

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : **2022**

THESES 2022 TOUT 2131

Etat des lieux du sémaglutide injectable (Ozempic®) dans la stratégie thérapeutique du DT2 chez les pharmaciens d'officine et prescripteurs en Occitanie en 2022 ainsi que le vécu des patients.

—
Perspectives d'utilisation par voie orale (Rybelsus®) grâce aux exhausteurs de perméabilité.

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Le 14 décembre 2022

Par **LAURA PRADINES**

Co-directrices de thèse :

Madame le Professeur Brigitte SALLERIN

Madame Céline DERAËVE

JURY

Président : Madame le Professeur Brigitte SALLERIN

1er assesseur : Madame le Docteur Marion FERRER

2ème assesseur : Madame le Docteur Céline DERAËVE

3ème assesseur : Madame le Docteur Justine BLANCHARD

PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 1er octobre 2020

Professeurs Emérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. GAIRIN J.E.	Pharmacologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

Professeurs des Universités

Hospitolo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAUTMONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATTOUT K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitolo-Universitaires		Universitaires	
M. DELCOURT N.	Biochimie	Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique	Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique	M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique	Mme BON C. (*)	Biophysique
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique	M. BOUJAILA J. (*)	Chimie analytique
Mme SERONIE-VIVIEN S. (*)	Biochimie	M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie	Mme CABOU C.	Physiologie
		Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
		Mme CHAPUY-REGAUD S.	Bactériologie - Virologie
		Mme COLACIOS C.	Immunologie
		Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
		Mme DERAËVE C. (*)	Chimie Thérapeutique
		Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
		Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
		Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
		Mme FALLONE F.	Toxicologie
		Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
		Mme GADEA A.	Pharmacognosie
		Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
		Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
		Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
		Mme LEFEVRE L.	Physiologie
		Mme LE LAMER A-C.	Pharmacognosie
		M. LE NAOUR A.	Toxicologie
		M. LEMARIE A.	Biochimie
		M. MARTI G.	Pharmacognosie
		Mme MONFERRAN S.	Biochimie
		M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
		M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
		M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
		Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
		Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
		Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie
		Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitolo-Universitaires		Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)	
Mme LARGEAUD L.	Immunologie	M. François-Xavier TOUBLET	Chimie Thérapeutique
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie		
M. MOUMENI A.	Biochimie		
M. PAGES A.	Pharmacie Clinique		
Mme SALABERT A.S	Biophysique		
Mme TRIBAUDEAU L.	Droit Pharmaceutique		

Sur un air d'accordéon...

REMERCIEMENTS

Je remercie chaleureusement toutes les personnes qui m'ont aidée pendant l'élaboration de ma thèse.

À ma présidente de thèse, Madame le Professeur Brigitte SALLERIN,

Pour avoir accepté d'encadrer ma thèse et de me faire l'honneur de présider ce jury, je vous remercie également pour vos enseignements au cours de mon cursus universitaire.

À ma co-directrice de thèse, Mme Céline DERAIVE,

Pour avoir accepté de co-diriger cette thèse, votre disponibilité, vos conseils et votre expertise qui m'ont beaucoup aidée dans ce travail.

À MON JURY,

Marion Ferrer, pour l'honneur que tu me fais en acceptant d'être membre de ce jury. Merci pour toutes les connaissances, les savoirs et les conseils que tu me transmets, j'en suis très reconnaissante. Merci pour tous ces moments de partage, de papotage et de rires autour d'un bon vin blanc, de quiche, de gratin dauphinois, d'apéro dinatoire ou encore de balades nocturnes. Merci à ta bienveillance et ta générosité sans limites. L'amitié n'a pas d'âge.

Justine Blanchard, pour l'honneur que tu me fais en acceptant ton tout premier jury de thèse, tu vas t'en sortir comme une championne j'en suis sûre. A tous ces moments du quotidien si précieux, aux nombreux verres trinqués, à ta bonne humeur, ton côté pipelette et ton humour, merci pour tes conseils. A cette superbe amitié qui ne fait que commencer.

À toute l'équipe de la Pharmacie des Pyrénées, et plus particulièrement Mr Denis Cassaing, Cécile, Elodie, Julie, Aurore, Chloé, pour votre accueil et confiance lors de mon stage de 6^{ème} année et l'année qui a suivi. De votre bonne humeur, de m'avoir transmis vos savoirs et compétences qui ont été très utiles pour la suite. A tous ces apéros saucisson, tisanes, gâteaux maison, restau, pulls moches de Noël et serre-têtes farfelus.

À la Pharmacie de Canals, précisément Jean-Florent Cazes et Roselyne Centomo-Cazes, pour mes débuts. De m'avoir appris la rigueur, le travail organisé et méthodologique ainsi que le goût de l'officine.

Agnès Mauroux, je vous remercie chaleureusement pour l'aide apportée à l'élaboration de ma thèse, votre relecture avec expertise et vos encouragements.

À MA FAMILLE,

Mamie, merci pour tes nombreux encouragements et de ne jamais avoir douté de moi. Merci pour toutes les madeleines, les pâtés et confits de canard qui m'ont permis de bien tenir pendant mes études. Merci pour le caractère de caillou et cette sociabilité débordante dont j'ai hérité. Merci de prendre si souvent soin de nous.

Gégé et Nicole, mes grands-parents, pour m'avoir hébergée et supportée pendant les quatre premières années de mes études. Merci d'avoir été si patients, surtout lors des périodes de révisions. Je vous remercie également pour toutes ces habitudes réconfortantes : les mercredis poisson, les dimanches pot-au-feu, la tarte à l'oignon et la choucroute en février. Ces repas partagés m'ont permis de faire des pauses essentielles à mon cerveau et d'écouter vos histoires. Le thé après le repas ou la tisane du soir sont des moments qui me manqueront toujours.

À mes parents,

Papa, merci d'avoir été le père que tu as été et le père que tu es aujourd'hui. J'aimerais te remercier de ta force et de ton courage ainsi que des valeurs que tu m'as transmises. Merci de m'avoir rendue plus forte. Je ne te le dis pas assez souvent mais je t'admire et je suis fière d'être ta fille. Les mots « qu'est-ce que j'aurais fait sans toi » résonnent, alors merci pour tout, tout ce que tu m'as apportée, de m'avoir aidée à me construire. Merci de trouver les mots, parfois durs à entendre, mais ce sont tes mots, ceux qui m'ont appris. Et merci de me prendre dans tes bras pour faire taire mes doutes. Merci pour tout ton amour, à ta façon, à notre façon.

Joce, il n'existe pas de mots assez forts pour te dire merci. Les larmes me viennent instantanément quand j'essaie d'écrire ce paragraphe. J'ai effacé, réécrit, corrigé ces lignes si souvent, pour trouver les bons mots. J'aimerais te dire combien je suis remplie de gratitude et d'amour pour toi. Merci de nous avoir accepté dans ta vie, de nous avoir élevé et aimé comme tes propres enfants. Tu as toujours été cette oreille attentive, cette épaule où reposer ma tête, ces mains qui séchaient et séchent encore mes larmes. Tu m'as permis de me reconstruire et de me construire. Tu m'as guidée et conseillée pour devenir la femme que je suis aujourd'hui. Merci d'être toujours fière de moi et de me soutenir depuis si longtemps. Tu es ma maman de cœur oui mais ma maman tout court.

À mon petit frère, Alexandre mon caribou. Même si parfois tu me rends dingue et qu'on se chamaille, notre amour va au-delà de nos différends. Parce que nos bagarres, nos rires, nos aventures, nos mauvais coups et nos rêves d'enfants sont gravés dans nos souvenirs. Parce que le temps passé ensemble depuis notre enfance nous a soudé à jamais. Si tu tombes je serais toujours là pour te relever (après avoir rigolé). Merci mon frère.

À mes sœurs, Elia et Charlie, je suis très fière de vous. Autorisez-vous à vivre la vie qui vous ressemble et vous passionne, croyez en vous, vos rêves et vos choix. Ne laissez jamais personne vous faire douter de vous-même et ne vous comparez pas aux autres, vous êtes géniales comme vous êtes. Merci pour votre amour inconditionnel et la fierté que je vois dans vos yeux. Je serai toujours là pour vous.

À mon autre frère, Alexis. A ce kinder bueno partagé il y a 12 ans. La famille ça n'a rien avoir avec le sang. « Choisissez une étoile, elle vous fera avancer sans fatigue et sans peine ». Merci pour ta compréhension, ta patience et ton soutien incroyable durant toutes ces années. Merci aussi de m'avoir supportée pendant ces longues années d'études. Je suis fier de l'homme que tu es devenu. Merci d'avoir fait de moi une tatie heureuse ; petit poussin.

À mes cousins, Au Mas, Josiane, Alain M, Laurent, Alain B ; Marielle, Guillaume et Mimoze.

À Nico, Sylvia, Marion et Bruno, Gaëlle et Hervé.

À Martine, JJ et Hélène, merci pour tout et votre soutien. Hélène, pour ces soirées pop-corn, les discussions-confessions, ta loyauté et fiabilité. Tu es une BS d'exception, un petit cookie à la crème.

À MES AMIS,

À l'ancienne, Titou, Baptou, Dan, Lulu, Hugal et Ludo, merci pour toutes ces années collège/lycée. A toutes ces Goubite, à nos premières et nombreuses cuites, à nos premiers chagrins d'amour, merci à Dan pour nos DM de maths, à tous ces repas de famille, les Noël, les nouvel an, les karaokés passionnels, Stromae et Vivo per Lei, nos premières vacances et j'en passe. Je vous remercie sincèrement pour tout le formidable soutien que vous m'avez apporté, vous êtes ma deuxième famille. Je suis fier de vous et de nos parcours, on a bien grandi ! Du Québec jusqu'aux quatre coins de la France, je ne doute pas de l'avenir de notre amitié. Loin des yeux mais près du cœur. A nos rendez-vous annuels.

À l'Octogone, merci pour ces folles années et ces aventures à vos côtés, **Eme** merci du fond du cœur de ton aide pour cette thèse, sans toi elle n'aurait pas pu aboutir. Merci beaucoup pour ta positivité, tes conseils, ton amitié, et nos week-ends tous aussi géniaux.

Agathe, ma belette « on n'est pas des lumières mais on brille » ou encore « on est mal Barret mais on Laura », mon fantastique binôme et amie aventurière. À ce jour dans le couloir de la coque B où notre lien spécial est né et toutes nos escapades avec, merci pour ça.

À la coloc et mes nombreuses heures à vous attendre dans le noir sur le canapé, prête 2h avant les partiels, je ne retiens que le meilleur de cette cohabitation ; **Amélie,** rendez-vous dans 20 ans sur un banc pour rire de nos discussions d'hier et d'aujourd'hui. Merci de toutes ces heures d'échanges sincères, je te souhaite toute la réussite et l'épanouissement en médecine, **Maylis** merci de rendre notre vie plus pailletée et passionnée, on en a tous besoin. Merci pour ton admirable patience. Tu portes en toi une partie qui me manque, merci d'avoir aussi pris soin de moi ; **Charlotte** à ces nuits à 2 (+3) dans un lit 90, ces petites soirées cosy et ces moments passés ensemble depuis le lycée. Merci d'avoir été un soutien pendant toutes ces années d'études ; **Salomé,** le moulin à paroles, merci (ou pas) d'avoir agrandi ma culture musicale française. Merci à ton naturel solaire et de m'avoir hébergé et nourri si souvent avec tous ces instants de gaieté.

Maÿlis, je te souhaite le meilleur à Rennes !!

À Pierre et Simon, si les amis se comptent sur les doigts de la main alors vous en faites partie. Merci d'être présents à mes côtés en toutes occasions. À toutes les conversations profondes, matures (ou pas) et sincères mais aussi pour les chouilles, les vacances, les week-ends et vos caractères de bourrins. Vous pourrez toujours compter sur moi.

Sophie, Hugo et Juju, il y a des rencontres tardives mais des amitiés évidentes. Merci pour tous ces plaisirs quotidiens qui passent du simple verre, aux marathons HP jusqu'aux soirées Colombelle et aux franches rigolades. Et comme dirait Mr Gif « en tout cas, ça me fait vraiment plaisir de passer ces moments avec vous. Jvous aime putain ». A tous nos futurs projets de vie.

À Edouard, merci doudou pour ta franchise, ton aide et tes conseils. « boooooon, on se la colle ou quoi ? » résume bien ton énergie contagieuse, merci pour ça et tous nos moments partagés. Ah oui, et merci d'avoir ramené une belle barbe rousse sur mon chemin.

À Léa et Quentin, les p'tits potes, team bons vivants. A tous ces gueuletons, ces mousses, cet aubrac manqué, les moments de dancefloor. Merci d'être toujours aussi chauds bouillants, vos bonnes humeurs et vos rires communicatifs, un régal d'être avec vous. Il n'y a rien de meilleur que des amis, sauf des amis avec une bouteille de vin. Merci aussi pour tous vos encouragements. Aller le Stade, ou peut-être le CO, démerdez-vous !

À Amel, depuis ce jour dans un recoin dans les hauteurs de l'amphithéâtre, une amitié spontanée et authentique. A ces tacos, ces sorties en ville et à notre voyage enneigé à Berlin. Merci de m'avoir conviée à ton mariage, une vraie princesse de mille et une nuits. Merci à ta profonde gentillesse, ton entraide et ton sens de l'écoute. Allah y Hafdek ma sœur.

À Emie, ma petite puce. Merci pour ces moments de tendresse et folie : les révisions, les soirées malbouffes avec supplément papouilles et films, les sorties enflammées, les rires et les réflexions. Merci d'avoir pris soin de moi. Nathalie Portman & Camille Cottin.

Au Club Œno, Gautier, Robin et Gaël mes acolytes de pinard. Pour toutes ces années sur les bancs de la fac, les rigolades en TP, les révisions BU, les soirées et à notre année de règne au club œnologique qui a été très enrichissante, surtout en alcool. A cette photo courageuse et frileuse pour le calendrier de la fac qui restera gravée. Poêles et peignoirs.

A ma nouvelle terre d'accueil le Gers, toutes les personnes, collègues, et Confrères que j'ai rencontrés.

À Tanguy, Mimi merci infiniment pour ton soutien indéfectible depuis toutes ces années. Merci de m'avoir supportée et si souvent motivée dans les moments de doutes (nombreux, certes). Merci d'être à mes côtés et de m'accepter comme je suis. Tu es mon partenaire de vie préféré. A notre nouvelle aventure à La Réunion et à tous les fabuleux chapitres de notre vie qui vont suivre, main dans la main.

TABLE DES ILLUSTRATIONS

TABLEAUX

Tableau 1: Résumé de la classe thérapeutique des biguanides [28]	36
Tableau 2 : Résumé des classes thérapeutiques des sulfamides hypoglycémiants et glinides [28]	38
Tableau 3 : Résumé de la classe thérapeutique de l'acarbose [28]	39
Tableau 4 : Résumé de la classe thérapeutique des iDPP4 seules [28]	40
Tableau 5 : Résumé des associations fixes gliptines + metformine [28]	40
Tableau 6 : Résumé de la classe thérapeutique des gliflozines seules et leurs associations fixes [28]	42
Tableau 7 : résumé de la classe des GLP-1 [28]	42
Tableau 8 : Résumé des effets secondaires selon leurs probabilités et leurs natures d'affections, rencontrés lors des essais cliniques de phase III [66]	56
Tableau 9 : Vue d'ensemble des 16 items proposés ainsi que leur réponse attendue. ..Erreur ! Signet non défini.	
Tableau 10 : Résumé des données socio-démographiques des pharmaciens d'officine en Occitanie, (N = 65).....	82
Tableau 11 : analyse du dosage le plus délivré en officine selon le lieu d'exercice	84
Tableau 12 : analyse de la tendance de consommation de l'Ozempic® en ville et en campagne	85
Tableau 13 : Résumé des réponses données sur le potentiel d'une voie orale pour le sémaglutide, après homogénéisation.....	86
Tableau 14 : Données socio-démographiques des participants prescripteurs.....	87

Tableau 15 : Avis des prescripteurs sur le(s) intérêts de l'Ozempic®	90
Tableau 16 : Avis des prescripteurs sur le(s) inconvénient(s) de l'Ozempic®	90
Tableau 17 ; Analyse des prescriptions et comparaison avec les référentiels HAS et SFD.....	91
Tableau 18 : Place de l'Ozempic dans la stratégie thérapeutique en fonction du lieu d'exercice et de la spécialité.....	91
Tableau 19 : principales sources d'arrêt du traitement évoquées par les médecins	93
Tableau 20 : résumés des avis négatifs concernant une augmentation des analogues de GLP1 si voie orale ok.....	93
Tableau 21 : Résumés des variables sociologiques et générales concernant la population cible	94
Tableau 22 : Résultats de l'utilisation de l'Ozempic®	95
Tableau 23 : Résumé des différentes raisons de l'instauration d'un traitement par Ozempic	97
Tableau 24 : Détails de chaque bonne réponse par item	99
Tableau 25 : résultats des connaissances en fonction des variables socio-démographiques et des données d'utilisation de traitement.....	101
Tableau 26 : Avis des patients sur une future voie orale	102

FIGURES

Figure 1 : Comparaison de la glucagonémie (pg/ml) post-prandiale en fonction du temps (min) chez un groupe d'individus sains et chez un groupe d'individus DT2 [27].....	31
Figure 2 : Figure 2 : Comparaison du taux de GLP-1 post-prandial en fonction du temps chez des sujets sains et des sujets DT2. [27]	32
Figure 3 : Adaptation de la cible d'HbA1c selon le profil de la personne diabétique (HAS)....	34
Figure 4: Mécanisme d'action cellulaire des sulfamides hypoglycémiants et des glinides	37

Figure 5 : Structure du GLP-1 humain natif, modifications structurelles et demi-vies du Liraglutide, Semaglutide. Structure du SNAC []	45
Figure 6 : Evolution du marché de l'Ozempic® en fonction du nombre de boîtes vendues en ville et à l'hôpital en France de février 2019 à mars 2022. ; selon trois dosages : 0,25mg (jaune) ; 0,5mg (bleu) et 1mg (violet).....	47
Figure 7 : Dose d'initiation et doses d'entretien du Rybelsus® [NovoNordisk®]	50
Figure 10 : Les différents modes d'action des EP : 1) Paracellulaire de 1ère et 2ème génération 2) Transcellulaire par hydrophobisation ou altération de l'intégrité la membrane plasmique.	68
Figure 11 : réactions chimiques synthétiques conduisant à la structure finale du SNAC.....	69
Figure 12 : Mécanisme d'hydrophobisation : complexation de molécules de SNAC avec les chaines latérales des acides aminés basiques des peptides. Pour simplifier le schéma, le peptide n'a été représenté qu'avec des résidus lysines.	71
Figure 13 : Principales sources de connaissances de l'Ozempic chez les pharmaciens officinaux d'Occitanie.....	83
Figure 14 : Histogramme et courbe associée sur l'évaluation des connaissances de la classe pharmacologique et de l'indication de l'Ozempic® des pharmaciens d'officine selon leur année d'obtention du diplôme.	83
Figure 15 : avis des patients sur l'Ozempic® recueillis par les pharmaciens d'officine lors de la dispensation	86
Figure 16 : Résumé des critères de prescriptions de notre échantillon	92
Figure 17 : Pourcentages des effets secondaires retrouvés chez les patients de l'échantillon	97

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	8
TABLE DES ILLUSTRATIONS	13
TABLE DES MATIERES	16
CORPS DE THESE	25
1 INTRODUCTION	25
2 CONTEXTE	27
2.1 Definition	27
2.2 Epidemiologie du diabete type 2.....	27
2.3 Rappels et vue d'ensemble de la physiopathologie du diabete.....	28
2.3.1 Physiologie de l'homéostasie du glucose	28
2.3.2 Le glucagon	29
2.3.3 Les incrétines	30
2.3.4 Nouvelles origines de la pathogénèse du DT2.....	31
3 TRAITEMENTS PHARMACOLOGIQUES DU DIABETE DE TYPE 2	32
3.1 Actualisation des therapeutiques disponibles selon la HAUTE AUTORITE DE SANTE (has) et LA SOCIETE FRANCOPHONE DE DIABETE (SFD)	32
3.1.1 Biguanides : la metformine.....	34
3.1.1.1 Pharmacodynamie des biguanides	35

3.1.1.2 Les effets indésirables	36
3.1.2 Sulfamides hypoglycémiants (SHG) et répaglinide	36
3.1.2.1 Pharmacodynamie	36
3.1.2.2 Comparaison entre glinides et sulfamides hypoglycémiants	37
3.1.2.3 Les effets indésirables	38
3.1.3 Inhibiteurs des α -glucosidases.....	38
3.1.3.1 Pharmacodynamie	38
3.1.3.2 Les effets indésirables	39
3.1.4 Inhibiteurs des <i>DPP4</i> , les gliptines.....	39
3.1.4.1 Les effets indésirables	40
3.1.4.2 Perspectives iDDP4 et COVID-19 ?	40
3.1.5 Inhibiteurs de SGLT2 (gliflozines).....	41
3.1.5.1 Pharmacodynamie	41
3.1.5.2 Les effets indésirables	41
3.1.6 Les injectables.....	42
3.1.6.1 Analogues des GLP-1	42
3.1.6.2 Les insulines.....	42
3.1.7 Stratégie thérapeutique du DT2 selon les recommandations selon la HAS et la SFD	43
3.2 Ozempic® : sémaglutide injectable	44
3.2.1 Découvertes, développement et généralités	44
3.2.2 Le sémaglutide : modifications structurales.....	44
3.2.3 Evolution des ventes depuis sa mise sur le marché	47

3.3 RYBELSUS® : sémaglutide oral	48
3.3.1 Pharmacologie	49
3.3.2 Indication	49
3.3.3 Présentation, posologie et mode d'administration (Résumé des caractéristiques du produit EMA) []	50
3.3.4 Résumés des études sur l'efficacité du Rybelsus® : essais cliniques phases III PIONEER (1 à 5 ; 7 et 8)	51
3.3.5 Evaluation cardiovasculaire : Essais PIONEER 6 []	54
3.3.6 Interactions médicamenteuses	55
3.3.7 Effets secondaires	55
3.3.8 Mise en garde et contre-indications	56
3.3.9 Fertilité, grossesse et allaitement	57
3.3.10 Durée et précautions particulières de conservation	58
3.3.11 Rybelsus selon la HAS en France []	58
3.3.12 Rybelsus® hors Union Européenne	59
4 FOCUS SUR LES EXHAUSTEURS DE PERMEABILITE (EP) : LES SNAC	59
4.1 RAPPELS GENERAUX ET PHYSICO-CHIMIQUES	59
4.1.1 Absorption intestinale des médicaments	59
4.1.2 Rappels sur les protéines et peptides (PP)	61
4.2 La voie orale pour les peptides en thérapeutique : intérêt majeur et limitations	62
4.2.1 Barrières physiologiques	62
4.2.1.1 Enzymes intestinales, pancréatiques et gradient de pH	62

4.2.1.2 Mucus et viscosité	63
4.2.1.3 Barrières épithéliales.....	64
4.2.1.4 Métabolisme	64
4.2.1.5 Facteurs de formulation galénique	64
4.3 Stratégies d'amélioration de l'absorption orale dES MEDICAMENTS.....	65
4.3.1 Prodrogues.....	65
4.3.2 Enrobage entérique	65
4.3.3 Inhibiteurs enzymatiques.....	66
4.3.4 Mucolytiques	66
4.3.5 Amélioration de l'absorption orale des protéines et peptides : LES EXHAUSTEURS DE PERMEATION (EP)	67
4.4 Développement des exhausteurs de perméation intestinale (EP).....	67
4.4.1 Les EP paracellulaires.....	68
4.4.2 Les EP transcellulaires : exemple du SNAC	69
4.4.2.1 Propriétés physico-chimiques	69
4.4.2.2 Effets sur la perméabilité membranaire	70
4.4.2.3 Mécanisme d'action	70
4.4.2.4 Propriétés toxicologiques.....	72
4.5 AUTRES MEDICAMENTS ET SNAC	73
4.6 Médicaments commercialisés dans le monde avec le SnAc ou d'autres exhausteurs de perméation	75

5.1 Introduction	76
5.2 Methode	77
5.2.1 Schéma d'étude	77
5.2.2 Populations	77
5.2.2.1 Pharmaciens	77
5.2.2.2 Prescripteurs	77
5.2.2.3 Patients.....	78
5.2.3 Collecte des données	78
5.2.4 Variables.....	79
5.2.5 Analyses statistiques.....	81
5.3 RESULTATs	81
5.3.1 Pharmaciens.....	81
5.3.1.1 Description de l'échantillon de pharmaciens.....	81
5.3.1.2 Evaluation de leurs connaissances.....	82
5.3.1.3 Description de l'utilisation de la consommation de l'Ozempic® en pratique officinale	84
5.3.2 Prescripteurs	87
5.3.2.1 Descriptions de la population cible	87
5.3.2.2 Evaluations de leurs connaissances	88
5.3.2.3 Descriptions de leurs critères de prescription et de l'utilisation de l'Ozempic® en pratique	90
5.3.2.4 Description de l'avis des prescripteurs sur une forme orale	93
5.3.3 Patients	94

5.3.3.1 Description de l'échantillon de patients	94
5.3.3.2 Description de l'utilisation d'Ozempic® dans la population cible.....	95
5.3.3.3 Evaluation de leurs connaissances.....	98
5.3.3.4 Description des résultats concernant la perspective d'une voie orale.....	101
5.3.4 Discussion.....	102
5.3.4.1 Résumé des résultats	102
5.3.4.2 Comparaison avec la littérature	104
5.3.4.3 Forces et limites	105
5.3.4.4 Perspectives	106
5.3.4.5 Conclusion	106
6 CONCLUSION ET PERSPECTIVES	107
ANNEXES	112
	118
ANNEXE 4 : EVOLUTION DETAILLEE DES VENTES D'OZEMPIC® 0,25MG EN FRANCE	
DEPUIS JANVIER 2019	119
ANNEXE 5 : EVOLUTION DETAILLEE DES VENTES D'OZEMPIC® 0,5MG EN FRANCE DEPUIS	
JANVIER 2019	120
ANNEXE 7 : QUESTIONNAIRE PHARMACIENS	122
	128
ANNEXE 9 : QUESTIONNAIRE PATIENT	130
BIBLIOGRAPHIE	136

TABLE DES ABREVIATIONS

AMPC	: adenoside monophosphate cyclique
AMPK	: AMP-activated protein kinase
AVK	: antivitamine K
CMT	: carcinome médullaire de la thyroïde
CV	:cardiovasculaire
Da	: Daltons
DPP4	: dipeptidyl-peptidase-4
DT2	; diabète de type 2
EMA	: Agence Européenne des Médicaments
EP	: exhausteurs de perméabilité ou de perméation
F	: Biodisponibilité
FID	: Fédération Internationale du Diabète
FDA	: Food and Drugs Administration
GLP-1	: glucagon-like peptide 1
GLUT	: glucose transporteurs
HAS	: Haute Autorité de Santé
HBA1c	: hémoglobine glyquée
IEC	: inhibiteurs de l'enzyme de conversion
iDPP4	: inhibiteurs de la dipeptidyl-peptidase-4
IM	: intra-musculaire
IMC	: indice de masse corporelle
INESS	: Institut National de l'Excellence en Santé et Services Sociaux
IR	: insuffisance rénale
IRC	: insuffisance rénale chronique
iSGLT	: inhibiteurs des sodium-glucose co-transporteurs
IV	: intra-veineuse
MACE	: premier évènement cardiovasculaire majeur
MEN 2	: Syndrome néoplasie endocrinienne multiple de type 2
MHD	: mesures hygiéno-diététiques
NYHA	: New York Heart Association

PM : poids moléculaire

PP : protéines et peptides

RAMQ : Régie de l'Assurance Maladie du Québec

SFD : Société Francophone de Diabète

SGLT : sodium-glucose-co-transporters

SHG : sulfamides hypoglycémiants

SNAC : Sodium N-[8-(2-Hydroxybenzoyl)Amino]Caprylate

SC : sous-cutané

Sd : syndrome

TJ : jonctions serrées

SUR1 : sulfomylurea receptor

VLDL : very low lipoproteins

VO : voie orale

1 INTRODUCTION

Le diabète de type 2 (DT2), extrêmement répandu dans la population mondiale, est un problème majeur de santé publique en étant la première maladie chronique non transmissible au monde. En effet, les changements de mode de vie jouent une part notable : population vieillissante, augmentation progressive de la sédentarité ainsi qu'une alimentation de moins en moins équilibrée. Il paraît donc primordial que le diabète prenne une place importante dans la prévention et la recherche médicale. Beaucoup de patients s'injectent des traitements antidiabétiques quand la voie orale ne le permet pas ou que les médicaments antidiabétiques oraux ne suffisent pas. Il semble donc normal que ces mêmes patients sous injection puissent vouloir un traitement oral équivalent par manque de tolérance ou praticité.

Dans ce contexte, il apparaît comme nécessaire de faire un point sur l'actualité des antidiabétiques, et plus particulièrement dans le cadre de travail de cette thèse, la place que détiennent les analogues des *GLP-1* dans la stratégie thérapeutique.

Les analogues du *GLP-1* étant, tout comme l'insuline, des peptides, leur administration orale s'avère limitée en raison d'une dégradation rapide par les enzymes du tractus digestif et d'une faible pénétration intestinale. De nombreux efforts, notamment grâce aux prouesses de la chimie, ont été accomplis afin de développer un traitement par les *GLP-1* qui ne s'injecterait plus. On pourrait émettre l'hypothèse qu'une formulation orale permettrait d'améliorer l'acceptation et l'adhésion du traitement par le patient, tout en réduisant certains effets indésirables de la voie parentérale ainsi que les coûts de production et de traitement.

Dans un premier temps, nous établirons une mise au point contextuelle du diabète de type 2 ainsi que de brefs rappels sur l'homéostasie du glucose et les nouvelles origines de physiopathologie du diabète.

Dans un second temps, nous effectuerons un état des lieux des traitements antihyperglycémiques disponibles ainsi qu'une analyse plus détaillée du sémaglutide et ses formes injectable et orale.

Un troisième point se concentrera sur les *exhausteurs de perméation intestinale* qui permettent l'absorption orale de peptides et protéines.

Enfin, nous étudierons les résultats de nos trois enquêtes (pharmaciens, prescripteurs et patients) sur la place de l'Ozempic® dans la stratégie thérapeutique actuelle ainsi que ses perspectives par voie orale ; et le ressenti des patients sous sémaglutide injectable.

La motivation du choix de ce travail de thèse est venue d'une forte curiosité vis-à-vis de ces *exhausteurs de perméation intestinale*, ainsi que d'un intérêt particulier pour la chimie thérapeutique. Nous avons pris conscience, au cours de notre formation de pharmacien d'officine, que le diabète était un enjeu de taille et qu'il est important de toujours suivre l'actualité et les recommandations sur les nouveaux traitements antidiabétiques. La pharmacie clinique joue ici un rôle important pour aider au mieux nos patients, améliorer leur vécu du traitement et de ce fait, leur quotidien avec le diabète de type 2.

2 CONTEXTE

2.1 DEFINITION

Le diabète est une maladie chronique qui se caractérise par un défaut d'assimilation, d'utilisation et de stockage du sucre provenant de l'alimentation conduisant à une concentration excessive de sucre dans le sang, appelée l'hyperglycémie. Chez 92% des personnes atteintes de diabète, le type 2 est le plus fréquent [1] et survient lorsque le pancréas ne produit pas assez d'insuline (insulinopénie) ou lorsque l'organisme n'est pas capable d'utiliser efficacement l'insuline qu'il produit (insulinorésistance). [2]

Un taux prolongé de glucose élevé est toxique pour les cellules de l'organisme et conduit aux complications du diabète : les altérations micro et macro-angiopathiques touchent des organes cibles comme le rein, l'œil, le pied, le système nerveux périphérique, l'appareil cardiovasculaire, les dents et leur tissu de soutien. Cela se traduit par une cécité, des atteintes des membres inférieurs pouvant conduire à des amputations, des infarctus et des accidents vasculaires cérébraux, ou une insuffisance rénale. Les maladies cardiovasculaires sont la première cause de décès des diabétiques [3] malgré l'amélioration de la prévention et des soins.

2.2 EPIDEMIOLOGIE DU DIABETE TYPE 2

En 2021, la Fédération Internationale du Diabète (FID) estime à environ 537 millions de personnes dans le monde diagnostiquées [20-79ans] vivant avec le diabète dont 61 millions en Europe. [4] contre 151 millions à l'échelle mondiale en 2000. Ce chiffre est en perpétuelle augmentation et cela peut s'expliquer par : la population vieillissante, un mode de vie sédentaire, l'amélioration du dépistage et des soins ainsi que l'augmentation de l'espérance de vie des personnes vivant avec un diabète. La FID projette que 643 millions de personnes seront atteintes du diabète en 2030 et 783 millions en 2045 dont 69 millions en Europe. [5] En France, on observe également une augmentation de la prévalence du diabète. Elle est estimée, selon l'Assurance maladie, à 5,3% en 2020 soit plus de 3,5 millions de français, contre

4,6% en 2012 et toucherait plus les hommes que les femmes, à l'exclusion des départements d'outre-mer. [6]

De plus, le diabète de type 2 représente encore un important problème de santé publique car en 2021, à l'exclusion des risques associés à la pandémie de COVID-19, environ 6,7 millions de personnes sont décédées des suites du diabète ou de ses complications, soit 1 personne dans le monde toutes les huit secondes, et représentant l'équivalent d'environ 944 milliards d'euros de dépenses mondiales [7].

2.3 RAPPELS ET VUE D'ENSEMBLE DE LA PHYSIOPATHOLOGIE DU DIABETE

Le DT2 se déclare souvent à l'âge adulte soit lié à des facteurs génétiques soit par un surpoids causé par une sédentarité ainsi qu'une alimentation excessive en graisses et aliments hypercaloriques. Ce changement de mode de vie va provoquer une hyper sécrétion insulinaire compensatrice dans les premières années du patient appelé *prédiabète*, qui provoque un épuisement du pancréas et, in fine, va conduire à une insulinopénie et une insulinorésistance. [8][9]

Pour comprendre comment ces deux phénomènes apparaissent, nous allons rappeler la physiologie de l'homéostasie glucidique et les mécanismes qui en découlent.

2.3.1 Physiologie de l'homéostasie du glucose

Le pancréas a deux rôles : un premier exocrine qui consiste à relâcher des sucs gastriques ou *enzymes*, essentielles lors de la digestion ; et un deuxième rôle, endocrine, que nous étudierons plus en détails dans cette partie, et qui consiste à synthétiser deux hormones importantes : le glucagon et l'insuline. Ces deux dernières se trouvent dans des amas de cellules appelées *îlots de Langerhans*.

Le glucose contenu dans le bol alimentaire ingéré est une grande source d'énergie pour l'organisme et son taux dans le sang appelé « *glycémie* » doit être parfaitement équilibré et ajusté, d'une valeur comprise entre 0,7g/L et 1,1g/L [10], pour que le corps fonctionne correctement. C'est précisément le rôle des deux hormones évoquées précédemment. D'une part, les cellules *alpha* (α) sécrètent le *glucagon*, hormone hyperglycémiant (qui augmente

la glycémie quand elle est trop basse) et d'autre part, les cellules *bêta* (β) sécrètent l'*insuline*, seule hormone polypeptidique hypoglycémisante (qui diminue le taux de glucose dans le sang).

D'après le Pr Jean-François Gautier en 2018 [11], le diabète est une maladie de la *cellule β* de Langerhans qui ne lui permet pas de faire face à l'apparition ou aggravation d'une insulino-résistance. Cependant nous allons voir que la physiopathologie du DT2 n'est plus simplement liée à un défaut du pancréas et de la *cellule β* : c'est une affection métabolique qui touche plusieurs mécanismes, notamment la *cellule α* et les incrétines [12].

2.3.2 Le glucagon

Le glucagon, comme nous l'avons vu précédemment, est une hormone clé dans l'homéostasie glucidique en ayant des effets opposés à l'insuline. Elle n'agit pas seulement pour diminuer la glycémie, mais a aussi une action sur de nombreux tissus comme la cellule β , l'adipocyte, le rein, le cœur et le système nerveux central. [13][14]

Cette hormone, issue du clivage du proglucagon, va produire deux autres hormones, les incrétines. Le gène du glucagon exprimé essentiellement dans les cellules de l'intestin et cellules α du pancréas code pour le préproglucagon (180 acides aminés), une prohormone, qui après maturation va donner le proglucagon (159 acides aminés) [15]. De plus, en fonction de sa localisation, le proglucagon peut mener à six peptides différents : le glucagon-related pancreatic peptide (GRPP), le glucagon (29 acides aminés), **le glucagon-like peptide 1 ou GLP-1** (37 acides aminés), **le glucagon-like peptide 2 ou GLP-2** (35 acides aminés) et deux peptides intermédiaires (IP-I, 6 acides aminés ; IP-II, 13 acides aminés) [16]. Au niveau des cellules α , le proglucagon se clive en GRPP et glucagon, tandis qu'au niveau des cellules L entéroendocrines de l'intestin, le proglucagon est clivé principalement en GLP-2, **GLP-1 (7-37)** et **GLP-1 (7-36) amide** [17].

Le glucagon a plusieurs effets sur l'organisme en bonne santé : i) des effets sur le foie en augmentant la production hépatique du glucose lors d'une glycémie basse grâce à une inhibition de la synthèse de glycogène ainsi qu'une stimulation de la néoglucogenèse et glycogénolyse. ; ii) il aurait des effets sur les adipocytes avec une activité lipolytique ; iii) en médecine d'urgence, le glucagon est un traitement efficace du choc cardiogénique, de

l'insuffisance cardiaque aiguë et des défaillances cardiaques liées à un surdosage en β -bloquants, en antagonistes calciques ou d'antidépresseurs tricycliques ; iv) des effets centraux s'accompagnant d'une diminution de la prise alimentaire et d'une hyperglycémie périphérique. [18][19]

Après avoir brièvement rappelé physiologie et actions de cette hormone hyperglycémiant, nous nous concentrerons sur le rôle des hormones *GIP* et *GLP-1*, les seules répondant au terme « *incrétines* ». En effet, elles ont la capacité d'amplifier l'insulinosécrétion après l'ingestion de glucose [20]. Dans le cadre de ce travail, nous aborderons plus particulièrement le *GLP-1*.

2.3.3 Les incrétines

Le *GLP-1* est le résultat du clivage du proglucagon au niveau des cellules intestinales et notamment les cellules de l'iléon et du jéjunum. Il existe deux formes du *GLP-1* : le *GLP1 (7-37)* et *GLP1 (7-36) amide*, toutes deux biologiquement actives avec une action identique sur un même récepteur. Cependant, le *GLP1 (7-36) amide* représente une part plus importante de forme circulante [21].

Le *glucagon-like-peptide*, glucose-dépendant, possède une activité biphasique avec un premier pic d'action de 15-30 minutes puis un second, surtout stimulé par le bol alimentaire, 90 à 120 min après le premier pic [22]. Il a une demi-vie très courte, d'environ deux minutes et est dégradé par la protéase *dipeptyl-peptidase-4* ou *DPP4* [23]. Cette information est importante à souligner pour les prochaines parties de ce travail notamment sur la partie des *iDPP4* car ce peptide étant très rapidement dégradé par les enzymes du tractus digestif il semble donc inconcevable que le *GLP-1* soit pris par voie orale, ou il serait aussitôt détruit et son action serait nulle.

Les effets du *GLP-1* chez des sujets sains sont nombreux, et comme son nom l'indique il va avoir des effets similaires au glucagon ainsi que ses propres effets : i) une inhibition de la vidange et mobilité gastrique au niveau de l'estomac entraînant une diminution de l'absorption du glucose ; ii) une inhibition de prise d'eau et nourriture au niveau central d'où un effet anorexigène ; iii) il inhibe les effets du glucagon de manière directe en inhibant la sécrétion de glucagon par les cellules α -pancréatiques et de manière indirecte via la sécrétion

d'insuline. Etant glucose –dépendant, les incrétines sont inhibées lors d'une glycémie trop basse, ce qui évite tout risque de coma hypoglycémique. De plus, on retrouve une action sur le tissu adipeux avec une lipogenèse ainsi qu'une glycogénèse au niveau des muscles. [24][25][26]

2.3.4 Nouvelles origines de la pathogénèse du DT2

Concernant la physiopathologie du DT2 évoquée en début de partie, il semblerait que le glucagon et les incrétines jouent un rôle dans l'apparition de l'insulinorésistance. En effet, d'après de nombreux travaux, la sécrétion de glucagon est anormale chez les diabétiques de type 2 et pencherait plutôt vers une glucagonémie élevée comme nous pouvons le voir sur la

Figure 1.

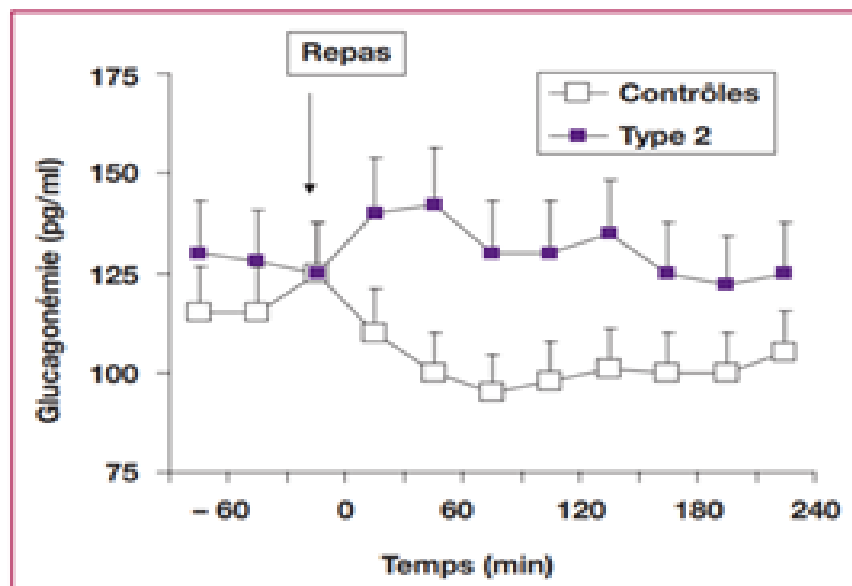


Figure 1 : Comparaison de la glucagonémie (pg/ml) post-prandiale en fonction du temps (min) chez un groupe d'individus sains et chez un groupe d'individus DT2 [27]

Du côté de la pathogénèse du GLP-1, l'hypothèse émise, sans en connaître les mécanismes précis, serait en faveur d'une diminution de l'incrétine [27], qui de ce fait n'inhiberait plus elle-même le glucagon, promouvant l'élévation de la glucagonémie. Cependant l'efficacité du GLP-1 n'est pas altérée malgré une diminution d'activité. (Figure 2)

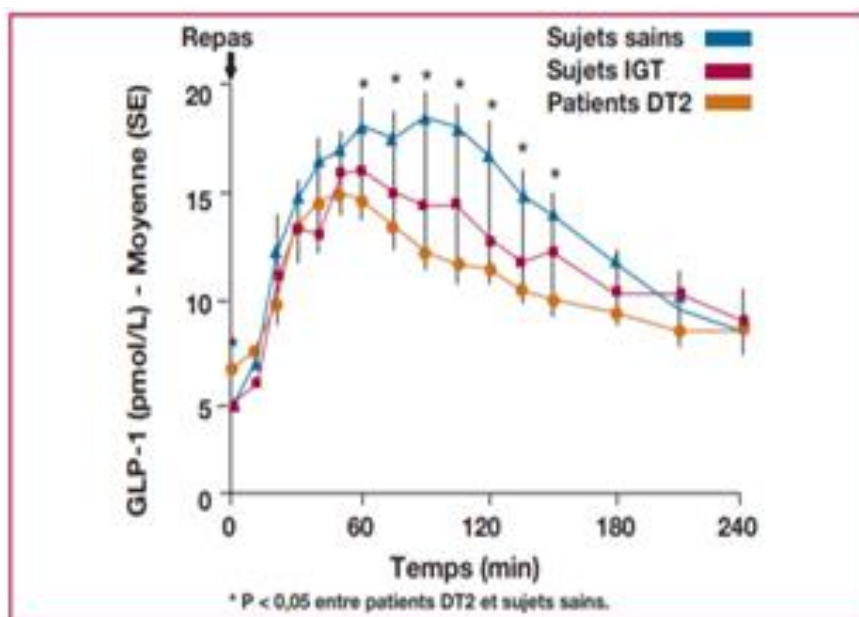


Figure 2 : Comparaison du taux de GLP-1 post-prandial en fonction du temps chez des sujets sains et des sujets DT2. [27]

Le DT2 n'est plus seulement une pathologie de la cellule β comme il a longtemps été démontré, mais d'une pathologie aux origines multi organiques.

3 TRAITEMENTS PHARMACOLOGIQUES DU DIABETE DE TYPE 2

3.1 ACTUALISATION DES THERAPEUTIQUES DISPONIBLES SELON LA HAUTE AUTORITE DE SANTE (HAS) ET LA SOCIETE FRANCOPHONE DE DIABETE (SFD)

Après un diagnostic de DT2, une prise en charge non médicamenteuse est recommandée dans un premier temps passant par des mesures hygiéno-diététiques (MHD) : modification de l'alimentation, instauration d'une activité physique adaptée, contrôle des facteurs de risque comme l'arrêt du tabac et la perte de poids. Il est important d'individualiser chaque cas, et idéalement toute personne diabétique devrait être incluse dans un programme d'éducation thérapeutique pour être accompagnée et conseillée le mieux possible. Ces mesures visent à réduire ou stabiliser la glycémie avant d'instaurer un traitement médicamenteux. En effet, l'équilibre alimentaire et la perte de poids impacteraient

positivement la glycémie ainsi que des facteurs de risques associés au DT2 comme l'hypertension artérielle et les dyslipidémies.

Après trois à six mois de MHD, si l'objectif glycémique, appelé hémoglobine glyquée (*HbA1c*), n'est pas atteint, l'introduction d'un traitement médicamenteux est recommandée en deuxième intention.

Concernant les stratégies médicamenteuses, les recommandations des autorités nationales de santé publique et des sociétés savantes sont propres à chaque pays et sont émises en deuxième intention. En France, nous pouvons retrouver celles de la HAS et de la SFD publiées en 2019. Les traitements médicamenteux visent à lutter contre l'insulinorésistance et à pallier au déficit en sécrétion d'insuline. Il repose sur plusieurs classes thérapeutiques qui seront ajustées en fonction de l'objectif d'HbA1c individualisé selon le profil du patient et co-décidé avec lui. A noter que pour la plupart des patients DT2, une cible d'HbA1c inférieure ou égale à 7% est recommandée (Figure 3)

Profil du patient		HbA1c cible
Cas général	La plupart des patients avec un DT2	≤ 7%
	DT2 nouvellement diagnostiqué, dont l'espérance de vie est > 15 ans et sans antécédent cardiovasculaire, sous réserve d'être atteint par la mise en œuvre ou le renforcement des modifications thérapeutiques du mode de vie puis, en cas d'échec, par un ou plusieurs traitements ne provoquant pas d'hypoglycémie.	≤ 6,5%
	Patients DT2 : - avec une espérance de vie limitée (< 5 ans) - avec une (ou plusieurs) comorbidité(s) sévère(s) - ou ayant une longue durée d'évolution du diabète (> 10 ans) et pour lesquels la cible de 7% s'avère difficile à atteindre car l'intensification thérapeutique expose au risque d'hypoglycémies sévères	≤ 8% sans aller au-dessous de 7% en cas de traitement par sulfamide, glinide ou insuline
Personnes âgées ¹	Dites « en bonne santé », bien intégrées socialement et autonomes d'un point de vue décisionnel et fonctionnel, et dont l'espérance de vie est jugée satisfaisante	≤ 7% ²
	Dites « fragiles » à l'état de santé intermédiaire et à risque de basculer dans la catégorie des « dépendants et/ou à la santé très altérée »	≤ 8,5% ³ sans aller au-dessous de 7,5% ³ en cas de traitement par sulfamide, glinide ou insuline ⁴
	Dites « dépendantes et/ou à la santé très altérée », en raison d'une polypathologie chronique évoluée génératrice de handicaps et d'un isolement social	< 9% et/ou glycémies capillaires préprandiales entre 1 et 2 g/L sans aller au-dessous de 8% et de glycémies préprandiales à 1,40 g/L en cas de traitement par sulfamide, glinide ou insuline ⁴
Patients avec insuffisance rénale chronique (IRC)	IRC modérée (stades 3A et 3B) ⁵	≤ 7% ²
	IRC sévère et terminale (stade 4 et 5) ⁵	≤ 8% sans aller au-dessous de 7% en cas de traitement par glinide ou insuline (sulfamides contre-indiqués)
Patientes enceintes ou envisageant de l'être ⁶	Avant d'envisager la grossesse	≤ 6,5%
	Durant la grossesse	≤ 6,5% et glycémies capillaires < 0,95 g/L à jeun et < 1,20 g/L en postprandial à 2 h

Figure 3 : Adaptation de la cible d'HbA1c selon le profil de la personne diabétique (HAS)

3.1.1 Biguanides : la metformine

Il est, depuis de nombreuses années, commun de dire que la metformine est le traitement de référence et le plus anciennement prescrit chez les patients nouvellement diagnostiqués du DT2. Ce biguanide a longtemps été sujet de discussion à la suite de ses sites d'actions multiples, ses mécanismes physiologiques et moléculaires complexes mal connus jusque récemment.

La metformine est indiquée en **première intention** pour le traitement de l'hyperglycémie dans le diabète non insulino-dépendant et corrige le contrôle glycémique sans induire d'hypoglycémie ni de prise de poids. Il est le seul traitement oral à action insulino-sensibilisatrice en France. La metformine est prise par voie orale en prise quotidienne multiple et peut-être utilisée seule ou en association avec d'autres traitements antidiabétiques oraux ou injectables ou avec l'insuline.

3.1.1.1 Pharmacodynamie des biguanides

Concrètement la metformine améliore la sensibilité à l'insuline [28]. D'un point de vue physiologique, elle permet une réduction de la production hépatique du glucose en inhibant la néoglucogenèse et la glycogénolyse. [29] Au niveau intestinal, elle agit sur différents points. Premièrement, elle augmente l'utilisation périphérique du glucose, en particulier au niveau des muscles squelettiques et accroît fortement les capacités de transport de tous les transporteurs membranaires de glucose, les *GLUTs* [30]. Deuxièmement, elle serait à l'origine d'une augmentation de la production de l'incrétine *GLP-1*. D'après les travaux de *Nobuyuki Yasuda et al.* [31] ce mécanisme d'action ne serait pas l'inhibition de l'enzyme *DPP4*, mais une augmentation des taux plasmatiques de *GLP-1* actifs via les *cellules L* intestinales. Comme vu précédemment, l'augmentation du *GLP-1* permet d'inhiber la sécrétion de glucagon et d'augmenter, de manière glucose-dépendant, la sécrétion d'insuline dans l'organisme, et donc d'éviter une hypoglycémie. [32]

Du côté moléculaire, la metformine agit via deux régulateurs cellulaires importants du métabolisme lipidique et glucidique. D'une part les biguanides ont une action sur l'*AMP-activated protein kinase (AMPK)*. Par phosphorylation et activation de l'AMPK, la metformine conduit à une plus grande sensibilité de l'insuline, une accentuation du métabolisme lipidique, notamment par une diminution des *VLDL* ainsi qu'une oxydation des triglycérides. Ce point peut être associé à une modeste perte de poids associée ou à une stabilité pondérale chez le sujet DT2 [33]. D'autre part, les biguanides vont abaisser l'*adenosine monophosphate cyclique (AMPc)*, ce qui supprime la signalisation hépatique du glucagon [34].

3.1.1.2 Les effets indésirables

Les principaux effets secondaires rencontrés lors de l'introduction de la metformine sont des troubles digestifs de type diarrhées, nausées et ballonnements. Ces désagréments sont transitoires dans la plupart des cas et peuvent être réduits significativement par une prise du traitement en milieu voire en fin de repas et une augmentation progressive de la dose. [35] Plus rarement, on peut rencontrer dans certains cas, liés à un non-respect des contre-indications ou précautions d'emploi de la molécule, une acidose lactique si le patient de DT2 présente une insuffisance rénale, un alcoolisme, une insuffisance hépato-cellulaire, une insuffisance cardiaque ou respiratoire sévère ou la prise de produits de contraste iodés.

Tableau 1: Résumé de la classe thérapeutique des biguanides [28]

DCI	Nom commercial et dosages associés	Posologies
Metformine	Glucophage® : 500mg, 850mg, 1000mg Stagid® : 700mg	2-3g (doses progressives) en deux ou trois prises au moment des repas.

3.1.2 Sulfamides hypoglycémiants (SHG) et répaglinide

Les SHG et le répaglinide, seul représentant des méglitinides en France, sont des anti-hyperglycémiants sécrétagogues. En d'autres termes, ils vont directement stimuler la sécrétion d'insuline déjà présente dans le corps. Ils ont une forte capacité à entraîner des hypoglycémies, donc moins prescrits aujourd'hui, surtout chez les personnes de plus de 75 ans.

3.1.2.1 Pharmacodynamie

Il existe un mécanisme d'action similaire à ces deux classes. En effet, comme décrit sur la Figure 4, ces agents insulinothropes vont se lier à un récepteur de la cellule pancréatique β et plus précisément à un canal potassique ATP-dépendant ou KATP (*SUR1*), provoquant sa fermeture et une dépolarisation membranaire par augmentation de la concentration en potassium. Cet événement va, à son tour, entraîner l'ouverture d'un autre canal, calcium voltage-dépendant et amener à l'augmentation de la concentration de calcium dans la cellule

β . Ce calcium va permettre d'enclencher l'exocytose de vésicules d'insuline et sa libération vers la circulation sanguine afin de réduire la glycémie.

De manière physiologique, le canal KATP se ferme lorsqu'une hyperglycémie est détectée. Le glucose est dégradé par glycolyse, ATP-dépendante. Ainsi, l'augmentation d'ATP ferme le canal SUR1 et on arrive au même cheminement que précédemment. Cependant, chez les patients DT2, on constate une diminution de captation du glucose par la cellule β . Les sulfamides hypoglycémiants et les glinides sont capables de stimuler la sécrétion d'insuline même sans glycolyse efficace. [36]

L'augmentation de la sécrétion d'insuline est identique quel que soit le niveau de glucose : cela explique l'effet indésirable majeur de ces classes, l'hypoglycémie.

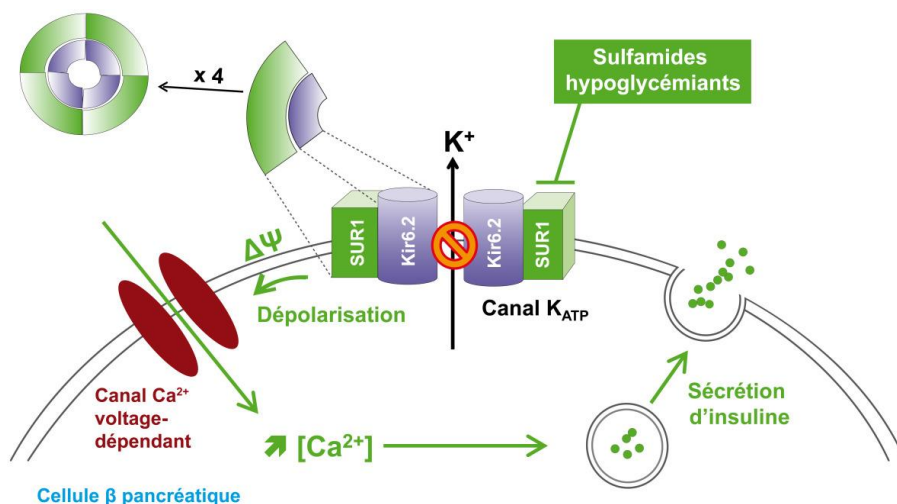


Figure 4: Mécanisme d'action cellulaire des sulfamides hypoglycémiants et des glinides

3.1.2.2 Comparaison entre glinides et sulfamides hypoglycémiants

Malgré un mode d'action similaire, il existe des différences entre les deux classes. D'un côté, les sulfamides ont un métabolisme hépatique important, ce qui augmente le risque d'interaction avec d'autres médicaments. De plus, ils ont principalement une élimination urinaire, ce qui les contre-indique lors d'une insuffisance rénale (IR). Avec une demi-vie relativement longue (de l'ordre de 2h à 20h), ils sont plus en mesure d'induire une hypoglycémie surtout lors du jeûne nocturne. [37][38]

A contrario, les glinides ayant une élimination biliaire principalement sont peu influencés par une IR et peuvent être prescrits même en cas d'IR terminale. Leur demi-vie courte (d'environ 1h) justifie des prises multiples 30 min avant chaque repas. [39]

3.1.2.3 Les effets indésirables

Les plus souvent évoqués sont généralement une prise de poids et une hypoglycémie. C'est pourquoi il est important d'établir une surveillance de ces deux facteurs lors de l'instauration de ces traitements.

Tableau 2 : Résumé des classes thérapeutiques des sulfamides hypoglycémiants et glinides [28]

DCI	Nom commercial et dosages associés	Posologies progressives
Glipizide	Glibénèse ® 5 mg, Glipizide Merk ® 5 mg, Minidiab ® 5 mg, Ozidia ® 5 et 10 mg	Comprimés sécables : 5-20 mg Comprimés LP : 5 à 20 mg en 1 prise
Gliclazide	Diamicron ® 30 et 60 mg, et génériques 30, 60 et 80 mg	1 à 4 cp/j (30-120 mg/j) en 1 prise.
Glimépiride	Amarel ® 1,2,3 et 4 mg, et génériques	1 mg/j puis si besoin jusqu'à 6 mg/j
Glibenclamide	Daonil ® 5 mg, Hémi-Daonil ® 2,5 mg, Daonil faible ® 1,25 mg, et génériques	^{1/2} cp à 3 cp/j (1,25 à 15 mg) en 1 à 3 prises
Répaglinide	Novonorm ® 0,5, 1 et 2 mg et génériques	1 prise 30 min avant chaque repas. Dose initiale recommandée : 0,5 mg/prise Doses maximales : 4 mg/prise et 16 mg/j

3.1.3 Inhibiteurs des α -glucosidases

3.1.3.1 Pharmacodynamie

Les glucides alimentaires tels que l'amidon, les céréales ou encore le pain sont composés de longues chaînes glucidiques qui ne sont ni digérées ni absorbées par l'organisme telles quelles. Il existe des enzymes, les glucosidases, capables de couper ces longues chaînes pour donner le glucose et ainsi augmenter la glycémie dans le sang après absorption par l'intestin.

L'acarbose, seul représentant disponible à ce jour en France, est d'origine naturelle. Son mécanisme d'action est simple : il inhibe de façon compétitive et réversible l' α -glucosidase. Sa liaison sur les α -glucosidases empêche la dégradation des longues chaînes glucidiques donc entraîne une diminution des taux de monosaccharides tels que le glucose. Les inhibiteurs des α -glucosidases induisent alors un retard dose-dépendant d'absorption du glucose ce qui diminue la glycémie postprandiale ainsi que les fluctuations de glycémie.

A contrario des SHG, il n'y a aucune action stimulante sur le pancréas donc peu de risque d'hypoglycémie. [40].

3.1.3.2 Les effets indésirables

Principalement des troubles digestifs de l'ordre de flatulences, diarrhées, douleurs abdominales ainsi que des nausées/vomissements. Plus rarement, il a été décrit des épisodes d'hépatites fulminantes. Il est alors important de surveiller une éventuelle élévation des transaminases. [41]

Par sa faible absorption intestinale et son faible métabolisme, la pharmacocinétique de l'acarbose n'est pas modifiée chez le sujet âgé, l'insuffisant rénal modéré ou l'insuffisant hépatique, ce qui peut être un avantage dans la stratégie thérapeutique du DT2 dans cette population particulière. Cependant cette classe n'est plus très utilisée dans l'arsenal thérapeutique.

Tableau 3 : Résumé de la classe thérapeutique de l'acarbose [28]

DCI	Nom commercial et dosages associés	Posologies
Acarbose	Glucor® et génériques : 50 et 100 mg	50 mg 3 fois/j au début des repas puis, si nécessaire après 6 à 8 semaines, 100 mg 3 fois/j

3.1.4 Inhibiteurs des *DPP4*, les gliptines

Pour rappel, après absorption d'aliments, les incrétines *GIP* et *GLP-1* sont sécrétées afin de diminuer le taux de glucose dans le sang en retardant la vidange et motilité gastrique ainsi qu'en inhibant l'action pancréatique du glucagon et enfin en stimulant l'insuline de manière glucose-dépendant. Leur action est courte car elles sont très rapidement dégradées par les *DPP4*. L'action de cette classe pharmaceutique est donc d'inhiber les *DPP4* (*iDDP4*) : inhiber la dégradation du *GLP-1* afin d'augmenter son temps d'action sur l'organisme.

3.1.4.1 Les effets indésirables

La tolérance clinique des iDDP4 est très bonne avec de rares effets secondaires propres à cette classe thérapeutique. Les effets secondaires observés sont ceux d'une association avec d'autres anti-hyperglycémiantes : hypoglycémie si association avec SHG, troubles digestifs si association avec la metformine. Cependant, plus rarement, il a été rapporté des épisodes de pancréatite aigüe (surveillance si persistance de douleurs abdominales).

Tableau 4 : Résumé de la classe thérapeutique des iDPP4 seules [28]

DCI	Nom commercial et dosages associés	Posologies
Sitagliptine	Januvia® , Xelevia® : 50 et 100 mg	100 mg 1 fois/j en 1 prise au cours ou en dehors des repas
Vildagliptine	Galvus® :50 mg	Prise au cours ou en dehors des repas.
Saxagliptine	Onglyza® : 5 mg	5 mg 1 fois/j en une prise au cours ou en dehors des repas.

Tableau 5 : Résumé des associations fixes gliptines + metformine [28]

Nom commercial	Composition et posologies
Janumet® , Velmetia®	Sitagliptine 50mg + metformine 1000mg 1cp 2x/jour au cours des repas
Eucreas®	Vildagliptine 50mg+ metformine 1000mg 1cpx2 /jour au cours des repas
Komboglyze®	Saxagliptine 2,5mg+ metformine 1000mg 1cp2x/jour au cours des repas

3.1.4.2 Perspectives iDDP4 et COVID-19 ?

Au cours de la pandémie de ces trois dernières années, il a été démontré que le virus SRAS-CoV-2 peut se lier aux DPP4 lorsqu'il pénètre dans les cellules des voies respiratoires [42][43]. Un traitement par les gliptines permettrait de réduire l'entrée et la réplication de ce virus et de diminuer la cascade des cytokines pro-inflammatoires au niveau des poumons de personnes nouvellement diagnostiquées à risques importants de complications respiratoires. En effet, un traitement par la sitagliptine au moment de l'hospitalisation était associé à une mortalité réduite et à de meilleurs résultats cliniques par rapport à la norme de traitement de soins. [44]

3.1.5 Inhibiteurs de SGLT2 (gliflozines)

3.1.5.1 Pharmacodynamie

Les reins filtrent de grandes quantités de glucose et réabsorbent vers le plasma sa quasi-totalité grâce à deux sodium-glucose co-transporteurs (SGLT) : SGLT1 essentiellement au niveau digestif et SGLT2 exprimé uniquement au niveau du rein. De plus la quantité de glucose filtré augmente avec la glycémie. Chez un sujet sain, plus de 99% du glucose est réabsorbé, par conséquent l'urine est pratiquement exempte de glucose, surtout si la glycémie est inférieure à 1,80g/L. Au-delà de ce seuil, la limite de réabsorption rénale est franchie, ne permettant plus une réabsorption totale du glucose : on observera une glycosurie. Chez les sujets diabétiques, ce seuil s'élève à 2,20g/L par l'augmentation de l'expression du gène du SGLT2.

Les iSGLT2 ou gliflozines inhibent la réabsorption physiologique du glucose en ramenant le seuil rénal du glucose proche de 0,80 g/L, ce qui entraîne une glycosurie. Celle-ci contribue à diminuer la glycémie, par un mécanisme insulino-dépendant. [45][46][47]

Outre la régulation de la glycémie, cette classe améliore la fonction des cellules β , la pression artérielle, le profil lipidique et le taux d'acide urique sérique. Il est également observé une perte de masse pondérale d'environ 2kgs. De plus, l'essai randomisé EMPA-REG OUTCOME rapporte une rapide réduction des évènements cardio-vasculaires. [48][49]

3.1.5.2 Les effets indésirables

Par la majoration de la glycosurie et donc de l'effet diurétique osmotique, il a été rapporté des infections des voies uro-génitales, effet secondaire le plus répandu, ainsi que de la déshydratation. La perte de poids peut entraîner des cas de sarcopénie chez les sujets âgés. Il peut également survenir, avec une très faible incidence, un risque d'hypotension, d'acidocétose, de fractures ou d'amputations. [50]

Tableau 6 : Résumé de la classe thérapeutique des gliflozines seules et leurs associations fixes [28]

DCI	Nom commercial et dosages associés	Posologies
Dapagliflozine	Forxiga ® 10mg	1x/j au cours ou en dehors d'un repas.
Empagliflozine	Jardiance ® 10mg, 25mg	Dose initiale de 10mg 1x/j maximum 25mg, avec un DFG ≥ 60 ml/min/1,73 m ² .
Dapagliflozine + Metformine	Xigduo ® 5mg/1000mg	Deux prises par jour au moment des repas.
Empagliflozine+ Metformine	Synjardy ® 5mg/1000mg, 12,5mg/1000mg	Deux prises par jour au moment des repas, dose initiale de 10mg de gliflozine, max 25mg selon fonction rénale.

3.1.6 Les injectables

3.1.6.1 Analogues des GLP-1

L'action des GLP-1 étant évoquée dans la partie consacrée aux incrétines, cette classe agoniste mime donc leurs actions sur le récepteur du GLP1. Ils ont une résistance à l'action de la DPP4. Ils vont ainsi pouvoir diminuer la glycémie postprandiale et la prise alimentaire par effet de satiété, ce qui entraîne une perte de poids.

Tableau 7 : résumé de la classe des GLP-1 [28]

DCI	Nom commercial et dosages associés	Posologies
Exénatide immédiat et LP	Byetta ® 5 et 10 µg : solution injectable en stylo prérempli	SC : 5 µg 2 fois/j puis augmentation si besoin (max 20 µg/j) 1 heure avant les 2 principaux repas
Liraglutide	Victoza ® 6 mg/ml : solution injectable en stylo prérempli	SC : 0,6-1,8 mg/j (augmentation progressive par paliers d'une semaine)
Dulaglutide	Trulicity ® 0,75 ; 1,5 ; 3mg et 4,5 mg : solution injectable en stylo prérempli	SC : 0,75 -4mg/semaine
Sémaglutide	Ozempic ® 0,5 ; 0,75 et 1mg	SC : 0,5-1mg/semaine

3.1.6.2 Les insulines

On retrouve sur le marché français, des insulines d'actions différentes : action très rapide, action rapide, action intermédiaire, action lente et action mixte. Concernant les

actions rapides, elles sont à administrer avant ou au moment des repas pour permettre la régulation de la glycémie post-prandiale. Les libérations prolongées sont à administrer selon le profil de la personne diabétique, une à deux fois par jour pour une action continue sur la journée. Les insulines ne seront pas plus détaillées dans ce travail.

3.1.7 Stratégie thérapeutique du DT2 selon les recommandations selon la HAS et la SFD

D'après la SFD et HAS, la metformine est le traitement de **première intention** dans le DT2. L'instauration de metformine peut se faire chez un sujet dont l'HbA1c est supérieure à 7%, l'IMC <35kg/m² et en l'absence de contre-indication à cette introduction. On préconise des doses progressives en 2 ou 3 administrations (2 à 3 grammes par jour). Seule la HAS recommande les SHG seuls si la metformine est contre-indiquée.

Si l'objectif d'HbA1c n'est toujours pas atteint selon le profil de la personne DT2, la HAS recommande seulement en **deuxième intention** une bithérapie associant metformine et SHG. En revanche, la SFD préconise une association de metformine avec un iDPP4 en raison de l'absence de risque d'hypoglycémie. Autre choix possible chez le sujet obèse ou en prévention des complications cardiovasculaires secondaires, l'association de la metformine à un analogue du GLP1 ou des i-SGLT2.

En **troisième intention**, si l'objectif d'HbA1c n'est toujours pas atteint selon la HAS il existe plusieurs combinaisons de trithérapies : metformine + SHG + α -glucosidases ou metformine + SHG + gliptines ou metformine + SHG + insuline (*ou analogues GLP-1*). D'après la SFD on retrouve : metformine + i-SGLT2 + iDPP4 ou metformine + i-SGLT2 + SHG ou metformine + insuline basale en conservant ou non les i-SGLT2.

Si une **quadrithérapie** est nécessaire (cas moins fréquent), seule la SFD propose un référentiel : metformine + iDPP4 + i-SGLT2 + SHG, qui permet d'éviter un traitement injectable mais n'est validé par aucune étude de qualité.

Ces choix seront toujours fixés par le médecin selon le profil du patient (IR, risque CV, surcharge pondérale...)

On peut retrouver en annexes 1 et 2, les algorithmes des stratégies thérapeutiques de la SFD et HAS, plus visuellement parlant et résumant toutes les possibilités.

Dans les prochaines parties nous nous intéresserons plus particulièrement aux sémaglutide, qui est le seul analogue de GLP-1, commercialisé sous les deux formes : injectable et orale.

3.2 OZEMPIC® : SEMAGLUTIDE INJECTABLE

3.2.1 Découvertes, développement et généralités

Au début du XXe siècle, il a été découvert que les incrétines représentaient jusqu'à 70% de la sécrétion d'insuline en réponse à un apport nutritif. [51] Leur potentiel thérapeutique dans le DT2 s'est vu limité par une demi-vie courte du GLP-1 natif (1,5 min après administration intraveineuse et 1,5 h après administration sous-cutanée chez l'homme). [52] Diverses approches ont depuis été utilisées pour prolonger sa demi-vie, notamment grâce à la liaison avec l'albumine et à la méthode d'acylation des protéines développée exclusivement par Novo Nordisk®. Ainsi, les analogues du GLP-1 ont pu passer d'une à deux injections par jour à une injection par semaine par allongement de la demi-vie (Figure 5). [53][54]

3.2.2 Le sémaglutide : modifications structurales

Le sémaglutide est un analogue du GLP-1 présentant 94 % d'homologie avec le GLP-1 humain. Il s'agit d'un peptide de 31 acides aminés qui imite le GLP-1 natif avec trois modifications structurales clés : la substitution de l'alanine en position 8 par l'acide α -aminoisobutyrique (Aib) : site de reconnaissance de l'enzyme *DPP4*, la substitution de lysine (Lys) en position 34 par une arginine (Arg) ainsi que l'ajout d'un espaceur pour conjuguer le diacide gras C18 à la lysine en position 26 (Figure 5). Ces modifications permettent une résistance face à la dégradation de la *DPP4* et un allongement de la demi-vie. [55][56][57]

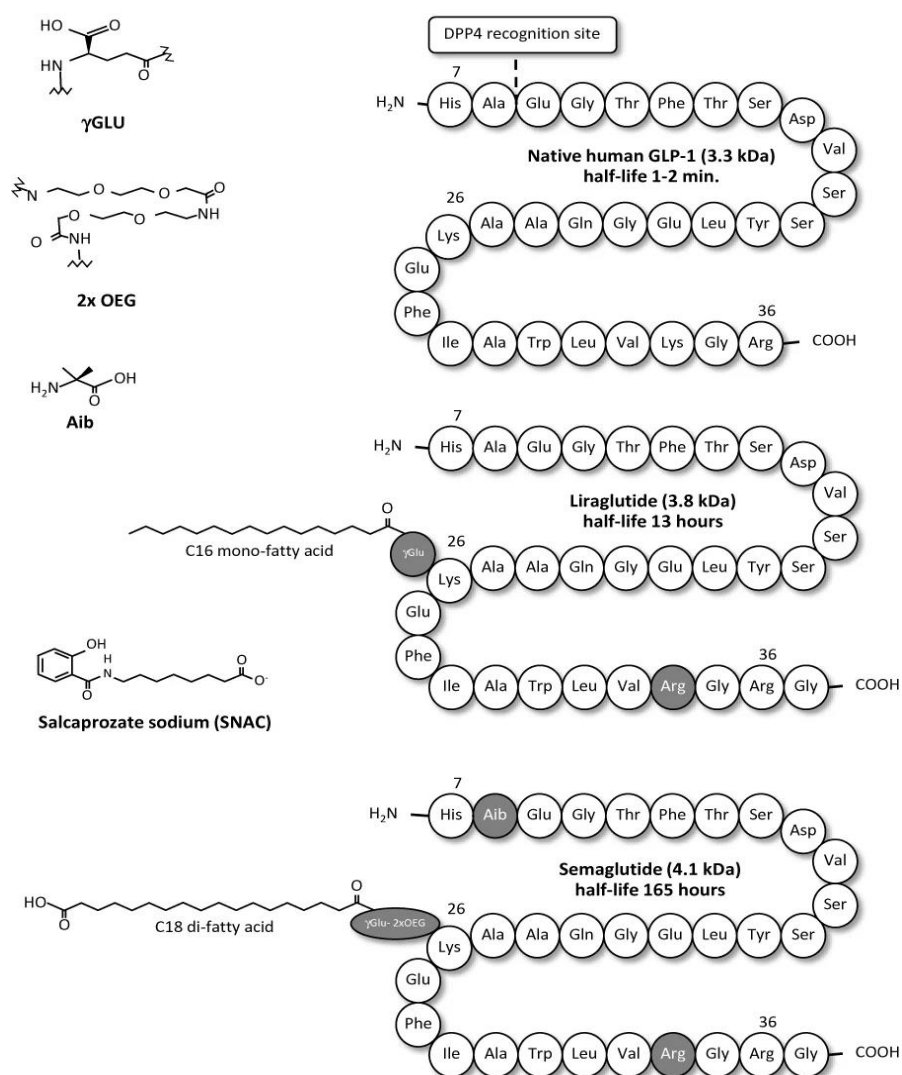


Figure 5 : Structure du GLP-1 humain natif, modifications structurales et demi-vies du Liraglutide, Semaglutide. Structure du SNAC [58]

Le sémaglutide agit comme agoniste des récepteurs du GLP-1, qui se lie sélectivement et active le récepteur du GLP-1, la cible du GLP-1 natif. [59]

Les actions de l'Ozempic® sont celles des incrétines naturelles : réduction de la glycémie à jeun et postprandiale par stimulation de la sécrétion d'insuline de façon glucose-dépendante, abaissement du taux de glucagon et léger retard de la vidange gastrique en postprandial. On retrouve aussi une perte de masse grasse ainsi qu'une diminution de l'appétit et, à long terme, un bénéfice lipidique et vasculaire. [60]

Comme vu précédemment, il existe à ce jour trois dosages (0,25mg ; 0,5mg ; 1mg) pour le sémaglutide injectable. La dose initiale est de 0,25 mg de sémaglutide une fois par semaine. Après 4 semaines de traitement, et si bonne tolérance du traitement, la dose devra être

augmentée à 0,5 mg une fois par semaine. Après au moins 4 semaines à une dose de 0,5 mg une fois par semaine, la dose peut être augmentée à 1 mg une fois par semaine si l'objectif glycémique n'est toujours pas atteint et que la tolérance est suffisante. Plus rarement et après au moins 4 semaines à une dose de 1 mg une fois par semaine, la dose peut être augmentée à 2 mg une fois par semaine, soit 2 injections de 1 mg, pour améliorer davantage le contrôle glycémique. La dose de 0,25 mg de sémaglutide n'est pas une dose d'entretien. Des doses hebdomadaires supérieures à 2 mg ne sont pas recommandées. [61][62] Si l'Ozempic® est en association avec la metformine, les i-SGLT2 ou autres traitements oraux, les doses d'antidiabétiques oraux peuvent rester les mêmes, cependant s'il est en bithérapie avec les SHG, une diminution de la dose des SHG est à envisager pour éviter les risques d'hypoglycémies.

En cas d'oubli de dose : elle doit être administrée le plus rapidement possible dans les 5 jours suivants. Au-delà, le patient ne se l'administre pas et attend le jour de l'injection suivante.

L'Ozempic® est plutôt bien toléré, on note cependant quelques effets indésirables fréquents : troubles digestifs tels que la nausée, des vomissements, diarrhée ou constipation. Au niveau du point d'injection une douleur abdominale peut survenir et de manière générale, une fatigue peut apparaître. Enfin, et plus rarement, une pancréatite aiguë, une hypersensibilité, un choc anaphylactique, des angioœdèmes ainsi que de la tachycardie. [56]

Concernant la conservation : avant la première ouverture, l'Ozempic® se conserve au réfrigérateur entre 2°C-8°C. Après la première ouverture et pour une durée de maximum six semaines, il se conserve soit à température ambiante ne dépassant pas 30°C soit au réfrigérateur entre 2°C-8°C.

Les modalités d'administration détaillées et schématisées sont à retrouver en Annexe 3. Il faut cependant noter que l'Ozempic® ne doit pas s'injecter s'il a été congelé, exposé à la lumière directe du soleil, si la solution est trouble ou colorée ou si le stylo est tombé. Il ne faut pas laver son stylo ni essayer de le remplir ni essayer de le réparer ou le démonter.

3.2.3 Evolution des ventes depuis sa mise sur le marché

Grâce aux bases de données annuelles OpenMedic extraites du Système national des données de santé (SNDS) relatant l'usage des médicaments en ville et à l'hôpital, nous avons pu créer des courbes représentant l'évolution des ventes de l'Ozempic® depuis février 2019. Nous nous intéresserons essentiellement aux courbes de la délivrance en ville, situées en haut de la Figure 6.

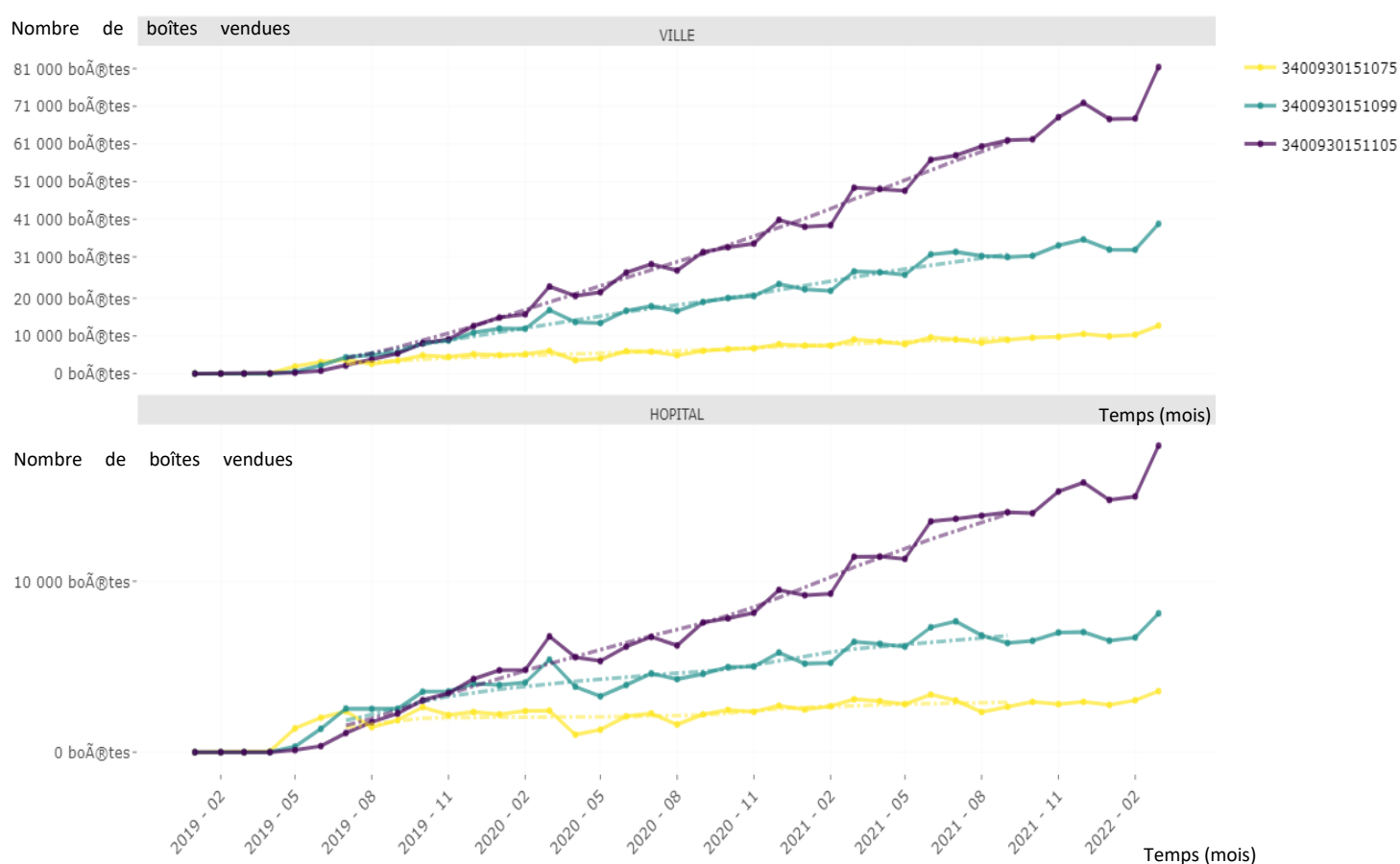


Figure 6 : Evolution du marché de l'Ozempic® en fonction du nombre de boîtes vendues en ville et à l'hôpital en France de février 2019 à mars 2022. ; selon trois dosages : 0,25mg (jaune) ; 0,5mg (bleu) et 1mg (violet)

Pour l'évolution des ventes du dosage 0,25mg (jaune) : en avril 2019 on compte 56 boîtes vendues ; le premier pic en juillet 2019 enregistre 3681 boîtes. En mars 2020 lors du deuxième pic, on note une multiplication par deux des ventes totales avec 6010 boîtes vendues. En mars 2021, un pic est enregistré avec 9071 boîtes vendues. Enfin, **en mars 2022**, on enregistre un total de **12 743 boîtes vendues**.

On peut constater que l'évolution des ventes a une **croissance exponentielle** depuis 2019, et que de plus en plus de patients DT2 semblent entamer un traitement par les GLP-1. A contrario, on peut noter une baisse des ventes lors de la période allant d'avril 2020 à novembre 2020 pouvant être expliquée par la période du COVID-19 avec une crainte des patients diabétiques d'aller chez les médecins et donc une moins bonne prise en charge et une diminution de l'observance.

Concernant le dosage de 0,5mg (bleu) : en mai 2019, on compte 521 ventes totales. On note le premier pic en juillet 2019 avec 4 317 ventes. En mars 2020, on enregistre un score important de 16 865 ventes. Enfin en **mars 2022**, on dénombre **39 775 ventes totales** en France. La tendance de cette courbe semble elle aussi exponentielle, avec une accélération plus rapide que pour le dosage 0,25mg.

Enfin pour le dosage 1mg (violet) : la vente a réellement débuté en juin 2019 avec un total de 242 boîtes vendues. On observe un effet tremplin à partir de juillet 2019 en enregistrant une vente totale de 2109 boîtes. Le premier pic observé compte 23 133 boîtes vendues en mars 2020. Ensuite, quatre pics vont s'enchaîner en décembre 2020, mars 2021, juin 2021 et décembre 2021 en comptant respectivement 40 828 ; 49 369 ; 56 782 et 71 926 boîtes vendues. **En mars 2022**, dernière donnée à ce jour, il a été enregistré **81 404 boîtes** d'Ozempic® vendues en France. Ici aussi la croissance des ventes grimpe de façon exponentielle. L'évolution à ce dosage est nettement plus forte et ne cesse d'accélérer.

Ces tendances nous démontrent qu'il y a un réel intérêt croissant pour les analogues de GLP-1 et que leurs places dans la stratégie thérapeutique du DT2 ne cesse d'augmenter depuis les trois dernières années.

3.3 RYBELSUS® : SEMAGLUTIDE ORAL

Le sémaglutide est le seul analogue du GLP-1 commercialisé à la fois sous forme d'injection et par voie orale.

3.3.1 Pharmacologie

Le sémaglutide, dans sa formulation orale, présente la même structure que pour la forme injectable, mais il est co-formulé avec l'activateur d'absorption **SNAC** (*N*-[8-(2-hydroxybenzoyl)amino] caprylate de sodium), molécule hydrophobe dont la structure est à retrouver sur la Figure 5, et qui se lie de manière non covalente à l'analogue du GLP-1. Cette co-administration entraîne une augmentation du transport du sémaglutide à travers l'épithélium intestinal. Les liaisons non covalentes entre le SNAC et l'analogue du GLP-1 sont facilement rompues lors de l'exposition à la circulation sanguine, permettant la circulation du sémaglutide non lié. Le sémaglutide oral subit une absorption gastrique quand la plupart des médicaments oraux sont absorbés au niveau des intestins. De plus, son absorption est modifiée par la nourriture. [63][64]

Le SNAC protège le sémaglutide de la dégradation pH dépendante : le SNAC peut neutraliser l'acide de l'estomac. Cette action tampon localisée du SNAC est bénéfique et tend à stabiliser le sémaglutide lors de son exposition aux fluides gastriques tout en assurant une solubilité suffisante des deux composants. Ce point sera détaillé dans une partie dédiée au SNAC. [65]

3.3.2 Indication

Indiqué dans le DT2, le sémaglutide ne doit pas être utilisé chez les patients présentant un diabète de type 1 ou pour le traitement d'une acidocétose diabétique. Il n'est pas recommandé chez les patients ayant subi une opération bariatrique ni chez les patients atteints d'une insuffisance cardiaque congestive de stade IV NYHA.

3.3.3 Présentation, posologie et mode d'administration (Résumé des caractéristiques du produit EMA) [66]



Figure 7 : Dose d'initiation et doses d'entretien du Rybelsus® [NovoNordisk®]

Le Rybelsus® existe sous trois dosages : 3mg, 7mg et 14mg. Il s'agit de comprimé ovale blanc à jaune pâle :

- Boîtes de comprimés de 3 mg : 10, 30, 60, 90 et 100 comprimés.
- Boîtes de comprimés de 7 mg : 10, 30, 60, 90 et 100 comprimés.
- Boîtes de comprimés de 14 mg : 10, 30, 60, 90 et 100 comprimés.

La dose initiale de sémaglutide est de 3 mg une fois par jour pendant un mois. Après un mois de traitement, la dose devra être augmentée à une dose d'entretien de 7 mg une fois par jour. Après au moins un mois à une dose de 7 mg une fois par jour, la dose peut être augmentée à une dose d'entretien de 14 mg une fois par jour pour améliorer davantage le contrôle glycémique. La dose quotidienne unique maximum recommandée de sémaglutide est de 14 mg. La prise de deux comprimés à 7 mg pour obtenir l'effet d'une dose de 14 mg n'a pas été étudiée, par conséquent, elle n'est pas recommandée.

Le sémaglutide oral est moins biodisponible et présente une plus grande variabilité d'absorption d'un patient à l'autre que le sémaglutide injectable, c'est pourquoi une dose plus élevée est nécessaire pour la formulation orale.

Lorsque le sémaglutide est utilisé en association à la metformine et/ou à un inhibiteur du cotransporteur de sodium-glucose de type 2 (iSGLT2) ou à la thiazolidinedione, le traitement

par metformine et/ou iSGLT2 ou thiazolidinedione peut être poursuivi à la même dose. Lorsque le sémaglutide est utilisé en association à un traitement par sulfamide hypoglycémiant ou par insuline, une diminution de la dose du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline pourra être envisagée afin de réduire le risque d'hypoglycémie.

Le sémaglutide oral doit être pris une fois par jour, le matin, à jeun avec un demi-verre d'eau (minimum 120mL, équivalent à une grande gorgée). Il faut attendre 30 min avant de manger, de boire ou de prendre d'autres médicaments. Les comprimés ne doivent ni être divisés, ni machés ou écrasés. Ainsi, les patients décideront finalement s'il s'agit d'un inconvénient préférable à une injection une fois par semaine.

En cas d'oubli de dose : ne pas prendre la dose oubliée et attendre la prise du lendemain.

Aucun ajustement de dose n'est nécessaire en fonction de l'âge, de la fonction rénale ni de la fonction hépatique. Il n'est cependant pas recommandé lors d'une IR terminale et chez les patients de moins de 18 ans.

3.3.4 Résumés des études sur l'efficacité du Rybelsus® : essais cliniques phases III

PIONEER (1 à 5 ; 7 et 8)

Etant un analogue des GLP-1, le mécanisme d'action est commun à celui du sémaglutide injectable et de l'incrétine native, décrit précédemment à plusieurs reprises.

Le critère d'évaluation principal est la variation de HbA1c, et le critère d'évaluation secondaire est la variation du poids corporel à la semaine 26.

L'essai clinique PIONEER 1 examine l'efficacité et l'innocuité du sémaglutide oral par rapport au placebo. PIONEER 1 est un essai clinique de phase IIIa, randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo, comparant une fois par jour le sémaglutide oral à 3mg ou 7mg ou 14 mg avec un placebo chez des patients adultes [18-75 ans] atteints de diabète de type 2 qui, au début de l'essai, étaient traités uniquement avec des conseils concernant l'alimentation et l'exercice. En conclusion, chez les patients atteints de DT2, la monothérapie

par sémaglutide par voie orale a démontré des améliorations supérieures et cliniquement pertinentes de l'HbA1c (toutes les doses) et de la perte de poids corporel (dose de 14 mg) par rapport au placebo ; et un profil de sécurité cohérent avec les autres agonistes des récepteurs du GLP-1. [67]

L'essai clinique PIONEER 2 compare l'efficacité du Rybelsus® (3, 7 ou 14 mg/J) par rapport à l'empagliflozine, lorsqu'il est ajouté à la metformine chez les patients atteints de diabète de type 2 non contrôlé. PIONEER 2 est un essai randomisé ouvert une fois par jour avec un des deux traitements. En conséquence, le sémaglutide oral était supérieur à l'empagliflozine pour réduire l'HbA1c mais pas le poids corporel à 26 semaines chez les patients atteints de diabète de type 2 non contrôlé par la metformine. De plus, à la semaine 52, l'HbA1c et le poids corporel (estimation du produit à l'essai) étaient significativement réduits par rapport à l'empagliflozine. [68]

L'essai clinique PIONEER 3 compare l'efficacité du Rybelsus® (3, 7 ou 14 mg/J) par rapport à la sitagliptine (Januvia 100 mg/J), lorsqu'il est ajouté à la metformine avec ou sans sulfonyleurée chez les patients atteints de diabète de type 2 non contrôlé. Il s'agit également d'un essai clinique de phase IIIa randomisé, en double aveugle, en groupe parallèle.

Les résultats montrent que chez les adultes diabétiques de type 2 non contrôlés par la metformine avec ou sans sulfamide hypoglycémiant, le sémaglutide oral 7 mg/j et 14 mg/j, comparé à la sitagliptine, a entraîné des réductions significativement plus importantes de l'HbA1c sur 26 semaines, mais il n'y a pas eu de bénéfice significatif avec la posologie de 3 mg/j. [69]

L'essai clinique PIONEER 4 compare l'efficacité du Rybelsus® (14 mg) par rapport au liraglutide injectable (1,8 mg) et placebo, respectivement en association avec metformine ou metformine plus inhibiteur du SGLT2. Cet essai est randomisé en double aveugle, double placebo. En définitive, le sémaglutide oral était non inférieur au liraglutide sous-cutané et supérieur au placebo pour la diminution de l'HbA1c, et supérieur pour la diminution du poids corporel par rapport au liraglutide et au placebo à la semaine 26. [70]

L'essai PIONEER 5 évalue l'efficacité du sémaglutide versus placebo, respectivement en association avec une insuline basale seule, la metformine plus une insuline basale ou la metformine et/ou un sulfamide hypoglycémiant, chez des patients présentant une

insuffisance rénale modérée. Il s'agit d'un essai randomisé en double aveugle de 26 semaines. Il a été observé que le sémaglutide oral a été efficace chez les patients atteints de diabète de type 2 et d'insuffisance rénale modérée, offrant potentiellement une nouvelle option de traitement pour cette population. [71]

L'essai PIONEER 7 analyse l'efficacité du sémaglutide oral (3, 7 ou 14 mg) versus sitagliptine (100 mg), respectivement en association avec metformine, des inhibiteurs du SGLT2, un sulfamide hypoglycémiant ou des thiazolidinediones. Il s'agit d'un essai d'ajustement à dose flexible, randomisé ouvert de 52 semaines. Le sémaglutide oral, avec un ajustement de dose flexible, basé sur l'efficacité et la tolérabilité, a fourni un contrôle glycémique et une perte de poids supérieurs par rapport à la sitagliptine, et avec un profil de sécurité compatible avec les agonistes sous-cutanés des récepteurs du GLP-1. [72]

L'essai PIONEER 8 évalue l'efficacité du sémaglutide oral (3, 7 ou 14 mg) versus placebo, respectivement en association avec une insuline (basale, basale/en bolus ou prémélangée) avec ou sans metformine dans un essai randomisé en double aveugle de 52 semaines. Le sémaglutide oral était supérieur au placebo pour réduire l'HbA1c et le poids corporel lorsqu'il était ajouté à l'insuline avec ou sans metformine chez les patients DT2. [73]

Enfin pour résumer tous les essais cliniques : on constate qu'une dose croissante de sémaglutide oral entraîne une diminution croissante du taux d'hémoglobine glyquée. De même, une dose croissante de sémaglutide oral entraîne une diminution croissante du poids corporel chez les sujets. Dans les études contrôlées contre placebo, Rybelsus® en tant que traitement autonome a entraîné une réduction significative de la glycémie par rapport au placebo, et une diminution du poids corporel pour les doses de 7 et 14 mg. Dans l'essai PIONEER 3, par rapport à la sitagliptine, les doses de 7 mg et 14 mg de Rybelsus® ont entraîné des réductions supérieures de l'HbA1c et du poids corporel. Après 26 semaines, 69% de ceux qui prenaient du Rybelsus® 7 mg une fois par jour et 77% de ceux qui prenaient Rybelsus® 14 mg une fois par jour ont réduit leur HbA1c à moins de 7%, contre 31% des patients sous placebo.

3.3.5 Evaluation cardiovasculaire : Essais PIONEER 6 [74]

Lors d'un essai en double aveugle, 3 183 patients diabétiques de type 2 à haut risque cardiovasculaire ont été randomisés dans des groupes recevant 14 mg de Rybelsus® une fois par jour ou un placebo en association au traitement standard. La période d'observation médiane était de 16 mois. Les caractéristiques des patients éligibles à l'entrée dans l'essai étaient les suivantes : être âgé de 50 ans ou plus et présenter une maladie cardiovasculaire établie et/ou une maladie rénale chronique, ou être âgé de 60 ans ou plus et présenter uniquement des facteurs de risques cardiovasculaires. Au total, 1 797 patients (56,5 %) présentaient une maladie cardiovasculaire établie sans maladie rénale chronique, 354 (11,1 %) présentaient uniquement une maladie rénale chronique et 544 (17,1 %) présentaient une maladie cardiovasculaire et une maladie rénale. 488 patients (15,3 %) présentaient uniquement des facteurs de risques cardiovasculaires. Les patients comptaient 68 % d'hommes et l'âge moyen lors de l'inclusion était de 66 ans. L'ancienneté moyenne du diabète était de 14,9 ans et l'IMC moyen de 32,3 kg/m². Les antécédents médicaux incluaient l'AVC (11,7 %) et l'infarctus du myocarde (36,1%).

Le critère primaire était le délai de survenue depuis la randomisation du premier événement cardiovasculaire majeur (MACE) : mortalité cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal ou accident vasculaire cérébral non fatal.

Le nombre total de MACE était de 137, dont 61 (3,8 %) avec le sémaglutide et 76 (4,8 %) avec le placebo. Les résultats démontrent la non-infériorité du sémaglutide oral par rapport au placebo pour la prévention des événements cardiovasculaires chez les patients DT2 âgés de plus de 50 ans.

Cependant des données supplémentaires sont attendues en 2024 dans l'essai clinique de phase III SOUL toujours en cours, afin d'évaluer si le sémaglutide oral a un effet protecteur sur le plan cardiovasculaire et, ainsi, de situer la molécule par rapport aux autres antihyperglycémiants utilisés dans le traitement du diabète de type 2.

En effet, cet essai parallèle randomisé en quadruple aveugle évalue les effets du sémaglutide oral une fois par jour (jusqu'à 14 mg) par rapport au placebo chez 9642 patients de plus de 50

ans atteints de DT2 et de maladies cardiovasculaires, de maladie cérébrovasculaire, de maladie artérielle périphérique symptomatique ou d'IRC sur une période de 3,5 à 5 ans. Le critère d'évaluation principal est le délai avant la première apparition de MACE et l'essai est alimenté pour une évaluation de la supériorité par rapport au placebo. Les critères d'évaluation secondaires comprennent plusieurs critères d'évaluation composites, la mortalité toutes causes confondues, les critères d'évaluation liés à l'IRC, les événements indésirables majeurs des membres. La date d'achèvement estimée de l'étude est en juillet 2024. [75]

3.3.6 Interactions médicamenteuses

Comme évoqué à plusieurs reprises, le sémaglutide retarde la vidange gastrique, modifiant l'absorption d'autres médicaments. Deux paramètres (exposition totale ASC et exposition maximale Cmax) ont été évalués lors de prises concomitantes avec les dérivés stéroïdiens dont la lévothyroxine, les anticoagulants AVK comme la warfarine, la rosuvastatine, la digoxine ou les contraceptifs oraux. La co-administration de sémaglutide oral à l'état d'équilibre avec de la thyroxine a entraîné une augmentation de 33 % de l'ASC [76] mais il n'a pas été rapporté de modifications significatives. Cependant il est recommandé d'établir une surveillance à l'instauration du sémaglutide oral associé aux AVK ou dérivés stéroïdiens. Parallèlement, l'effet de l'oméprazole sur le sémaglutide oral a été étudié et aucune modification cliniquement significative de l'ASC ou de la Cmax du sémaglutide n'a été observé lors d'une prise avec de l'oméprazole. [77]

3.3.7 Effets secondaires

Les effets secondaires fréquents et très fréquents retrouvés sont dans l'ensemble les mêmes que ceux observés pour la forme injectable.

Tableau 8 : Résumé des effets secondaires selon leurs probabilités et leurs natures d'affections, rencontrés lors des essais cliniques de phase III [66]

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité ^c	Réaction anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypoglycémie en cas d'utilisation avec de l'insuline ou un sulfamide hypoglycémiant ^d	Hypoglycémie en cas d'utilisation avec d'autres antidiabétiques oraux ^e Diminution de l'appétit		
Affections oculaires		Complications de la rétinopathie diabétique ^f		
Affections cardiaques			Augmentation de la fréquence cardiaque	
Affections gastro-intestinales	Nausées Diarrhées	Vomissements Douleur abdominale Distension abdominale Constipation Dyspepsie Gastrite Reflux gastro-œsophagien Flatulence	Éructation	Pancréatite aiguë
Affections hépatobiliaires			Lithiase biliaire	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Fatigue		
Investigations		Lipase augmentée Amylase augmentée	Perte de poids	

Les effets indésirables les plus fréquents, rapportés chez $\geq 5\%$ des patients traités par Rybelsus® sont les nausées, les douleurs abdominales, la diarrhée, la diminution de l'appétit, les vomissements et la constipation.

3.3.8 Mise en garde et contre-indications

Chez les rongeurs, le sémaglutide provoque des tumeurs thyroïdiennes C dépendantes de la dose et de la durée du traitement à des expositions cliniquement pertinentes. On ne sait pas si le Rybelsus® provoque des tumeurs à cellules C de la thyroïde, y compris le carcinome

médullaire de la thyroïde (CMT), chez l'homme, car la pertinence humaine des tumeurs des cellules C de la thyroïde induites chez les rongeurs n'a pas été déterminée.

Rybelsus® est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents personnels ou familiaux de carcinome médullaire de la thyroïde (CMT) ou chez les patients atteints du syndrome de néoplasie endocrinienne multiple de type 2 (MEN 2), et chez les patients présentant une réaction d'hypersensibilité grave antérieure au sémaglutide ou à l'un des excipients de Rybelsus®.

3.3.9 Fertilité, grossesse et allaitement

Le sémaglutide oral ne doit pas être utilisé chez les femmes enceintes et allaitantes par manque de données chez l'Homme.

Chez le rat on retrouve de regrettables effets : « Lors d'études de fertilité chez le rat, le sémaglutide n'a pas affecté les performances d'accouplement ni la fertilité des mâles. Chez le rat femelle, une prolongation de la durée du cycle œstral et une légère réduction du nombre d'ovulations ont été observées à des doses associées à une réduction du poids maternel. Lors d'études du développement embryo-fœtal chez le rat, le sémaglutide a entraîné une embryotoxicité à des expositions inférieures aux niveaux cliniquement significatifs. Le sémaglutide a entraîné une nette réduction du poids maternel et une diminution de la croissance et de la survie embryonnaires. Chez les fœtus, des malformations viscérales et squelettiques majeures ont été observées, notamment des effets sur les os longs, les côtes, les vertèbres, la queue, les vaisseaux sanguins et les ventricules cérébraux. Des évaluations mécanistes ont indiqué que l'embryotoxicité impliquait une anomalie médiée par les récepteurs du GLP-1 au niveau de l'apport de nutriments à l'embryon via le sac vitellin du rat. En raison des différences d'anatomie et de fonction du sac vitellin entre les espèces, et en raison de l'absence d'expression des récepteurs du GLP-1 dans le sac vitellin des primates non humains, ce mécanisme n'est probablement pas pertinent chez l'homme. Cependant, un effet direct du sémaglutide sur le fœtus ne peut être exclu. Lors d'études de toxicité pour le développement chez le lapin et le singe cynomolgus, une augmentation des fausses couches et une légère hausse de l'incidence des anomalies fœtales ont été observées à des expositions cliniquement significatives. Ces résultats coïncidaient avec une nette réduction du poids

maternel allant jusqu'à 16 %. Il n'est pas établi si ces effets sont liés à la réduction de consommation d'aliments par la mère en tant qu'effet direct du GLP-1. La croissance et le développement postnataux ont été évalués chez le singe cynomolgus. Les nourrissons étaient légèrement plus petits à la mise bas, mais ont récupéré pendant l'allaitement. »

3.3.10 Durée et précautions particulières de conservation

Les comprimés de Rybelsus® sont à conserver dans leurs blisters fermés afin de ne pas être exposés ni à la lumière ni à l'humidité. Il n'est donc pas conseillé d'utiliser de pilulier pour ce traitement. La durée de conservation pour les comprimés à 3 mg est d'environ 23 mois, et d'environ 30 mois pour les dosages supérieurs de 7 et 14 mg.

3.3.11 Rybelsus selon la HAS en France [78]

En décembre 2020 après une première évaluation, la Commission de la Transparence donne un avis défavorable au remboursement du Rybelsus® en France. Compte tenu de l'absence d'études versus la forme injectable en sous-cutanée de sémaglutide en administration hebdomadaire, et malgré l'intérêt potentiel d'une voie orale dans la prise en charge des patients diabétiques pour améliorer la qualité de vie et l'adhérence au traitement, la Commission relève que la dose de sémaglutide nécessaire par voie orale est extrêmement élevée par rapport à la dose nécessaire par voie sous-cutanée, avec donc une biodisponibilité très faible, et une importante variabilité inter- et intra-individuelle, impliquant la prise du médicament à distance des repas non favorable à une bonne observance thérapeutique. Elle juge que le traitement n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique. En juillet 2021, la réévaluation de la situation porte aux mêmes conclusions et la position de la HAS reste identique.

3.3.12 Rybelsus® hors Union Européenne

En Suisse, l'assurance maladie ne rembourse que les produits appartenant à la « liste des spécialités » et qui sont prescrits conformément à l'usage pour lequel ils ont été autorisés par Swissmedic. De ce fait, Rybelsus® a été autorisé le 24 mars 2020 pour le traitement par voie orale des adultes dont le DT2 n'est pas suffisamment contrôlé, en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique. Rybelsus® peut être utilisé seul ou en association avec d'autres médicaments hypoglycémifiants. Il fait partie des spécialités remboursées dans cette indication. [79]

Au Québec, le sémaglutide oral n'est pas encore remboursé par la Régie de l'Assurance Maladie (RAMQ) et coûte environ 230 dollars par mois. L'Institut national d'excellence en santé et services sociaux (INESSS) a toutefois recommandé son remboursement, au statut de médicament d'exception, en combinaison avec la metformine lorsque qu'une sulfonylurée est contre-indiquée ou inefficace. [80]

Aux Etats-Unis, la FDA a approuvé initialement en 2017 les comprimés oraux de Rybelsus® pour améliorer le contrôle de la glycémie chez les patients adultes atteints de DT2 en complément de mesures hygiéno-diététiques. [81]

4 FOCUS SUR LES EXHAUSTEURS DE PERMEABILITE (EP) : LES SNAC

4.1 RAPPELS GENERAUX ET PHYSICO-CHIMIQUES

4.1.1 Absorption intestinale des médicaments

L'étude du devenir du médicament dans le corps, ce que l'on appelle la pharmacocinétique, est importante pour déterminer les modalités d'administration du médicament, à savoir la voie d'administration, la dose ainsi que le rythme d'administration. L'absorption d'une forme pharmaceutique correspond à l'ensemble des phénomènes intervenant dans le transfert du principe actif depuis son site d'administration jusqu'à la circulation sanguine. L'absorption d'un médicament est déterminée par ses propriétés physico-chimiques, sa formulation galénique et sa voie d'administration. Plusieurs voies

d'administration sont possibles. On distingue principalement la voie parentérale incluant les voies intra-veineuse (IV) et intra-musculaire (IM) ; la voie sous cutanée (SC) ; la voie locale, ainsi que la voie entérale comptant essentiellement la voie orale (VO). Le choix d'une voie d'administration va dépendre de l'objectif thérapeutique visé (rapidité d'effet, limitation des effets systémiques), des possibilités d'administration chez la personne, de la taille et des propriétés physico-chimiques des molécules (résistance à l'acidité gastrique et aux enzymes digestives, facilité à passer les barrières capillaires ou digestives). Il existe des paramètres qui résument l'absorption et notamment la notion de biodisponibilité (F) : elle se définit comme la fraction de la dose administrée ou du principe actif libéré par la forme pharmaceutique qui parvient sous forme inchangée dans la circulation générale systémique et la vitesse à laquelle se réalise ce mécanisme. De ce fait, la dose administrée en IV entre directement dans la circulation sanguine, avec une biodisponibilité de 100%. A contrario, pour les autres voies la biodisponibilité est incomplète. En effet, les médicaments injectés en IM ou SC doivent traverser une ou plusieurs membranes biologiques avant d'atteindre la circulation sanguine. La voie orale impose au médicament un passage au travers de la barrière digestive puis la paroi capillaire avant d'atteindre la circulation générale. Ce passage peut se faire par simple diffusion passive ou faire intervenir des phénomènes plus complexes que nous allons un peu plus détailler.

La majorité des médicaments existe sous forme orale. Une fois administré, le médicament doit pouvoir se dissoudre dans le milieu gastro-intestinal et ne pas être détruit par l'acidité des sécrétions gastriques ou par les enzymes contenues dans la lumière intestinale (protéases et peptidases). Puis le médicament passe la barrière gastro-intestinale pour atteindre la circulation sanguine par diffusion passive, diffusion facilitée ou par phénomène de transport actif. Il est intéressant de rappeler ces mécanismes pour comprendre, par la suite, comment fonctionne l'exhausteur de perméabilité *SNAC*. De ce fait, la *diffusion passive* à travers les cellules de la membrane gastro-intestinale, de nature lipidique, est facilitée pour les molécules lipophiles non ionisées selon un gradient de concentration (d'une région de concentration élevée vers une région de concentration faible). En effet, les molécules liposolubles diffusent plus rapidement que les molécules hydrophiles. De même, l'absorption des molécules non ionisées est facilitée parce qu'elles sont plus liposolubles que les molécules ionisées qui sont entourées d'une « couche » de molécules d'eau. Enfin, c'est tout naturellement qu'une molécule plus petite franchira aisément la

barrière intestinale. La vitesse de diffusion va donc dépendre de tous ces précédents paramètres : le gradient de concentration, la liposolubilité, le degré d'ionisation ainsi que la taille de la molécule. Ce transport passif ne consomme donc pas d'énergie. Il n'est pas spécifique d'un médicament, n'est pas saturable et il n'existe pas de phénomène de compétition. Deuxièmement, la *diffusion passive facilitée* permet le passage spontané de molécules ou d'ions à travers une membrane biologique en passant par des transporteurs ou canaux. *Par exemple*, le glucose, qui est une molécule à faible liposolubilité, se lie à un transporteur *GLUT-2* sur la face externe de la membrane et ce complexe glucose-transporteur va pouvoir pénétrer facilement jusqu'à la face interne de la membrane et atteindre la circulation sanguine. Ce mécanisme n'exige pas de dépense d'énergie et ne permet pas le transport contre un gradient de concentration. Enfin, le *transport actif* se fait *via* un transporteur membranaire spécifique. Il nécessite une dépense d'énergie et permet le transfert des substances contre le gradient de concentration. Contrairement à la *diffusion passive*, ce transport est saturable et peut rencontrer des phénomènes de compétition, étant inhibé ou induit par d'autres substances médicamenteuses, entraînant une certaine variation de la quantité de principe actif absorbé.

La majorité des médicaments sont absorbés dans l'intestin grêle car il présente la plus grande surface d'absorption du tube digestif et ses membranes sont plus perméables que celles de l'estomac.

4.1.2 Rappels sur les protéines et peptides (PP)

Les PP sont constitués d'acides aminés liés entre eux par des liaisons peptidiques. Les chaînes dites courtes composent entre deux et cinquante acides aminés, et sont définies comme des *peptides* : c'est le cas du sémaglutide, qui pour rappel est constitué de 31 acides aminés. On parle de protéines lorsque la chaîne, dite longue, compte plus de cinquante acides aminés et se replie dans une structure tridimensionnelle particulière. Cependant il existe encore une limite entre ces deux appellations, comme *l'insuline*, dont le nom est souvent confondu entre peptide et protéine. Ces molécules sont de grande taille et de nature hydrophile, on ne va donc pas s'attendre à ce qu'elles empruntent la voie de *diffusion passive*, plus idéale pour les petites molécules hydrophobes, ni la voie paracellulaire qui n'est pas envisageable pour les macromolécules. ^{[82][83]}

4.2 LA VOIE ORALE POUR LES PEPTIDES EN THERAPEUTIQUE : INTERET MAJEUR ET LIMITATIONS

La croissance du marché mondial des substances actives de nature peptidique a stimulé le développement de technologies qui permettraient l'administration orale de médicaments peu perméables. Une forme posologique peptidique orale réduirait probablement les coûts associés à la fabrication stérile d'injectables, à la chaîne du froid, à l'élimination des aiguilles et à la formation du personnel/des patients. De plus cela permettrait une réduction de certains effets indésirables locaux (tel que les lipodystrophies) et une suppression du risque septique. Cependant ces économies seraient compensées par l'exigence de doses plus élevées par rapport à l'injection. Comparés aux petites molécules, les peptides sont attrayants en raison de leur spécificité d'action, de leur puissance et de leur relative faible toxicité. Mais la très faible disponibilité orale reste un obstacle majeur dans l'utilisation de peptides en thérapeutique.

En raison de ces aspects pratiques, la voie orale permettrait d'améliorer considérablement l'observance du traitement par les patients en optimisant l'acceptabilité et l'adhésion aux traitements.

Il existe cependant diverses barrières physiologiques limitant l'absorption des PP et qui sont résumées dans la suite de ce travail.

4.2.1 Barrières physiologiques

4.2.1.1 Enzymes intestinales, pancréatiques et gradient de pH

Les peptides et protéines sont sensibles aux enzymes lumenales des sécrétions gastro-intestinales et pancréatiques, les enzymes bactériennes du côlon et les enzymes des muqueuses [84]. Les PP sont majoritairement dégradés, avant pénétration à travers le mucus, par les enzymes lumenales de la bordure en brosse intestinale ; la dégradation protéolytique pancréatique ne représentant seulement que 20% de la dégradation [85]

Au niveau de l'estomac, la *pepsine*, une endoprotéase digestive du suc gastrique est capable de couper des protéines en plus petits fragments de peptides en hydrolysant les liaisons peptidiques [86] Dans la partie supérieure de l'intestin grêle, la majorité des peptidases sont pancréatiques comme la *trypsine*, les *carboxypeptidases*, l'*élastase* ou la *chymotrypsine*. Les parties restantes des protéines sont dégradées par des enzymes de la bordure en brosse telles que des *aminopeptidases*, *endo-* et *entéropeptidases* en tri-, dipeptides ou acides aminés afin de rejoindre la circulation sanguine au travers de l'épithélium. [87] En effet, les protéines, trop grandes pour franchir l'épithélium intestinal, sont hydrolysées par les enzymes afin d'être transportées et absorbées par les entérocytes sous forme d'acides aminés ou de petits peptides.

Les PP sont aussi sujets au gradient de pH et à la déstabilisation acido-dépendante des ponts disulfures, des liaisons hydrogène et des interactions électrostatiques. Chez un sujet adulte sain, le pH de l'estomac varie entre [1,5-3,5] permettant une meilleure action des enzymes notamment la *pepsine*, inactive si le pH est supérieur à 5. L'augmentation du pH gastrique peut être dû simplement à la prise de nourriture. Dans le duodénum en raison de la neutralisation du bicarbonate et des sucs biliaires, le pH augmente entre [5-6], puis monte à [7-8] au niveau de l'iléon et le jéjunum et est supérieur à 8 dans le côlon [88]. Les différents environnements de pH dans le tractus gastro-intestinal pourraient entraîner une altération conformationnelle ou une dégradation enzymatique des PP, aboutissant donc à une perte d'efficacité thérapeutique.

4.2.1.2 Mucus et viscosité

Le mucus est un épais gel viscoélastique tapissant toute la barrière digestive afin de protéger les épithéliums d'agents pathogènes extérieurs, de toxines ou de particules ultrafines environnementales. [89] Le mucus exerce de multiples barrières contre le transport des médicaments. La viscosité élevée diminue la diffusivité des PP à travers le mucus, ce qui affecte directement le temps de séjour des PP dans l'intestin grêle. [90]

De plus, l'administration orale de macromolécules de poids moléculaire supérieur à 1000 Da reste difficile en raison du mucus pouvant jouer un rôle de filtre d'exclusion de taille.

4.2.1.3 Barrières épithéliales

Les cellules épithéliales situées sous le mucus agissent également comme une autre restriction prédominante vis-à-vis de l'administration orale de PP. Les jonctions serrées (TJ) trouvées entre deux cellules voisines sont comparables à des points de couture et forment une ceinture autour de la cellule. Ce sont des protéines transmembranaires, essentiellement *claudine* ou *occludine*, qui se font face et qui sont étroitement liées d'une cellule à l'autre afin d'assurer l'étanchéité des tissus (*entouré en rouge sur la Figure 8*). Un exemple important du rôle de ces TJ est celui de la barrière intestinale, où la présence en surnombre de TJ entre les entérocytes oblige toutes les molécules qui traversent à être triées sélectivement.

Les PP présentent une solubilité aqueuse élevée à l'origine d'une faible perméabilité gastro-intestinale et un faible passage transcellulaire régit selon la « règle de 5 » de Lipinski [91]. En effet, la biodisponibilité orale à travers la barrière sera faible si le peptide ne présente pas au moins deux de ces critères : poids moléculaire $PM < 500$ Da ; < 5 donneurs de liaisons hydrogènes (H) ; < 10 accepteurs de liaisons hydrogènes et $\text{Log } P < 5$.

Cependant, le non-respect strict de cette règle n'exclut pas systématiquement la formulation orale d'un peptide comme l'exemple de la *desmopressine* ($\text{Log } P -4,2$; $PM = 1069$ Da ; accepteurs de liaisons H : 15 ; donneurs de liaisons H : 14) (Minirinmelt® ; Ferring® ; 2010, France).

4.2.1.4 Métabolisme

Le métabolisme hépatique joue un rôle de limitation supplémentaire dans la biodisponibilité des PP par VO. En Suisse, la ciclosporine (Sandimmune®, Novartis, Suisse) peut imprégner l'épithélium intestinal jusqu'à 86 %, mais la fraction absorbée est de 35 % en raison du métabolisme coordonné du cytochrome P450 de la bordure en brosse et de l'efflux de la glycoprotéine P, et 8 % supplémentaires sont perdus par métabolisme hépatique pour donner une biodisponibilité finale 27 % [92].

4.2.1.5 Facteurs de formulation galénique

Hormis les barrières physiologiques, la formulation est également un grand défi lors du développement de produits PP oraux. La stabilité chimique et physique sont les notions les

plus importantes dans le développement de la formulation, qui vise à permettre la stabilité des PP dans les processus de fabrication, le transport, le stockage et l'administration. Les trois forces stabilisatrices majeures pour les protéines sont l'interaction hydrophobe, la liaison hydrogène et l'interaction électrostatique. [93]

Par conséquent, contrairement aux petits médicaments moléculaires conventionnels, il est impossible de développer une utilisation clinique des PP sans une aide pharmaceutique qui sera détaillée dans la section suivante.

4.3 STRATEGIES D'AMELIORATION DE L'ABSORPTION ORALE DES MEDICAMENTS.

4.3.1 Prodrogues

Plusieurs alternatives peuvent être mises en place pour augmenter la biodisponibilité orale des principes actifs. Parmi elles on retrouve notamment des modifications chimiques. Ces alternatives permettent d'augmenter l'absorption intestinale grâce à la conception de *prodrogue*, c'est-à-dire la conception d'une forme médicamenteuse inactive facilement absorbée, qui une fois administrée dans l'organisme, va être convertie en molécule pharmacologiquement active. Plus simplement, une *prodrogue* est constituée du principe actif lié à un groupe d'atome, souvent de type ester, qui après biotransformation dans le corps, libère d'une part le médicament actif et d'autre part le groupe d'atome qui n'a ni action pharmacologie ni toxicité. Cela favorise la *diffusion passive* en augmentant la lipophilie et donc la biodisponibilité des molécules qui traversent plus facilement la bicouche lipidique des entérocytes.

4.3.2 Enrobage entérique

Il existe des alternatives galéniques permettant de modifier la pharmacocinétique de certaines molécules. Les comprimés gastro-résistants aident notamment à préserver les principes actifs sensibles à la *pepsine* et dégradés au pH de l'estomac. En effet la dissolution de l'enrobage dépend d'un pH plus élevé, retrouvé dans l'intestin grêle. Par exemple,

l'enrobage de l'Inexium® dont le but est de protéger le principe actif des sucs gastriques alors que celui dans l'Aspirine® sert à protéger la muqueuse gastrique contre une irritation due à la substance. Une libération modifiée du principe actif dans l'intestin peut être obtenue soit en enrobant directement le comprimé d'un film gastro-résistant (Aspirine®), soit par des capsules contenant des micro-granules gastro-résistants. (Inexium® ou Mopral®).

4.3.3 Inhibiteurs enzymatiques

Les inhibiteurs d'enzymes co-administrés avec les PP inactivent les enzymes cibles en se liant au site spécifique de l'enzyme de manière réversible ou irréversible, ce qui diminue son activité. Il existe plusieurs catégories d'inhibiteurs, notamment les acides non aminés, les acides aminés et les acides aminés modifiés, les peptides et les peptides modifiés. Cependant, tout inhibiteur enzymatique de nature peptidique est lui-même sensible à la protéolyse. Nous pouvons retrouver des inhibiteurs enzymatiques comme celui de l'*aprotinine* qui inhibe les enzymes pancréatiques telles que la *trypsine* et la *chymotrypsine*. Dans des recherches cliniques, l'inhibiteur de *trypsine de soja* associé à un cofacteur chélatant inhibe les endoprotéases de l'intestin grêle, a été développé dans ORMD-0801 (développé par Oramed) comme composant de formulation pour l'administration orale d'insuline. [94][95]

D'autre part, les acides organiques acidifiants, l'acide citrique et l'acide tartrique, abaisseraient le pH optimal pour la protéolyse qui sera donc moins efficace.

Ces mesures sont à prendre avec précaution par leur toxicité à doses élevées, leur longue durée ou par leur limite d'utilisation.

4.3.4 Mucolytiques

La *N- acétyl- L-cystéine* (NAC) est un mucolytique couramment utilisé chez l'Homme pour son innocuité dans les affections pulmonaires et abdominales [96]. Bien que les mucolytiques puissent faciliter la fixation des particules aux entérocytes en éliminant le mucus recouvrant la bordure en brosse intestinale, l'épuisement de la barrière muqueuse pourrait entraîner des lésions de l'épithélium intestinal en raison du contact direct avec les enzymes protéolytiques et l'acide.

De plus il y a peu d'intérêt à combiner des mucolytiques à une formulation orale de PP, lié à la grande variabilité de la production de mucus et à l'exigence de concentrations élevées de mucolytiques dans la formulation.

4.3.5 Amélioration de l'absorption orale des protéines et peptides : LES EXHAUSTEURS DE PERMEATION (EP)

Pour pallier les difficultés d'administration des PP, les recherches scientifiques ont conçu des formulations orales avec des **exhausteurs de perméation intestinale** établis qui ont des antécédents d'utilisation sûre chez l'Homme et que nous décrirons en détails dans la suite de ce travail.

4.4 DEVELOPPEMENT DES EXHAUSTEURS DE PERMEATION INTESTINALE (EP).

Plusieurs approches permettent d'améliorer l'absorption orale des molécules thérapeutiques polaires, y compris la co-administration avec des amplificateurs d'absorption. Les exhausteurs de perméation intestinale (EP) représentent l'une des stratégies les plus largement testées pour améliorer l'administration orale de peptides thérapeutiques à faible absorption par voie orale. Nous allons nous intéresser aux différentes hypothèses de mécanisme d'action de ces EP.

Deux grands types d'exhausteurs de perméation intestinale agissent par des mécanismes cellulaires : soit de manière *paracellulaire* via l'ouverture des jonctions serrées, soit de manière *transcellulaire* par une altération de l'intégrité de la membrane plasmique : exemple de l'**hydrophobisation** du peptide thérapeutique cible, ou une combinaison des deux (Figure 8). L'hydrophobisation permet notamment de masquer les charges positives des chaînes latérales des acides aminés via des interactions ioniques avec des composés chargés négativement. La neutralisation de la charge du principe actif permet son passage à travers la membrane plasmique grâce à la formation d'un complexe soluble. A ce jour, plus de 250 substances ont démontré une action d'amélioration de la perméabilité intestinale dans des études précliniques, dont plusieurs exemples seront vus plus tard.

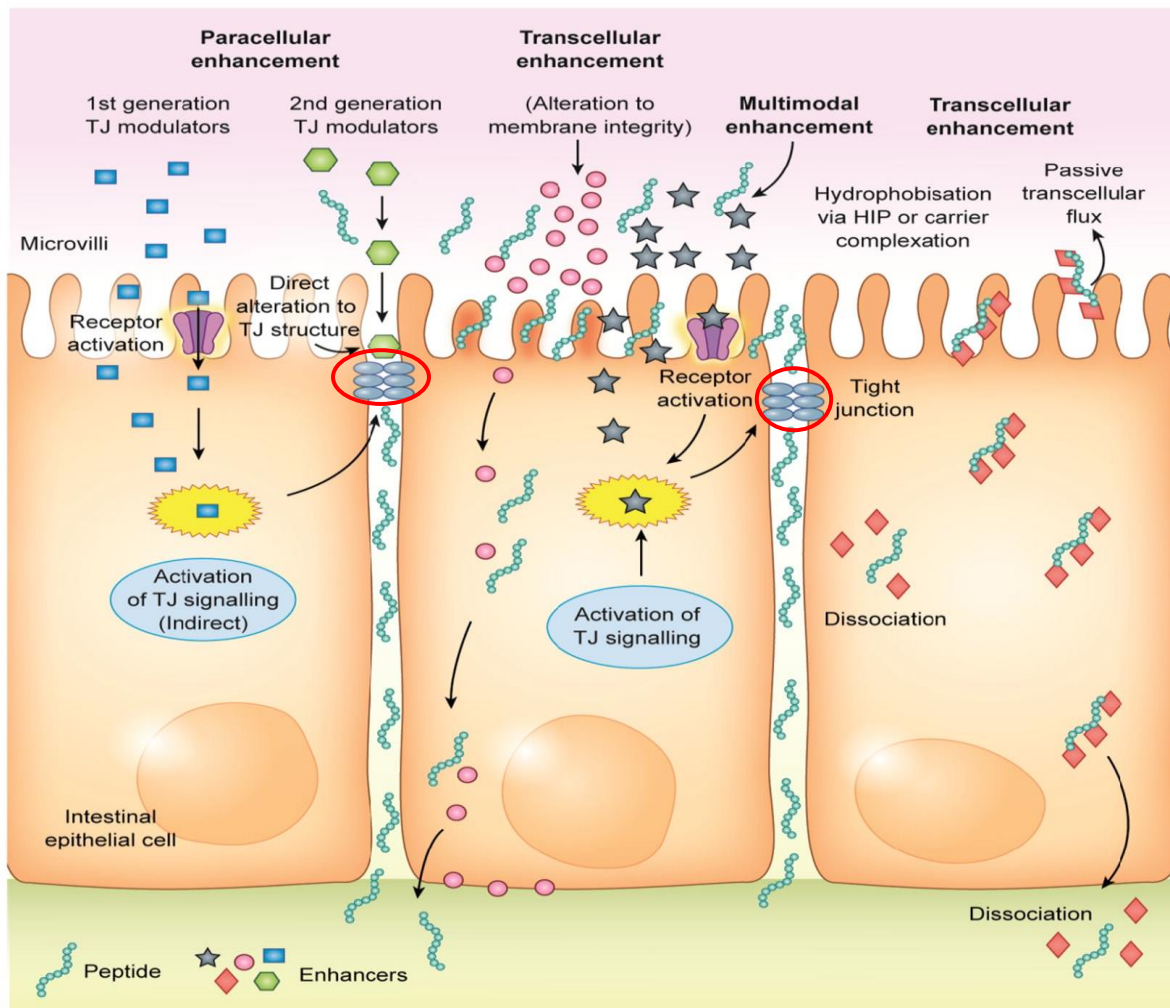


Figure 8 : Les différents modes d'action des EP : 1) Paracellulaire de 1ère et 2ème génération 2) Transcellulaire par hydrophobisation ou altération de l'intégrité la membrane plasmique. [97]

4.4.1 Les EP paracellulaires

Les EP paracellulaires de 1ère génération augmentent la perméabilité intestinale en ciblant les voies de *signalisation cellulaire* impliquées dans la dissolution des jonctions serrées (TJ). La 2ème génération cible directement la perturbation physique des TJ en interférant dans les *interactions homophiles* lors de la reconnaissance cellulaire. (Figure 8). En effet, les liaisons peuvent être lysées ou oxydées de telle manière que la liaison entre les entérocytes n'est plus aussi étroite et laisse passer plus facilement un flux extracellulaire ou une molécule. [97]

4.4.2 Les EP transcellulaires : exemple du SNAC

4.4.2.1 Propriétés physico-chimiques

Le SNAC – *N*-[8-(2-hydroxybenzoyl)amino]caprylate de sodium – ou *salcaprozate de sodium* est un dérivé d'acide aminé *N*-acétylé synthétique de l'acide salicylique. Le SNAC a été découvert et développé par Emisphere Technologies (NJ, États-Unis), est fait partie des transporteurs Eligen®. Le salcaprozate de sodium, de formule moléculaire C₁₅H₂₀NNaO₄, est un amide issu de la réaction entre l'acide salicylique et un acide aminé gras non-naturel. (Figure 9). Sa constante d'acidité (pKa) est de 5. Le SNAC est donc un acide faible de poids moléculaire 301,31 g/mol. Par sa structure, le SNAC est un tensio-actif anionique. Le salcaprozate de sodium est l'EP le plus largement testé et un des seuls exhausteurs de perméation approuvés par la FDA dans une formulation orale conçue pour améliorer la biodisponibilité orale.

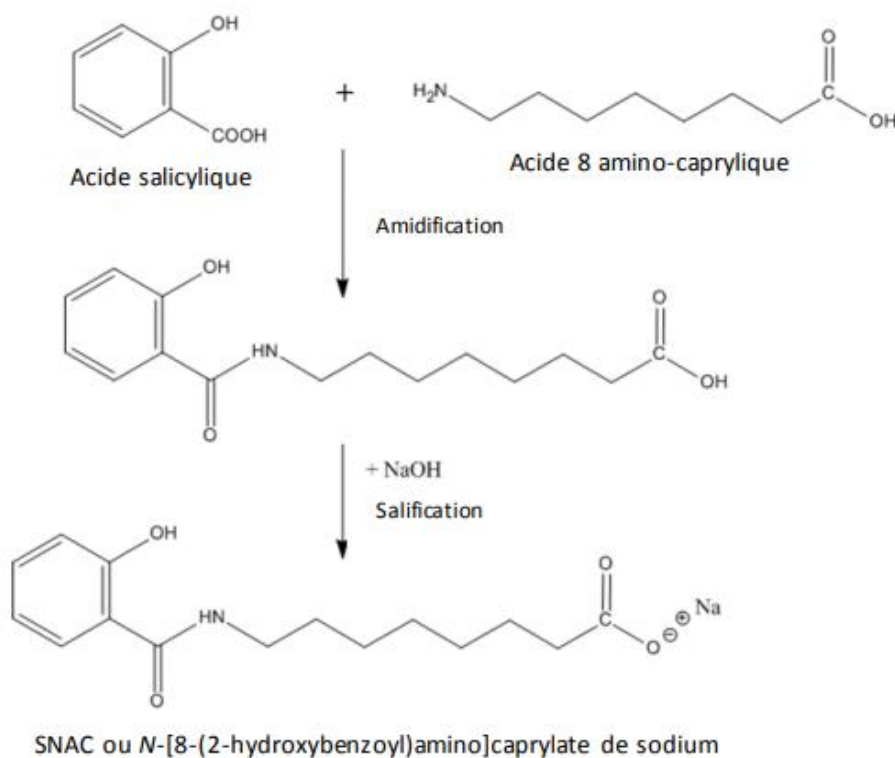


Figure 9 : réactions chimiques synthétiques conduisant à la structure finale du SNAC [98]

4.4.2.2 Effets sur la perméabilité membranaire

Afin d'étudier l'effet du SNAC sur la perméabilité cellulaire, une étude ouverte, randomisée, à dose unique et à groupes parallèles a été menée chez des hommes en bonne santé. Cette étude vise à comparer la pharmacocinétique de deux formulations orales de cyanocobalamine : - Un comprimé commercialisé de cyanocobalamine (vitamine B12) à 5 mg - Une formulation orale de 5 mg de cyanocobalamine associée à 100 mg de SNAC. La cyanocobalamine, administrée par voie parentérale en raison de son haut poids moléculaire (1355,365 g/mol), est responsable d'une très faible absorption par le tractus gastro-intestinal. Les résultats ont montré que la formulation orale de cyanocobalamine contenant du SNAC présente une biodisponibilité absolue moyenne supérieure à celle de la formulation orale commerciale (respectivement 5,09% contre 2,16%). Le comprimé de cyanobalamine formulé avec le SNAC présente également un Tmax réduit par rapport à la formulation commerciale (0,5h contre 6,83h, respectivement). [98] La formulation orale contenant le SNAC a donc permis d'améliorer significativement la biodisponibilité et de diminuer le Tmax pour la vitamine B12. Par ailleurs, on note qu'il faut environ 100 molécules de SNAC pour chaque molécule de cyanobalamine, ce qui témoigne de l'importance des propriétés toxicologiques concernant le SNAC.

4.4.2.3 Mécanisme d'action

Les différents mécanismes d'action du SNAC ont été étudiés à l'aide de techniques de biologie cellulaire et physicochimique, notamment la fluorescence membranaire, le transfert Western, la mobilité électrophorétique, l'imagerie moléculaire, la résonance plasmonique de surface, ainsi que l'électrophorèse capillaire accélérée et la calorimétrie titrée isotherme.[99] L'ensemble de ces techniques a permis de montrer que le salcaprozate de sodium améliore la perméabilité transcellulaire passive via l'hydrophobisation des molécules à administrer. Le SNAC forme une base conjuguée au pH de la lumière de l'intestin grêle, ce qui lui permet de se complexer via des interactions ioniques avec la forme acide conjugué des chaînes latérales des acides aminés basiques des peptides. (Entouré en rouge sur la Figure 10). L'agent de libération s'associe au principe actif pour créer un complexe transportable (lipophile). En

raison de la faible association, le SNAC et le principe actif se dissocient par simple dilution en entrant dans la circulation sanguine. Grâce à la formation de ce complexe, le SNAC favorise le passage des molécules ionisées.

Mais le mécanisme d'action du SNAC est encore controversé. En effet les expériences ne fournissent pas des résultats suffisamment convaincants pour attribuer un mécanisme transcellulaire exclusif au SNAC. Une autre hypothèse inclurait des effets de perturbation de la membrane induit par l'effet du tensioactif. L'augmentation de la fluidité des membranes permettrait ainsi une amélioration de la biodisponibilité de la molécule associée, ici le sémaglutide.

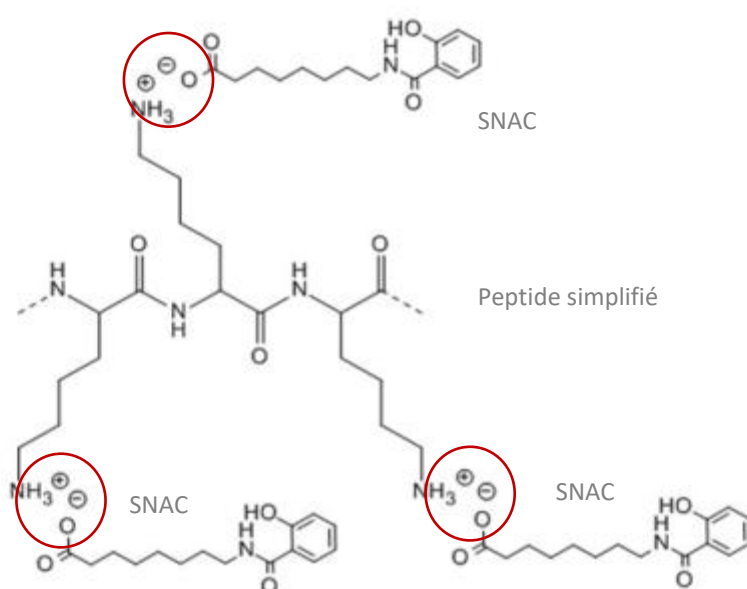


Figure 10 : Mécanisme d'hydrophobisation : complexation de molécules de SNAC avec les chaînes latérales des acides aminés basiques des peptides. Pour simplifier le schéma, le peptide n'a été représenté qu'avec des résidus lysines. [99]

Plus récemment, NovoNordisk® a proposé un nouveau mécanisme d'action pour le SNAC dans son comprimé à enrobage non entérique de l'analogue du GLP-1, le sémaglutide. Dans des études animales chez le chien et des essais cliniques chez l'Homme, le SNAC a tamponné le pH local de l'estomac, protégeant ainsi le peptide contre la dégradation enzymatique et facilitant l'absorption transépithéliale via la voie transcellulaire, de manière transitoire et sans aucune preuve sur l'altération des TJ. Le mécanisme d'absorption s'avère spécifique au composé car la co-administration avec du liraglutide, un autre analogue du GLP-1, n'a montré aucune augmentation du flux membranaire. [100][101]

4.4.2.4 Propriétés toxicologiques

Plusieurs expériences ont été menées pour rechercher les propriétés toxicologiques des SNAC. Dans le cadre d'une étude explorant la toxicité du SNAC, des rats (10 à 20/sexe/groupe) ont reçu du SNAC à des doses de 100, 500, 1000 ou 2000 mg/kg/J par voie orale (gavage) pendant 13 semaines. Certains paramètres cliniques ont été évalués chez les rats pour les différents dosages. Tout d'abord, aucun effet statistiquement significatif sur le poids corporel n'a été observé dans les groupes. De même, le SNAC n'a eu aucun effet apparent sur la consommation alimentaire, les paramètres d'analyse d'urine ou les résultats ophtalmologiques. Il n'y a eu aucun effet hématologique remarquable. Dans l'étude de toxicité subchronique décrite ici, des doses élevées de SNAC (≥ 500 mg/kg/J) étaient associées à des poids relatifs du foie et des reins légèrement plus élevés pouvant constituer une réponse adaptative. Cet effet sur le poids relatif du foie et des reins étant faible et n'étant associé à aucune pathologie clinique ou modification histopathologique significative correspondante, il n'est pas considéré comme significatif sur le plan toxicologique. Chez les rats, on estime que l'administration orale de SNAC à 2000 mg/kg/J a produit une forte mortalité (20% chez les mâles, 50% chez les femelles), mais aucune cause claire de décès n'était évidente. A 1000 mg/kg/J, le SNAC a été associé à plusieurs légers changements cliniques dont le poids des organes. Cependant aucune mortalité ou aucun signe clinique toxicologiquement significatif n'a été observé à ce dosage. La dose sans effet nocif observable (DSENO) pour le SNAC chez les rats a donc été évaluée à 1000 mg/kg/J. [102]

Cela dit, la plupart des amplificateurs de la perméation intestinale semblent causer une perturbation de la membrane gastro-intestinale à des degrés divers, qui est rapidement réversible, et les preuves globales de la co-absorption des agents pathogènes font généralement défaut. On ne sait toujours pas si la répétition chronique de l'administration de ces PE chez l'Homme pourrait surmonter la capacité naturelle du corps à réparer la membrane épithéliale de l'intestin. Depuis, certains de ces PE, y compris le SNAC, font l'objet d'essais cliniques avancés. La surveillance post-commercialisation déchiffrera les véritables effets toxicologiques de l'administration répétée d'EP sélectionnés à des doses aussi élevées. Pour l'instant, on suggère que les formulations contenant un EP ne devraient pas être prescrites

aux patients atteints de maladie inflammatoire de l'intestin, du syndrome du côlon irritable ou de maladies coéliquues. [103]

4.5 AUTRES MEDICAMENTS ET SNAC

Depuis la fin des années 1990, SNAC a été testé au cours de plusieurs essais cliniques dans des formulations orales avec des principes actifs peu perméables : En effet, comme évoqué plus haut, SNAC a été co-formulé avec la cyanocobalamine (100 mg/5 mg), et comparé à un comprimé commercialisé de cyanocobalamine (5 mg) en 2014. La cyanocobalamine/SNAC s'est avérée aussi efficace que la cyanocobalamine intramusculaire pour rétablir des niveaux normaux de cobalamine sérique, ce qui fait de ce médicament une option intéressante pour le traitement des patients anémiés présentant une carence en vitamine B12. [104]

En 1998, un essai clinique randomisé en double aveugle est réalisé chez des volontaires sains. Dans la première étude de phase I, 2,25 g de SNAC, au goût masqué, ont été combinés avec 30 000 à 150 000 UI d'héparine et administrés aux sujets par gavage. La formulation a permis d'augmenter les rendements associés à l'efficacité anticoagulante : le temps de thromboplastine partielle activée et la production d'anti-facteur Xa. Cela a conduit à des essais de phase I et II ultérieurs avec des formulations liquides de 10 à 15 ml, au goût masqué, chez des patients subissant une arthroplastie totale de la hanche. L'héparine orale a été dosée à 60 000 ou 90 000 UI avec 1,5 ou 2,25 g de SNAC respectivement, et les résultats ont été comparés à l'administration sous-cutanée de 5 000 UI d'héparine. Les résultats montrent que la deuxième étude de phase I induisait une activité anti-facteur Xa similaire à celle de l'héparine sous-cutanée. De plus, dans l'essai de phase II, les événements hémorragiques majeurs étaient similaires entre les groupes d'héparine orale et sous-cutanée. [105]

Cependant, en 2002, lors de l'essai clinique de phase III PROTECT chez 2000 participants ayant subi une arthroplastie de la hanche, les résultats ne montrent pas de critère d'efficacité comparé à l'énoxaparine. [106] Finalement, une forme orale d'héparine/SNAC n'a jamais abouti à un essai clinique de phase III, sûrement lié aux avantages des héparines de bas poids moléculaires et à la commercialisation des anticoagulants oraux comme le Xarelto®.

Également en 2002, dans une autre étude randomisée de phase I croisée en double aveugle chez huit volontaires sains, un dérivé de SNAC a été formulé avec la calcitonine de saumon, utilisée pour les traitements à long terme des maladies osseuses et généralement administrée par voie parentérale. Les participants ont reçu des doses uniques de 400 µg/225 mg, 800 µg/225 mg et 1200 µg/225 mg de calcitonine/SNAC par voie orale, un placebo et une perfusion intraveineuse de 10 µg de calcitonine. La co-formulation a été absorbée de manière fiable avec une biodisponibilité absolue de 0,5 à 1,4 %, selon la dose. Cependant cette absorption intestinale du peptide reste limitée. Ainsi, il faut environ 1000 µg par voie orale pour reproduire les concentrations et les effets d'une perfusion intraveineuse de 10 µg. ^[107] De même, en 2010 une formulation d'insuline Eligen[®] a été évaluée dans un essai chez 14 diabétiques de type 2 grâce à un dérivé de SNaC (*le N-(4-chlorosalicyloyl)-4-aminobutyrate de sodium ou 4-CNAB*). Des biodisponibilités orales de 7 ± 4 % ont été obtenues à partir d'une dose de 300 UI (avec 200 à 400 mg de 4-CNAB) versus une dose sous cutanée de 15 UI chez des sujets à jeun. ^[108] Mais il n'est pas convenable que l'insuline, molécule à index thérapeutique étroit, ait une variabilité si forte.

En comparaison, Novartis[®] a co-formulé un autre dérivé de SNAC, l'acide 8-(*N*-2-hydroxy-5-chloro-benzoyl)-amino-caprylique (5-CNAC), dans deux essais cliniques de phase III : i) avec de la calcitonine de saumon chez 2206 patients arthrosiques dans une étude de 24 mois comparant un comprimé de 0,8 mg de calcitonine avec 225 mg de 5-CNAC deux fois par jour et un placebo. Les résultats ne montrent aucune différence significative par rapport au placebo ; ii) avec de la calcitonine de saumon chez 4665 femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose, durant 36 mois, comparant un comprimé une fois par jour de calcitonine avec 225 mg de 5-CNAC en association avec de la vitamine D et du calcium ou placebo/vitamine D/calcium. Les résultats concluent qu'il n'y a aucun effet bénéfique sur les fractures et qu'aucun changement de qualité de vie n'a été observé. ^{[109][110][111]}

L'administration orale de peptides ou protéines a connu beaucoup de difficultés ; cependant tous ces résultats pourraient aider les chercheurs à améliorer d'autres formulations orales et ont notamment permis de développer le Rybelsus[®] (sémaglutide/SNAC).

4.6 MEDICAMENTS COMMERCIALISES DANS LE MONDE AVEC LE SNAC OU D'AUTRES

EXHAUSTEURS DE PERMEATION

A ce jour, il existe douze autres peptides commercialisés sous forme orale dont deux en France : Créon® (pancréatine) dans l'insuffisance hépatique chez l'enfant et l'adulte atteints de mucoviscidose ou de pancréatite chronique et le Néoral® (ciclosporine) en prévention du rejet du greffon après transplantation, lors d'uvéite endogène ou de psoriasis et dermatite atopique sévère.

Cependant, un seul autre peptide est co-formulé avec un exhausteur de perméation, le caprylate de sodium : Mycapssa® (octréotide, un analogue de la somatostatine) utilisé dans le traitement d'entretien à long terme chez les patients atteints d'acromégalie. Cette formulation est possible grâce à la technique appelée TPE® une suspension huileuse de microparticules hydrophiles solubles d'acétate d'octréotide, de caprylate de sodium et de la polyvinylpyrrolidone dispersée dans un mélange d'huiles comprenant du monocaprylate de glycérol et du tricaprylate de glycérol. Son mécanisme d'action permettrait l'ouverture des jonctions serrées de l'intestin grêle. [112]

Quatre études réalisées chez 75 volontaires ont démontré que l'octréotide oral de 20 mg et l'injection de 0,1 mg d'octréotide sous-cutané ont des paramètres pharmacocinétiques équivalents. [113] Ces conclusions ont fait l'objet d'un essai clinique de phase III randomisé en double aveugle qui évalue l'efficacité et l'innocuité des gélules d'octréotide par rapport à un placebo. Les patients atteints d'acromégalie éligibles (N=146), traités avec des analogues de la somatostatine injectables, contrôlés biochimiquement et présentant des signes antérieurs de maladie active, seront randomisés pour recevoir soit des gélules d'octréotide, soit un placebo pendant 36 semaines maximum de septembre 2017 à mai 2022. En conséquence, les capsules orales d'octréotide ont prouvé le maintien de la réponse biochimique jusqu'à 13 mois chez la majorité des patients atteints d'acromégalie précédemment traités avec des injections d'analogues de la somatostatine. [114].

De plus, le 15 septembre 2022, le Comité des médicaments à usage humains a adopté un avis favorable pour la mise sur le marché de Mycapssa® sous forme de gélules gastro-résistantes de 20 mg chez les personnes atteintes d'acromégalie. Ce produit a été désigné

comme médicament orphelin au cours de son développement. Ainsi l'EMA va examiner les informations disponibles à ce jour pour déterminer si cette désignation peut être maintenue. [115]

Finalement, il n'existe seulement que deux médicaments commercialisés dans le monde avec des exhausteurs de perméation : Rybelsus® et Mycapssa®.

Ces EP, de découverte encore récente, restent fragiles lors des études et essais cliniques par leur faible biodisponibilité souvent inférieure à 1%. L'administration orale de PP est devenue attrayante dans la recherche et le développement de médicaments au cours de la dernière décennie : jusqu'à aujourd'hui, beaucoup de laboratoires développent encore différents activateurs de perméation pour améliorer la biodisponibilité orale des PP en surmontant les obstacles physiologiques tout en conservant leur stabilité, perméabilité et non toxicité. Ces nouvelles tentatives de co-formulation orale sont en perpétuelle évolution et n'ont pas fini de faire parler d'elles.

Quelle place accorder au Rybelsus® dans la stratégie thérapeutique actuelle du DT2 tout en sachant que son homologue injectable, encore récent sur le marché, est de plus en plus exploré par les prescripteurs chez leurs patients ; et comment une voie orale de ce traitement, sans recul suffisant, serait accueilli chez les professionnels de santé et les personnes diabétiques en France ? Nous tenterons de répondre à ces questionnements par trois enquêtes réalisées chez les pharmaciens d'officine et prescripteurs d'Occitanie ainsi que le vécu et point de vue des patients sous Ozempic®.

5 ENQUETES

5.1 INTRODUCTION

Les objectifs de ces enquêtes est d'établir i) un état des lieux des connaissances des pharmaciens d'officine d'Occitanie en 2022 sur les analogues des GLP-1 et plus particulièrement l'Ozempic® ainsi que la consommation en pratique officinale de ce traitement ; ii) un état des lieux sur les connaissances et les pratiques des médecins généralistes et diabétologues d'Occitanie en 2022 afin de mettre en lumière la place accordée

des analogues de GLP-1 dans leur stratégie thérapeutique, en comparaison aux référentiels existants ; iii) mettre en valeur le vécu et le ressenti des personnes diabétiques sous Ozempic® ainsi que leurs connaissances sur cette molécule ; iv) investiguer l'accueil d'une voie orale de l'Ozempic® chez les professionnels de santé et les patients.

5.2 METHODE

5.2.1 Schéma d'étude

Nous avons conduit une étude observationnelle transversale quantitative auprès des pharmaciens d'officine en Occitanie, des médecins généralistes et diabétologues d'Occitanie et des patients diabétiques dans le Gers (32) à l'aide d'un auto-questionnaire à questions ouvertes et fermées.

5.2.2 Populations

Les deux enquêtes destinées aux professionnels de santé se voulaient représentatives des pratiques de prescription au sein de la région d'Occitanie et ciblaient donc l'ensemble des pharmaciens d'officine, médecins généralistes et diabétologues dans cette région.

5.2.2.1 Pharmaciens

Il s'agit d'une étude destinée à tous les pharmaciens officinaux.
Le principal critère d'inclusion : pharmaciens d'officine d'Occitanie en exercice.
Le principal critère d'exclusion : pharmaciens d'industrie, pharmaciens hospitaliers et les étudiants de la 2^{ème} à 5^{ème} année.

5.2.2.2 Prescripteurs

L'enquête est adressée à tous les médecins généralistes et diabétologues d'Occitanie.
Le principal critère d'inclusion : médecins généralistes et internes, diabétologues et internes.

Le principal critère d'exclusion : autres professionnels de santé sans droit de prescription de l'Ozempic® (infirmière...), autres spécialités de médecine et les externes ne pouvant pas prescrire.

5.2.2.3 Patients

Cette étude était ouverte à toutes les personnes avec un diabète de type 2, sans critères d'âge, ayant eu l'Ozempic® ou étant actuellement sous ce traitement, en monothérapie, bithérapie ou trithérapie, en cours d'instauration (dosage de 0,25 mg) ou en phase d'entretien (dosages de 0,5 mg et 1 mg).

5.2.3 Collecte des données

La collecte des données a été effectuée de juillet 2021 à octobre 2022 en Occitanie. Il s'agit d'un questionnaire en ligne à l'aide de Google forms, auto-administré à questions ouvertes et à questions fermées à choix unique ou multiples. Le temps d'administration était d'environ 5 minutes afin qu'il ne s'agisse pas d'une contrainte pour les participants. Pour les entretiens patients, une aide au remplissage à l'officine était proposée pour permettre aux personnes n'ayant pas accès à internet de participer. Il s'agissait de lire les questions au cours de l'entretien, de discuter et de cocher les réponses données ou de remplir le questionnaire lors des questions ouvertes. A la fin de l'entretien, une synthèse des points clé et effets à retenir sur l'Ozempic® a été remis aux participants.

Concernant les pharmaciens, les questionnaires ont été relayés selon une démarche personnelle (appels, mails et déplacements sur sites) ainsi qu'au travers d'une diffusion par le syndicat des pharmaciens d'Occitanie.

Pour les prescripteurs, il s'agit seulement d'une démarche personnelle (appels, mails aux maisons de santé et cabinets individuels ou de groupe, déplacements sur sites).

Enfin, les patients ont été reçus lors d'un entretien individuel en présentiel au sein de leur pharmacie habituelle ou lors d'un entretien téléphonique, répartis dans plusieurs officines gersoises, à la fois en ville (Auch, Vic-Fesenzac, Fleurance) et au sein de plus petits villages (Mauvezin, Pavie, Jegun).

5.2.4 Variables

A partir des questionnaires nous avons pu collecter i) des données socio-démographiques permettant d'évaluer le sexe, l'année de diplôme, le lieu d'exercice (campagne ou ville), le code postal et la spécialité d'exercice; ii) des données permettant d'évaluer leurs connaissances à l'aide de questions ouvertes (exemple : que pensez-vous de...) ou fermées (exemple : connaissez-vous l'Ozempic® avec une réponse binaire attendue) ; iii) des données permettant d'apprécier l'état des lieux des pratiques professionnelles lors de questions ouvertes (exemple : pouvez-vous énoncer des retours patients...) ou fermées à choix unique (exemple : quelle place accordez-vous à l'Ozempic® dans la stratégie thérapeutique actuelle ?) ; iv) des données sur le ressenti et vécu des patients lors de questions ouvertes (exemple : S'il s'agit d'une contrainte pour vous, pouvez-vous expliquer brièvement pourquoi ?) ou fermées à choix multiples (concernant les troubles digestifs j'ai eu...) ou choix unique (exemple : qui vous a prescrit l'Ozempic® ?)

La méthode d'analyse des connaissances des patients reposait sur un questionnaire dont 16 items ont été proposés aux patients pour lesquels ils devaient répondre « *vrai* » ou « *faux* » selon leurs connaissances personnelles. Chaque QCM avait un score qui variait de 0 à 1. De ce fait, si la réponse était vraie et que le participant répondait vrai, le score était de 1 ; s'il répondait faux le score était de 0. Parallèlement, si la réponse était fausse et que le participant répondait faux, le score était de 1 ; s'il répondait vrai alors le score était de 0.

Le score final sur 16 a été rapporté à une note sur 20 :

- Entre [0 et 5[: mauvaise connaissance du traitement
- ≥ 5 : connaissances fragiles du traitement
- ≥ 10 : bonnes connaissances du traitement
- ≥ 15 : très bonnes connaissances du traitement

De plus, à la question « *Comment classeriez-vous de façon non exhaustive les antidiabétiques que vous prescrivez généralement dans le DT2 ? (Par habitude, meilleures connaissances du traitement, recommandations)* » nous avons comparé les réponses aux référentiels de la HAS et SFD de la 1^{ère} intention à la quatrième intention et nous avons classé les pratiques comme « *Conforme HAS* » ; « *Conforme SFD* » ; « *Non conforme* » et « *Données manquantes* ».

Tableau 9 : Vue d'ensemble des 16 items proposés ainsi que leur réponse attendue.

	Vrai	Faux
Q1 : L'Ozempic stimule la libération d'insuline	+1	0
Q2 : L'Ozempic bloque le glucagon	+1	0
Q3 : L'Ozempic retarde la digestion	+1	0
Q4 : L'Ozempic augmente la tension artérielle	0	+1
Q5 : L'Ozempic peut entraîner une perte d'appétit et de poids	+1	0
Q6 : L'Ozempic peut diminuer la préférence pour les aliments gras	+1	0
Q7 : L'Ozempic diminue l'HBA1C	+1	0
Q8 : L'Ozempic peut retarder l'absorption des autres médicaments	+1	0
Q9 : L'Ozempic fait grossir	0	+1
Q10 : L'Ozempic s'injecte une fois par semaine	+1	0
Q11 : En cas d'oubli de l'Ozempic, j'ai 5 jours pour rattraper mon oubli, sinon je dois attendre la semaine suivante	+1	0
Q12 : L'Ozempic se conserve au frigo	+1	0
Q13 : L'Ozempic est une insuline	0	+1
Q14 : L'Ozempic utilisé seul peut provoquer des hypoglycémies	0	+1
Q15 : L'Ozempic associé à d'autres AD peut provoquer des hypoglycémies	+1	0
Q16 : L'Ozempic a un rôle Bénéfique pour la tension artérielle sur le long terme	+1	0
Total : Note/16		

Lors de l'analyse des résultats à la question « quelle place accordée vous à l'Ozempic® dans la stratégie thérapeutique ? », nous avons regroupé les réponses 1 et 2 (=faible) ainsi que celles 4 et 5 (=importante) selon le barème ci-dessous.



Figure 16 : question posée aux participants prescripteurs concernant la place de l'Ozempic® accordée dans leurs stratégies thérapeutiques.

5.2.5 Analyses statistiques

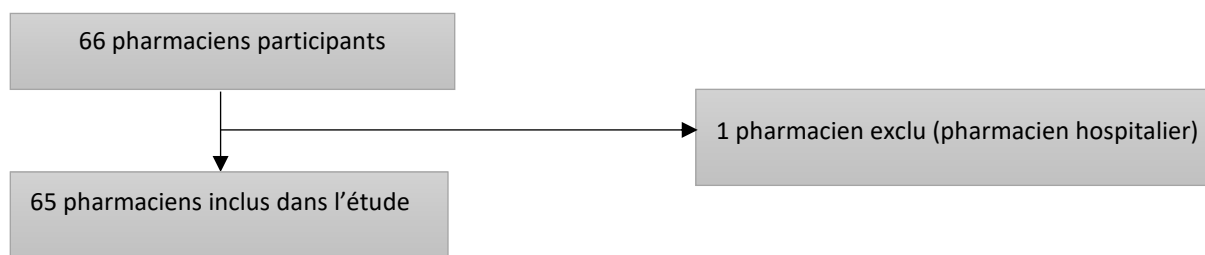
L'analyse de l'étude est une analyse descriptive des données collectées. Les variables quantitatives ont été décrites avec la médiane et les intervalles interquartiles (Q1-Q3) car, du fait du faible effectif, les distributions des variables ne suivaient pas une loi normale. Les variables qualitatives ont été décrites avec l'effectif et le pourcentage. L'absence de réponse a été considéré comme « données manquantes » et ont été également décrites dans l'analyse.

Les données sur les connaissances ont été comparées à la monographie officielle du sémaglutide injectable afin de trier les bonnes et mauvaises réponses.

5.3 RESULTATS

5.3.1 Pharmaciens

Au total, 66 pharmaciens ont répondu au questionnaire, dont 65 pharmaciens d'officine et un pharmacien hospitalier. L'étude portant sur les pratiques officinales, le pharmacien hospitalier a été exclu.



5.3.1.1 Description de l'échantillon de pharmaciens

Les données socio-démographiques de l'étude collectées nous permettent de décrire l'échantillon de pharmacien participant à notre enquête.

Tableau 10 : Résumé des données socio-démographiques des pharmaciens d'officine en Occitanie, (N = 65).

	Pharmaciens
	N = 65
Sexe, N (%)	
Madame	41 (63,1)
Monsieur	24 (36,9)
Année d'obtention du diplôme, N (%)	
[1980,1990)	5 (7,7)
[1990,2000)	11 (16,9)
[2000,2010)	24 (36,9)
[2010, aujourd'hui]	25 (38,5)
Lieu d'exercice, N (%)	
A la campagne	39 (60,0)
En ville	26 (40,0)
Département d'exercice, N (%)	
Ariège	2 (3,1)
Aveyron	12 (18,5)
Gers	11 (16,9)
Haute-Garonne	17 (26,2)
Hautes-Pyrénées	3 (4,6)
Lot	3 (4,6)
Lozère	2 (3,1)
Tarn	9 (13,8)
Tarn et Garonne	5 (7,7)
Absent	1 (1,5)

On peut voir que 9 départements d'Occitanie sur 13, soit 70%, sont représentés dans l'étude. De plus, on retrouve plus de femmes participantes à l'enquête et plus de pharmaciens d'officine en campagne. Enfin, les pharmaciens ayant obtenu leur diplôme récemment (entre 2010 et aujourd'hui) sont les plus représentés (38.5%).

5.3.1.2 Evaluation de leurs connaissances

Les données permettant d'évaluer les connaissances sur l'analogue du GLP-1 ont permis de conclure que 63 pharmaciens connaissent l'Ozempic soit 96,2%. A contrario, seulement 2 pharmaciens ne connaissent pas le médicament et ne pouvaient donc pas continuer le reste du questionnaire, ils ont été exclus de la suite de l'analyse. Chez les pharmaciens qui connaissent l'Ozempic®, 27% ont entendu parler de ce médicament en cours à la faculté, contre 73% en pratique officinale. (Figure 11)

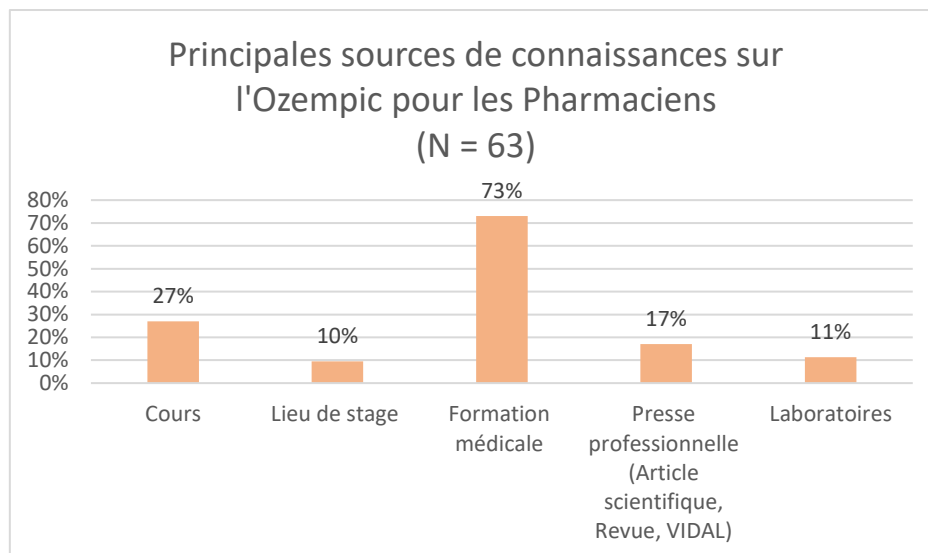


Figure 11 : Principales sources de connaissances de l'Ozempic chez les pharmaciens officinaux d'Occitanie

Cependant, on note une plus faible connaissance de la classe pharmacologique exacte de l'Ozempic avec seulement 35 (55,6%) de bonnes réponses.

On s'aperçoit que les pharmaciens diplômés plus récemment connaissent mieux l'Ozempic® que les pharmaciens diplômés entre les années [1980-2000]. On peut voir sur l'histogramme ci-dessous (Figure 12), que les connaissances augmentent selon que l'obtention du diplôme est de plus en plus récente.

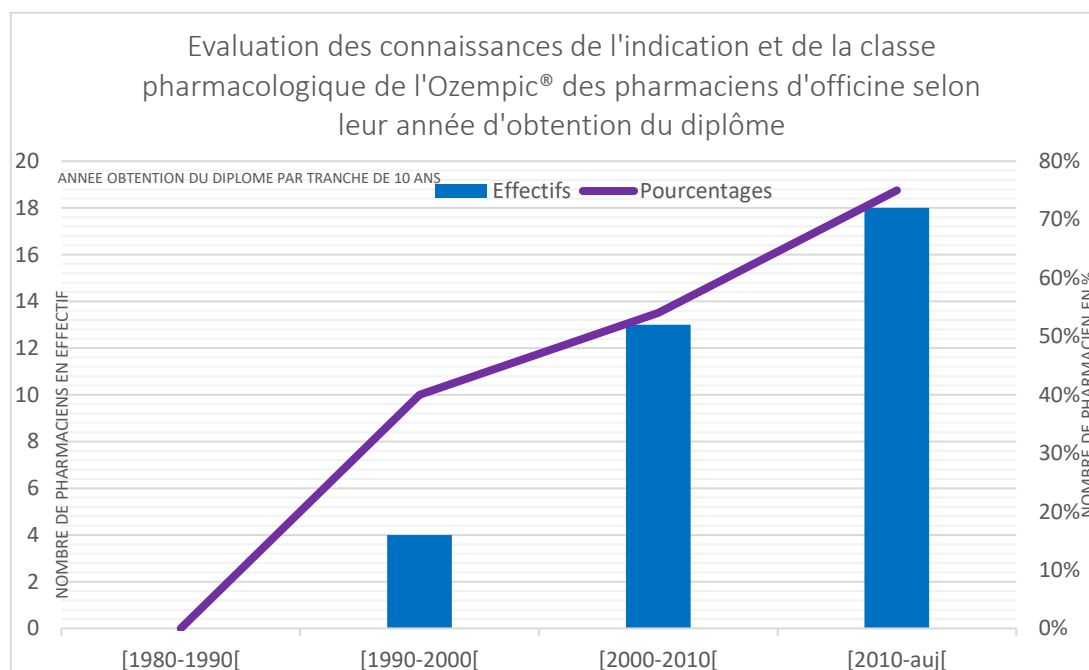


Figure 12 : Histogramme et courbe associée sur l'évaluation des connaissances de la classe pharmacologique et de l'indication de l'Ozempic® des pharmaciens d'officine selon leur année d'obtention du diplôme.

De plus, les résultats sur les connaissances des inconvénients et intérêts de l'Ozempic® montrent que 36 pharmaciens soit 57,1% de l'échantillon connaissent au moins un inconvénient et 53 pharmaciens soit 84,1% de l'échantillon connaissent au moins un intérêt de l'Ozempic®.

Parmi les inconvénients les plus cités, on retrouve :

- L'injection : 26 réponses (41,3%)
- Les troubles digestifs : 6 réponses (9,5%)
- À tort l'hypoglycémie. : 4 réponses (6,3%)

Parmi les avantages les plus cités, on retrouve :

- Administration plus facile : 25 réponses (39,7%)
- Meilleure observance : 26 réponses (41,3%)
- Perte de poids : 15 réponses (23,8%)
- Réguler l'hémoglobine glyquée : 13 réponses (20,6%)

5.3.1.3 Description de l'utilisation de la consommation de l'Ozempic® en pratique officinale

Le nombre de patients sous Ozempic était en médiane 5,5 soit la moitié des pharmaciens avait 6 ou plus de patients sous Ozempic dans leur officine. De même, 25% des pharmaciens avaient plus de 8 patients sous Ozempic. Il y a aussi plus de patients en ville qu'à la campagne : 7,5 versus 6,37.

Ensuite, nous avons pu analyser que le dosage le plus délivré était 1 mg d'une manière égale en ville et à la campagne, tandis que le dosage à 0,5 mg en deuxième position est plus dispensé à la campagne. (Tableau 11)

Tableau 11 : analyse du dosage le plus délivré en officine selon le lieu d'exercice

	A la campagne	En ville	Total
	(N=38)	(N=25)	(N=63)
Ozempic dosage			
0.25mg	1 (2,6)	0 (0)	1 (1,6)
0.5mg	14 (36,8)	3 (12,0)	17 (27,0)
1mg	21 (55,3)	21 (84,0)	42 (66,7)
Données manquantes	2 (5,3)	1 (4,0)	3 (4,8)

Il est normal que les dosages 0,5 mg et 1 mg soient les plus délivrés car il s'agit des doses d'entretien. Parallèlement, le dosage 0,25 mg est un dosage d'instauration, les patients ne restent pas à ce dosage et tendent vers une augmentation progressive des doses.

Concernant la question « Avez-vous l'impression que la prescription d'OZEMPIC® a tendance à augmenter ou diminuer au cours des années ? », nous pouvons noter grâce au tableau ci-dessous (Tableau 12) que la majorité des pharmaciens sont plus d'avis d'une augmentation de la consommation de l'Ozempic®, surtout en campagne.

Tableau 12 : analyse de la tendance de consommation de l'Ozempic® en ville et en campagne

	A la campagne	En ville	Total
	(N=38)	(N=25)	(N=63)
Tendance d'Ozempic			
Augmenter	27 (71,1)	16 (64,0)	43 (68,3)
Diminuer	1 (2,6)	0 (0)	1 (1,6)
NSP	4 (10,5)	2 (8,0)	6 (9,5)
Stable	5 (13,2)	7 (28,0)	12 (19,0)
Données manquantes	1 (2,6)	0 (0)	1 (1,6)

De même, lors d'une question ouverte, nous avons demandé si les pharmaciens avaient eu des retours concernant ce traitement et comment il était apprécié par leurs patients. Sur 63 pharmaciens, 39 n'ont pas eu de retours particuliers. Les retours négatifs qui reviennent le plus souvent sont surtout les troubles digestifs (nausées, vomissements, maux de ventre), tandis que les bons retours concernent essentiellement la bonne observance, le côté pratique d'une injection hebdomadaire et la bonne tolérance. La perte de poids a été citée 6 fois et les patients en sont satisfaits. Il reste cependant quelques patients encore mal « éduqués » sur l'Ozempic® et pensent que cette injection s'utilise comme une insuline, une fois par jour.

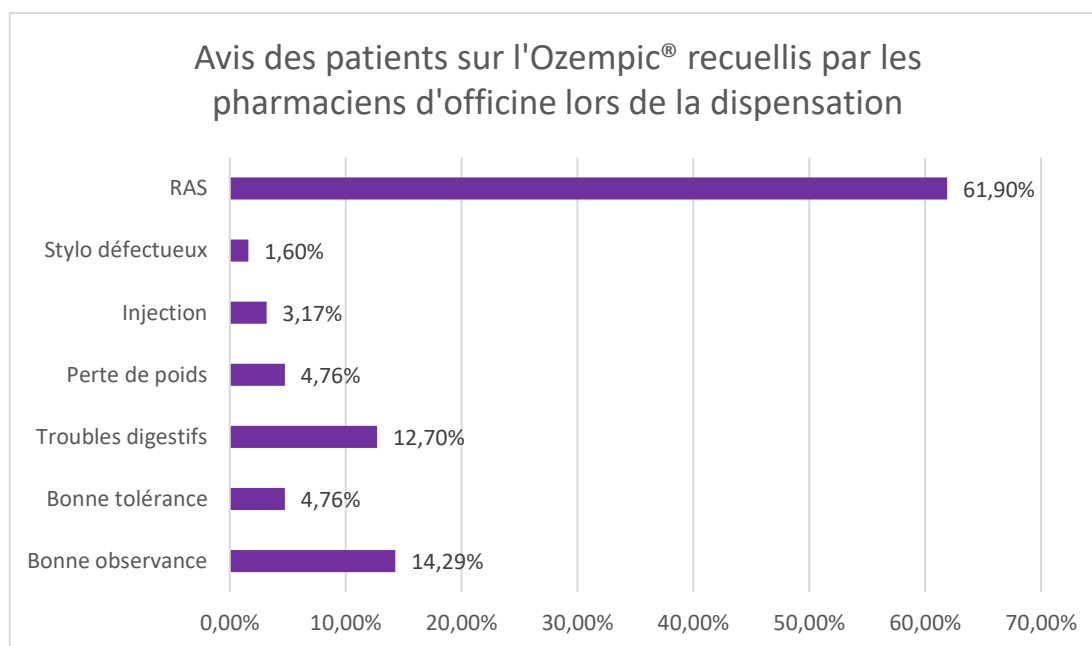


Figure 13 : avis des patients sur l'Ozempic® recueillis par les pharmaciens d'officine lors de la dispensation

Enfin, il a été demandé aux pharmaciens « *que pensez-vous d'une perspective d'un traitement par voie orale ?* », 47 pharmaciens soit 74,6% étaient favorables avec ou sans justification donnée contre 9 pharmaciens défavorables et 7 sans opinion. Les différentes réponses données ont été homogénéisées puis résumé dans le [Tableau 13](#).

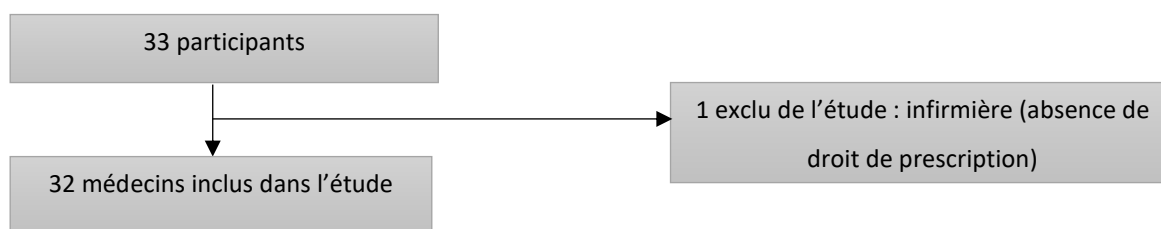
Tableau 13 : Résumé des réponses données sur le potentiel d'une voie orale pour le sémaglutide, après homogénéisation.

Pharmaciens (N=63) ; N(%)	
Sans avis	7 (11,1%)
Favorable : Meilleure observance ; meilleure adhésion	16 (25,4%)
Favorable : Simplicité d'administration, meilleure praticité	18 (28,6%)
Favorable	13 (20,6%)

Défavorable	9(14,3%)
Données manquantes	2(3,17%)

5.3.2 Prescripteurs

Au total, 32 prescripteurs d'Occitanie ont répondu à l'enquête. Cette étude concerne les médecins généralistes et spécialistes endocrinologues. Les internes de ces deux spécialités étaient aussi inclus car ils ont un droit de prescription.



5.3.2.1 Descriptions de la population cible

Parmi les 32 prescripteurs, 24 sont des généralistes, 6 des spécialistes des maladies métaboliques et 2 internes en médecine générale. Les données socio-démographiques permettent de définir les variables générales retrouvées dans le tableau ci-dessous (Tableau 14) :

Tableau 14 : Données socio-démographiques des participants prescripteurs

	N=32
Civilité, N (%)	
Madame	16 (50.0%)
Monsieur	16 (50.0%)
Année d'obtention du diplôme, N (%)	
[1980,1990)	3 (9.4%)
[1990,2000)	7 (21.9%)
[2000,2010)	7 (21.9%)
[2010, aujourd'hui]	15 (46.9%)
Spécialité, N (%)	

Endocrinologue, Diabétologue, maladie métabolique	6 (18.8%)
Interne	2 (6.3%)
Médecin généraliste	24 (75.0%)
Lieu d'exercice, N (%)	
A la campagne	18 (56.3%)
En ville	14 (43.8%)
Départements, N (%)	
Ariège	2 (6.3%)
Aude	2 (6.3%)
Gard	1 (3.1%)
Gers	15 (46.9%)
Haute-Garonne	4 (12.5%)
Hautes-Pyrénées	1 (3.1%)
Hérault	1 (3.1%)
Lot	3 (9.4%)
Lot-et-Garonne	1 (3.1%)
Tarn	1 (3.1%)
Tarn-et Garonne	1 (3.1%)
Type de structure, N (%)	
Cabinet de groupe	8 (25.0%)
Cabinet individuel	4 (12.5%)
CHU, hôpital ou clinique	6 (18.8%)
Maison de santé pluridisciplinaire	14 (43.8%)

De plus, nous pouvons noter que 11 départements sur 13, soit environ 85%, sont représentés dans notre étude, avec cependant une large majorité dans le Gers (50%).

Aussi, une grande partie des prescripteurs sont de jeunes diplômés (46,9%), exercent à la campagne (56,3%) et essentiellement au sein d'une maison pluridisciplinaire (43,8%) ou de cabinets de groupe (25%).

5.3.2.2 Evaluations de leurs connaissances

Les données permettant d'évaluer les connaissances sur l'analogue du GLP-1 ont permis de conclure que 28 médecins connaissent l'Ozempic soit 87,5%. A contrario, 4 médecins soit 12,5% ne connaissent pas le médicament et ne pouvaient donc pas continuer le reste du questionnaire, ils ont été exclus de la suite de l'analyse. Chez les médecins qui connaissent l'Ozempic®, 4 soit 14,3% ont entendu parler de ce médicament en cours à la faculté, 6 (21,4%)

lors d'un stage, 5 (17,8%) grâce à la presse professionnelle, 6 (21,4%) lors d'une visite médicale, 1 lors du renouvellement de prescription du spécialiste et 26 (92,9%) en pratique.

Concernant les connaissances plus précises de l'Ozempic, 100% des médecins connaissent l'indication du médicament (DT2) mais 82% connaissent la classe pharmacologique.

<i>Médecins N=28 (%)</i>	
<i>Indication Ozempic® (%)</i>	28 (100)
<i>Classe pharmacologique (%)</i>	23 (82,1)

La connaissance de la classe pharmacologique varie en fonction de l'obtention de l'année de diplôme : 92,3% des participants ayant eu leur diplôme entre 2010 et aujourd'hui savent énoncer la classe pharmacologique de l'Ozempic® contre 40% des prescripteurs diplômés entre 2000 et 2010 et 66,7% des diplômés entre 1980 et 1990. Cependant nous pouvons souligner que 100% des diplômés entre 1990 et 2000 connaissent cette classe pharmacologique.

La connaissance varie également en fonction de la spécialité des prescripteurs : 100% des médecins spécialistes ont bien répondu au sujet de la classe pharmacologique contre 75% des médecins généralistes.

De plus, nous avons demandé aux prescripteurs leurs avis sur le(s) inconvénient(s) et le(s) avantage(s) de l'Ozempic®, retrouvés dans les [Tableau 15](#) et [Tableau 16](#). Parmi les plus cités, nous observons que 50% des avis concernent la perte de poids et la régulation d'appétit mais aussi la prise hebdomadaire. Enfin, en majorité l'inconvénient le plus cité est la prise par voie SC (57%), suivi par 35,71% pour les troubles digestifs.

Tableau 15 : Avis des prescripteurs sur le(s) intérêt(s) de l'Ozempic®

Avis des prescripteurs sur le(s) intérêt(s) de l'Ozempic	28	N=%
Perte de poids et régulation appétit	14	50,00%
Protecteur CV et rénal	5	17,86%
Efficacité sur HbA1c	12	42,86%
Pas d'hypoglycémie	7	25,00%
Prise hebdomadaire	14	50,00%
Bonne tolérance	4	14,29%
NSP	1	3,57%

Tableau 16 : Avis des prescripteurs sur le(s) inconvénient(s) de l'Ozempic®

Avis des prescripteurs sur le(s) inconvénient(s) de l'Ozempic	28	N=%
Intolérance digestive	10	35,71%
Voie sous-cutanée/Injection	16	57,14%
Rétinopathie	1	3,57%
Avis défavorable HAS	2	7,14%
RAS	2	7,14%
Pancréatite	1	3,57%
NSP	2	7,14%

5.3.2.3 Descriptions de leurs critères de prescription et de l'utilisation de l'Ozempic® en pratique

L'utilisation de l'Ozempic® chez les prescripteurs a été aussi analysée afin de voir leurs pratiques dans la vie réelle.

Ainsi, à la question « *sur quelles recommandations vous appuyez-vous ?* », 53% ont répondu s'appuyer sur les référentiels de la Haute Autorité de Santé (HAS) dont 16,7% (N=1) des médecins spécialistes et 65% (N=14) des médecins généralistes. A contrario, 39,3% des participants se réfèrent à la Société Francophone du Diabète (SFD) dont 83,3% (N=5) des endocrinologues et 25% (N=6) des médecins généralistes. Les diabétologues ont donc plus tendance à suivre les recommandations de la SFD, et à l'inverse, les médecins généralistes à suivre les recommandations de la HAS.

De plus, à la question « *Comment classeriez-vous de façon non exhaustive les antidiabétiques que vous prescrivez généralement dans le DT2 ? (Par habitude, meilleures connaissances du traitement, recommandations)* », nous pouvons voir dans le [Tableau 17](#) ci-dessous que les chiffres sont exactement les mêmes pour les diabétologues qui sont fidèles à la SFD, tandis que pour les médecins généralistes, il y a plus de prescriptions conformes aux référentiels de la SFD avec 9 réponses conformes contre 6 qui avaient répondu se référer à la SFD.

Tableau 17 ; Analyse des prescriptions et comparaison avec les référentiels HAS et SFD

	Médecins spécialistes (N=6)	Interne (N=2)	Médecins généralistes (N=20)	Total (N=28)
Prescription				
Conforme HAS	1 (16,7%)	1(50%)	6 (30%)	8 (28,6%)
Conforme SFD	5 (83,3%)	1(50%)	9 (45%)	15 (53,6%)
Non conforme	0 (0%)	0 (0%)	2 (10%)	2 (7,1%)
Données manquantes	0 (0%)	0 (0%)	3 (15%)	3 (10,7%)

Nous avons ensuite demandé quelle place les prescripteurs accordaient à l'Ozempic dans leur stratégie. Aux vues des résultats, nous pouvons observer, dans notre échantillon, qu'une majorité accorde une place importante à ce traitement avec 53,57% des réponses contre respectivement 25% et 21,43% de réponses « faible » et « moyenne ». De plus, les diabétologues prêtent plus d'importance à cette classe pharmacologique, alors que la population des médecins généralistes est divisée en deux. Enfin, la place accordée est plus importante à la campagne (60%) qu'en ville. (40%)

Tableau 18 : Place de l'Ozempic dans la stratégie thérapeutique en fonction du lieu d'exercice et de la spécialité

Place accordée dans la stratégie thérapeutique	Faible (N=7)	Moyenne (N=6)	Importante (N=15)	Total (N=28)
Lieu d'exercice, N (%)				
A la campagne	3 (42.9%)	4 (66.7%)	9 (60.0%)	16 (57.1%)
En ville	4 (57.1%)	2 (33.3%)	6 (40.0%)	12 (42.9%)

Spécialité, N (%)				
Interne	1 (14.3%)	1 (16.7%)	0 (0%)	2 (7.1%)
Médecin généraliste	6 (85.7%)	4 (66.7%)	10 (66.7%)	20 (71.4%)
Endocrinologue, Diabétologue, maladie métabolique	0 (0%)	1 (16.7%)	5 (33.3%)	6 (21.4%)

Les raisons qui amènent le médecin à prescrire l'Ozempic® dépendent essentiellement du profil du patient. De ce fait, nous avons voulu connaître les critères principaux de prescription de notre population. Les trois critères les plus cités sont « en deuxième ou troisième intention après résistance des antidiabétiques oraux » chez 67,86% des participants ; « Surpoids ou obèse » avec 28,57% et « une hémoglobine glyquée élevée » pour 17,86% d'entre eux. Nous retrouvons ensuite 14,29% qui le prescrivent lors de risques CV et 14,29% de médecins généralistes qui ne le prescrivent pas, laissant ce choix aux spécialistes.

Critères de prescription Ozempic	N= %	28
2ème ou 3ème intention si résistance aux ADO	67,86%	19
Surpoids	28,57%	8
HbA1c élevée	17,86%	5
Retarder insuline	10,71%	3
Risques CV	14,29%	4
IR sévère	3,57%	1
Mauvaise observance per os	7,14%	2
Si recommandations bonnes	7,14%	2
Ne le prescrit pas	14,29%	4

Figure 14 : Résumé des critères de prescriptions de notre échantillon

D'autre part, à la question « *combien avez-vous de patients sous Ozempic environ ?* » nous avons regroupé les valeurs quantitatives en quatre catégories : 0 ; [1-10]; [10-20] et ≥ 20 : Nous pouvons voir que 18,8% (N=6) de médecins n'ont aucun patient sous ce traitement dont 100% de médecins généralistes. Ensuite, une majorité soit 70% (N=14) de médecins généralistes et 16,7% (N=1) de médecins spécialistes ont moins de 10 patients. De plus, environ 10% (N=2) de médecins généralistes ont entre 10 et 19 patients. Et enfin, nous observons une large majorité soit 83,3% (N=5) de médecins spécialistes avec plus de 20 patients.

Lors de la distribution des résultats on a aussi observé que 50% des médecins spécialistes avaient plus de 27,5 patients dont 83,3% plus de 20 patients. Pour les médecins généralistes, 50% ont plus de 4 patients et 50% moins de 4 patients.

Ces chiffres semblent cohérents car l'endocrinologue va suivre plus largement des patients DT2 et instaurer certains traitements dans sa spécialité par rapport au médecin traitant.

Certains patients ont arrêté leur traitement d'analogue des GLP1. Nous voulions savoir les principales raisons qu'ont pu rencontrer les prescripteurs. Les troubles digestifs est la raison principale, évoquée par 63,63% des médecins. Les autres sources d'arrêt sont résumées dans le [Tableau 19](#) ci-dessous.

Tableau 19 : principales sources d'arrêt du traitement évoquées par les médecins

Principales raisons d'arrêt du traitement	N= 22	N=%
Intolérance digestive	14	63,63
Passage à l'insuline	4	18,18
Injection	1	4,5
Prise de poids paradoxale	1	4,5
NSP	2	9,1

5.3.2.4 Description de l'avis des prescripteurs sur une forme orale

Après avoir analysé les résultats de l'utilisation de l'Ozempic® en pratique, nous avons demandé aux participants leurs avis concernant une voie orale du sémaglutide. Concernant, la question « *augmenteriez-vous vos prescriptions de cette classe pharmacologique si une voie orale du sémaglutide était favorable ?* » 71,43% (N=20) ont répondu oui contre 28,57% (N=8). Concernant les réponses négatives décrites dans le [Tableau 20](#), 2 médecins trouvent que les injections sont plus faciles à surveiller.

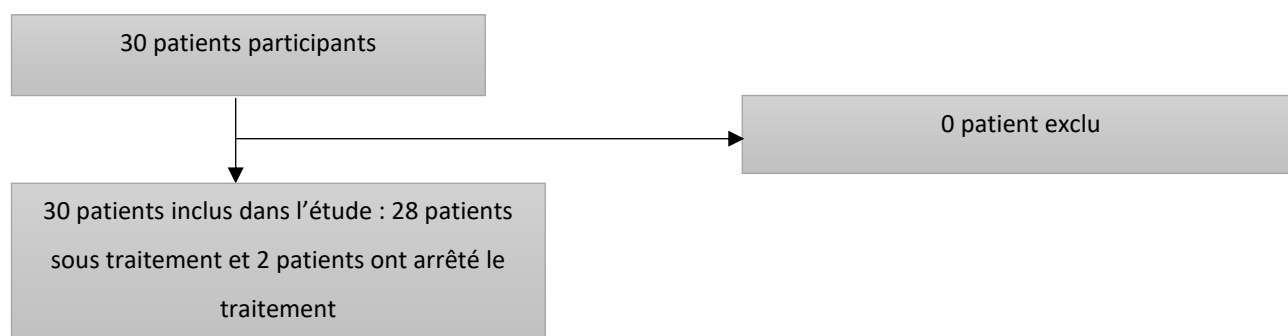
Tableau 20 : résumés des avis négatifs concernant une augmentation des analogues de GLP1 si voie orale ok

Avis des prescripteurs sur augmentation GLP1 si voie orale ok	N=9
Ne le prescrit pas	4
Avis défavorable HAS	3
Injection plus facile à surveiller	2

Enfin, 64,3% des prescripteurs sont favorables au passage du sémaglutide SC au sémaglutide oral dont 66,7% de diabétologues. Chez les 33,3% (N=12) défavorables, 5 énoncent que les patients préfèrent la voie injectable, 2 que cela entrainerait une moins bonne observance et 1 que cela serait moins efficace.

5.3.3 Patients

Au total, 30 patients diabétiques de type 2 sous Ozempic® ont répondu à l'enquête. A ce jour, 28 patients poursuivent leur traitement, 2 autres l'ont arrêté. L'étude portant aussi sur des questions de connaissances et sur le vécu, ils ont toutefois été inclus et leurs réponses analysées.



5.3.3.1 Description de l'échantillon de patients

Les données socio-démographiques de l'étude collectées nous permettent de décrire l'échantillon de patients participant à notre enquête, retrouvées dans le [Tableau 21](#) ci-dessous :

Tableau 21 : Résumés des variables sociologiques et générales concernant la population cible

	Patients
	N = 30
Sexe, N (%)	
Madame	15 (50)
Monsieur	15 (50)
Année de naissance N (%)	
≥80 ans	3 (10.0)
[79 ans, 60 ans)	17 (56.7)
[60 ans, 40 ans)	8 (26.7)
[40 ans, 20 ans]	2 (6.7)
Poids N (%)	
Moyenne	90.5 (17.5)

Médiane	[Min, Max], 83.0 [57.0, 132]
Données manquantes	2 (6,7)
Aide à domicile, N (%)	
Oui	6 (20,0)
Non	23 (76,7)
Données manquantes	1 (3,3)

Nous pouvons noter qu'une large majorité de 60-80 ans représente l'échantillon de patients avec un poids médian de 83 kg. De plus, la plupart de l'échantillon n'est pas secondé au quotidien par une aide à domicile (76,7%).

5.3.3.2 Description de l'utilisation d'Ozempic® dans la population cible

La description des nombreux résultats concernant l'utilisation de l'Ozempic® sont décrits dans le [Tableau 22](#) ci-dessous. Les prescriptions de ce traitement s'initient plus par un médecin spécialiste (53,3%) et plus de la moitié soit 60% dispose du dosage à 1mg. Aussi, 60% des patients consomment le sémaglutide injectable depuis moins d'un an. Une majorité (83,3%) des participants s'injectent eux-mêmes l'Ozempic® et 86,7% ne sont pas gênés de cette utilisation sous-cutanée. Cependant, 8 participants (26,7%) ont déjà oublié de prendre leur traitement, toujours involontairement par soucis de logistique ou de rupture du traitement. La plupart des patients (N=15) ont une bithérapie en plus de l'Ozempic®, 5 ont seulement l'Ozempic®, 1 avec une trithérapie supplémentaire et 7 avec seulement une monothérapie associée. Parmi les patients, 2 ne savaient absolument pas citer les traitements qu'ils avaient.

Tableau 22 : Résultats de l'utilisation de l'Ozempic®

	Patients
	N=30
Prescripteurs, N (%)	
Diabétologue	16 (53.3)
Médecin traitant	14 (46.7)
Dosage, N (%)	
0.25mg	8 (26.7)
0.5mg	4 (13.3)
1mg	18 (60.0)
Ajustement_dosage, N (%)	
Non	8 (26.7)
Oui	22 (73.3)
Durée, N (%)	

0-1an	18 (60.0)
1-2ans	9 (30.0)
3-4ans	3 (10.0)
Ttt_associes, N (%)	
GLP1 + Insuline	1 (3.3)
IDPP-4	2 (6.7)
IDPP-4 + Metformine	2 (6.7)
Insuline + Metformine	8 (26.7)
Metformine	4 (13.3)
NSP	2 (6.7)
Rien	5 (16,7)
Sulfamides+ Metformine	4 (13.3%)
Sulfamides + Metformine + Insuline	1 (3.3%)
Sulfamides	1 (3.3%)
Injection N (%)	
Vous-même	25(83,3%)
Un proche	1 (3,3%)
Un(e) infirmière	4 (13,3%)
Contrainte injection, N (%)	
Non, cela ne me gêne pas	26 (86.7)
Oui, c'est une contrainte	4 (13,3)
Omission du traitement, N (%)	
Non	22 (73.3)
Oui	8 (26.7)
Raisons omission du traitement, N(%)	
Involontaire	5 (16.7)
Involontaire, lié à un schéma d'injection posologique complexe	1 (3.3)
Involontaire, vacances	1 (3.3)
Involontaire, plus de traitement	1 (3.3)
Données manquantes	21 (70.0)

Ces données sont cohérentes car la dose d'entretien la plus fréquente, si bonne tolérance et si hémoglobine glyquée non suffisamment contrôlée à 0,5 mg, est celle à 1 mg. Également, de plus en plus de patients sont initiés aux analogues des GLP-1 donc le deuxième dosage qui est le plus représenté est celui de 0,25 mg.

De plus, nous avons demandé aux participants s'ils connaissaient la raison de l'instauration de l'Ozempic® par leur médecin, seulement 23 ont répondu. Parmi eux, 30,43% ne savent pas la

raison de cette initiation. Cependant, parmi ceux connaissant la raison, 65,21% ont affirmé que le médecin voulait mieux contrôler l'hémoglobine glyquée. De plus, chez 13,04% il s'agissait d'une volonté d'arrêter l'insuline, et pour 8,69% soit d'une intolérance aux biguanides soit pour favoriser une perte d'appétit ou une perte de poids. (Tableau 23)

Tableau 23 : Résumé des différentes raisons de l'instauration d'un traitement par Ozempic

Cause d'initiation d'une prescription d'Ozempic	N=23	N=%
NSP	7	30,43%
Contrôler l'hémoglobine	15	65,21%
Perte d'appétit	2	8,69%
Arrêt insuline	3	13,04%
Perte de poids	2	8,69%
Syndrome polykistique des ovaires	1	4,35%
Intolérance biguanides	2	8,69%

Par rapport aux effets secondaires résumés sur la Figure 15, 50% (N=15) ont eu des nausées au début du traitement et 26,66% (N=8) des diarrhées. Nous pouvons aussi observer que les hypoglycémies avec Ozempic® associés à un autre traitement antidiabétique étaient de 16,66%.

N=% par rapport à Effets secondaires

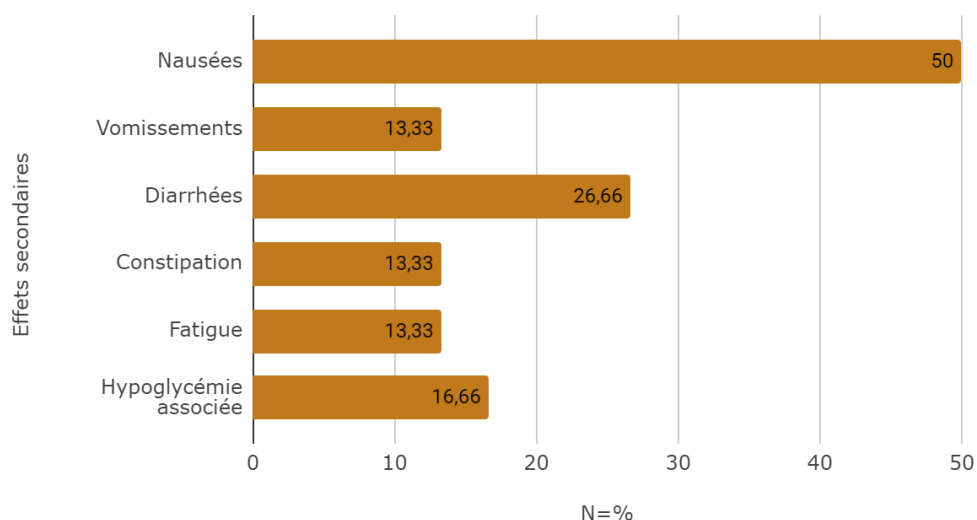


Figure 15 : Pourcentages des effets secondaires retrouvés chez les patients de l'échantillon

Également, nous avons demandé aux patients s'ils avaient perdu du poids depuis le début du traitement et 63,3% ont répondu oui. Parmi ces pertes de poids, 36,84% ont perdu entre 6 et 8 kg et 26,32% entre 3 et 5 kg. Nous pouvons aussi observer une variation plus importante chez 5 patients ayant perdu plus de 10 kg.

Ensuite, 88,9% ont plus d'effets secondaires avec le dosage 1 mg que les autres dosages ainsi que 66,7% ont perdu plus de poids avec le dosage 1 mg que les autres.

5.3.3.3 Evaluation de leurs connaissances

D'autre part, nous voulions explorer les connaissances des patients et s'ils ont été bien informés sur leur traitement et s'ils connaissaient tous les effets de l'Ozempic® sur le corps. Une série de questions, vraies ou fausses, leur a été proposée selon la méthode vue précédemment. Le détail des bonnes réponses pour chaque item est décrit dans le [Tableau 24](#) ci-dessous.

Tableau 24 : Détails de chaque bonne réponse par item

Items	Bonne réponse (%)
Q1 : L'Ozempic stimule la libération d'insuline	15 (50.0)
Q2 : L'Ozempic bloque le glucagon	3 (10.0)
Q3 : L'Ozempic retarde la digestion	8 (26.7)
Q4 : L'Ozempic augmente la tension artérielle	29 (96.7)
Q5 : L'Ozempic peut entraîner une perte d'appétit et de poids	20 (66.7)
Q6 : L'Ozempic peut diminuer la préférence pour les aliments gras	5 (16.7)
Q7 : L'Ozempic diminue l'HBA1C	18 (60.0)
Q8 : L'Ozempic peut retarder l'absorption des autres médicaments	2 (6.7)
Q9 : L'Ozempic fait grossir	29 (96.7)
Q10 : L'Ozempic s'injecte une fois par semaine	29 (96.7)
Q11 : En cas d'oubli de l'Ozempic, j'ai 5 jours pour rattraper mon oubli, sinon je dois attendre la semaine suivante	9 (30.0)
Q12 : L'Ozempic se conserve au frigo	27 (90.0)
Q13 : L'Ozempic est une insuline	20 (66.7)
Q14 : L'Ozempic utilisé seul peut provoquer des hypoglycémies	29 (96.7)
Q15 : L'Ozempic associé à d'autres AD peut provoquer des hypoglycémies	6 (20.0)
Q16 : L'Ozempic joue un rôle bénéfique pour la tension artérielle sur le long terme	5 (16.7)
Total : Note/16	

Grâce au détail de chaque item, nous avons pu additionner les points de bonnes réponses et déterminer une note sur 16 rapportée sur 20 :

- Note moyenne : 10.58 (min : 5 – max : 18.75)
- Classification selon les catégories :

		(N=30), N (%)
0-5	Mauvaise connaissance du traitement	1 (3.3)
Plus de 5	Connaissance fragile du traitement	17 (56.7)
Plus de 10	Bonne connaissance du traitement	10 (33.3)
Plus de 15	Très bonne connaissance du traitement	2 (6.7)

Nous pouvons en déduire, que d'une façon générale, il y a une connaissance assez fragile du traitement. Les patients connaissent essentiellement l'action « *il peut entraîner une perte d'appétit et une perte de poids* » (66,7%) ainsi que celle « *il diminue l'hémoglobine glyquée* » (60%) parce qu'ils en constatent eux-mêmes l'effet.

Cependant, les autres effets sont peu connus : « il bloque une autre hormone, le glucagon, qui augmente le taux du sucre dans le sang » ; « il peut retarder l'absorption des autres médicaments » ; « il retarde la digestion » ; « il a un rôle bénéfique pour la tension artérielle » et « il peut diminuer la préférence pour les aliments gras ». En effet, seulement 3 personnes (10%) savent répondre au sujet du glucagon, seulement 2 personnes (6,7%) savent que l'absorption des autres traitements peut être modifiée et 5 connaissent le bénéfice à long terme sur la tension artérielle.

Concernant les principes généraux de conservation et d'utilisation de l'Ozempic® : 90% révèlent que l'Ozempic se conserve au frigo et 96,7% qu'il s'injecte qu'une seule fois par semaine. Il y a donc une très bonne connaissance des pratiques d'injection. A contrario, seulement 9 participants (30%) savent qu'ils ont 5 jours pour rattraper leur oubli de dose. Enfin, à tort, 10 patients (33,3%) pensent que l'Ozempic® est une insuline.

Grâce aux résultats des questionnaires et des connaissances notées, nous avons pu établir des résultats en fonction des autres variables. Nous pouvons retenir qu'avoir une aide à domicile et qu'une prescription initiée par un diabétologue n'aidaient pas à avoir de meilleures connaissances sur l'Ozempic®.

Tableau 25 : résultats des connaissances en fonction des variables socio-démographiques et des données d'utilisation de traitement

X	Bonne	Très bonne	Fragile	Mauvaise	Overall
	(N=10)	(N=2)	(N=17)	(N=1)	(N=30)
Sexe					
Madame	3 (30,0%)	2 (100%)	10 (58,8%)	0 (0%)	15 (50,0%)
Monsieur	7 (70,0%)	0 (0%)	7 (41,2%)	1 (100%)	15 (50,0%)
Date de naissance					
≥ 80 ans	0 (0%)	0 (0%)	3 (17,6%)	0 (0%)	3 (10,0%)
[79 ans, 60 ans)	7 (70,0%)	0 (0%)	9 (52,9%)	1 (100%)	17 (56,7%)
[60 ans, 40 ans)	3 (30,0%)	1 (50,0%)	4 (23,5%)	0 (0%)	8 (26,7%)
[40 ans, 20 ans]	0 (0%)	1 (50,0%)	1 (5,9%)	0 (0%)	2 (6,7%)
Aide à domicile					
Non	8 (80,0%)	2 (100%)	12 (70,6%)	1 (100%)	23 (76,7%)
Oui	2 (20,0%)	0 (0%)	4 (23,5%)	0 (0%)	6 (20,0%)
Données manquantes	0 (0%)	0 (0%)	1 (5,9%)	0 (0%)	1 (3,3%)
Dosage					
0.25mg	3 (30,0%)	0 (0%)	4 (23,5%)	1 (100%)	8 (26,7%)
0.5mg	2 (20,0%)	0 (0%)	2 (11,8%)	0 (0%)	4 (13,3%)
1mg	5 (50,0%)	2 (100%)	11 (64,7%)	0 (0%)	18 (60,0%)
Durée					
0-1an	5 (50,0%)	1 (50,0%)	11 (64,7%)	1 (100%)	18 (60,0%)
1-2ans	3 (30,0%)	1 (50,0%)	5 (29,4%)	0 (0%)	9 (30,0%)
3-4ans	2 (20,0%)	0 (0%)	1 (5,9%)	0 (0%)	3 (10,0%)
Prescripteurs					
Diabétologue	6 (60,0%)	2 (100%)	8 (47,1%)	0 (0%)	16 (53,3%)
Médecin traitant	4 (40,0%)	0 (0%)	9 (52,9%)	1 (100%)	14 (46,7%)
Omission du traitement					
Non	8 (80,0%)	1 (50,0%)	12 (70,6%)	1 (100%)	22 (73,3%)
Oui	2 (20,0%)	1 (50,0%)	5 (29,4%)	0 (0%)	8 (26,7%)

5.3.3.4 Description des résultats concernant la perspective d'une voie orale

Ensuite, nous avons interrogé les participants sur leur avis d'une potentielle voie orale de leur traitement. Les propositions possibles étaient 1) pas du tout favorable ; 2) non favorable 3) indifférent ; 4) favorable 5) très favorable. Dans l'ensemble, les réponses sont plutôt positives (26,6%) mais nous observons 50% d'avis indifférents. Il y a 23,3% d'avis défavorables dont 4 participants pas du tout favorables.

À la suite de cette dernière réponse, nous voulions savoir quelles raisons poussaient les participants à dire plutôt oui ou plutôt non (Tableau 26). Parmi les réponses favorables, 8 ne sont pas contre le fait de « prendre un comprimé de plus ou de moins » et 5 n'aiment pas se piquer. A l'inverse, ceux non favorables considèrent avoir déjà trop de comprimés et 3 pensent que l'acte d'injection est plus efficace.

Tableau 26 : Avis des patients sur une future voie orale

Avis des patients sur une future voie orale	N=30	N(%)
Non	7	23,33
Non trop de comprimés	5	
Non car piqûre plus efficace	3	
Oui	8	26,66
Oui car n'aime pas se piquer	5	
Oui comprimés "un de plus un de moins"	8	
Indifférent	15	50

5.3.4 Discussion

5.3.4.1 Résumé des résultats

Le pharmacien d'officine joue un rôle privilégié dans la prise en charge et le suivi des patients DT2. Nous avons conduit une étude originale afin d'analyser les connaissances des pharmaciens d'officine sur les analogues des GLP-1 et plus particulièrement sur l'Ozempic®, son utilisation en pratique officinale en Occitanie ainsi que l'accueil d'une forme orale comme le Rybelsus®. Globalement, nous pouvons retenir que les pharmaciens diplômés entre 2010 et 2021 ont des connaissances plus approfondies que les pharmaciens diplômés antérieurement. Il s'agit d'une molécule récente de plus en plus vue dans les facultés. C'est pourquoi les jeunes diplômés ont de meilleures connaissances sur l'Ozempic®. Ainsi, il paraît primordial de toujours actualiser ses connaissances après sa sortie de la faculté, et d'être à jour sur les dernières mises sur le marché grâce à la formation continue. Cette notion est importante afin de permettre au pharmacien de mieux conseiller, informer et alerter le

patient à l'instauration du sémaglutide injectable. Au cours de la pandémie du *COVID-19*, les pharmaciens ont malheureusement mis de côté les programmes d'éducation thérapeutique ou les entretiens thématiques, intégrés aux soins et centrés sur le patient. Il serait intéressant de remettre en place ce processus afin de renforcer les capacités et connaissances des patients sur leur affection et leurs traitements, et notamment, sur les molécules récentes comme l'Ozempic®. Cet accompagnement leur permettrait de vivre plus sereinement le diabète, surtout dans le contexte actuel.

A l'annonce du diagnostic aux personnes DT2, le prescripteur établit une stratégie thérapeutique selon le profil du patient. Nous avons mené une étude pour analyser les connaissances des prescripteurs généralistes ou spécialistes et leurs conduites de prescription concernant l'Ozempic®. Dans l'ensemble nous pouvons retenir que les prescripteurs qui sont en première ligne face à l'instauration des traitements antidiabétiques, leurs suivis et adaptations, ont des connaissances plus largement approfondies que les pharmaciens. De plus en plus, la place des analogues des GLP-1 augmente dans l'arsenal thérapeutique et 53,7% de notre échantillon réserve une place importante au sémaglutide injectable. Cependant, nous pouvons souligner qu'environ 30% des participants de notre étude prescrivent l'Ozempic® à une personne diabétique en surpoids ou obèse. De ce fait, l'indication thérapeutique *« Ozempic® est indiqué chez les adultes pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique en monothérapie, quand l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance ou de contre-indications ou en association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète. »* n'est pas conforme. Il semblerait qu'il existe déjà une certaine dérive liée à l'effet de l'Ozempic® sur le poids. Nous ne pouvons néanmoins pas extrapoler cette pratique à l'ensemble de la population des médecins de France. Cette prise en charge ne paraît pas optimale car elle conduirait le patient à moins faire attention aux mesures hygiéno-diététiques, fondamentales pour un bon équilibre glycémique.

Pour en revenir à l'éducation thérapeutique, cette discipline vise à rendre le patient le plus autonome possible dans la gestion de sa pathologie et à acquérir suffisamment de connaissances pour pouvoir vivre de manière optimale. Notre étude auprès des patients gersois nous a permis de sonder leurs connaissances et leur vécu avec l'Ozempic®. Ainsi, 80% des participants ont eu des effets secondaires digestifs et 63,3% ont perdu au moins 3 kg depuis l'instauration du traitement et plus largement avec le dosage de 1 mg. Malgré

l'appréhension de se piquer en SC, 86,7% des patients ne considèrent pas l'injection comme une contrainte. De plus, avec une moyenne de 10,53 sur 20, nous pouvons comprendre que les connaissances du traitement restent fragiles dans notre échantillon. Les principes de bases (injection hebdomadaire, conservation...) ainsi que les effets sur le poids et l'HbA1c sont souvent mieux acquis car une grande majorité s'injecte l'Ozempic® sans appui extérieur et qu'ils peuvent observer ces effets eux-mêmes. A contrario, une aide à domicile ou une instauration de traitement par un diabétologue ne permet pas d'avoir de meilleures connaissances. Enfin, et d'une manière opposée aux médecins et pharmaciens participants, l'accueil d'une voie orale chez les patients diabétiques est beaucoup plus mitigé. En effet, seulement 26,6% sont d'un avis favorable au Rybelsus® contre plus de 70% chez les deux autres populations étudiées. Ce résultat rappelle que le patient est aussi acteur de son traitement et que son avis est à prendre en compte. Nous pouvons ajouter que la personne DT2 est souvent polymédiquée (cholestérol, tension artérielle...). Ici, beaucoup sont ceux dont l'injection ne gêne pas leur quotidien et préfèrent cette option plutôt qu'un comprimé de plus. Également, au cours des entretiens individuels, il y a eu une volonté spontanée de certains patients de voir leur équipe officinale prendre le temps pour expliquer l'utilisation du stylo d'Ozempic®. En effet, cela permettrait de réduire l'appréhension des patients lors de leur première piqûre et d'améliorer l'adhésion au traitement.

5.3.4.2 Comparaison avec la littérature

A ce jour, il n'y a pas d'études analysant les connaissances des pharmaciens d'officine et des patients sur l'Ozempic® et une potentielle voie orale du sémaglutide dans la prise en charge du diabète de type 2 en France. Ceci souligne l'originalité de notre travail. Il existe cependant une thèse d'exercice de 2019 sur le rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge des patients DT2 traités par un analogue du GLP-1 et les attentes de ces mêmes patients envers leur pharmacien. Il ressort que les pharmaciens devraient davantage expliquer les effets indésirables, la conduite à tenir en cas d'oubli de dose et les modalités d'injection. [117] De même pour l'enquête sur les connaissances de l'Ozempic® des prescripteurs et leurs pratiques thérapeutiques, notre étude reste la première en France. A noter, qu'une thèse de médecine de 2019 a tenté au cours de 16 entretiens prescripteurs d'évaluer leurs pratiques de prescription avec les analogues des GLP-1. Il en résulte que les médecins prescrivent peu

cette classe pharmacologique par méfiance des recommandations des autorités de santé. [118]
Il semblerait, en comparaison avec notre étude, que cette tendance ait évolué depuis 3 ans.

5.3.4.3 Forces et limites

Bien que notre étude se voulait exhaustive et représentative des pharmaciens d'officine de la région d'Occitanie, nous avons obtenu un faible taux de réponses. De plus, nous avons un biais de sélection lors du recrutement et de l'inclusion des participants. En effet, il y a eu une diffusion du questionnaire au sein d'un syndicat, or tous les pharmaciens d'officine d'Occitanie ne sont pas syndiqués, ou syndiqués dans le même que celui ciblé. Une diffusion plus large aurait permis d'améliorer la représentativité des pharmaciens. De plus, l'étude auprès des médecins a collecté un très faible taux de participations, malgré un fort investissement personnel et un temps d'administration du questionnaire inférieur à 5 minutes. Ce faible taux de réponses interroge aussi sur l'intérêt des médecins à participer à ce type d'enquête, soit par manque de temps ce qui est le plus probable, soit par manque d'intérêt à une thèse d'exercice en pharmacie. Il existe aussi un biais de sélection lors de la phase d'inclusion : au moment du recrutement, les cabinets de groupe, les maisons de santé ou les services hospitaliers ont été préférés à des cabinets individuels, pour avoir le plus de chances possibles d'obtenir des réponses. L'étude ne regroupe pas assez de diabétologues, nous ne pouvions alors pas comparer de manière significative les deux groupes (médecins généralistes/médecins spécialistes).

Aussi, avec du recul, nous aurions pu élaborer un questionnaire plus précis et détaillé sur l'évaluation des connaissances chez les professionnels de santé pour mieux mettre en avant les connaissances acquises et les lacunes des analogues des GLP-1.

L'étude des patients recueille aussi une faible participation. Effectivement, par manque de temps, les patients ont été recrutés uniquement dans le Gers. Au cours de l'examen des résultats patients, la variable « poids » n'a pas pu être analysée idéalement : il aurait été préférable d'avoir aussi une taille et de déterminer un IMC pour chaque participant.

5.3.4.4 Perspectives

Il serait intéressant de réaliser une enquête nationale et de comparer les résultats entre régions et avec les autres pays où l'Ozempic® est commercialisé.

Aussi, une étude pourrait être réalisée sur les patients ayant reçus des informations après notre entretien sur l'Ozempic® afin de savoir si leurs connaissances se sont améliorées.

Une autre enquête pourrait cibler les connaissances peu maîtrisées et révélées par notre étude afin de mettre en place des projets d'informations et de communication autour du sémaglutide (injectable et oral) destinés aux médecins, patients et pharmaciens.

Enfin, une étude internationale permettrait d'analyser des patients avec le Rybelsus® aux Etats-Unis, en Suisse ou au Québec afin de savoir s'ils sont passés du sémaglutide injectable au sémaglutide oral, et quels effets similaires ou différents existent dans la vie réelle.

5.3.4.5 Conclusion

Nous pouvons souligner que l'éducation thérapeutique du patient est essentielle, même en période de pandémie, et qu'il reste capital de prendre le temps avec nos patients afin de les aider au mieux dans leur quotidien. Si la réalisation d'entretiens thématiques individuels ou collectifs reste difficile pour certaines officines, la répétition de conseils et explications lors de la dispensation est une priorité dans la prise en charge du diabète. Il semblerait que les mentalités des patients et professionnels de santé aient évolué du fait de la crise sanitaire. Il ne faut cependant pas oublier les devoirs et compétences primaires des pharmaciens qui leur permettent de s'assurer du bon usage et bonne compréhension du traitement afin de garantir un suivi personnalisé avec son patient. Une reconnexion à ce métier de proximité apparaît comme un besoin vital.

6 CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Le développement de formes galéniques permettant l'absorption orale de peptides thérapeutiques en vue d'un passage systémique est l'un des plus grands défis de l'industrie pharmaceutique. Le principal argument avancé en faveur de l'administration orale de peptides est l'amélioration de la commodité par rapport aux injections, ce qui permet une meilleure observance du traitement. Actuellement, un certain nombre de technologies, y compris des mélanges d'exhausteurs de perméation ou d'inhibiteurs de protéase, sont en cours de développement clinique.

Pour les diabétiques de type 2, le traitement par analogues du GLP-1 offre une nouvelle option thérapeutique d'intérêt majeur. Actuellement, le sémaglutide injectable Ozempic® est utilisé comme médicament antidiabétique en une injection sous-cutanée hebdomadaire. Le laboratoire NovoNordisk® a développé de nombreux essais cliniques PIONEER dans le but d'une mise sur le marché de la forme orale du sémaglutide. La mise au point de ce médicament a été rendue possible par la co-formulation du sémaglutide avec un exhausteur de perméation, le SNAC. Grâce à sa structure amphiphile, le SNAC favorise l'absorption des molécules ionisées en améliorant la perméabilité transcellulaire passive via l'hydrophobisation des molécules co-administrées. Une autre hypothèse inclurait une augmentation de la fluidité de la membrane gastro-intestinale par le tensioactif permettant une amélioration de la biodisponibilité du principe actif.

Le 30 janvier 2020, l'EMA a octroyé un avis favorable pour une AMM du Rybelsus® au sein de l'Union Européenne.

La commercialisation du Rybelsus® pourrait devenir une porte d'entrée à une co-formulation du SNAC avec d'autres peptides afin de simplifier la prise en charge de millions de patients. Mais l'administration de peptides et de protéines par voie orale reste extrêmement difficile et demeure au cœur des enjeux thérapeutiques.

Nos études mettent en évidence des connaissances encore trop fragiles sur l'Ozempic® des personnes diabétiques qui nécessiteraient d'avantage d'accompagnement autour d'entretiens personnalisés. Comparé à 2019, les prescripteurs accordent une place plus importante aux analogues de GLP-1, étant plus familiers avec cette classe pharmacologique et ayant un meilleur recul.

Les pharmaciens d'officine, moins bons élèves sur les analogues de GLP-1 ont le devoir d'actualiser leurs connaissances avec pour objectif de parfaire l'ensemble des compétences du champ d'activité officinale. Il s'agit d'une opportunité afin de garantir une meilleure dispensation et d'établir un lien de confiance avec les patients.

Cependant, malgré des législations strictes, il a été observé des prescriptions hors indication pour la perte de poids chez des patients obèses non diabétiques, pouvant être à l'origine de graves troubles de santé. En effet, des médecins prescrivent l'Ozempic® hors indication, pratique légale, chez des patients obèses. De ce fait, en Australie et aux Etats-Unis, vers avril 2022, l'Ozempic® a suscité beaucoup d'intérêt sur les réseaux sociaux et a été vendu comme un « remède miracle » pour la perte de poids. D'ordinaire, il est difficile pour un patient d'accepter de s'injecter un traitement, pourtant les personnes se précipitent pour avoir une prescription de ce médicament, vu comme une méthode facile pour maigrir. En France, le Centre Régional de Pharmacovigilance de Montpellier a signalé en septembre 2022 des dizaines de cas de mésusages de l'Ozempic® et un engouement similaire sur les réseaux sociaux.

Cette augmentation inattendue de consommation a entraîné des répercussions sur les stocks et des tensions d'approvisionnement durant tout l'été 2022 pour les diabétiques ayant réellement besoin de ce traitement. Plusieurs pays ont été concernés : Australie, Québec et en Europe, notamment en France.

Cette affaire rappelle celle du Médiator® dans les années 2000, largement prescrit comme coupe-faim mais causant finalement environ 2000 décès.

Novonordisk® et l'ANSM devront donc redoubler leurs vigilances concernant les analogues du GLP-1. Dans ce sens, l'essai clinique *STEP* d'un an et demi, randomisé de phase 2 en double aveugle, évalue l'efficacité et l'innocuité du sémaglutide dans la perte de poids chez des patients obèses non diabétiques. Toutes les doses de sémaglutide ont été généralement bien tolérées, sans nouveau problème de sécurité. Les événements indésirables les plus fréquents étaient des symptômes intestinaux liés à la dose, principalement des nausées. ^[116]

Malgré un encadrement strict concernant la mise sur le marché des médicaments, il existe encore des détournements dangereux d'indication et d'utilisation.

GLOSSAIRE

Analyse descriptive : l'analyse descriptive est utilisée pour organiser, résumer et présenter des données individuelles non extrapolées à la population entière. Elle a pour rôle d'identifier les problèmes de santé des populations étudiées et de les mesurer dans le temps et dans l'espace. Les variations de ces mesures en fonction des diverses caractéristiques des populations (âge, sexe, lieux de vie...) permettent d'énoncer des hypothèses sur les causes possibles.

Biais : un biais est présent lorsqu'il y a une différence systématique entre les résultats d'une étude et la réalité. Il peut apparaître à toutes les étapes d'une étude. Il peut induire une surestimation ou une sous-estimation de l'effet réel. Il est à distinguer de la confusion, d'une erreur aléatoire ou d'un manque de précision.

Etude observationnelle transversale : Les enquêtes transversales sont des études épidémiologiques principalement descriptives, évaluatives, quelques fois analytiques (recherche de facteurs de pronostic, utilisation de tables de survie...). Elles permettent l'étude d'un facteur (une exposition, un état de santé...) dans une population préalablement définie, et ceci à un moment précis et sur une courte durée.

$$\text{IMC} = \left(\frac{\text{Poids}}{\text{Taille}^2} \right)$$

Intervalles interquartiles (Q1 et Q3) :

- Le premier quartile, noté Q1, est la plus petite valeur de la série telle qu'au moins 25 % des valeurs soient inférieures ou égales à Q1.
- Q2 correspond à la médiane.
- Le troisième quartile, noté Q3, est la plus petite valeur de la série telle qu'au moins 75 % des valeurs soient inférieures ou égales à Q3.

Donc l'écart interquartile est la différence Q3-Q1 et indique la longueur de l'intervalle dans lequel la moitié centrale des valeurs de la série sont comprises.

Log P : est défini comme le coefficient de partage d'une molécule entre les phases aqueuse et lipophile habituellement considérées comme l'octanol et l'eau.

Médiane et moyenne : la médiane est la valeur pour laquelle 50% des valeurs lui sont inférieures et 50% des valeurs lui sont supérieures, elle coupe donc en deux parties égales la distribution. La moyenne est l'addition de toutes les valeurs dans un échantillon divisée par le nombre total des valeurs dans l'échantillon. Dans notre étude de petite taille avec une distribution asymétrique on choisira de préférence la médiane et les intervalles interquartiles. La moyenne dans cette situation pouvant fortement être influencée par les valeurs extrêmes.

pH : potentiel hydrogène qui représente l'acidité ou l'alcalinité dans une solution ou un milieu.

PKa : constante d'acidité.

Statistiques descriptives : regroupent différentes techniques utilisées en statistique pour synthétiser, structurer et représenter un ensemble de données recueillies dans le cadre d'une étude clinique.

Variables : On appelle variable une caractéristique commune à l'ensemble des individus d'une étude. La valeur de cette caractéristique varie entre les individus. C'est pour cela que nous parlons de variables.

- **Variables qualitatives :** Elles ne s'expriment pas par une valeur numérique et on ne peut pas les exploiter mathématiquement (*Exemple : Sexe : Homme/Femme ; Lieu d'exercice : Ville/Campagne...*) Si on ne peut pas faire de calcul, on peut cependant les dénombrer, c'est-à-dire compter combien de fois une valeur apparaît.

Variables quantitatives : Elles ont une valeur numérique et on peut les exploiter mathématiquement (*Exemple : la date de naissance, le poids, l'année d'obtention du diplôme...*)

ANNEXES

ANNEXE 1 : ALGORITHME DE LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE DU DT2 SELON LA SFD

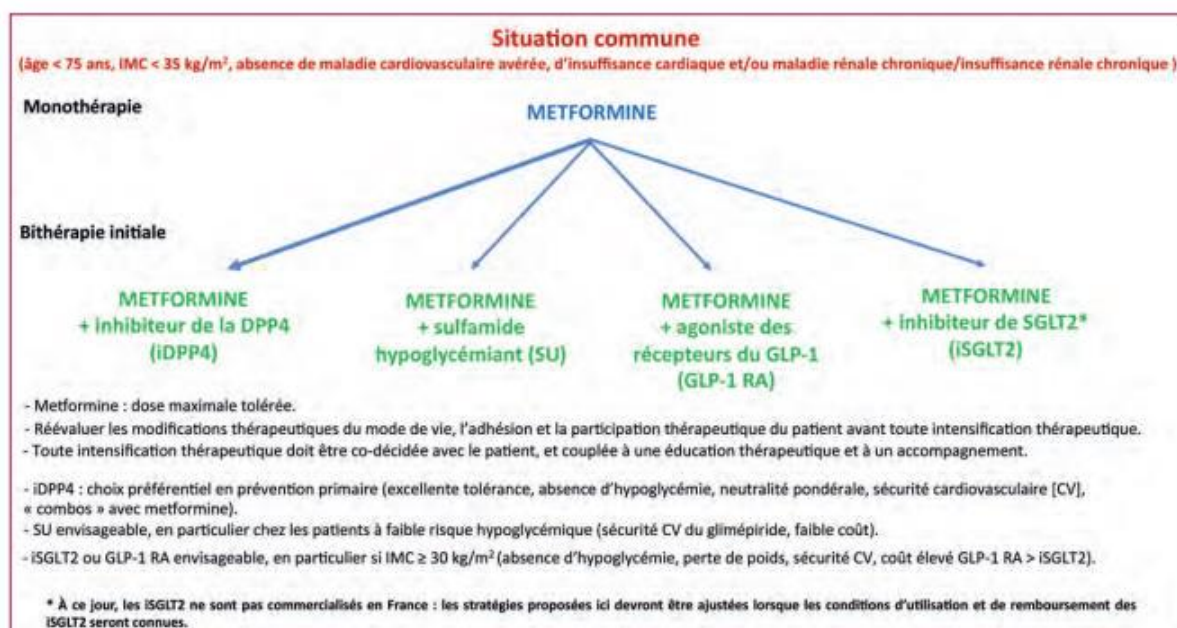


Figure 1. Stratégie thérapeutique si HbA_{1c} > objectif personnalisé malgré les modifications thérapeutiques du mode de vie et monothérapie par metformine à dose maximale tolérée bien observée chez un patient en situation « commune ».

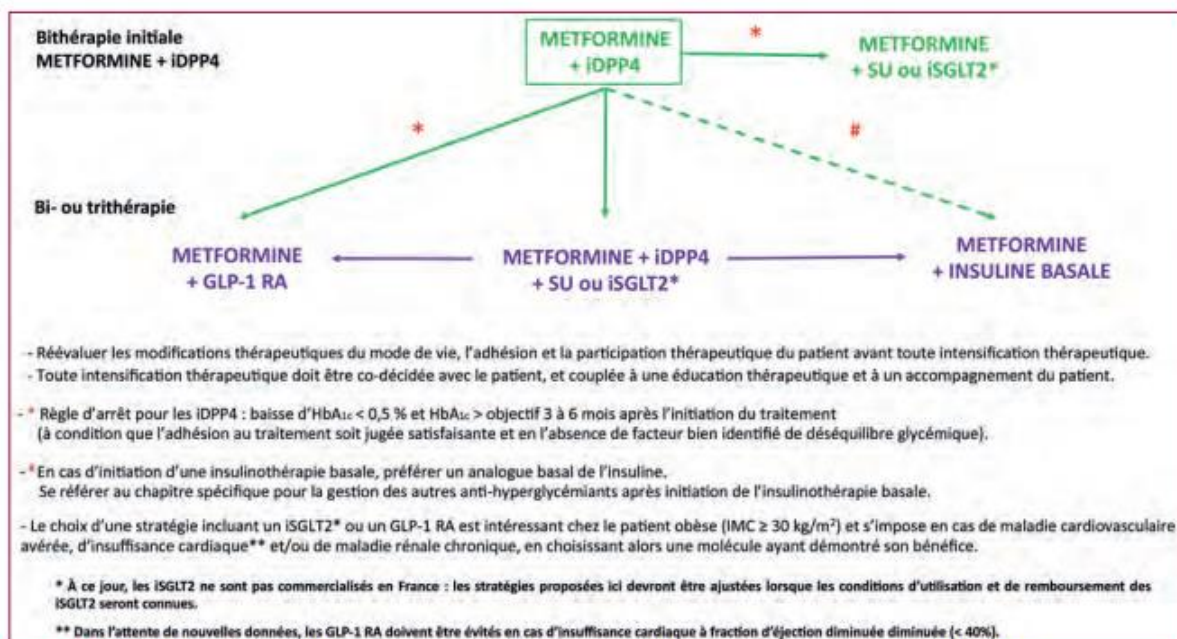


Figure 2. Stratégie thérapeutique si HbA_{1c} > objectif personnalisé malgré modifications thérapeutiques du mode de vie + bithérapie metformine + iDPP4 à dose optimale bien observée.

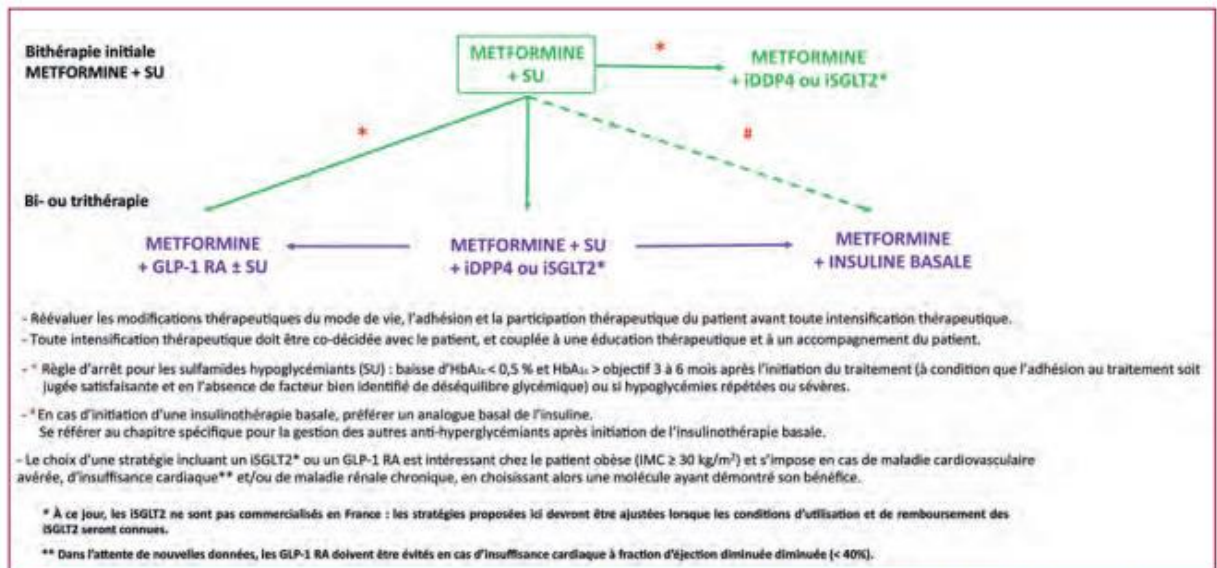


Figure 3. Stratégie thérapeutique si HbA_{1c} > objectif personnalisé malgré modifications thérapeutiques du mode de vie + bithérapie metformine + SU à dose optimale bien observée.

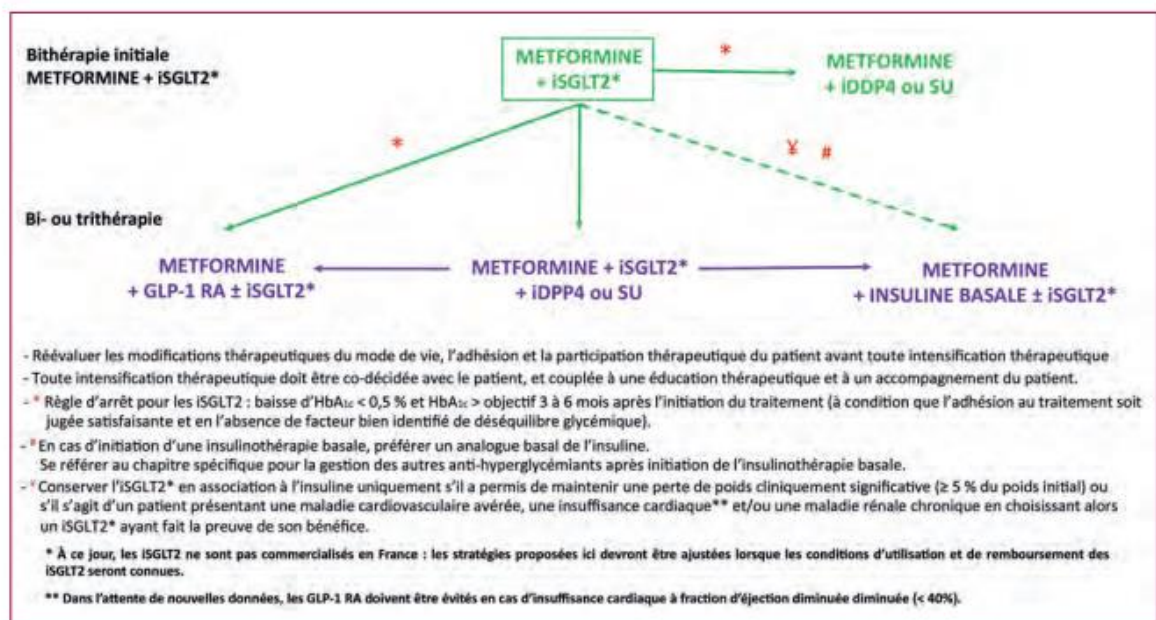


Figure 4. Stratégie thérapeutique si HbA_{1c} > objectif personnalisé malgré modifications thérapeutiques du mode de vie + bithérapie metformine + iSGLT2 à dose optimale bien observée.

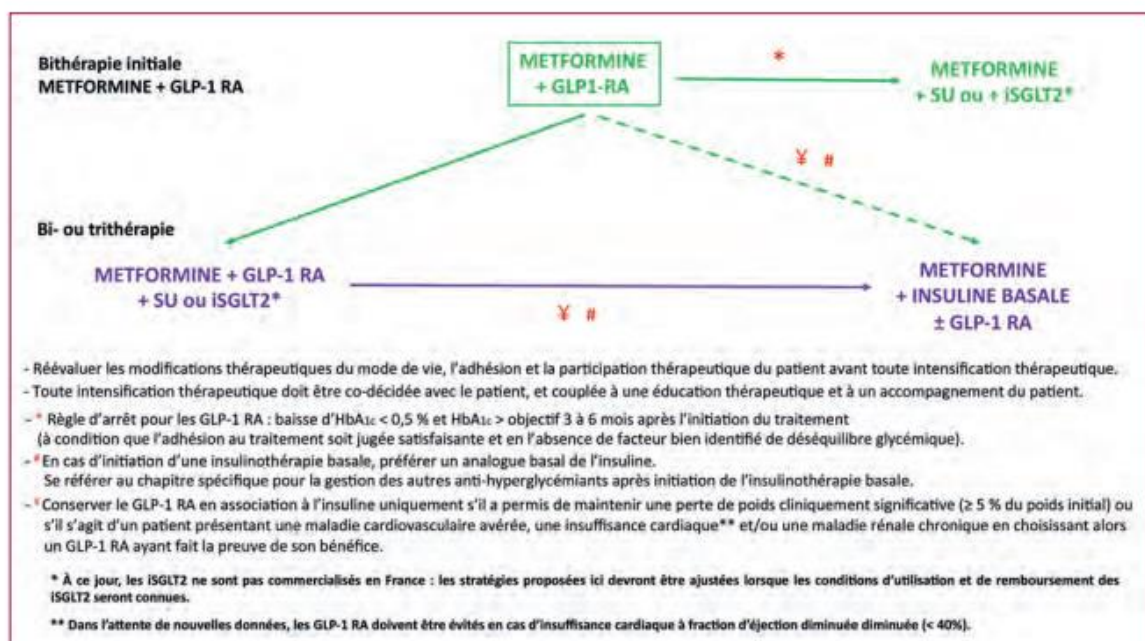


Figure 5. Stratégie thérapeutique si HbA_{1c} > objectif personnalisé malgré modifications thérapeutiques du mode de vie + bithérapie metformine + GLP-1 RA à dose optimale bien observée.

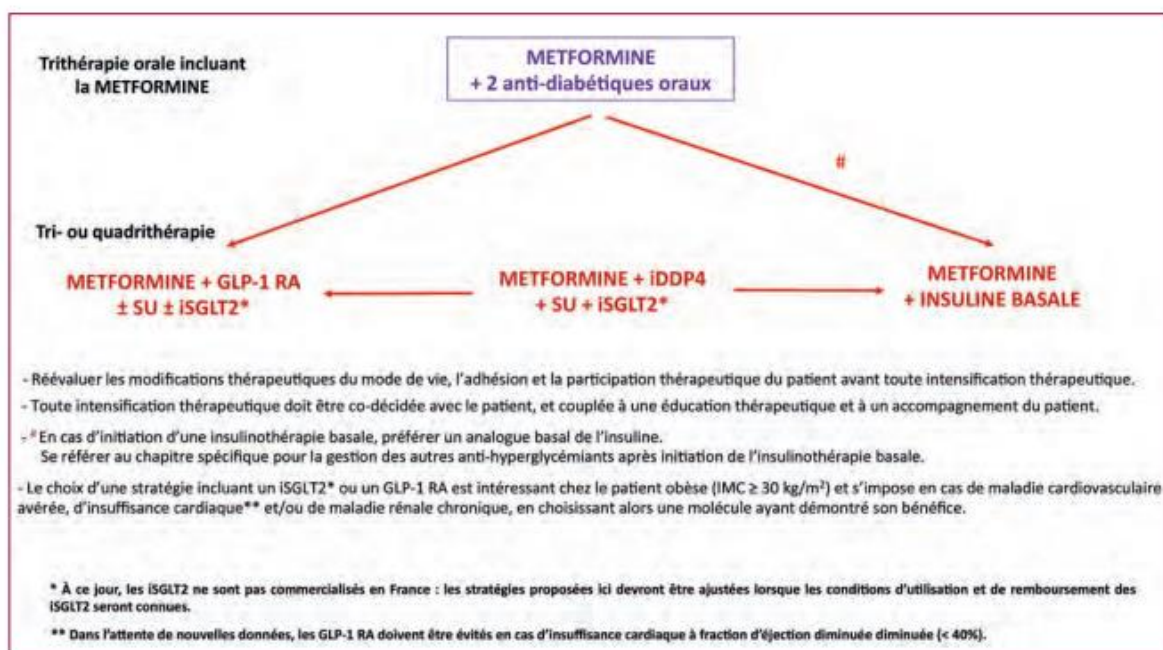


Figure 6. Stratégie thérapeutique si HbA_{1c} > objectif personnalisé malgré modifications thérapeutiques du mode de vie et trithérapie orale incluant la metformine, à dose maximale tolérée bien observée.

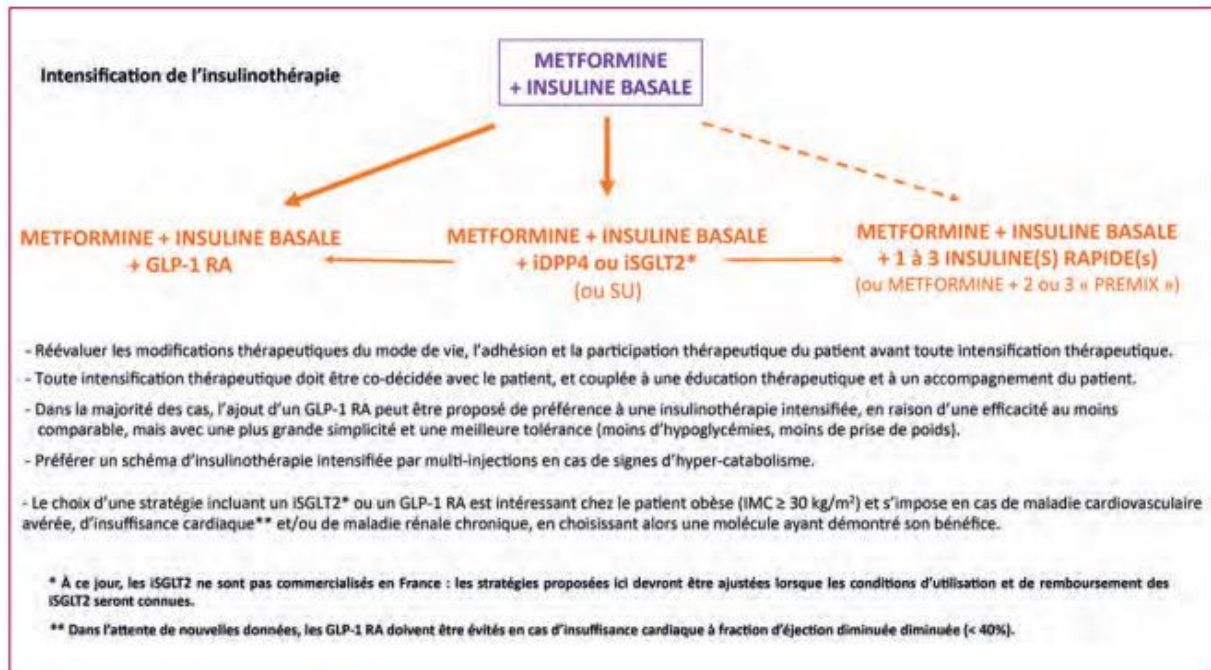
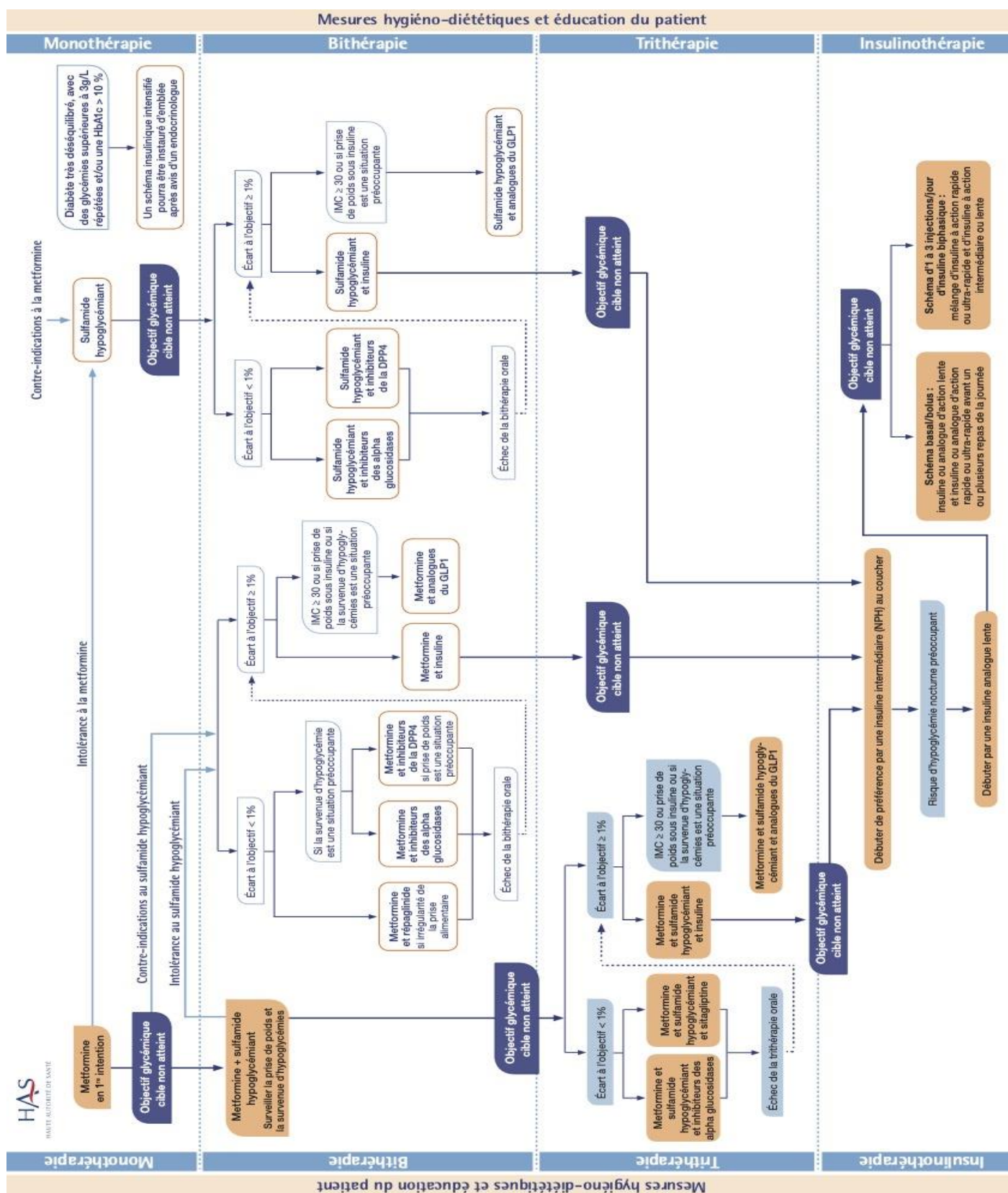
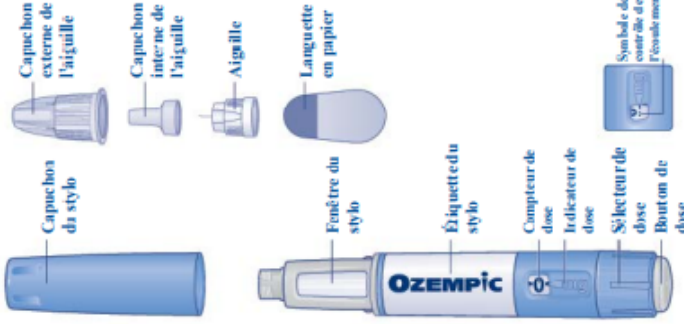


Figure 7. Stratégie thérapeutique si $HbA_{1c} >$ objectif personnalisé malgré modifications thérapeutiques du mode de vie + metformine + insuline basale bien titrée bien observée.

ANNEXE 2 : ALGORITHME DE LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE DU DT2 SELON LA HAS



Instructions d'utilisation d'Ozempic 0,25 mg, solution injectable en stylo prérempli	
Veillez lire attentivement ces instructions avant d'utiliser votre stylo prérempli Ozempic. Adressez-vous à votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien pour savoir comment injecter correctement Ozempic. Utilisez ce médicament uniquement selon votre prescription. Commencez par vérifier votre stylo pour vous assurer qu'il contient Ozempic 0,25 mg, puis regardez les illustrations ci-dessous pour apprendre à reconnaître les différentes parties de votre stylo et de l'aiguille. Si vous êtes aveugle ou malvoyant et si vous ne pouvez pas lire le compteur de dose sur le stylo, n'utilisez pas ce stylo sans assistance. Faites appel à une personne ayant une bonne vue et qui sait comment utiliser le stylo prérempli Ozempic. Votre stylo est un stylo sélecteur de dose prérempli. Il contient 2 mg de sémaglutide et permet de sélectionner des doses de 0,25 mg uniquement. Un stylo non utilisé contient quatre doses de 0,25 mg. Après avoir injecté les quatre doses, il restera ce la solution dans le stylo. Le stylo doit être jeté. Utilisez le tableau situé sur le rabat intérieur de la boîte pour inscrire le nombre d'injections que vous avez réalisé et le moment où vous les avez faites. Votre stylo est conçu pour être utilisé avec des aiguilles 30G, 31G et 32G à usage unique d'une longueur maximale de 8 mm. Des aiguilles NovoFine Plus sont fournies dans la boîte.	Stylo prérempli Ozempic et aiguille (exemple) 
▲ Information importante Accordez une attention particulière à ces instructions, car elles sont importantes pour une utilisation du stylo de manière sécurisée.	
1. Préparation de votre stylo avec une aiguille neuve • Contrôlez le nom et l'étiquette colorée de votre stylo pour vous assurer qu'il contient bien Ozempic 0,25 mg. Ceci est particulièrement important si vous utilisez plus d'un type de médicament injectable. Si vous ne prenez pas le bon médicament, cela pourrait être réfaste pour votre santé. • Retirez le capuchon du stylo.	  
• Vérifiez que la solution présente dans votre stylo est limpide et incolore. Regardez à travers la fenêtre du stylo. Si la solution paraît trouble ou colorée, n'utilisez pas le stylo.	
• Prenez une aiguille neuve. Vérifiez que la languette en papier et le capuchon externe de l'aiguille ne sont pas endommagés afin de garantir la stérilité. Si vous constatez qu'ils sont abîmés, utilisez une aiguille neuve.	

Si aucune goutte n'apparaît, répétez l'étape 2 « Vérification de l'écoulement avec chaque stylo neuf » 6 fois maximum. Si cela ne résout pas le problème, remplacez l'aiguille et répétez l'étape 2 « Vérification de l'écoulement avec chaque stylo neuf » encore une fois. Jetez le stylo et utilisez un stylo neuf si vous ne voyez toujours pas de goutte de solution... ⚠ Vérifiez toujours qu'une goutte apparaît à la pointe de l'aiguille avant d'utiliser un stylo neuf pour la première fois. Ceci permet de s'assurer de l'écoulement de la solution. Si aucune goutte n'apparaît, vous n'injecterez pas de médicament, même si le compteur de dose bouge. Cela peut indiquer que l'aiguille est bouchée ou endommagée. Si vous ne vérifiez pas l'écoulement avant la première injection avec chaque stylo neuf, vous ne recevrez peut-être pas la dose prescrite et Ozempic n'agira pas comme prévu.		
3. Sélection de votre dose Tournez le sélecteur de dose afin de sélectionner 0,25 mg. Continuez de tourner jusqu'à ce que le compteur de dose s'arrête et indique 0,25 mg.		
Seuls le compteur de dose et l'indicateur de dose montreront que la dose de 0,25 mg a été sélectionnée. Vous pouvez sélectionner uniquement 0,25 mg par dose. Le sélecteur de dose émet des clics différents lorsque vous le tournez dans un sens ou dans l'autre, ou lorsque vous dépassez 0,25 mg. Ne comptez pas les clics du stylo. ⚠ Avant d'injecter ce médicament, utilisez toujours le compteur de dose et l'indicateur de dose pour vérifier que la dose 0,25 mg a été sélectionnée. Ne comptez pas les clics du stylo. 0,25 mg doit être parfaitement aligné avec l'indicateur de dose, afin d'être sûr que vous aurez la dose correcte.		
4. Injection de votre dose Insérez l'aiguille dans votre peau comme votre médecin ou votre infirmier/ère vous l'a montré. Assurez-vous de pouvoir voir le compteur de dose. Ne le recouvrez pas avec vos doigts. Cela pourrait interrompre l'injection. Appuyez sur le bouton de dose et maintenez-le enfoncé. Regardez le compteur de dose revenir à « 0 ». Le « 0 » doit être aligné avec l'indicateur de dose. Vous pourrez alors entendre ou sentir un clic. Continuez à appuyer sur le bouton de dose en maintenant l'aiguille dans votre peau. Comptez lentement jusqu'à 6 en maintenant le bouton de dose enfoncé. Si l'aiguille est retirée prématurément, vous pourriez voir un flux de solution s'écouler de la pointe de l'aiguille. Dans ce cas, la dose complète ne sera pas administrée. Retirez l'aiguille de votre peau. Vous pouvez ensuite relâcher le bouton de dose. Si du sang apparaît au niveau du site d'injection, appuyez légèrement.	   	

Retirez la languette en papier.		
Veillez à fixer l'aiguille correctement. Insérez l'aiguille, de manière bien droite, sur le stylo. Tournez jusqu'à ce qu'elle soit solidement fixée.		
L'aiguille est protégée de deux capuchons. Vous devez retirer les deux capuchons. Si vous oubliez d'enlever les deux capuchons, vous n'injecterez pas de solution.		
Retirez le capuchon externe de l'aiguille et conservez-le pour plus tard. Vous en aurez besoin après l'injection pour retirer l'aiguille du stylo de manière sécurisée. Retirez le capuchon interne de l'aiguille et jetez-le. Si vous essayez de le remettre, vous risquez de vous piquer accidentellement avec l'aiguille. Une goutte de solution peut apparaître à la pointe de l'aiguille. Cela est normal, mais vous devez tout de même vérifier l'écoulement si vous utilisez un stylo neuf pour la première fois. Voir étape 2 « Vérification de l'écoulement avec chaque stylo neuf ». Ne mettez pas d'aiguille neuve sur votre stylo tant que vous n'êtes pas prêt à effectuer l'injection. ⚠ Utilisez toujours une aiguille neuve lors de chaque injection. Ceci pourra prévenir le risque d'obstruction des aiguilles, de contamination, d'infection et de dose incorrecte.		
⚠ N'utilisez jamais une aiguille pliée ou endommagée. 2. Vérification de l'écoulement avec chaque stylo neuf Si votre stylo est déjà en cours d'utilisation, passez à l'étape 3 « Sélection de votre dose ». Vérifiez l'écoulement uniquement avant votre première injection avec chaque stylo neuf. Tournez le sélecteur de dose sur le symbole de contrôle de l'écoulement (•••) juste après « 0 » Assurez-vous que le symbole de contrôle de l'écoulement est aligné avec le pointeur de dose. Maintenez le stylo avec l'aiguille pointée vers le haut. Maintenez le bouton de dose enfoncé jusqu'à ce que le compteur de dose revienne à 0. Le 0 doit être aligné avec l'indicateur de dose. Une goutte de solution doit apparaître à la pointe de l'aiguille.		
Une petite goutte peut rester à la pointe de l'aiguille, mais elle ne sera pas injectée.		

Vous pourrez éventuellement voir une goutte de solution à la pointe de l'aiguille après l'injection. C'est un phénomène normal et cela n'a aucune influence sur votre dose. ⚠ Basez-vous toujours sur le compteur de dose pour savoir combien de mg vous injectez. Maintenez le bouton de dose enfoncé jusqu'à ce que le compteur de dose revienne à « 0 ». Comment détecter qu'une aiguille est bouchée ou endommagée ? – Si le compteur de dose n'affiche pas 0 alors que le bouton de dose a été maintenu enfoncé, l'aiguille que vous avez utilisée est peut-être bouchée ou endommagée. – Dans ce cas, vous n'avez pas reçu de médicament du tout, même si le compteur de dose a bougé par rapport à la dose sélectionnée au départ. Comment manipuler une aiguille bouchée ? Changez l'aiguille comme décrit à l'étape 5 « Après votre injection » et répétez toutes les étapes en commençant par l'étape 1, « Préparation de votre stylo avec une aiguille neuve ». Assurez-vous que vous sélectionnez la totalité de la dose qu'il vous faut. Ne touchez jamais le compteur de dose en cours d'injection. Cela pourrait interrompre l'injection.	
5. Après votre injection ⚠ Jetez toujours l'aiguille après chaque injection pour assurer des injections adaptées et éviter l'obstruction des aiguilles. Si l'aiguille est bouchée, vous n'injecterez pas de médicament. • Placez l'extrémité de l'aiguille à l'intérieur du capuchon externe de l'aiguille, sur une surface plane, sans toucher l'aiguille ni le capuchon externe de l'aiguille. • Quand l'aiguille est recouverte, emboîtez complètement et avec précaution le capuchon externe de l'aiguille. • Dévissez l'aiguille et jetez-la en respectant scrupuleusement les instructions de votre médecin, de votre infirmier/ère, de votre pharmacien ou des autorités locales. • Remettez le capuchon sur votre stylo après chaque utilisation pour protéger la solution de la lumière.	  
Lorsque le stylo doit être jeté, faites-le sans l'aiguille, selon les instructions de votre médecin, de votre infirmier/ère, de votre pharmacien ou des autorités locales. ⚠ N'essayez jamais de remettre le capuchon interne de l'aiguille sur l'aiguille. Vous pourriez vous blesser avec l'aiguille. ⚠ Retirez toujours l'aiguille de votre stylo, immédiatement après chaque injection. Ceci pourra prévenir le risque d'obstruction des aiguilles, de contamination, d'infection et de dose incorrecte. ⚠ Informations supplémentaires importantes • Tenez toujours votre stylo et vos aiguilles hors de la vue et de la portée des autres personnes, en particulier des enfants. • Ne partagez jamais votre stylo ou vos aiguilles avec d'autres personnes. • Le personnel soignant doit être très attentif lors de la manipulation des aiguilles usagées afin de prévenir les piqûres d'aiguilles et les infections croisées.	

ANNEXE 4 : EVOLUTION DETAILLEE DES VENTES D'OZEMPIC® 0,25MG EN FRANCE DEPUIS JANVIER 2019

Date	Boîtes vendues
2019-01-01	0
2019-02-01	0
2019-03-01	0
2019-04-01	56
2019-05-01	1888
2019-06-01	3065
2019-07-01	3681
2019-08-01	2582
2019-09-01	3452
2019-10-01	4852
2019-11-01	4447
2019-12-01	5164
2020-01-01	4901
2020-02-01	5168
2020-03-01	6010
2020-04-01	3541
2020-05-01	4052

2020-06-01	5966
2020-07-01	5818
2020-08-01	4855
2020-09-01	6044
2020-10-01	6515
2020-11-01	6694
2020-12-01	7805
2021-01-01	7445
2021-02-01	7412
2021-03-01	9071
2021-04-01	8571
2021-05-01	7799
2021-06-01	9613
2021-07-01	9072
2021-08-01	8190
2021-09-01	8942
2021-10-01	9536
2021-11-01	9773
2021-12-01	10526
2022-01-01	9891
2022-02-01	10317
2022-03-01	12743

ANNEXE 5 : EVOLUTION DETAILLEE DES VENTES D'OZEMPIC® 0,5MG EN FRANCE DEPUIS JANVIER 2019

Date	Boîtes vendues
2019-01-01	0
2019-02-01	0
2019-03-01	0
2019-04-01	15
2019-05-01	521
2019-06-01	2150
2019-07-01	4317
2019-08-01	5053
2019-09-01	5544
2019-10-01	8102
2019-11-01	8762
2019-12-01	10872
2020-01-01	11961
2020-02-01	11922
2020-03-01	16865
2020-04-01	13686

2020-05-01	13422
2020-06-01	16704
2020-07-01	17914
2020-08-01	16640
2020-09-01	19018
2020-10-01	20074
2020-11-01	20595
2020-12-01	23807
2021-01-01	22386
2021-02-01	21987
2021-03-01	27151
2021-04-01	26913
2021-05-01	26253
2021-06-01	31658
2021-07-01	32314
2021-08-01	31236
2021-09-01	30964
2021-10-01	31291
2021-11-01	34043
2021-12-01	35629
2022-01-01	32937
2022-02-01	32899
2022-03-01	39775

ANNEXE 6 : EVOLUTION DETAILLEE DES VENTES D'OZEMPIC® 1MG EN FRANCE DEPUIS JANVIER 2019

Date	Boîtes vendues
2019-01-01	0
2019-02-01	0
2019-03-01	0
2019-04-01	3
2019-05-01	242
2019-06-01	746
2019-07-01	2109
2019-08-01	3747
2019-09-01	5370
2019-10-01	8017
2019-11-01	9118
2019-12-01	12634
2020-01-01	14880
2020-02-01	15763
2020-03-01	23133
2020-04-01	20605
2020-05-01	21612

2020-06-01	26828
2020-07-01	29052
2020-08-01	27387
2020-09-01	32288
2020-10-01	33567
2020-11-01	34544
2020-12-01	40828
2021-01-01	38990
2021-02-01	39408
2021-03-01	49369
2021-04-01	49077
2021-05-01	48559
2021-06-01	56782
2021-07-01	57949
2021-08-01	60343
2021-09-01	61935
2021-10-01	62230
2021-11-01	68081
2021-12-01	71926
2022-01-01	67600
2022-02-01	67757
2022-03-01	81404

ANNEXE 7 : QUESTIONNAIRE PHARMACIENS

Etat des lieux des pratiques professionnelles actuelles dans le DT2

Place thérapeutique de l'OZEMPIC®

 laura.prn@gmail.com (non partagé) [Changer de compte](#)



*Obligatoire

L'objectif de ce questionnaire est de faire un point sur la place actuelle de l'OZEMPIC® dans la stratégie thérapeutique du DT2 et le potentiel intérêt d'une future voie orale. Ce questionnaire est élaboré dans le cadre d'un travail de thèse.

L'objectif de ce questionnaire est de faire un point sur la place actuelle de l'OZEMPIC® dans la stratégie thérapeutique du DT2 et le potentiel intérêt d'une future voie orale. Ce questionnaire est élaboré dans le cadre d'un travail de thèse.

1. INFORMATIONS GENERALES

Civilité *

- ☐ Monsieur
- ☐ Madame

Spécialité *

- ☐ Pharmacien d'officine
- ☐ Pharmacien hospitalier
- ☐ Pharmacien de l'industrie pharmaceutique
- ☐ Etudiant en pharmacie
- ☐ Autre : _____

En quelle année avez-vous obtenu votre diplôme ? *

Votre réponse _____

Lieu d'exercice *

- ☐ En ville
- ☐ A la campagne

Ville et code postal d'exercice *

Votre réponse _____

2. CONNAISSANCES

Cette partie n'est pas une évaluation et ne remet pas en cause vos connaissances.

Avez-vous déjà entendu parler de l'OZEMPIC® (sémaglutide) ? *

☐ Oui

☐ Non

Avez-vous déjà entendu parler de l'OZEMPIC® (sémaglutide) ? *

	Pas du tout	Un peu	Beaucoup
En cours	☐	☐	☐
En stage/externat	☐	☐	☐
En formation médicale ou en pratique une fois diplômé(e)	☐	☐	☐

Si autres sources d'informations, merci de préciser :

Votre réponse _____

Indication de l'OZEMPIC® (sémaglutide) ? *

Votre réponse _____

Classe pharmacologique de l'OZEMPIC® (sémaglutide) ? *

Votre réponse _____

Pour les pharmaciens d'officine : Concernant la dispensation de l'OZEMPIC®

Combien de vos patients sont actuellement sous OZEMPIC® ? (environ)

Votre réponse _____

Quel dosage délivriez-vous le plus ?

- ☐ 0.25mg
- ☐ 0.5mg
- ☐ 1mg

Avez-vous l'impression que la prescription d'OZEMPIC® a tendance à augmenter ou diminuer au cours des années ?

- ☐ Augmenter
- ☐ Diminuer
- ☐ Stable
- ☐ NSP

Selon vous, quel(s) est (sont) l'(les) intérêt(s) de l'OZEMPIC® ? *

Votre réponse

Selon vous quel(s) est(sont) l'(les) inconvénient(s) de l'OZEMPIC® ? *

Votre réponse

Pouvez-vous énoncer quelques retours patients que vous avez pu avoir concernant l'OZEMPIC® ? (effets secondaires, injection au quotidien, ressenti, observance...)

Votre réponse

A ce jour, le sémaglutide existe par voie orale (RYBELSUS®), mais n'est pas remboursé en France.

Que pensez-vous d'une perspective d'un traitement par voie orale ?

Votre réponse

ANNEXE 8 : FORMULAIRE PRESCRIPTEURS

Etat des lieux des pratiques professionnelles actuelles dans le DT2

Place thérapeutique actuelle de l'OZEMPIC® en pratique et interrogation d'un potentiel intérêt d'une voie orale.

 laura.prdn@gmail.com (non partagé) [Changer de compte](#)



*Obligatoire

1. INFORMATIONS GENERALES

Civilité *

- ☐ Monsieur
- ☐ Madame

Spécialité *

- ☐ Médecin généraliste
- ☐ Endocrinologue, Diabétologue, maladie métabolique
- ☐ Interne
- ☐ Autre : _____

En quelle année avez-vous obtenu votre diplôme ? *

Votre réponse _____

Lieu d'exercice *

- ☐ En ville
- ☐ A la campagne

Ville et code postal d'exercice *

Votre réponse

Dans quel type de structure exercez-vous? *

☐ CHU, hôpital ou clinique

☐ Cabinet individuel

☐ Cabinet de groupe

☐ Maison de santé pluridisciplinaire

☐ EHPAD

☐ Autre : _____

2. CONNAISSANCES

Cette partie n'est pas une évaluation et ne remet pas en cause vos connaissances.

Avez-vous déjà entendu parler de l'OZEMPIC® (sémaglutide) ? *

☐ Oui

☐ Non

Avez-vous déjà entendu parler de l'OZEMPIC® (sémaglutide) ? *

	Pas du tout	Un peu	Beaucoup
En cours	☐	☐	☐
En stage/externat	☐	☐	☐
En formation médicale ou en pratique une fois diplômé(e)	☐	☐	☐

Si autres sources d'informations, merci de préciser :

Indication de l'OZEMPIC® (sémaglutide) ? *

Votre réponse

Classe pharmacologique de l'OZEMPIC® (sémaglutide) ? *

Votre réponse

Comment classeriez-vous de façon non exhaustive les antidiabétiques que vous précrivez généralement dans le DT2 ? (par habitude, meilleures connaissances du traitement, recommandations) *

Réponse sous cette forme : 1)..... 2)..... 3)..... 4)..... 5)..... 6)..... 7).....

Votre réponse

Sur quelles recommandations vous appuyez-vous ? *

☐ HAS

☐ SFD (société francophone de diabétologie)

☐ Autre : _____

Quelle place accordez-vous actuellement à l'OZEMPIC® (sémaglutide) dans la stratégie thérapeutique existante ? *

	1	2	3	4	5	
Faible	☐	☐	☐	☐	☐	Importante

Selon quels critères pourriez-vous prescrire ou prescrivez-vous l'OZEMPIC® (sémaglutide) ? *

Votre réponse

3. TRAITEMENT

Combien de vos patients sont actuellement sous OZEMPIC® ? (environ) *

Votre réponse

Combien de vos patients ont déjà été sous OZEMPIC® ? (environ) *

Votre réponse

Si arrêt du traitement chez certains de vos patients, pouvez-vous expliquer brièvement pourquoi ?

Votre réponse

Avez-vous l'impression que la prescription d'OZEMPIC® a tendance à augmenter ou diminuer au cours des années ?

- ☐ Augmenter
- ☐ Diminuer
- ☐ Stable
- ☐ NSP

Selon vous, quel(s) est (sont) l'(les) intérêt(s) de l'OZEMPIC® ? *

Votre réponse

Selon vous quel(s) est(sont) l'(les) inconvénient(s) de l'OZEMPIC® ? *

Votre réponse

A ce jour, le sémaglutide existe par voie orale (RYBELSUS®), mais n'est pas remboursé en France.

Si une voie orale du sémaglutide était favorable, augmenteriez-vous vos prescriptions de cette classe pharmacologique ?

- ☐ Oui
- ☐ Non

Si non, pourquoi ?

Votre réponse

Si une voie orale du sémaglutide était favorable, passeriez-vous une partie, ou la majorité, de vos patients de la voie injectable à la voie orale ? *

- ☐ Oui
- ☐ Non

Si non, pourquoi ?

Votre réponse

Remarques particulières à propos de l'OZEMPIC® et sa prescription :

Votre réponse

ANNEXE 9 : QUESTIONNAIRE PATIENT

Place de l'OZEMPIC® dans le diabète, avantages et inconvénients.

Je recherche des personnes voulant témoigner et faire part de leur vie quotidienne avec OZEMPIC®, plus ou moins mal connu, pour un travail de thèse. Cela reste anonyme, gratuit et non à des fins commerciales.

 laura.prdn@gmail.com (non partagé) [Changer de compte](#) 

*Obligatoire

Sans titre

1. INFORMATIONS GENERALES

Civilité *

☒ Madame

☐ Monsieur

Date de naissance (JJ/MM/AAAA) *

Votre réponse

Poids (environ)

Votre réponse

Etes-vous accompagné ou secondé au quotidien par un proche ou une aide à domicile ? *

☐ Oui

☐ Non

2. CONNAISSANCES DE L'OZEMPIC®

Cette partie n'est pas une évaluation, cochez ce qui vous semble vrai.

Les effets sur le corps *

- ☐ Il stimule la libération d'insuline produite par mon pancréas (l'insuline étant une hormone naturelle qui fait baisser la glycémie)
- ☐ Il bloque une autre hormone, le glucagon, qui augmente le taux de sucre dans le sang.
- ☐ Il retarde la vidange gastrique
- ☐ Il augmente la tension artérielle
- ☐ Il peut entraîner une perte d'appétit et une perte de poids
- ☐ Il peut diminuer la préférence pour les aliments gras
- ☐ Il diminue l'HbA1c (hémoglobine glyquée)
- ☐ Il peut retarder l'absorption de certains médicaments
- ☐ Il a un rôle bénéfique pour la tension artérielle
- ☐ Il fait grossir
- ☐ Je ne sais pas

Principes généraux *

- ☐ L'OZEMPIC® s'injecte 1 fois par semaine
- ☐ Si j'oublie ma dose, j'ai 5 jours pour rattraper mon oubli. Au-delà, attendre le jour prévu pour l'injection suivante.
- ☐ L'OZEMPIC® se conserve au frigo.
- ☐ L'OZEMPIC® est une insuline.
- ☐ Je ne sais pas

Effets secondaires l'hypoglycémie

Concernant

*

- ☐ S'il est utilisé seul comme traitement dans le diabète, il peut provoquer des hypoglycémies importantes.
- ☐ Il peut provoquer des hypoglycémies s'il est associé à d'autres antidiabétiques.
- ☐ Je sais reconnaître les signes d'hypoglycémie
- ☐ Je ne sais pas reconnaître les signes d'hypoglycémie
- ☐ Je fais des hypoglycémies fréquentes
- ☐ Je fais des hypoglycémies peu fréquemment
- ☐ Je n'ai pas fait d'hypoglycémies
- ☐ Je ne sais pas

Concernant les troubles digestifs, j'ai eu : *

- ☐ Nausées
- ☐ Vomissements
- ☐ Diarrhées
- ☐ Constipation
- ☐ Aucun de ces effets
- ☐ Ces effets secondaires sont encore présents aujourd'hui
- ☐ Autre : _____

3. TRAITEMENT

Votre dosage d'OZEMPIC® ? *

- ☐ 0.25mg
- ☐ 0.5mg
- ☐ 1mg

Administration hebdomadaire ?

- ☐ Oui
- ☐ Non

Qui vous a prescrit l'OZEMPIC® ? *

- ☐ Médecin traitant
- ☐ Diabétologue
- ☐ Autre : _____

Avez vous perdu du poids depuis le début du traitement sous OZEMPIC®? Si oui combien ?

Votre réponse _____

Depuis combien d'année(s) prenez vous l'OZEMPIC® ?

- ☐ 0-1an
- ☐ 1-2ans
- ☐ 3-4ans
- ☐ plus de 5 ans
- ☐ Autre : _____

Savez-vous pourquoi votre médecin vous a prescrit l'OZEMPIC® en particulier ?

- ☐ Oui
- ☐ Non

Si oui, pourquoi ?

Votre réponse _____

Est-ce qu'il y a déjà eu des changements/ajustements de dosage ?

- ☐ Oui
- ☐ Non

Pouvez-vous énoncer si vous prenez d'autre(s) traitement(s) antidiabétique(s) *
associé(s) à l'OZEMPIC® ?

Votre réponse _____

Qui vous injecte l'OZEMPIC® ? *

- ☐ Vous-même
- ☐ Un proche
- ☐ Un(e) infirmier(e)
- ☐ Autre : _____

Concernant l'injection, est-ce une contrainte pour vous ? *

- ☐ Oui c'est une contrainte.
- ☐ Non, cela ne me gêne pas.

S'il s'agit d'une contrainte pour vous, pouvez-vous expliquer brièvement pourquoi ?

Votre réponse

Vous arrive t'il (même très rarement) d'omettre de prendre votre traitement?

- ☐ Oui
- ☐ Non

Si la réponse est oui, est-ce un oubli :

- ☐ Volontaire
- ☐ Involontaire
- ☐ Lié à un schéma d'injection posologique complexe
- ☐ Lié à l'injection en elle-même
- ☐ Lié à des effets secondaires
- ☐ Autre : _____

4. PERSPECTIVES

Si L'OZEMPIC® existait par voie orale, seriez-vous : *

	1	2	3	4	5	
Pas du tout favorable	☐	☐	☐	☐	☐	Très favorable

Pourquoi ?

Votre réponse

Remarques particulières en lien avec votre prise en charge sous OZEMPIC® :

Votre réponse

BIBLIOGRAPHIE

¹ « Qu'est-ce que le diabète ? | Fédération Française des Diabétiques », consulté le 31 juillet 2022, <https://www.federationdesdiabetiques.org/information/diabete>.

² « referenciel_pratiques_diabete.pdf », consulté le 31 juillet 2022, https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/referenciel_pratiques_diabete.pdf.

³ « Diabète - Ministère de la Santé et de la Prévention », consulté le 31 juillet 2022, <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/article/diabete>.

⁴ Home et al., « Atlas du diabète de la FID | Dixième édition », consulté le 31 juillet 2022, <https://diabetesatlas.org/>.

⁵ Home et al.

⁶ « Prévalence et incidence du diabète », consulté le 31 janvier 2022, <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/diabete/prevalence-et-incidence-du-diabete>.

⁷ Home et al., « Atlas du diabète de la FID | Dixième édition ».

⁸ « Diabète », consulté le 31 janvier 2022, <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>.

⁹ « referenciel_pratiques_diabete.pdf ».

¹⁰ « referenciel_pratiques_diabete.pdf ».

¹¹ « DT2 Pr Jean-François Gautier », <https://www.youtube.com/watch?v=SWq1lsMzfqs&t=307s>.

¹² Serge. Halimi, « Médecine des maladies Métaboliques », *Médecine des Maladies Métaboliques* 1, n° 1 (mars 2007): 21, [https://doi.org/10.1016/S1957-2557\(07\)88653-6](https://doi.org/10.1016/S1957-2557(07)88653-6).

-
- ¹³ Sofie Hædersdal et al., « The Role of Glucagon in the Pathophysiology and Treatment of Type 2 Diabetes », *Mayo Clinic Proceedings* 93, n° 2 (1 février 2018): 217-39, <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2017.12.003>.
- ¹⁴ Guoqiang Jiang et Bei B. Zhang, « Glucagon and regulation of glucose metabolism », *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* 284, n° 4 (avril 2003): E671-78, <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00492.2002>.
- ¹⁵ Cyril Sarrauste de Menthère, « ETUDES PHYSICO-CHIMIQUES DU GLUCAGON-LIKE PEPTIDE ET DE SON RECEPTEUR. OPTIQUE D'UNE NOUVELLE THERAPEUTIQUE POUR LE DIABETE DE TYPE II », s. d., 169.
- ¹⁶ Halimi, « Médecine des maladies Métaboliques ».
- ¹⁷ Timothy James Kieffer et Joel Francis Habener, « The Glucagon-Like Peptides », *Endocrine Reviews* 20, n° 6 (1 décembre 1999): 876-913, <https://doi.org/10.1210/edrv.20.6.0385>.
- ¹⁸ Halimi, « Médecine des maladies Métaboliques ».
- ¹⁹ J. D. McGarry et D. W. Foster, « Glucagon and Ketogenesis », in *Glucagon I*, éd. par Pierre J. Lefèbvre, Handbook of Experimental Pharmacology (Berlin, Heidelberg: Springer, 1983), 383-98, https://doi.org/10.1007/978-3-642-68866-9_17.
- ²⁰ Kieffer et Francis Habener, « The Glucagon-Like Peptides ».
- ²¹ de Menthère, « ETUDES PHYSICO-CHIMIQUES DU GLUCAGON-LIKE PEPTIDE ET DE SON RECEPTEUR. OPTIQUE D'UNE NOUVELLE THERAPEUTIQUE POUR LE DIABETE DE TYPE II ».
- ²² Halimi, « Médecine des maladies Métaboliques ».
- ²³ Tina Vilsbøll et al., « Reduced Postprandial Concentrations of Intact Biologically Active Glucagon-Like Peptide 1 in Type 2 Diabetic Patients », *Diabetes* 50, n° 3 (1 mars 2001): 609-13, <https://doi.org/10.2337/diabetes.50.3.609>.
-

²⁴ Eleftheria Diakogiannaki, Fiona M. Gribble, et Frank Reimann, « Nutrient Detection by Incretin Hormone Secreting Cells », *Physiology & Behavior*, Proceedings from the 2011 meeting of the Society for the Study of Ingestive Behavior (SSIB), 106, n° 3 (6 juin 2012): 387-93, <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2011.12.001>.

²⁵ « l4_almeida_eng.pdf », consulté le 31 juillet 2022, https://www.excemed.org/sites/default/files/l4_almeida_eng.pdf.

²⁶ Halimi, « Médecine des maladies Métaboliques ».

²⁷ Halimi.

²⁸ « VIDAL, L'intelligence médicale au service du soin - VIDAL », consulté le 17 juillet 2021, <https://www.vidal.fr/>.

²⁹ « Metformine : substance active à effet thérapeutique », VIDAL, consulté le 31 juillet 2022, <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/metformine-2339.html>.

³⁰ « Résumé des caractéristiques du produit - METFORMINE ALMUS 1000 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments », consulté le 31 juillet 2022, <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69065160&typedoc=R>.

³¹ Nobuyuki Yasuda et al., « Enhanced Secretion of Glucagon-like Peptide 1 by Biguanide Compounds », *Biochemical and Biophysical Research Communications* 298, n° 5 (15 novembre 2002): 779-84, [https://doi.org/10.1016/S0006-291X\(02\)02565-2](https://doi.org/10.1016/S0006-291X(02)02565-2).

³² John B. Buse et al., « The Primary Glucose-Lowering Effect of Metformin Resides in the Gut, Not the Circulation: Results From Short-Term Pharmacokinetic and 12-Week Dose-Ranging Studies », *Diabetes Care* 39, n° 2 (1 février 2016): 198-205, <https://doi.org/10.2337/dc15-0488>.

³³ Gaochao Zhou et al., « Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action », *Journal of Clinical Investigation* 108, n° 8 (15 octobre 2001): 1167-74.

³⁴ Graham Rena, D. Grahame Hardie, et Ewan R. Pearson, « The mechanisms of action of metformin », *Diabetologia* 60, n° 9 (2017): 1577-85, <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4342-z>.

³⁵ « Metformine ».

³⁶ Sébastien Faure, « Les insulinosécréteurs, sulfamides et glinides », *Actualités Pharmaceutiques* 56, n° 571, Supplément (1 décembre 2017): 7-11, <https://doi.org/10.1016/j.actpha.2017.09.019>.

³⁷ Faure.

³⁸ « Accueil - Base de données publique des médicaments », consulté le 17 juillet 2021, <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>.

³⁹ Zara Milner et Hossein Akhondi, *Repaglinide, StatPearls [Internet]* (StatPearls Publishing, 2021), <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/s.docadis.univ-tlse3.fr/books/NBK559305/>.

⁴⁰ « Acarbose - LiverTox - NCBI Bookshelf », consulté le 17 juillet 2021, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548181/>.

⁴¹ « VIDAL, L'intelligence médicale au service du soin - VIDAL ».

⁴² Sebastiano Bruno Solerte et al., « Dipeptidyl peptidase-4 (DPP4) inhibition in COVID-19 », *Acta Diabetologica* 57, n° 7 (2020): 779-83, <https://doi.org/10.1007/s00592-020-01539-z>.

⁴³ Margaret F. Bassendine et al., « COVID-19 and comorbidities: A role for dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) in disease severity? », *Journal of Diabetes* 12, n° 9 (septembre 2020): 649-58, <https://doi.org/10.1111/1753-0407.13052>.

⁴⁴ Sebastiano Bruno Solerte et al., « Sitagliptin Treatment at the Time of Hospitalization Was Associated With Reduced Mortality in Patients With Type 2 Diabetes and COVID-19: A Multicenter, Case-Control, Retrospective, Observational Study », *Diabetes Care* 43, n° 12 (décembre 2020): 2999-3006, <https://doi.org/10.2337/dc20-1521>.

-
- ⁴⁵ Erik J. M. van Bommel et al., « SGLT2 Inhibition in the Diabetic Kidney—From Mechanisms to Clinical Outcome », *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 12, n° 4 (3 avril 2017): 700-710, <https://doi.org/10.2215/CJN.06080616>.
- ⁴⁶ Bernard Bauduceau et al., « Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) : évaluation du rapport bénéfices-risques des inhibiteurs de SGLT2 », *Médecine des Maladies Métaboliques* 13, n° 2 (mars 2019): 195-209, [https://doi.org/10.1016/S1957-2557\(19\)30056-2](https://doi.org/10.1016/S1957-2557(19)30056-2).
- ⁴⁷ André J. Scheen, « Pharmacodynamics, Efficacy and Safety of Sodium–Glucose Co-Transporter Type 2 (SGLT2) Inhibitors for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus », *Drugs* 75, n° 1 (1 janvier 2015): 33-59, <https://doi.org/10.1007/s40265-014-0337-y>.
- ⁴⁸ Yoshifumi Saisho, « SGLT2 Inhibitors: The Star in the Treatment of Type 2 Diabetes? », *Diseases* 8, n° 2 (11 mai 2020): 14, <https://doi.org/10.3390/diseases8020014>.
- ⁴⁹ Bernard Zinman et al., « Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes », *New England Journal of Medicine* 373, n° 22 (26 novembre 2015): 2117-28, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>.
- ⁵⁰ Saisho, « SGLT2 Inhibitors ».
- ⁵¹ M A Nauck et al., « Preserved incretin activity of glucagon-like peptide 1 [7-36 amide] but not of synthetic human gastric inhibitory polypeptide in patients with type-2 diabetes mellitus. », *Journal of Clinical Investigation* 91, n° 1 (janvier 1993): 301-7.
- ⁵² Carolyn F Deacon et al., « Both Subcutaneously and Intravenously Administered Glucagon-Like Peptide I Are Rapidly Degraded From the NH2-Terminus in Type II Diabetic Patients and in Healthy Subjects », *Diabetes* 44, n° 9 (1 septembre 1995): 1126-31, <https://doi.org/10.2337/diab.44.9.1126>.
- ⁵³ Lotte Bjerre Knudsen et Jesper Lau, « The Discovery and Development of Liraglutide and Semaglutide », *Frontiers in Endocrinology* 10 (12 avril 2019): 155, <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00155>.
-

⁵⁴ Sohita Dhillon, « Semaglutide: First Global Approval », *Drugs* 78, n° 2 (1 février 2018): 275-84, <https://doi.org/10.1007/s40265-018-0871-0>.

⁵⁵ Andreas Andersen, Filip Krag Knop, et Tina Vilsbøll, « A Pharmacological and Clinical Overview of Oral Semaglutide for the Treatment of Type 2 Diabetes », *Drugs* 81, n° 9 (2021): 1003-30, <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01499-w>.

⁵⁶ Sarah L. Anderson, Trevor R. Beutel, et Jennifer M. Trujillo, « Oral Semaglutide in Type 2 Diabetes », *Journal of Diabetes and Its Complications* 34, n° 4 (avril 2020): 107520, <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2019.107520>.

⁵⁷ Sam Pearson, Noppadol Kietsiroje, et Ramzi A. Ajjan, « <p>Oral Semaglutide In The Management Of Type 2 Diabetes: A Report On The Evidence To Date</P> », *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy* 12 (2 décembre 2019): 2515-29, <https://doi.org/10.2147/DMSO.S229802>.

⁵⁸ Pearson, Kietsiroje, et Ajjan.

⁵⁹ « OZEMPIC 0,25 mg sol inj en stylo prérempli - VIDAL eVIDAL », consulté le 9 août 2022, https://evidal-vidal-fr-s.docadis.univ-tlse3.fr/medicament/ozempic_0_25_mg_sol_inj_en_stylo_prerempli-199129.html#composition.

⁶⁰ John Blundell et al., « Effects of once-weekly semaglutide on appetite, energy intake, control of eating, food preference and body weight in subjects with obesity », *Diabetes, Obesity & Metabolism* 19, n° 9 (septembre 2017): 1242-51, <https://doi.org/10.1111/dom.12932>.

⁶¹ « OZEMPIC 0,25 mg sol inj en stylo prérempli - VIDAL eVIDAL ».

⁶² « ozempic-epar-product-information_fr.pdf », consulté le 15 avril 2021, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ozempic-epar-product-information_fr.pdf.

⁶³ Anderson, Beutel, et Trujillo, « Oral Semaglutide in Type 2 Diabetes ».

⁶⁴ Andersen, Knop, et Vilsbøll, « A Pharmacological and Clinical Overview of Oral Semaglutide for the Treatment of Type 2 Diabetes ».

⁶⁵ Stephen T. Buckley et al., « Transcellular Stomach Absorption of a Derivatized Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonist », *Science Translational Medicine* 10, n° 467 (14 novembre 2018): eaar7047, <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aar7047>.

⁶⁶ « rybelsus-epar-product-information_fr.pdf », consulté le 15 septembre 2022, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rybelsus-epar-product-information_fr.pdf.

⁶⁷ Vanita R. Aroda et al., « PIONEER 1: Randomized Clinical Trial of the Efficacy and Safety of Oral Semaglutide Monotherapy in Comparison With Placebo in Patients With Type 2 Diabetes », *Diabetes Care* 42, n° 9 (11 juin 2019): 1724-32, <https://doi.org/10.2337/dc19-0749>.

⁶⁸ Helena W. Rodbard et al., « Oral Semaglutide Versus Empagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Uncontrolled on Metformin: The PIONEER 2 Trial », *Diabetes Care* 42, n° 12 (décembre 2019): 2272-81, <https://doi.org/10.2337/dc19-0883>. « PIONEER 2 »

⁶⁹ Julio Rosenstock et al., « Effect of Additional Oral Semaglutide vs Sitagliptin on Glycated Hemoglobin in Adults With Type 2 Diabetes Uncontrolled With Metformin Alone or With Sulfonylurea », *JAMA* 321, n° 15 (16 avril 2019): 1466-80, <https://doi.org/10.1001/jama.2019.2942>. « PIONEER 3 »

⁷⁰ Richard Pratley et al., « Oral Semaglutide versus Subcutaneous Liraglutide and Placebo in Type 2 Diabetes (PIONEER 4): A Randomised, Double-Blind, Phase 3a Trial », *Lancet (London, England)* 394, n° 10192 (6 juillet 2019): 39-50, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31271-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31271-1).

⁷¹ Ofri Mosenzon et al., « Efficacy and Safety of Oral Semaglutide in Patients with Type 2 Diabetes and Moderate Renal Impairment (PIONEER 5): A Placebo-Controlled, Randomised, Phase 3a Trial », *The Lancet. Diabetes & Endocrinology* 7, n° 7 (juillet 2019): 515-27, [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30192-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30192-5).

⁷² Thomas R. Pieber et al., « Efficacy and Safety of Oral Semaglutide with Flexible Dose Adjustment versus Sitagliptin in Type 2 Diabetes (PIONEER 7): A Multicentre, Open-Label, Randomised, Phase 3a Trial », *The Lancet. Diabetes & Endocrinology* 7, n° 7 (juillet 2019): 528-39, [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30194-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30194-9).

⁷³ Bernard Zinman et al., « Efficacy, Safety, and Tolerability of Oral Semaglutide Versus Placebo Added to Insulin With or Without Metformin in Patients With Type 2 Diabetes: The PIONEER 8 Trial », *Diabetes Care* 42, n° 12 (décembre 2019): 2262-71, <https://doi.org/10.2337/dc19-0898>. «PIONEER 8»

⁷⁴ Michael A. Nauck et Daniel R. Quast, « Cardiovascular Safety and Benefits of Semaglutide in Patients With Type 2 Diabetes: Findings From SUSTAIN 6 and PIONEER 6 », *Frontiers in Endocrinology* 12 (29 mars 2021): 645566, <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.645566>. «PIONEER6»

⁷⁵ Novo Nordisk A/S, « Semaglutide Cardiovascular Outcomes Trial in Patients With Type 2 Diabetes », Clinical trial registration (clinicaltrials.gov, 11 mars 2022), <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03914326>.

⁷⁶ Camilla Hauge et al., « SAT-140 A Drug-Drug Interaction Trial of Oral Semaglutide with Levothyroxine and Multiple Coadministered Tablets », *Journal of the Endocrine Society* 3, n° Supplement_1 (15 avril 2019): SAT-140, <https://doi.org/10.1210/js.2019-SAT-140>.

⁷⁷ « rybelsus-epar-product-information_fr.pdf ».

⁷⁸ « CT-18787_RYBELSUS_PIC_INS_AvisDef_CT18787.pdf », consulté le 17 septembre 2022, https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18787_RYBELSUS_PIC_INS_AvisDef_CT18787.pdf.

⁷⁹ « Liste des spécialités - Préparations », consulté le 28 septembre 2022, <https://www.xn--spezialittenliste-yqb.ch/ShowPreparations.aspx>. consulté le 28/09/22

-
- ⁸⁰ « PharmAstuce-Vol02_No09-Sémaglutide_oral_en_DB.pdf », consulté le 28 septembre 2022, https://pharm.umontreal.ca/fileadmin/pharmacie/images/Faculte/PharmAstuce/PharmAstuce-Vol02_No09-Se%CC%81maglutide_oral_en_DB.pdf. consulté le 28/09/22
- ⁸¹ www.accessdata.fda.gov « 213051s000lbl.pdf », consulté le 28 septembre 2022, https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/213051s000lbl.pdf. consulté le 28/09/22
- ⁸² Ruba Ismail et Ildikó Csóka, « Novel Strategies in the Oral Delivery of Antidiabetic Peptide Drugs – Insulin, GLP 1 and Its Analogs », *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 115 (1 juin 2017): 257-67, <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2017.03.015>.
- ⁸³ Mariko Morishita et Nicholas A. Peppas, « Is the Oral Route Possible for Peptide and Protein Drug Delivery? », *Drug Discovery Today* 11, n° 19 (1 octobre 2006): 905-10, <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2006.08.005>.
- ⁸⁴ Quangang Zhu et al., « Oral Delivery of Proteins and Peptides: Challenges, Status Quo and Future Perspectives », *Acta Pharmaceutica Sinica B, Hot Topic Reviews in Drug Delivery*, 11, n° 8 (1 août 2021): 2416-48, <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2021.04.001>.
- ⁸⁵ Giovanni M. Pauletti et al., « Structural Requirements for Intestinal Absorption of Peptide Drugs », *Journal of Controlled Release, Fifth International Symposium on Delivery and Targeting of Pesticides, Proteins and Genes*, 41, n° 1 (1 août 1996): 3-17, [https://doi.org/10.1016/0168-3659\(96\)01352-1](https://doi.org/10.1016/0168-3659(96)01352-1).
- ⁸⁶ J. Sanchón et al., « Protein Degradation and Peptide Release from Milk Proteins in Human Jejunum. Comparison with in Vitro Gastrointestinal Simulation », *Food Chemistry* 239 (15 janvier 2018): 486-94, <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2017.06.134>.
- ⁸⁷ Warren M. Miner-Williams, Bruce R. Stevens, et Paul J. Moughan, « Are intact peptides absorbed from the healthy gut in the adult human? », *Nutrition Research Reviews* 27, n° 2 (décembre 2014): 308-29, <https://doi.org/10.1017/S0954422414000225>.
-

-
- ⁸⁸ D F Evans et al., « Measurement of Gastrointestinal PH Profiles in Normal Ambulant Human Subjects. », *Gut* 29, n° 8 (1 août 1988): 1035-41, <https://doi.org/10.1136/gut.29.8.1035>.
- ⁸⁹ Samuel K. Lai et al., « Micro- and Macrorheology of Mucus », *Advanced Drug Delivery Reviews* 61, n° 2 (27 février 2009): 86-100, <https://doi.org/10.1016/j.addr.2008.09.012>.
- ⁹⁰ Bruce J. Aungst, « Intestinal Permeation Enhancers », *Journal of Pharmaceutical Sciences* 89, n° 4 (1 avril 2000): 429-42, [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1520-6017\(200004\)89:4<429::AID-JPS1>3.0.CO;2-J](https://doi.org/10.1002/(SICI)1520-6017(200004)89:4<429::AID-JPS1>3.0.CO;2-J).
- ⁹¹ Christopher A Lipinski et al., « Experimental and Computational Approaches to Estimate Solubility and Permeability in Drug Discovery and Development Settings1PII of Original Article: S0169-409X(96)00423-1. The Article Was Originally Published in Advanced Drug Delivery Reviews 23 (1997) 3–25.1 », *Advanced Drug Delivery Reviews*, Special issue dedicated to Dr. Eric Tomlinson, *Advanced Drug Delivery Reviews*, A Selection of the Most Highly Cited Articles, 1991-1998, 46, n° 1 (1 mars 2001): 3-26, [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(00\)00129-0](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(00)00129-0).
- ⁹² Aungst, « Intestinal Permeation Enhancers ».
- ⁹³ Wei Wang et Satoshi Ohtake, « Science and Art of Protein Formulation Development », *International Journal of Pharmaceutics* 568 (10 septembre 2019): 118505, <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.118505>.
- ⁹⁴ Ehud Arbit et Miriam Kidron, « Oral Insulin Delivery in a Physiologic Context: Review », *Journal of Diabetes Science and Technology* 11, n° 4 (1 juillet 2017): 825-32, <https://doi.org/10.1177/1932296817691303>.
- ⁹⁵ Bibi F. Choonara et al., « A Review of Advanced Oral Drug Delivery Technologies Facilitating the Protection and Absorption of Protein and Peptide Molecules », *Biotechnology Advances* 32, n° 7 (15 novembre 2014): 1269-82, <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2014.07.006>.
- ⁹⁶ Zhu et al., « Oral Delivery of Proteins and Peptides ».
-

-
- ⁹⁷ Sam Maher, Randall J. Mersny, et David J. Brayden, « Intestinal Permeation Enhancers for Oral Peptide Delivery », *Advanced Drug Delivery Reviews*, Oral delivery of peptides, 106 (15 novembre 2016): 277-319, <https://doi.org/10.1016/j.addr.2016.06.005>.
- ⁹⁸ M. Cristina Castelli et al., « Pharmacokinetics of Oral Cyanocobalamin Formulated With Sodium N-[8-(2-Hydroxybenzoyl)Amino]Caprylate (SNAC): An Open-Label, Randomized, Single-Dose, Parallel-Group Study in Healthy Male Subjects », *Clinical Therapeutics* 33, n° 7 (1 juillet 2011): 934-45, <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2011.05.088>.
- ⁹⁹ Caroline Twarog et al., « Intestinal Permeation Enhancers for Oral Delivery of Macromolecules: A Comparison between Salcaprozate Sodium (SNAC) and Sodium Caprate (C10) », *Pharmaceutics* 11, n° 2 (février 2019): 78, <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11020078>.
- ¹⁰⁰ Buckley et al., « Transcellular Stomach Absorption of a Derivatized Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonist ».
- ¹⁰¹ Twarog et al., « Intestinal Permeation Enhancers for Oral Delivery of Macromolecules ».
- ¹⁰² M. Gary I. Riley, M. Cristina Castelli, et Ellen Angela Paehler, « Subchronic Oral Toxicity of Salcaprozate Sodium (SNAC) in Sprague-Dawley and Wistar Rats », *International Journal of Toxicology* 28, n° 4 (août 2009): 278-93, <https://doi.org/10.1177/1091581809337737>.
- ¹⁰³ Fiona McCartney, John P. Gleeson, et David J. Brayden, « Safety concerns over the use of intestinal permeation enhancers: A mini-review », *Tissue Barriers* 4, n° 2 (2 avril 2016): e1176822, <https://doi.org/10.1080/21688370.2016.1176822>.
- ¹⁰⁴ « EBSCOhost | 119273849 | Cyanocobalamine/salcaprozate sodique : une nouvelle façon de traiter la carence en vitamine B12 et l'anémie. », consulté le 25 septembre 2022, <https://web-p-ebSCOhost-com-s.docadis.univ-tlse3.fr/abstract?site=ehost&scope=site&jrnl=21641153&AN=119273849&h=7MK7ZnMok%2fiAMLb kimQJhhcdgZLrUTbYgEqyvdr7Tpn%2fkm%2bbZZhXf3RqkH3ey%2bfmLTvKKS3G9Dwy7EJffUrF0g%3d>
-

%3d&crl=c&resultLocal=ErrCrlNoResults&resultNs=Ehost&crlhashurl=login.aspx%3fdirect%3dtrue%26profile%3dehost%26scope%3dsite%26authtype%3dcrawler%26jrnl%3d21641153%26AN%3d119273849.

¹⁰⁵ S. D. Berkowitz et al., « Oral Heparin Administration with a Novel Drug Delivery Agent (SNAC) in Healthy Volunteers and Patients Undergoing Elective Total Hip Arthroplasty », *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 1, n° 9 (2003): 1914-19, <https://doi.org/10.1046/j.1538-7836.2003.00340.x>.

¹⁰⁶ Ehud Arbit et al., « Oral Heparin: Status Review », *Thrombosis Journal* 4 (10 mai 2006): 6, <https://doi.org/10.1186/1477-9560-4-6>.

¹⁰⁷ Thierry Buclin et al., « Bioavailability and Biological Efficacy of a New Oral Formulation of Salmon Calcitonin in Healthy Volunteers », *Journal of Bone and Mineral Research* 17, n° 8 (2002): 1478-85, <https://doi.org/10.1359/jbmr.2002.17.8.1478>.

¹⁰⁸ Christoph Kapitza et al., « Oral Insulin: A Comparison With Subcutaneous Regular Human Insulin in Patients With Type 2 Diabetes », *Diabetes Care* 33, n° 6 (juin 2010): 1288-90, <https://doi.org/10.2337/dc09-1807>.

¹⁰⁹ « Treatment of symptomatic knee osteoarthritis with oral salmon calcitonin: results from two phase 3 trials », *Osteoarthritis and Cartilage* 23, n° 4 (1 avril 2015): 532-43, <https://doi.org/10.1016/j.joca.2014.12.019>.

¹¹⁰ « A randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of oral salmon calcitonin in the treatment of osteoporosis in postmenopausal women taking calcium and vitamin D », *Bone* 91 (1 octobre 2016): 122-29, <https://doi.org/10.1016/j.bone.2016.07.019>.

¹¹¹ Twarog et al., « Intestinal Permeation Enhancers for Oral Delivery of Macromolecules ».

¹¹² David J. Brayden et Sam Maher, « Transient Permeation Enhancer® (TPE®) technology for oral delivery of octreotide: a technological evaluation », *Expert Opinion on Drug Delivery* 18, n° 10 (3 octobre 2021): 1501-12, <https://doi.org/10.1080/17425247.2021.1942838>.

¹¹³ S. Tuvia et al., « Oral Octreotide Absorption in Human Subjects: Comparable Pharmacokinetics to Parenteral Octreotide and Effective Growth Hormone Suppression », *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 97, n° 7 (juillet 2012): 2362-69, <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1179>.

¹¹⁴ Chiasma, Inc., « A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate Efficacy and Safety of Octreotide Capsules in Patients Who Demonstrated Biochemical Control on Injectable Somatostatin Receptor Ligands (SRL) Treatment », Clinical trial registration (clinicaltrials.gov, 4 novembre 2020), 3, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03252353>.

¹¹⁵ EMA, « Mycapssa: Pending EC Decision », Text, European Medicines Agency, 16 septembre 2022, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/mycapssa>. consulté le 01/10/22

¹¹⁶ Patrick M O'Neil et al., « Efficacy and Safety of Semaglutide Compared with Liraglutide and Placebo for Weight Loss in Patients with Obesity: A Randomised, Double-Blind, Placebo and Active Controlled, Dose-Ranging, Phase 2 Trial », *The Lancet* 392, n° 10148 (25 août 2018): 637-49, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31773-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31773-2).

SERMENT DE GALIEN

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment : - D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances - D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ; - De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité - En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels. - De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession - De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens - De coopérer avec les autres professionnels de santé Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Date

Signature de l'étudiant et du Président du jury

Titre et résumé en anglais

GLP-1 analogues are a well-established weekly injectable treatment for type 2 diabetes by providing improved glycemic control through several mechanisms. Compared to other diabetes molecules, which are not always satisfactory for weight loss, GLP-1 analogues also have this advantage without the risk of associated hypoglycemia. Giving treatment as an injection may represent a barrier for some patients as well as for prescribing doctors.

Intestinal permeation enhancers are key components in oral peptide formulations. Indeed, for peptide or protein-based drugs, the proteolytic degradation in the gastrointestinal tract and the low permeability of the phospholipid membrane of enterocytes pose a crucial challenge for the development of oral formulations. Sodium salcaprozate (SNAC or sodium N- [8 (2-hydroxybenzoyl) amino] caprylate) is one of the most advanced intestinal permeation enhancers that has been tested in numerous clinical trials. SNAC was thought to increase passive transcellular permeation through intestinal epithelia.

Marketing of RYBELSUS®, an oral formulation of sémaglutide, is about to be finalized after a favorable opinion from the EMA given on January 30, 2020.

Three surveys were carried out among prescribers and community pharmacists in Occitania as well as among Gers patients with T2DM. They attempt to shed light on the knowledge of healthcare professionals and patients on GLP-1 analogues, the experience of patients with their treatment and ~~the opinions of participants on the perspective of oral semaglutide.~~

, Ozempic®

KEYWORDS : Type-2-diabetes -GLP-1 analogues- *Intestinal permeation enhancers*- SNAC Rybelsus®, *semaglutide*

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III – Paul Sabatier
Faculté des Sciences Pharmaceutiques
35, Chemin des Maraichers
31 400 TOULOUSE

Directeurs de thèse : Madame le Professeur Brigitte SALLERIN et Madame Céline DERAEEVE

RESUME en français

Les analogues du *GLP-1*, classe pharmacologique récente, constituent un traitement injectable hebdomadaire du diabète de type 2 en permettant une amélioration du contrôle glycémique au travers de plusieurs mécanismes. Comparés à d'autres molécules contre le diabète, qui ne sont pas toujours satisfaisantes sur la perte de poids, les analogues du *GLP-1* pouvoient cet effet, sans risque d'hypoglycémie associée. L'administration d'un traitement sous forme d'injection peut représenter une barrière pour certains patients tout comme pour les médecins prescripteurs.

Les *exhausteurs de perméation intestinale* sont des composants clés dans les formulations de peptides utilisables par voie orale. En effet, pour les médicaments à base de peptides ou de protéines, la dégradation protéolytique dans le tractus gastro-intestinal et la faible perméabilité de la membrane phospholipidique des entérocytes posent un défi crucial pour le développement de formulations orales. *Le salcaprozate de sodium (SNAC ou N-[8(2-hydroxybenzoyl) amino]caprylate de sodium)* est un des exhausteurs de perméation intestinale les plus avancés et qui a été testé dans de nombreux essais cliniques. Le SNAC a été pensé pour augmenter la perméation transcellulaire passive à travers les épithéliums intestinaux.

La commercialisation du *Rybelsus®*, une co-formulation orale de sémaglutide/SNAC, obtient un avis favorable de l'EMA donné le 30 janvier 2020. Il doit cependant encore faire ses preuves après un accueil mitigé.

Trois enquêtes ont été réalisées en 2022 chez les prescripteurs et pharmaciens d'officine en Occitanie ainsi qu'auprès de patients gersois avec un DT2. Elles tentent de mettre en lumière les connaissances des professionnels de santé et des patients sur les analogues de GLP-1, le vécu des patients avec leur traitement et l'avis des participants sur la perspective du sémaglutide oral.

Titre et résumé en Anglais : voir au recto de la dernière page de la thèse

DISCIPLINE : Pharmacie

MOTS-CLES : Diabète de type 2- analogues du GLP-1- sémaglutide-Ozempic-®exhausteurs de perméation intestinale-SNAC- Rybelsus®

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III – Paul Sabatier
Faculté des Sciences Pharmaceutiques
35, Chemin des Maraichers
31 400 TOULOUSE

Directeurs de thèse : Madame le Professeur Brigitte SALLERIN et Madame Céline DERAËVE