations dites mineures : une communication intra-auriculaire spontanément résolutive et une légère pyélectasie rénale bilatérale ont été retrouvées chez 2 enfants respectivement exposés à l'exénatide et au dulaglutide.

Par ailleurs, une récente étude de cohorte observationnelle portant sur 51 826 patientes enceintes diabétiques, dont 15148 patientes traitées par antidiabétiques, a comparé l'évolution de la grossesse de 5 078 (34%) femmes sous insuline (groupe contrôle), à celle de 7 440 (50%) sous metformine seule, 1 352 (9,0%) sous sulfamides hypoglycémifiants, 687 (4,5%) sous inhibiteurs de la DPP-4, 938 (6,2%) sous analogues du GLP-1 et 335 (2,2%) sous inhibiteurs SGLT2¹². La définition de l'exposition était la délivrance d'au moins un antidiabétique dans les 90 jours précédant la date des dernières règles et jusqu'à la fin du premier trimestre de grossesse.

Pour les enfants exposés *in utero* aux analogues du GLP-1, la prévalence de malformations majeures était de 8,23% avec un risque relatif ajusté (RRa) estimé à 0,95 [IC95% 0,72-1,26] en comparaison à l'insuline et celle des malformations cardiaques de 3,22% avec un RRa estimé à 0,68 [IC95% 0,42-1,12]. Il n'y avait donc pas d'augmentation de risque par rapport aux autres médicaments utilisés comme comparateurs. Une analyse de sensibilité a été réalisée en restreignant les données aux prescriptions au cours du premier trimestre uniquement, soit 461 avec un analogue du GLP-1 et retrouve des résultats similaires.

Les principales limites de cette étude sont toutefois à souligner :

- Un effectif exposé au cours de l'embryogénèse encore insuffisant ;
- Des informations provenant de bases de données de remboursement, ne permettant pas de s'assurer d'une exposition effective pendant la période à risque, exposant à un biais de classification ;
- Des difficultés à déterminer d'éventuels facteurs de confusion : la sévérité du diabète, les co-prescriptions et les changements de prescriptions durant la grossesse ;
- L'exclusion des morts *in utero* et grossesses arrêtées, exposant à un biais de sélection.

Malgré ces limites, il s'agit de la plus grosse cohorte actuellement publiée. Cette étude est cependant centrée sur les sujets diabétiques, et il serait intéressant de

s'assurer que des résultats similaires seraient observés dans les indications du surpoids et de l'obésité.

Enfin, une étude de cohorte observationnelle prospective en collaboration avec des membres du réseau européen ENTIS (European Network of Teratology Information Services) est également en cours pour évaluer les risques associés à l'utilisation d'agonistes des récepteurs du GLP-1 pendant la grossesse. Les comparateurs sont un groupe de femmes diabétiques exposées à des antidiabétiques autres, et un autre groupe de patientes en surpoids ou obèses exposées à des médicaments non tératogènes. Des résultats préliminaires sur 173 femmes enceintes ne révèlent aucune augmentation significative du taux de malformation majeure ou du risque de perte de grossesse¹³.

Allaitement

Les données disponibles sont limitées aux données animales, estimant un passage dans le lait entre 8,3 et 33% des concentrations plasmatiques pour le sémaglutide et 50% pour le liraglutide⁵. Tous les analogues GLP-1 ont été associés à une réduction de la croissance fœtale et une diminution du poids lors d'exposition *in utero* en fin de gestation et pendant la période d'allaitement. Il n'a cependant pas été déterminé si cette observation était en lien avec l'exposition au médicament ou une baisse de la production de lait. Chez les singes, les nouveau-nés exposés au sémaglutide en fin de grossesse présentaient un faible poids à la naissance, qui s'est normalisé durant l'allaitement.

En cas de souhait d'allaitement chez une femme traitée par un agoniste du GLP-1, il n'y a actuellement pas de données cliniques permettant d'en évaluer les conséquences pour le nouveau-né. Il faut cependant souligner que les données pharmacocinétiques (poids moléculaire élevé, forte liaison aux protéines plasmatiques > 98%) sont des arguments en faveur d'un passage limité dans le lait. De plus une destruction dans le tractus digestif de l'enfant est suggérée et la biodisponibilité orale étant

minime, l'exposition d'un enfant allaité serait probablement très faible. Dans ces conditions, l'allaitement pourrait être envisageable chez une femme chez laquelle le bénéfice du traitement est clairement confirmé, en surveillant la croissance pondérale du nouveau-né.

En résumé

Les anomalies observées dans les études animales de reprotoxicité semblent principalement liées à la toxicité observée chez les mères et les hypothèses mécanistiques chez l'animal ne sont probablement pas extrapolables à l'Homme. A ce jour, les données chez la femme enceinte sont encore très limitées mais n'ont pas révélé de sur-risque malformatif par rapport à l'insuline chez l'enfant exposé *in utero*. Quant à l'allaitement, l'exposition *via* le lait serait probablement infime pour supposer une toxicité directe des analogues GLP-1 chez l'enfant allaité.

Les résumés des caractéristiques du liraglutide et du sémaglutide indiquent de ne pas les utiliser durant la grossesse et l'allaitement, avec recommandation d'un maintien d'une contraception jusqu'à 2 mois après l'arrêt du traitement pour le sémaglutide. Néanmoins, cela ne constitue pas une contre-indication formelle.

Les données de la littérature actuellement disponibles permettent de rassurer une mère dans un contexte de découverte de grossesse durant le traitement. La question de la poursuite du traitement durant la grossesse et l'allaitement est en revanche à réévaluer individuellement en tenant en compte à la fois du bénéfice de l'usage d'un médicament pour la perte de poids dans ces deux situations spécifiques, que sont la grossesse et l'allaitement et des répercussions de cette perte de poids sur l'enfant.

Références bibliographiques : 1. Garcia-Flores V, et al. Inflammation-induced adverse pregnancy and neonatal outcomes can be improved by the immunomodulatory peptide exendin-4. *Front Immunol* (2018) 9:1291. | 2. Graham DL, et al. Long-term functional alterations following prenatal GLP-1R activation. *Neurotoxicol Teratol* (2021) 87:106984. | 3. Hiles RA, et al. Ex vivo human placental transfer of the peptides pramlintide and exenatide (synthetic exendin-4). *Hum Exp Toxicol*. 2003 Dec;22(12):623-8. | 4. Ivanišević M, et al. Pregnancy outcome and liraglutide levels in serum and umbilical vein blood of a woman with type 2 diabetes. A case report. *Gynaecol Perinatol* (2018) 27(3-4):70-2. | 5. Muller DRP, et al. Effects of GLP-1 agonists and SGLT2 inhibitors during pregnancy and lactation on offspring outcomes: a systematic review of the evidence. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Oct 10;14:1215356. | 6. Skov K, et al. Semaglutide and pregnancy. *Int J Gynecol Obstet*. 2023;163:699-700 | 7. Greco D. Normal pregnancy outcome after first-trimester exposure to liraglutide in a woman with Type 2 diabetes. *Diabetes Med* (2015) 32(10):e29-30. | 8. Alghamdi A, et al. A Case Report of a Pregnant Woman With Type 2 Diabetes Mellitus Using Dulaglutide During the First Trimester of Pregnancy. *Cureus*. Published Online First: 4 September 2023. | 9. Burlina S, Dalfrà MG, Caprino R, et al. A case report on use of dulaglutide during the first weeks of pregnancy in woman affected by type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol*. 2022;60:137-8. | 10. Williams J, et al. Case report: Exenatide use during pregnancy. *Endocrinologist* (2009) 19(3):119-21. | 11. Doğan ŞE, et al. Case Series: Exposure to Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonist in the First Trimester of Pregnancy in Two Siblings. *Endocr Metab Immune Disord - Drug Targets*. 2023;24. | 12. Cesta CE, et al. Safety of GLP-1 Receptor Agonists and Other Second-Line Antidiabetics in Early Pregnancy. *JAMA Intern Med*. 2024 Feb 1;184(2):144-152. | 13 Winterfeld U, et al. « Issues de grossesses après exposition à des agonistes des récepteurs du GLP-1 au premier trimestre », *swiss medic*. 2023

Des outils pour l'adaptation des posologies de médicaments chez le patient obèse : de quoi parle-t-on ?

L'année 2023 a été marquée par le lancement de **deux outils en ligne d'adaptation posologique des médicaments chez le sujet adulte obèse** : le premier, [Adapt'Obese](#)^{®1,2}, est un calculateur proposant une aide à l'adaptation posologique d'anti-infectieux, anticoagulants et cytotoxiques (la liste des molécules recensées étant amenée à évoluer) ; le second, [AbxBMI](#)^{®3}, développé avec le partenariat scientifique la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) et Antibiogarde[®], propose quant à lui une aide ciblée sur les antibiotiques.

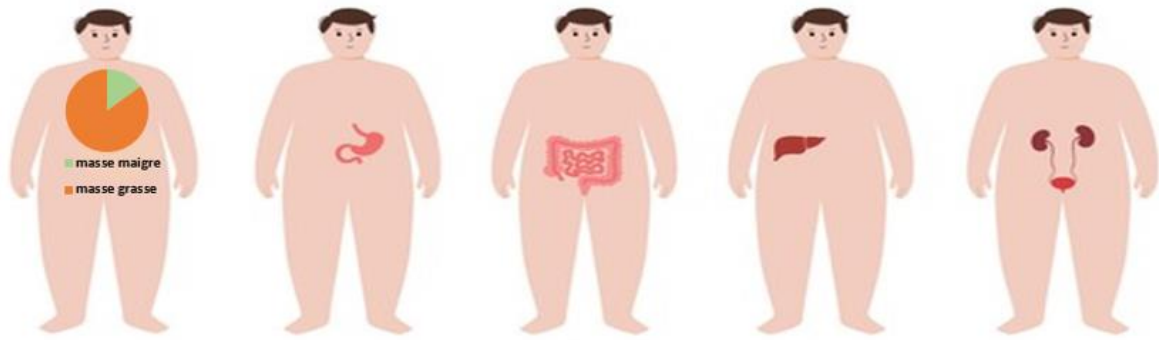
L'occasion de sensibiliser les professionnels de santé sur la nécessité d'une **approche individualisée** des prescriptions médicamenteuses chez les sujets obèses.

L'obésité est associée à de **nombreuses modifications physiopathologiques susceptibles d'impacter la pharmacocinétique des médicaments**, pouvant conduire à l'utilisation de posologies inadaptées et ainsi exposer les patients à un risque de toxicité accrue en cas de surdosage, ou au contraire à un risque d'inefficacité thérapeutique en cas de sous-dosage.

L'obésité se traduit en particulier par :

- une **modification de la composition corporelle** : augmentation importante de la masse grasse et augmentation plus faible et non proportionnelle de la masse maigre (masse cellulaire, compartiment hydrique, minéraux), pouvant impacter de manière variable la **distribution des médicaments** selon leur caractère lipophile ou hydrophile ;
- une **augmentation de la taille de plusieurs organes (cœur, foie et reins en particulier)**, entraînant des besoins énergétiques plus élevés et donc une augmentation du volume sanguin circulant et du débit cardiaque ;
- un **état inflammatoire chronique de bas grade** ;
- une **accélération du transit gastro-intestinal** et des modifications du pH gastro-intestinal pouvant impacter **l'absorption de certains médicaments** ;
- des **anomalies hépatiques**, à type d'infiltration graisseuse et d'inflammation locale pouvant évoluer vers la **stéatose hépatique non alcoolique (NASH)** et favoriser une altération fonctionnelle du foie impactant le **métabolisme hépatique des médicaments** (activité des cytochromes hépatiques) ;
- des **modifications physiologiques rénales**, incluant une augmentation du débit de filtration glomérulaire, du débit plasmatique rénal, de la fraction de filtration et de la réabsorption tubulaire du sodium ; des **changements structurels et fonctionnels chroniques** conduisant à une glomérulopathie ; une association fréquente à des comorbidités telles que le diabète de type 2 et l'hypertension artérielle, facteurs de risque importants d'insuffisance rénale chronique ; pouvant impacter **l'élimination rénale des médicaments**^{4,5}.

A noter que les formules classiquement utilisées pour estimer la fonction rénale, basées sur la créatininémie, ne sont pas adaptées aux patients obèses (surestimation).



	Composition corporelle	Estomac	Intestins	Foie	Rein
Modifications physiopathologiques	<ul style="list-style-type: none"> ↗ masse grasse ↘ masse maigre 	<ul style="list-style-type: none"> ↗ vidange gastrique ↘ rétention gastrique ↗ pH 	<ul style="list-style-type: none"> ↗ motilité intestinale ↘ temps de transit ↘ pH ↗ perméabilité intestinale 	<ul style="list-style-type: none"> ↗ flux sanguin hépatique ↘ activité CYP3A4 Hépatomégalie NASH	<ul style="list-style-type: none"> ↗ DFG ↗ débit plasmatique rénal ↗ fraction de filtration ↗ réabsorption tubulaire Na Glomérulopathie Syndrome néphrotique IRC
Modifications pharmacocinétiques	Modification de la distribution	Modification de l'absorption		Modification du métabolisme	Modification de l'élimination
Propriétés du médicament à considérer	Lipophilie, polarité, taille moléculaire et degré d'ionisation			Fraction éliminée par voie métabolique hépatique Métabolite actif	Fraction éliminée par le rein

DFG : débit de filtration glomérulaire ; IRC : insuffisance rénale chronique ; NASH : stéatose hépatique non alcoolique ; Vd : volume de distribution

Impact des modifications physiologiques liées à l'obésité sur la pharmacocinétique des médicaments

Que retenir en pratique ?

- L'IMC peut masquer une importante variabilité de la composition corporelle en termes de proportion de masse grasse et de masse maigre ;
- **La distribution et l'élimination des médicaments sont les étapes pharmacocinétiques les plus affectées par l'obésité ;**
- **Les capacités d'élimination médicamenteuse rénale et/ou hépatique chez le patient obèse doivent être considérées comme similaires ou inférieures à celles d'un patient non obèse** (risque de surdosage pour les molécules à élimination rénale dont le calcul de la dose est basé sur le poids total) ;
- **Il n'y a pas de règle unique concernant l'adaptation posologique chez les sujets obèses, d'où la nécessité d'une approche individualisée de la prescription.**

Les outils actuels d'adaptation des posologies médicamenteuses chez les sujets obèses s'appuient sur une revue de la littérature scientifique et sur des formules intégrant le poids total, le poids idéal (calculé à partir de la taille), le poids ajusté (prise en compte de l'augmentation de la masse maigre) et le caractère lipophile ou hydrophile des médicaments. Ils sont utiles pour guider les praticiens, mais ne constituent pas des recommandations officielles. Ils ne permettent par exemple pas la prise en compte combinée de l'obésité et d'une éventuelle insuffisance rénale et/ou hépatique associée, ce qui justifie une prudence particulière pour les médicaments dont l'élimination est significativement impactée par ce type de comorbidités (à noter qu'un pictogramme alerte les utilisateurs à ce sujet sur Adapt'Obese®). Ces outils doivent être considérés comme une aide à la prescription, leur utilisation pouvant être couplée au suivi thérapeutique pharmacologique pour une prise en charge médicamenteuse personnalisée.

Références bibliographiques : 1. Adapt'Obese. https://adaptobese.com/pages/Les_objectifs_d'Adapt'_Obese.com. | 2. Gouju J, et al. Un outil d'adaptation individualisée des posologies de médicaments chez le patient adulte obèse [An online tool to personalize the drug-doses for obese adults]. Therapie. 2023 Jul 28;S0040-5957(23)00105-1. | 3. AbxBMI. <https://abxbmi.com/> | 4. Gouju J, Legeay S. Pharmacokinetics of obese adults: Not only an increase in weight. Biomed Pharmacother. 2023 Oct;166:115281. | 5. Fanton D'Andon C, et al. Cefazidime dosing in obese patients: is it time for more? Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2022 Apr;18(4):277-284.

21/03/2024 – [Paxlovid \(nirmatrelvir/ritonavir\)](#) : rappel des interactions médicamenteuses avec certains immunosuppresseurs, notamment le tacrolimus, pouvant être fatales

22/02/2024 – Difficultés d'approvisionnement en [méthylphénidate](#) : l'ANSM publie des recommandations pour les pharmaciens

20/02/2024 – [Cannabis médical](#) : point d'étape sur la dernière année de l'expérimentation et l'arrivée de médicaments à base de cannabis

12/02/2024 – [Pseudoéphédrine](#) : risques de syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (PRES) et de syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible (RCVS)

04/01/2024 – Renforcer l'information des professionnels de santé pour une utilisation sécurisée du [chlorure de potassium \(KCl\) injectable](#)

20/12/2023 – Recommandations pour le bon usage des [antibiotiques](#)

18/12/2023 – [Progestatifs](#) et risque de méningiome : recommandations pour limiter ce risque

04/12/2023 – [Chlorhexidine](#) : attention au risque de réaction allergique immédiate grave

01/12/2023 – Point de situation sur la surveillance des [vaccins HPV](#)

29/11/2023 – [Antiépileptiques](#) et grossesse : mieux connaître les risques pour l'enfant à naître

17/11/2023 – [Esters éthyliques d'acides Oméga-3](#) : Risque accru et dose-dépendant de fibrillation auriculaire (ou atriale) chez des patients atteints de maladies cardiovasculaires ou présentant des facteurs de risque cardiovasculaires

09/11/2023 – [Ferrostrane 0,68 pour cent, sirop \(févédétate de sodium\)](#) : risque d'erreur médicamenteuse chez les nourrissons de faible poids

22/10/2023 – L'EMA alerte sur la circulation de stylos [Ozempic](#) falsifiés (semaglutide, 1mg, solution injectable) en Europe

11/10/2023 – Les [vaccins à ARNm](#) n'augmentent pas le risque de syndrome de Guillain-Barré, à la différence des vaccins à vecteur adénoviral

10/10/2023 – Prise en charge par [colchicine](#) de la goutte : une nouvelle posologie plus faible et un message d'alerte sur les boîtes pour réduire le risque de surdosage

25/09/2023 – [Simponi \(golimumab\)](#) 50 mg et 100 mg : modifications importantes des instructions d'utilisation du stylo prérempli SmartJect

15/09/2023 – [Lamotrigine \(Lamictal et génériques\)](#) : rappel du bon usage afin de limiter le risque d'éruption cutanée grave en particulier au début du traitement

14/09/2023 – Médicaments à base de [miansérine](#) : rappel du bon usage et des risques d'effets indésirables graves notamment chez les patients âgés

La bonne réponse :

2

Utilisable si FDR liés à l'obésité

Le sémaglutide est un **agoniste des récepteurs au Glucagon-Like-Peptide-1 (GLP-1)**, incréatine très rapidement métabolisée (demi-vie de quelques minutes) par une enzyme ubiquitaire, la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4).

Il dispose d'une AMM en France depuis février 2018, sous le nom d'OZEMPIC®, dans le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé, en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique, en monothérapie ou en association, à la posologie d'une injection par semaine.

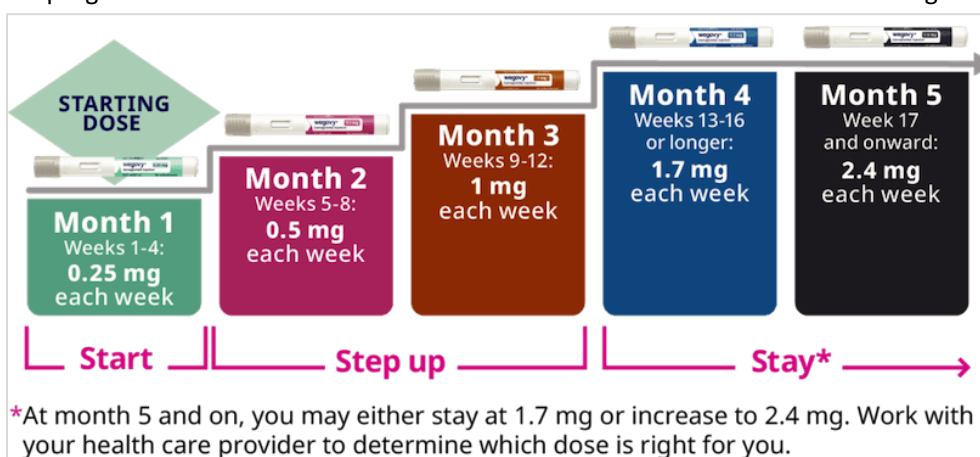
Dans le traitement de l'obésité, il a obtenu :

- une Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte (ATUc) le 29 juin 2021, **sous le nom de WEGOVY®** ;
- une AMM européenne le 7 janvier 2022 ;
- une **Autorisation d'Accès Précoce (AAP) post-AMM** entre le 21 juillet 2022 et le 27 septembre 2023, 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, 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)** et en l'absence d'alternative thérapeutique.

À la demande du laboratoire Novo Nordisk, l'AAP a fait l'objet d'un retrait par décision du Collège de la HAS le 27 septembre 2023. **La continuité des traitements déjà initiés au titre de l'indication concernée est assurée par le laboratoire jusqu'au 20 octobre 2024.**

En décembre 2022, la HAS s'était prononcée favorablement à son remboursement, en complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique chez l'adulte ayant un IMC ≥ 35 kg/m² et ≤ 65 ans en cas d'échec de la prise en charge nutritionnelle bien conduite (<5% de perte de poids à 6 mois), indication restreinte par rapport à celle de l'AMM revendiquée.

La posologie, d'une **injection sous-cutanée hebdomadaire** (posologie supérieure à celle utilisée dans le diabète de type 2) doit être augmentée très progressivement afin de limiter notamment la survenue d'effets indésirables gastro-intestinaux.



Pour une information éclairée sur le médicament,
pensez à nous déclarer vos effets indésirables !!

Pour contacter votre CRPV

Clermont-Ferrand :

Tél. : 04.73.75.48.31

Fax : 04.73.75.48.32

Mail : pharmacovigilance@chu-clermontferrand.fr

Grenoble :

Tél. : 04.76.76.51.45

Fax : 04.76.76.56.55

Mail : pharmacovigilance@chu-grenoble.fr

Lyon :

Tél. : 04.72.11.69.97

Fax : 04.72.11.69.85

Mail : centre.pharmacovigilance@chu-lyon.fr

Saint-Etienne :

Tél. : 04.77.12.77.37

Fax : 04.77.12.77.74

Mail : pharmacovigilance@chu-st-etienne.fr

Pour contacter votre CEIP

Clermont-Ferrand :

Tél. : 04.73.75.48.31

Fax : 04.73.75.48.32

Mail : flibert@chu-clermontferrand.fr

Site Internet : www.addictauvergne.fr

Grenoble :

Tél. : 04.76.76.51.46

Fax : 04.76.76.56.55

Mail : addictovigilance@chu-grenoble.fr

Lyon :

Tél. : 04.72.11.69.97

Fax : 04.72.11.69.85

Mail : ceip.addictovigilance@chu-lyon.fr

Le comité de rédaction de ce bulletin appartient au Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance et à l'Association des CEIP-Addictovigilance

Suivez-nous sur Twitter [@reseau_crpv](https://twitter.com/reseau_crpv)

<https://www.rfcrpv.fr>

<http://www.addictovigilance.fr/>

