

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 27 octobre 2025
Par Mr Nathan du Soulier

**Identification et description du potentiel mésusage des
agonistes du récepteur au GLP-1**

Membres du jury :

Président :	Décaudin Bertrand,	PU-PH,	Université de Lille
Assesseurs :	Cuvelier Elodie, Pinçon Claire,	MCU-PH, MCU,	Université de Lille Université de Lille
Membres extérieurs :	Béné Johana, de Germay Sibylle,	PH, PH,	CHU de Lille CHU de Bordeaux

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 27 octobre 2025
Par Mr Nathan du Soulier

Identification et description du potentiel mésusage des
agonistes du récepteur au GLP-1

Membres du jury :

Président :	Décaudin Bertrand,	PU-PH,	Université de Lille
Assesseurs :	Cuvelier Elodie,	MCU-PH,	Université de Lille
	Pinçon Claire,	MCU,	Université de Lille
Membres extérieurs :	Béné Johana,	PH,	CHU de Lille
	de Germay Sibylle,	PH,	CHU de Bordeaux

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 2/79

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-président Ressources Humaine
Directrice Générale des Services

Régis BORDET
Bertrand DÉCAUDIN
Corinne ROBACZEWSKI
Olivier COLOT
Jean-Philippe TRICOIT
Anne-Valérie CHIRIS-FABRE

UFR3S

Doyen
Premier Vice-Doyen, Vice-Doyen RH, SI et Qualité
Vice-Doyenne Recherche
Vice-Doyen Finances et Patrimoine
Vice-Doyen International
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
Vice-Doyen Territoire-Partenariats
Vice-Doyen Santé numérique et Communication
Vice-Doyenne Vie de Campus
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
Hervé HUBERT
Karine FAURE
Emmanuelle LIPKA
Vincent DERAMECOURT
Sébastien D'HARANCY
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Vincent SOBANSKI
Anne-Laure BARBOTIN
Victor HELENA

Faculté de Pharmacie

Vice - Doyen
Premier Assesseur et
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté et
Assesseur aux Ressources et Personnels
Responsable de l'Administration et du Pilotage
Représentant étudiant
Chargé de mission 1er cycle
Chargée de mission 2eme cycle
Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche
Chargé de mission Relations Internationales
Chargée de Mission Qualité
Chargé de mission dossier HCERES

Pascal ODOU

Anne GARAT

Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE
Philippe GERVOIS
Héloïse HENRY
Nicolas WILLAND
Christophe FURMAN
Marie-Françoise ODOU
Réjane LESTRELIN

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BERLARBI	Karim	Physiologie	86
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87

Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bio inorganique	85
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	GILLIOT	Sixtine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M	BEDART	Corentin	ICPAL	86
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86

Mme	BOU KARROUM	Nour	Chimie bioinorganique	
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FRULEUX	Alexandre	Sciences végétales et fongiques	
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOThIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85

Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	LIBERELLE	Maxime	Biophysique - RMN	
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
M.	MENETREY	Quentin	Bactériologie - Virologie	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	ROGEL	Anne	Immunologie	
M.	ROSA	Mickaël	Hématologie	87
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mme	KUBIK	Laurence	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BAILLY	Christian	ICPAL	86
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M	AYED	Elya	Pharmacie officinale	
M.	COUSEIN	Etienne	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
Mme	DANICOURT	Frédérique	Pharmacie officinale	
Mme	<u>DUPIRE</u>	Fanny	Pharmacie officinale	
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
Mme	<u>GEILER</u>	Isabelle	Pharmacie officinale	
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86

M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M	<u>POTHIER</u>	Jean-Claude	Pharmacie officinale	
Mme	ROGNON	Carole	Pharmacie officinale	

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BOUDRY	Augustin	Biomathématiques	
Mme	DERAMOUDT	Laure	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	GISH	Alexandr	Toxicologie et Santé publique	
Mme	NEGRIER	Laura	Chimie analytique	

Hospitalo-Universitaire (PHU)

	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DESVAGES	Maximilien	Hématologie	
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	BERNARD	Lucie	Physiologie	
Mme	BARBIER	Emeline	Toxicologie	
Mme	COMPAGNE	Nina	Chimie Organique	
Mme	COULON	Audrey	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	

M.	DUFOSSEZ	Robin	Chimie physique	
Mme	FERRY	Lise	Biochimie	
M	HASYEOUI	Mohamed	Chimie Organique	
Mme	HENRY	Doriane	Biochimie	
Mme	KOUAGOU	Yolène	Sciences végétales et fongiques	
M	LAURENT	Arthur	Chimie-Physique	
M.	MACKIN MOHAMOUR	Synthia	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	RAAB	Sadia	Physiologie	

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	DELOBEAU	Iris	Pharmacie officinale
M	RIVART	Simon	Pharmacie officinale
Mme	SERGEANT	Sophie	Pharmacie officinale
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

LRU / MAST

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FRAPPE	Jade	Pharmacie officinale
M	LATRON-FREMEAU	Pierre-Manuel	Pharmacie officinale
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique

CYCLE DE VIE DU DOCUMENT

Versio n	Modifié par	Date	Principales modifications
1.0		20/02/20 20	Création
2.0		02/01/20 22	Mise à jour
2.1		21/06/20 22	Mise à jour
2.2		01/02/20 24	Mise à jour
2.3		15/11/20 24	Mise à jour
2.4		18/02/20 25	Mise à jour

UFR3S-Pharmacie

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises
dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**



Table des matières

LISTE DES TABLEAUX	14
LISTE DES FIGURES	15
LISTE DES ANNEXES	15
LISTE DES ABREVIATIONS	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.
RESUME	19
NOTE PREALABLE	20
REMERCIEMENTS	21
I. INTRODUCTION	22
1. Utilisation des agonistes du récepteur au GLP-1	22
a. Historique des indications et des commercialisations	22
b. Augmentation de l'utilisation	23
c. Apparition de mésusage	23
2. Recherche et développement des aGLP-1	24
3. Pharmacologie des agonistes du récepteur au GLP-1	27
4. Place des aGLP-1 dans les recommandations	30
5. Apport de la pharmacoépidémiologie à l'évaluation des aGLP-1	33
II. SOURCE DES DONNEES	34
1. Le SNDS	34
2. L'accès aux données	37
III. OBJECTIFS	38
IV. METHODE	38
1. Schéma et population d'étude	38
2. Données de remboursements des médicaments	39
3. Exposition d'intérêt	39
4. Identification des groupes d'utilisateurs, indications et comorbidités	41
5. Description des prescripteurs	42
6. Estimation quantitative du potentiel mésusage des aGLP-1	42

7.	Analyse statistique	44
V.	RESULTATS	46
1.	Identification des indications potentielles des aGLP-1	46
2.	Caractéristiques des utilisateurs incidents d'aGLP-1 entre janvier 2022 et juin 2023	48
3.	Caractéristiques des prescripteurs d'aGLP-1 et schémas d'utilisation pour les utilisateurs incidents entre janvier 2022 et juin 2023	51
4.	Estimations quantitatives du mésusage potentiel des aGLP-1 entre janvier 2022 et juin 2023	55
5.	Distribution régionale du mésusage en France	56
VI.	DISCUSSION	58
VII.	CONCLUSION	61
	RÉFÉRENCES	62
	ANNEXES	66

Liste des tableaux

Tableau 1. Tableau récapitulatif des dates d'autorisations de mise sur le marché, de remboursement et de commercialisation des aGLP-1 en France.....	22
Tableau 2. Caractéristiques des nouveaux utilisateurs d'aGLP-1 par groupe identifié entre janvier 2022 et mai 2023	50
Tableau 3. Caractéristiques de l'utilisation des aGLP-1 par groupe identifié et par période.....	52
Tableau 4. Estimation de l'impact du mésusage des aGLP-1 en fonction des scénarios d'identification du mésusage	55

Liste des figures

Figure 1. Structure du GLP-1, de l'exénatide, du liraglutide et du sémaglutide(21)	26
Figure 3. Recommandation de la HAS dans la prise en charge médicamenteuse du diabète de type II(33)	31
Figure 4. Traitement des données de remboursements des soins et accès en France(d'après 28)	36
Figure 5. Nombres mensuels de nouveaux utilisateurs d'aGLP-1 entre 2017 et 2023	46
Figure 6. Proportions mensuelles de chaque groupe identifié dans la cohorte aGLP-1 de 2017 à 2023	47
Figure 7. Nombres mensuels de nouveaux utilisateurs par spécialité selon chaque groupe identifié dans la cohorte aGLP-1 de 2017 à 2023	48
Figure 8. Distribution du nombre de DDJ d'aGLP-1 chez les utilisateurs ayant un DTII identifié (A) chez les utilisateurs avec obésité sans DTII identifié (B) et chez les utilisateurs sans DTII ni obésité identifié (C) à l'initiation (1) et après l'escalade de dose de 4 mois (2).	53
Figure 9. Distribution des proportions régionales de mésuseurs potentiels d'aGLP-1 sans DTII ni obésité (A) et sans comorbidité associées au poids (hypertension artérielle traitée, dyslipidémie traitée, maladie cardiovasculaire établie, syndrome d'apnée du sommeil, dysglycémie) (B)	57

Liste des annexes

La pharmacoépidémiologie se définissant comme l'évaluation du médicament après sa commercialisation dans des conditions réelles de soins, est donc la seule discipline à même d'étudier l'utilisation des aGLP-1 et d'évaluer leurs potentiels mésusages.	33
Annexe 2. Liste des codes et covariables utilisés pour l'identification des indications	68
Annexe 3. Proportions mensuelles de chaque groupe identifié dans la cohorte iDPP-4 de 2017 à 2023	71
Annexe 4. Caractéristiques des utilisateurs d'iDPP-4 par groupe identifié et période	72
Annexe 5. Caractéristiques des utilisateurs d'aGLP-1 sans aucune indication identifiée	74
Annexe 6. DDJ et pics attendus par spécialité d'aGLP-1	75

La pharmacoépidémiologie se définissant comme l'évaluation du médicament après sa commercialisation dans des conditions réelles de soins, est donc la seule discipline à même d'étudier l'utilisation des aGLP-1 et d'évaluer son potentiel mésusage. Erreur ! Signet non défini.

Annexe 1. Tableau des codes des antidiabétiques non insuliniques utilisés pour identifier la population d'étude

..... Erreur ! Signet non défini.

Annexe 2. Liste des codes et covariables utilisés pour l'identification des indications Erreur ! Signet non défini.

Annexe 3. Proportions mensuelles de chaque groupe identifié dans la cohorte iDPP-4 de 2017 à 2023 . Erreur ! Signet non défini.

Annexe 4. Caractéristiques des utilisateurs d'iDPP-4 par groupe identifié et période Erreur ! Signet non défini.

Annexe 5. Caractéristiques des utilisateurs d'aGLP-1 sans aucune indication identifiée Erreur ! Signet non défini.

Annexe 6. DDJ et pics attendus par spécialité d'aGLP-1 Erreur ! Signet non défini.

Liste des abréviations

AAP	Autorisation d'Accès Précoce
αGLP-1	Agoniste du récepteur au GLP-1
ALD	Affections de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ATC	<i>Anatomical Therapeutic Chemical</i>
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
CCAM	Classification Commune des Actes Médicaux
CIM-10	Classification Internationale des Maladies, 10 ^{ème} révision
CIP	Codes d'Identification de la Présentation
CMU-c	Couverture Maladie Universelle complémentaire
CNAM-TS	Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés
DAS	Diagnostic Associé Significatif
DCIR	Données de Consommation Inter-Régime
DDJ	Dose Définie Journalière
DP	Diagnostic principal
DPP-4	Dipeptidyl peptidase-4
DR	Diagnostic relié
DTII	Diabète de type II
DRUGS-SAFER	<i>Drugs Systematized Assessment in real-liFe EnviRonment</i>
EMA	Agence européenne du médicament
HAD	Hospitalisation à Domicile
HDH	<i>Health Data Hub</i>
iDPP-4	Inhibiteur de la DPP-4

iSGLT2	Inhibiteur du SGLT2
IV	Intraveineux
LPP	Liste des Produits et Prestations
MCO	Médecine, Chirurgie, Obstétrique et odontologie
NABM	Nomenclature des actes de biologie médicale
PMSI	Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
PSY	Médecine en Psychiatrie
PUT-RD	Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données
RCP	Résumé des caractéristiques du Produit
RG	Régime général
RIM-P	Recueil d'Informations Médicalisé pour la Psychiatrie
SNDS	Système National des Données de Santé
SSR	Soins de suite et de réadaptation
TNB	Table Nationale de Biologie
UCD	Unité Commune de Dispensation

Résumé

Introduction : Les agonistes des récepteurs au GLP-1 (aGLP-1) sont utilisés dans le traitement du diabète en France depuis 2008 et pour l'obésité depuis 2021. En parallèle d'une augmentation de leur utilisation, la survenue de tensions d'approvisionnement a amené à un arrêt des initiations des aGLP-1 en France. De plus, la médiatisation d'un mésusage dans la perte de poids chez des patients sains a suscité des inquiétudes auprès des autorités sanitaires françaises. L'ANSM a ainsi communiqué sur le mésusage ainsi que sur les effets indésirables des aGLP-1. Etant donné l'absence de données disponibles sur l'utilisation des aGLP-1 chez des patients sans diabète ni obésité, l'objectif principal de cette étude était de décrire l'utilisation et les éventuelles situations de mésusage de ces médicaments.

Méthodes : Pour répondre à l'objectif, une étude nationale d'utilisation a identifié les utilisateurs incidents d'aGLP-1 en France du 01/01/2017 au 30/06/2023 à l'aide de la base de données de remboursement de soin de l'Assurance Maladie (SNDIS). L'étude a identifié trois groupes basés sur l'identification du diabète, de l'obésité ou de l'absence de ces deux pathologies. L'évolution des groupes et l'utilisation par spécialité ont été décrites mensuellement. Les caractéristiques des utilisateurs, des prescripteurs et de l'utilisation ont été décrits de 2022 à 2023 afin d'identifier le potentiel mésusage des aGLP-1 le plus récent possible. La répartition du mésusage en fonction des régions a aussi été analysée.

Résultats : Cette étude met en évidence une augmentation croissante de l'utilisation des aGLP-1 (5 117 utilisateurs en janvier 2017 à 15 193 utilisateurs en juin 2023) avec une proportion croissante depuis 2022 de patients initiant un traitement par aGLP-1 sans diabète ni obésité identifiée (>5% en mai 2022). Comparés aux patients ayant une indication identifiée, ces utilisateurs étaient plus jeunes (48,9 ans en 2022-2023), majoritairement des femmes (68,7 % en 2022-2023), et présentaient moins de facteurs de risque liés au poids. OZEMPIC® était la spécialité la plus utilisée dans ce groupe. L'utilisation se caractérisait par une proportion élevée de délivrances uniques (46,9 % en 2022-2023) et un nombre de dose définie journalière (DDJ) délivrés conforme aux recommandations pour le diabète et l'obésité. Les régions les plus concernées par ce mésusage semblaient être les régions méditerranéenne et l'Ile de France.

Conclusion : L'utilisation des aGLP-1 en France a considérablement augmenté chez les individus sans diabète ni obésité identifiée depuis 2022. Les risques potentiels associés à ce mésusage suscitent des inquiétudes quant à une éventuelle balance bénéfice-risque défavorable chez ces utilisateurs. Des études supplémentaires sont nécessaires pour décrire et quantifier les effets indésirables liés à l'utilisation hors-AMM des aGLP-1.

Note préalable

Le travail de recherche présenté dans cette thèse a donné lieu à une publication scientifique intitulée **Use and Potential Misuse of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists in France: A Nationwide Cohort Study**(1), publiée par *Value in Health* en 2025 (du Soulier, N., Pariente, A., Bezin, J., Grenet, G., Faillie, J.-L., & de Germa, S., <https://doi.org/10.1016/j.jval.2025.06.001>). Ce travail a été conduit sous la direction du docteur Sibylle de Germa.

Les sections portant sur la méthode, les résultats et la discussion reprennent les éléments présents dans la publication. Ces éléments sont réutilisés ici avec l'accord des coauteurs et dans le respect des droits de reproduction autorisés par la revue.

Remerciements

Je tiens à remercier tout particulièrement le docteur Sibylle de Germay pour sa bienveillance, sa patience et son honnêteté. Merci de m'avoir accompagné du début à la fin de ce projet, travailler sous ta direction a été un plaisir.

Charlotte et Maddie, pour ces 6 mois passées à vos côtés pendant que je m'acharnais sur cette étude, merci pour les rires, la bienveillance et les conseils lecture.

Merci à Julia, Clément, Morgane, Julien, Emilie, Adeline, Pernelle et le reste de l'équipe DRUGS-SAFE®, l'équipe la plus bienveillante qui soit.

Enfin, merci aux professeurs Antoine Pariente et Jean-Luc Faillie pour avoir suivi assidûment cette thèse, et pour avoir accepté de continuer à m'encadrer dans ma thèse de sciences.

I. Introduction

1. Utilisation des agonistes du récepteur au GLP-1

a. Historique des indications et des commercialisations

Les agonistes du récepteur au GLP-1 (aGLP-1) appartiennent à une classe pharmacologique indiquée initialement en France dans la prise en charge du diabète de type II (DTII) puis plus récemment dans le contrôle et dans la perte de poids chez les personnes en obésité ou en surpoids présentant des comorbidités. La première spécialité autorisée dans cette indication est le liraglutide (SAXENDA®) commercialisée à partir de 2014 aux Etats-Unis et depuis mars 2021 en France. Elle n'est cependant pas inscrite sur les listes de remboursement [Tableau 1]. SAXENDA® est restée seule dans cette indication jusqu'en 2022, date de l'autorisation d'accès précoce en France de sémaglutide (WEGOVY®) (autorisé aux Etats Unis depuis 2021(2)). Le sémaglutide était déjà commercialisé en France depuis avril 2019 dans la prise en charge du DTII avec la spécialité OZEMPIC®. WEGOVY® pourrait être remboursé dans les cas d'obésité les plus grave, et deviendrait donc le premier arsenal médicamenteux remboursé dans cette indication.

Tableau 1. Tableau récapitulatif des dates d'autorisations de mise sur le marché, de remboursement et de commercialisation des aGLP-1 en France

DCI	Exénatide		Liraglutide			Dulaglutide	Sémaglutide	
Spécialité	Byetta®	Bydureon®	Victoza®	Xultophy®	Saxenda®	Trulicity®	Ozempic®	Wegovy®
Indication	DTII	DTII	DTII	DTII	Gestion du poids	DTII	DTII	Gestion du poids
Date d'AMM	2006	2011	2009	2014	2015	2014	2018	2023
Date de remboursement	2007	2014	2009	2016	X	2015	2019	2022 (AAP)
Date de commercialisation	2008	Arrêt : 2022	2010	2016	2021	2016	2019	2024 (AAP)

AMM : Autorisation de mise sur le marché, DTII : diabète de type II, AAP : Autorisation d'accès précoce

b. Augmentation de l'utilisation

En parallèle de l'élargissement d'indication, il a été observé dans des études en vie réelle une augmentation conséquente de l'utilisation des aGLP-1, en France(3) et dans le monde(4,5). Une étude évaluant l'utilisation en vie réelle des médicaments du diabète a montré que la prévalence d'utilisation des aGLP-1 avait augmenté de 0.4% en 2019 à 0.7% fin 2021 en France(3). Néanmoins, cette étude, en plus de manquer de recul sur l'utilisation de ces médicaments en France, n'avait pas pour but d'étudier les utilisateurs d'aGLP-1 spécifiquement. La forte augmentation de l'utilisation des aGLP-1 ces dernières années a contribué à la survenue de tensions d'approvisionnement en France, en Europe et en Amérique du Nord, appelant à contrôler les utilisations d'aGLP-1 (6)

c. Apparition de mésusage

L'augmentation d'utilisation des aGLP-1 reflète une augmentation de son utilisation dans le cadre de la prise en charge du diabète mais questionne aussi sur leur utilisation dans la prise en charge de l'obésité et des autres indications relatives à la gestion du poids. Des témoignages de mésusage de spécialités d'aGLP-1 indiqués dans le DTII pour perdre du poids ont été rapportés, principalement pour OZEMPIC®, particulièrement relayé sur le réseau social TikTok® (7) ainsi que par des célébrités(8-11). Différents éléments font ainsi craindre un mésusage en France, dont l'ampleur est difficile à évaluer. Ce mésusage par indication pourrait notamment concerner une utilisation dans une population de patients n'ayant pas de DTII mais en obésité ou en surpoids et présentant des comorbidités, comme chez une population de patients présentant un poids normal et n'ayant pas de DTII. C'est dans cette dernière population que la balance bénéfice/risque semble être la plus défavorable, étant donné l'absence de bénéfice thérapeutique attendu.

Comme dit précédemment, OZEMPIC® est l'aGLP-1 le plus médiatisé sur les réseaux sociaux dans la perte de poids. Une étude de 2022 au Canada sur les utilisations des aGLP-1 (4) avait mis en évidence une augmentation de leur utilisation, et plus particulièrement de la spécialité OZEMPIC®, avec une proportion croissante d'utilisateurs n'ayant pas de diabète. Cependant, cette étude n'avait pas permis de décrire spécifiquement les patients exposés aux aGLP-1, notamment si les

patients sans DTII présentaient ou non de l'obésité et/ou des comorbidités associées au poids. En France, l'Assurance Maladie a quant à elle estimé que le mésusage de la spécialité OZEMPIC® chez des patients sans diabète représentait 0,7% en mai 2022, 1% en septembre 2022 et 1,4% fin mai 2023. Ces résultats ont incité l'ANSM en 2023 à communiquer sur les risques de mésusage de ce médicament afin de limiter les utilisations non conformes (12,13). Cette estimation du mésusage ne permettait cependant pas de distinguer l'utilisation d'OZMEPIC® chez des patients ayant une obésité, pour lesquels un bénéfice thérapeutique est attendue, des patients n'ayant pas de surpoids ou d'obésité. L'Agence Européenne des Médicaments (EMA) a également dû alerter sur la circulation de stylos d'aGLP-1 falsifiés(14).

La surveillance d'un éventuel mésusage de la classe des aGLP-1 est donc nécessaire pour plusieurs raisons : le nombre croissant d'utilisateurs, la survenue de pénuries de médicaments, et la non évaluation des risques associés à une utilisation en dehors des recommandations. Il a ainsi paru nécessaire de décrire à la fois les caractéristiques des utilisateurs d'aGLP1 en France et le profil d'utilisation de ces derniers.

2. Recherche et développement des aGLP-1

Dès les années 70-80, des chercheurs se sont intéressés au mécanisme d'action du venin du Monstre de Gila, un lézard d'Amérique (*Heloderma suspectum* et *Heloderma horridum*). En 1982, Raufman J.P. et al. identifiaient un peptide présent dans la salive du monstre de Gila qui « stimule la sécrétion d'enzyme pancréatique » chez les cochon d'Inde(15). Deux hormones sont responsables de cet effet sécrétagogue : l'exendin-3 et l'exendin-4, toutes 2 isolées et identifiées 10 ans plus tard(16).

L'exendin-4, aussi appelé exénatide, est très vite dégradée in vivo sous l'action de l'enzyme dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) qui coupe la protéine à l'extrémité NH₂, limitant ainsi son action sécrétagogue(17). Cette courte durée de vie est à l'origine des 2 prises journalières de l'exénatide. La commercialisation de cette molécule a été approuvée à partir de 2004 aux Etats-Unis, et à partir de 2006 en France. En parallèle, et ce dans le but d'augmenter la stabilité des incrétines endogènes, les médicaments inhibiteurs de la DPP-4 (iDPP-4) ont été commercialisés au début des

années 2000 (2006 aux Etats-Unis et 2007 pour la France). Bien que la prise d'exénatide s'accompagne d'une perte de poids(18), aucune extension d'indication n'a été faite dans la gestion du poids.

Dans l'objectif d'améliorer la prise en charge du patient, les industries pharmaceutiques positionnées sur ce marché ont par la suite cherché à synthétiser de nouveaux aGLP-1 plus stables. Ils ont ainsi cherché à protéger les aGLP-1 de la DPP-4 et à diminuer la clairance rénale afin d'augmenter la durée de vie des aGLP-1 et donc de diminuer le nombre de prise.

Novo Nordisk® a été une des premières industries pharmaceutiques à s'intéresser à la synthèse d'antidiabétique à partir du GLP-1, et ce dès les années 1990. L'équipe de chimistes de Lotte Bjerre Knudsen a ainsi cherché à créer une version plus stable du GLP-1 à partir de l'ajout d'un acide gras sur un peptide fortement similaire au GLP-1 endogène. Cet ajout permet de lier la molécule à l'albumine et donc d'éviter la dégradation par la DPP-4 ainsi que sa clairance rénale. C'est sur ce principe qu'est créé le liraglutide en 2000(19,20), dont la posologie repose sur une prise journalière.

L'objectif de l'équipe de Lotte Bjerre Knudsen était ensuite de synthétiser un nouvel analogue permettant une prise hebdomadaire. Le défi était d'allier une forte affinité à l'albumine pour protéger de la dégradation par la DPP-4 et de la clairance rénale tout en augmentant l'affinité au récepteur du GLP-1 ce qui permettrait d'utiliser des doses moins élevées que celles du liraglutide. Un linker hydrophile a été positionné entre un acide gras et la molécule de GLP-1 endogène, ce qui a permis d'améliorer la solubilité. La structure devait être similaire au GLP-1 endogène et au liraglutide pour éviter l'immunogénicité(20,21). Le sémaglutide est ainsi synthétisé en 2010. La prise est hebdomadaire. Les structures des aGLP-1 sont présentées dans la figure 2.

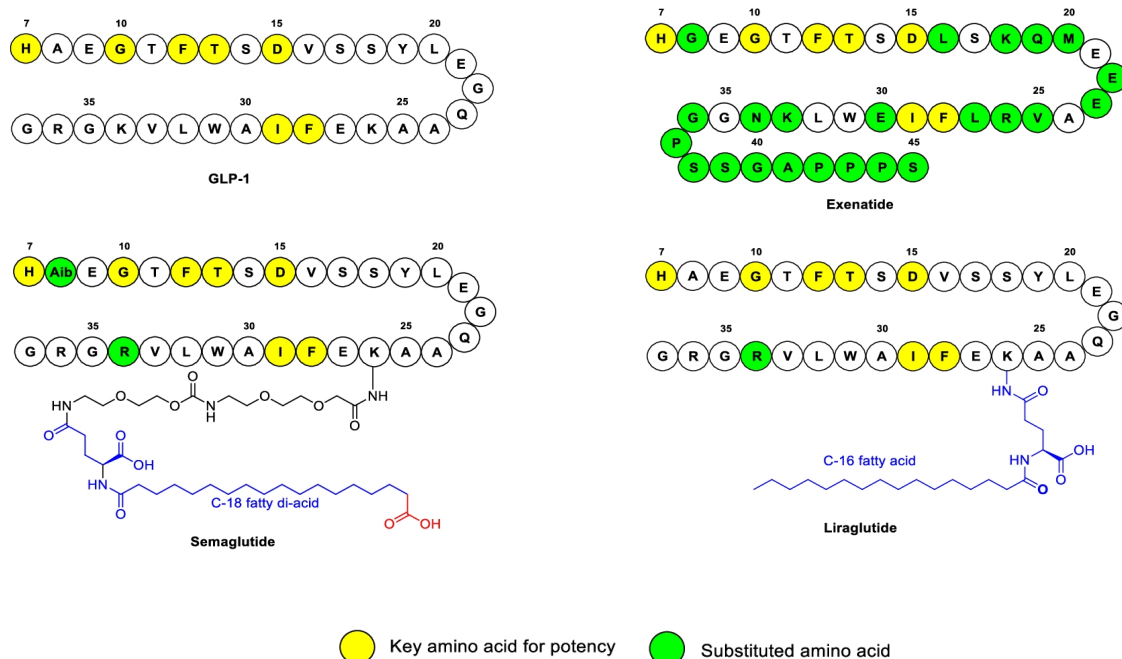


Figure 1. Structure du GLP-1, de l'exénatide, du liraglutide et du sémaglutide(21)

La structure du dulaglutide est tout autre. Cette molécule est composée de 2 chaînes identiques reliées par des ponts disulfures comprenant une séquence analogue du GLP-1 humain modifié et un fragment de chaîne lourde d'immunoglobuline humaine modifiée G4. Ces caractéristiques lui permettent de résister à l'action de la DPP-4 et diminuer la clairance rénale par sa grande taille(22). La chronologie des autorisations de mise sur le marché est représentée dans le tableau 1. Les industries pharmaceutiques les plus implantées sur le marché sont Novo Nordisk® (liraglutide et sémaglutide), Eli Lilly® (dulaglutide) et AstraZeneca® (exénatide).

Les aGLP-1 les plus utilisés étant des formes injectables hebdomadaires, les industries pharmaceutiques recherchent aussi des aGLP-1 par voie orale, ce qui pourrait permettre une augmentation de l'adhérence thérapeutique au traitement. Le sémaglutide RYBELSUS® est ainsi le premier aGLP-1 administré par voie orale. Il est commercialisé dans certains pays européens mais a été refusé en France pour l'instant après évaluation du service médicale rendu considéré comme insuffisant(23).

3. Pharmacologie des agonistes du récepteur au GLP-1

Le mécanisme d'action des aGLP-1 repose sur le mimétisme des actions de l'incrétine GLP-1 sur son récepteur(24) qui permet une amélioration du profil glycémique des patients en post-prandial et une limitation de la prise de poids. Les effets du GLP-1 représentent donc un rationnel thérapeutique dans la prise en charge du DTII et dans la gestion du poids.

Comme dit précédemment, l'observation d'une plus grande sécrétion d'insuline lors d'un apport oral en glucose par rapport à un apport IV avait permis la découverte des hormones de la famille des incrétines incluant le GLP-1 (25). Le GLP-1 est habituellement sécrété en post-prandial par les cellules intestinales et participe principalement à la régulation de l'homéostasie glucidique. Cette régulation du profil glucidique est permise par les différentes actions induites par l'activation du récepteur au GLP-1. Les effets des aGLP-1 sont ainsi similaires à ceux du GLP-1 endogène. L'activation du récepteur permet la potentialisation de la sécrétion d'insuline dépendante du glucose par les cellules bêta du pancréas tout en inhibant la sécrétion de glucagon par les cellules alpha. En parallèle, cette activation permet aussi une augmentation de la sensibilité à l'insuline, une augmentation de la captation musculaire du glucose, et une diminution de la néoglucogénèse hépatique. L'activation du récepteur au GLP-1 permet de plus de ralentir la vidange gastrique et de diminuer la sécrétion d'acide gastrique. Ces effets sont additionnés à des actions au niveau du système nerveux central qui permettent de diminuer l'appétit et d'augmenter le sentiment de satiété.

En effet, il a été très rapidement observé dans les essais cliniques étudiant l'efficacité des aGLP-1 dans le DTII, une perte de poids. On trouve ainsi dès 2005 pour le liraglutide(26) et 2016 pour le sémaglutide(27) des essais cliniques dans des populations atteintes de DTII mettant en évidence ces pertes de poids. Cela a incité les industriels à un éventuel positionnement dans l'obésité, hors diabète. Néanmoins, observer une perte de poids chez un patient n'est pas nécessairement synonyme d'amélioration de l'état de santé du patient. De ce fait, l'Industrie pharmaceutique doit aussi mettre en évidence une efficacité dans la réduction des risques associés à l'obésité, à savoir les événements cardiovasculaires. En 2011, un

premier essai clinique dans une population obèse non diabétique mets en évidence une réduction des facteurs de risque cardiovasculaire sur une période de 2 ans(28). Il faudra attendre 2016 pour qu'un essai clinique mette en évidence une réduction de la survenue d'évènements cardiovasculaires, cette fois-ci chez des patients ayant un DTII consommant du liraglutide(essai LEADER)(29). Concernant le sémaglutide, le premier essai clinique mettant en évidence une diminution significative de la survenue d'évènements cardiovasculaires chez des patients atteints de DTII à haut risque cardiovasculaire date de 2016 (essai SUSTAIN) (30). Une diminution de la survenue d'évènements cardiovasculaires dans un population obèse sans diabète est mise en évidence dans l'essai SELECT de 2023(31).Ce sont ces différents essais cliniques ayant mis en évidence une perte de poids et une diminution des survenues d'évènements cardiovasculaires chez des patients ayant un DTII ou en obésité sans diabète qui ont permis de justifier l'élargissement de l'indication du liraglutide et du sémaglutide dans l'obésité.

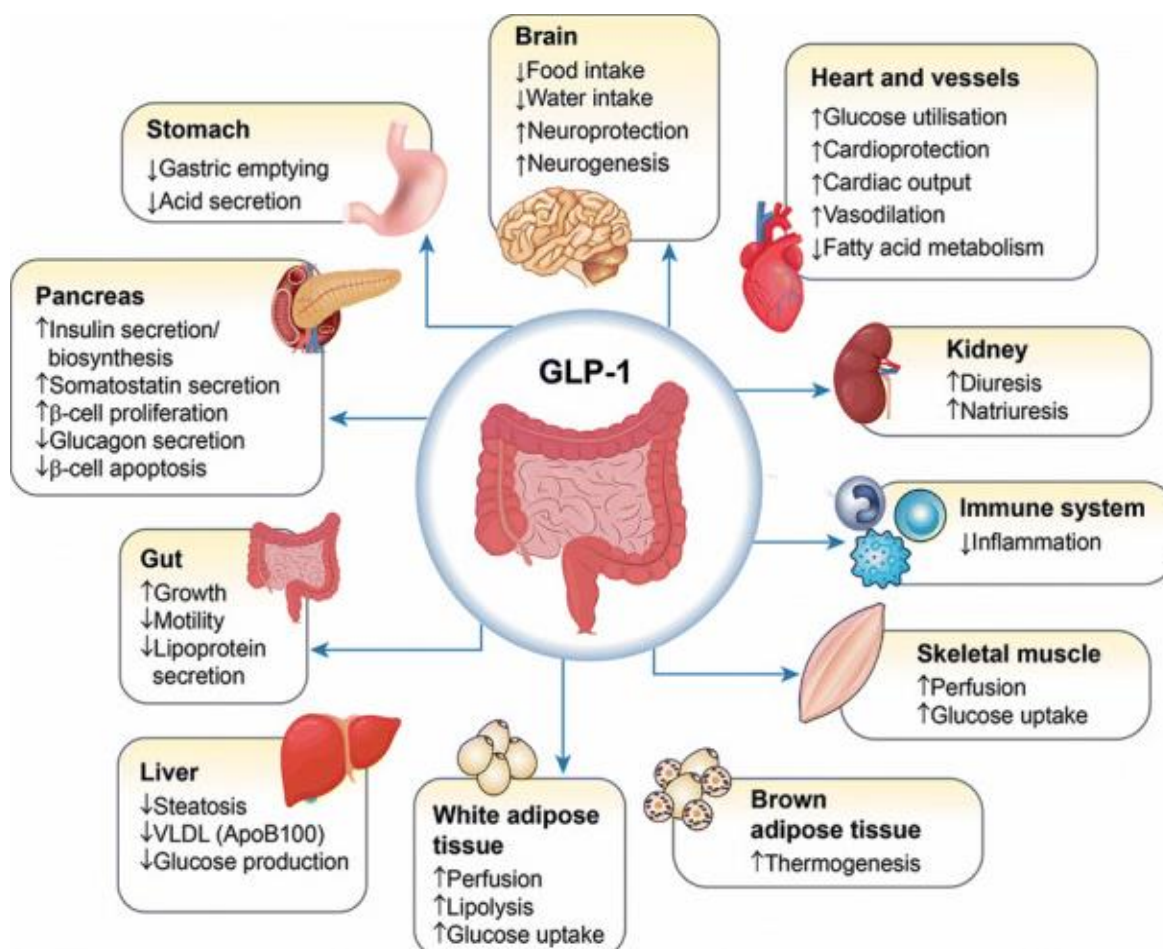


Figure 2. Diversité des effets potentiels thérapeutiques des aGLP-1 (32)

En plus de l'intérêt thérapeutique de cette classe pharmacologique dans le traitement du DTII et de l'obésité, d'autres effets pourraient s'avérer intéressants dans la prise en charge d'autres pathologies(25). L'effet cardioprotecteur, l'augmentation du débit cardiaque, l'augmentation de la vasodilatation pourrait justifier dans le futur des indications dans certains troubles cardiovasculaires. De la même manière, l'augmentation de la neuroprotection et de la neurogénèse pourrait amener à un positionnement des aGLP-1 dans certains troubles cognitifs, notamment dans des maladies neurodégénératives. Les aGLP-1 sont aussi à l'étude dans d'autres domaines, comme le sevrage aux substances psychoactives ou encore le syndrome des ovaires polykystiques.

De par la pharmacologie des aGLP-1, des effets indésirables d'origine gastro-intestinale sont très fréquemment rapportés. Dans le but de limiter ce risque, chaque initiation d'aGLP-1 doit faire l'objet d'une escalade de dose afin de trouver une dose efficace ne présentant pas trop d'effets indésirables. Cette escalade de dose peut se faire au minimum toutes les 4 semaines jusqu'à avoir trouvé la dose d'entretien.

4. Place des aGLP-1 dans les recommandations

Suite aux résultats des essais cliniques dans le DTII et dans l'obésité cités précédemment, il est désormais recommandé pour ces deux indications d'utiliser des aGLP-1.

Concernant le DTII :

Les recommandations de prise en charge du DTII ont été modifiées par la HAS en juin 2024(33).

La prise en charge est basée en première intention sur des modifications thérapeutiques du mode de vie. Cela se fait sur la base d'une prise en charge nutritionnelle, de la mise en place d'activité physique et d'éducation thérapeutique.

La prise en charge médicamenteuse ne se fait que si la prise en charge non médicamenteuse n'a pas permis d'atteindre les objectifs définis initialement avec le patient. Les aGLP-1 ainsi que les inhibiteurs de SGLT2 sont ainsi indiqués en association avec la metformine en première intention si le patient présente des comorbidités cardiovasculaires et/ou rénales. Les aGLP-1 y sont indiqués en cas d'antécédents de maladie cardiovasculaire avérée, de risque modéré ou de haut risque cardiovasculaire (prévention primaire), d'obésité ou surpoids avec un IMC supérieur ou égal à 30 kg/m². Les aGLP-1 pourront aussi être utilisés en trithérapie avec la metformine et d'autres molécules antidiabétiques. L'association d'aGLP-1 et d'iDPP4 est cependant non recommandée car le mécanisme d'action est similaire.

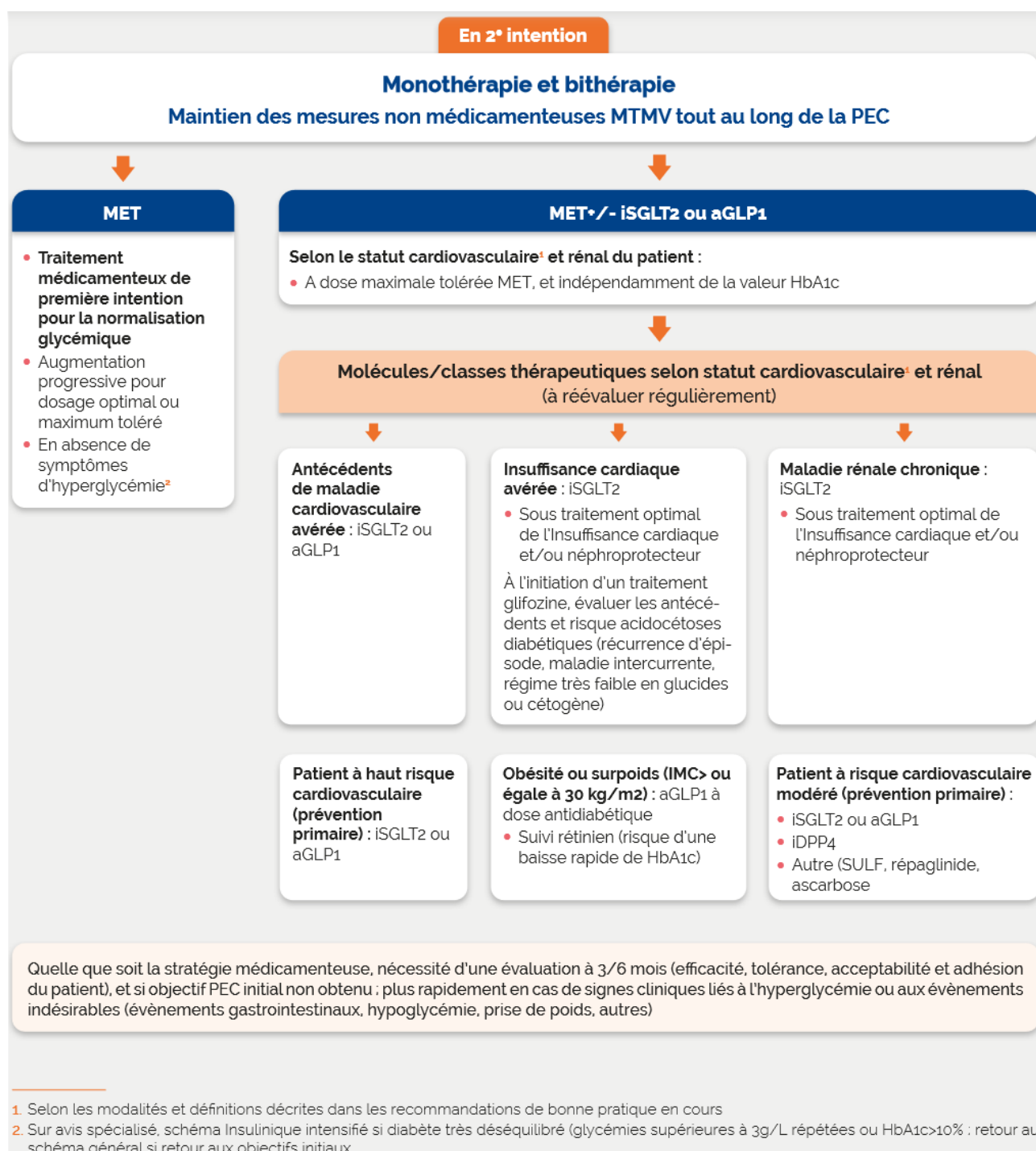


Figure 3. Recommandation de la HAS dans la prise en charge médicamenteuse du diabète de type II(33)

Concernant l'obésité

Pour les patients adultes en situation d'obésité, la HAS a publié de nouvelles recommandations en juin 2022(34). La prise en charge de l'obésité en France

dépend grandement de l'IMC, des comorbidités associées au poids et de la qualité de vie du patient.

En première intention, la prise en charge se fait sur la base d'un objectif de perte pondéral et d'amélioration des comorbidités, des facteurs de risques et de la qualité de vie des patients. Cela nécessite la mise en place d'une prise en charge nutritionnelle, d'activité physique ainsi qu'une prise en charge des problématiques psychiques et comportementales.

Le traitement médicamenteux n'est ainsi recommandé que pour les patients de niveaux 2 et 3. Ces niveaux correspondent aux patients ayant un IMC ≥ 35 kg/m² associés à des altérations cardiométaboliques, psychiatriques, ou encore des troubles du comportement alimentaire non gérés de façon satisfaisante et ayant un fort impact sur la qualité de vie. La HAS explique la prise en charge médicamenteuse de l'obésité comme suit « En cas d'échec de la prise en charge nutritionnelle bien conduite (< 5 % de perte de poids à six mois), notamment sur le comportement alimentaire et sous réserve de l'implication du patient dans les soins, on pourra débuter un traitement par analogue du GLP1 ayant l'AMM dans l'indication de l'obésité chez les patients en situation d'obésité relevant des niveaux de recours 2 et 3. Il pourra être prescrit d'emblée chez les patients dont l'obésité compromet leur autonomie ou entraîne une altération sévère de la fonction d'un organe, et pour lesquels les changements du mode de vie sont limités»(34).

D'autres classes pharmacologiques sont aussi indiquées dans l'obésité. L'orlistat est un inhibiteur des lipases intestinales (gastriques et pancréatiques) mais n'est cependant pas remboursé en France. Setmélanotide (IMCIVREE®) est quant à lui remboursé mais indiqué uniquement pour un type d'obésité d'origine génétique. Il n'y a donc que peu de solution médicamenteuse dans la prise en charge de l'obésité, ce qui contribue fortement à l'engouement autour des aGLP-1.

En dernier recours, la prise en charge de l'obésité peut aussi se faire par la chirurgie bariatrique. Celle-ci est indiquée pour les patients ayant un IMC ≥ 40 kg/m² ou ayant un IMC compris entre 30 et 40 kg/m² associé à des comorbidités sévères. La chirurgie bariatrique est un traitement de deuxième intention pour les patients en échec thérapeutique pour lesquels le suivi médical, nutritionnel, diététique et psychothérapeutique n'a pas été suffisant.

5. Apport de la pharmacoépidémiologie à l'évaluation des aGLP-1

En France, ce sont les essais cliniques qui apportent les éléments de preuves nécessaires à l'obtention d'autorisation de mise sur le marché (AMM) du médicament, à la fixation du prix et au remboursement éventuel, en comparaison avec les éventuels traitements déjà autorisés. La balance bénéfice/risques est ainsi étudiée dans des conditions d'utilisation optimale. Dans le cas des aGLP-1, les populations étudiées lors des essais cliniques concernaient toujours des utilisateurs ayant un diabète et/ou de l'obésité avec une adhérence thérapeutique contrôlée. Il se trouve que l'utilisation des aGLP-1 en vie réelle n'est pas bien documentée. Il n'était pas possible jusqu'à il y a peu de connaître les caractéristiques socio-démographiques et de santé des utilisateurs d'aGLP-1, de même que leur(s) adhérence(s) thérapeutique(s), à savoir l'observance (respect des doses prescrites) et la persistance (absence d'interruption). L'utilisation des aGLP-1 chez les patients sains, à savoir ceux ne présentant ni diabète ni surpoids et concernant donc un mésusage par indication, n'a ainsi jamais été étudiée. Par conséquent, il y a de manière inévitable des variations entre la population et l'utilisation étudiées dans les essais cliniques et la population et l'utilisation rejointes en vie réelle, ce qui amène des questionnements quant à la balance bénéfice/risque en vie réelle.

La pharmacoépidémiologie se définissant comme l'évaluation du médicament après sa commercialisation dans des conditions réelles de soins, est donc la seule discipline à même d'étudier l'utilisation des aGLP-1 et d'évaluer leurs potentiels mésusages.

II. Source des données

1. Le SNDS

Pour évaluer l'utilisation des aGLP-1, il est nécessaire de récupérer des données en condition réelle de soins. Le Système National des Données de Santé (SNDS) est la base de données nationale de l'Assurance Maladie contenant des informations individuelles anonymes et exhaustives en termes de remboursement de soins délivrés en ville, chaînées à la base de données nationale des résumés de sortie d'hospitalisations (Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information, PMSI) et au registre des causes de décès CépiDC (figure 4). Cette base de données a été instaurée à partir de 2016 par la loi de modernisation du système de santé. Elle est gérée par la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAM-TS) et a pour finalité de contribuer à :

- i. L'information sur la santé, l'offre de soins, la prise en charge médico-sociale et leur qualité ;
- ii. La définition, la mise en œuvre et l'évaluation des politiques de santé et de protection sociale ;
- iii. La connaissance des dépenses de santé, d'assurance maladie et médico-sociales ;
- iv. L'information des professionnels, des structures et des établissements de santé ou
- v. médico-sociaux sur leur activité ;
- vi. La surveillance, la veille et la sécurité sanitaires ;
- vii. La recherche, les études, l'évaluation et l'innovation dans les domaines de la santé et de la prise en charge médico-sociale

Les principales informations disponibles concernent :

- les caractéristiques sociodémographiques : sexe, année de naissance, régime d'affiliation, département de résidence, affiliation à la Complémentaire Santé Solidaire (CSS), mois et année de décès, cause de décès ;

- les données relatives à la reconnaissance des Affections de Longue Durée (ALD) : numéros et libellés correspondants, codes associés de la Classification Internationale des Maladies, dixième révision (CIM-10), dates de début et de fin ;
- les données de remboursement individualisées par bénéficiaire : Code d'Identification de la Présentation (CIP) et code *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC) des médicaments délivrés, codes détaillés des actes de biologie selon la Table Nationale de Biologie (TNB), des dispositifs médicaux selon la Liste des Produits et Prestations (LPP) et des actes médicaux techniques selon la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM), consultations, etc. ;
- les données hospitalières du PMSI :
 - Médecine, Chirurgie, Obstétrique et odontologie (MCO) : codes CIM-10 des diagnostics principaux (DP), reliés (DR) et associés significatifs (DAS), dates d'hospitalisation et durée de séjour, les actes médicaux, le service d'hospitalisation et le système de codage des coûts ;
 - Hospitalisation à Domicile (HAD) : codes CIM-10 des diagnostics liés au mode de prise en charge principal ;
 - Recueil d'Informations Médicalisé pour la Psychiatrie (RIM-P), qui permet de décrire toute l'activité réalisée au bénéfice de malades par les établissements de santé, en hospitalisation complète ou partielle, comme en ambulatoire.

La base de données regroupant tous les remboursements effectués hors hôpital est disponible dans les Données de Consommation Inter-Régime (DCIR). On y trouve donc pour chaque boîte de médicaments/ dispositif médical/test biologique remboursés les informations relatives à la délivrance, à la pharmacie, au prescripteur et au patient, de même que les codes d'ALD. Les données du PMSI permettent quant à elle d'identifier les codes diagnostics relatifs à l'hospitalisation ainsi que les dates d'entrée et de sortie d'un patient. Une fois que la population est identifiée dans le SNDS, il est ainsi possible d'aller rechercher pour un code patient les différentes consommations de soins remboursés et donc de retracer son état de santé au cours du temps.

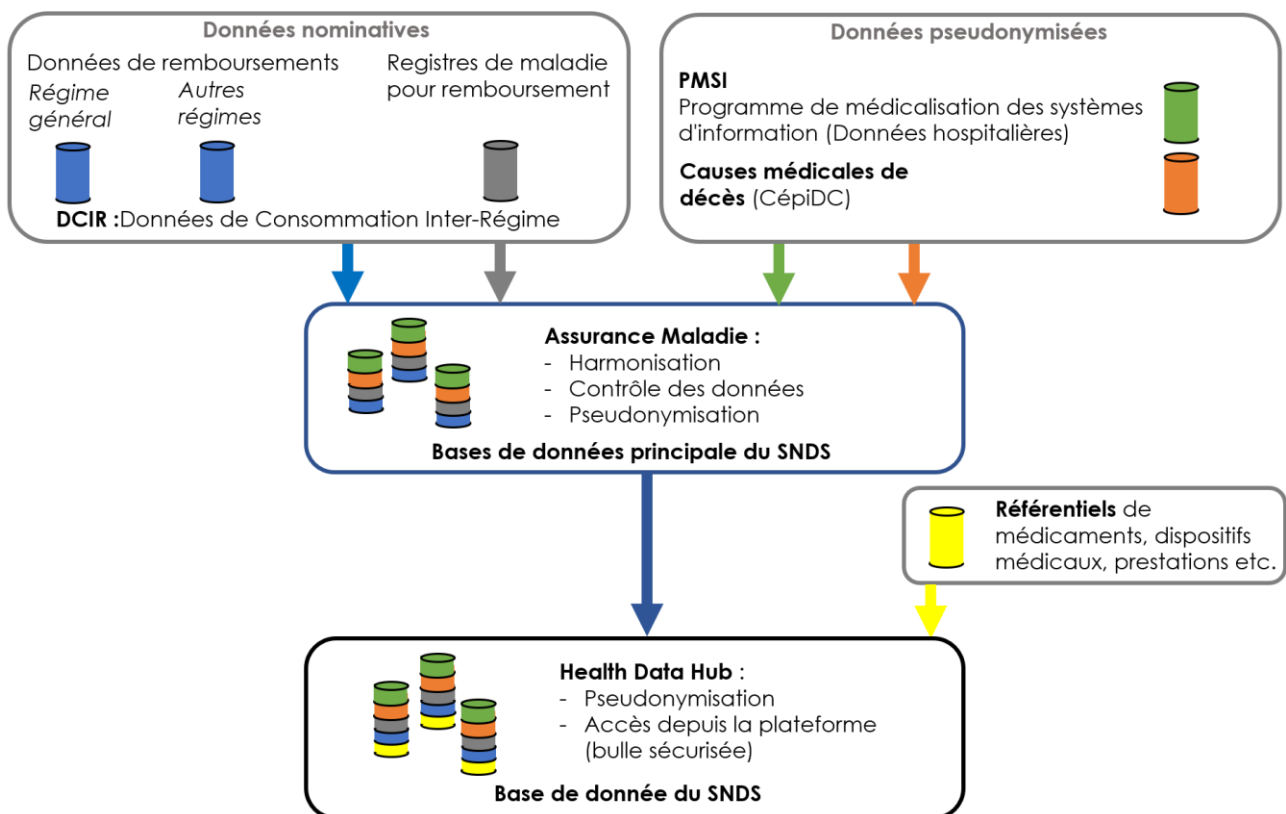


Figure 4. Traitement des données de remboursements des soins et accès en France (d'après 35)

Bien que ces bases représentent des outils puissants pour l'évaluation pharmaco-épidémiologique du mésusage, leur utilisation doit être faite au regard de leurs limites. Tout d'abord, le SNDS n'a pas été conçu, à l'origine, dans une optique de recherche et présente une architecture complexe. Son utilisation demeure donc un challenge pour la « construction » du parcours de soins du patient à partir des nombreuses tables qui le constituent. Cette base de données est particulièrement prisée des études de pharmacoépidémiologie car elle permet d'obtenir quelques données socio-économiques ainsi que les données de remboursement de santé avec un temps de suivi très long. Néanmoins, elle ne permet pas de connaître formellement les indications des remboursements de médicaments ou de dispositifs médicaux. Concernant les tests biologiques, la base ne renseigne que le remboursement lié à la réalisation du test sans les résultats du test. Cela entrave en partie la bonne identification des pathologies du patient. Une autre limite importante du SNDS est l'impossibilité de connaître les médicaments/compléments

alimentaires/dispositifs médicaux achetés par le patient mais non remboursés. Le SNDS ne permet pas de connaître les médicaments utilisés à l'hôpital étant donné que le remboursement de ces médicaments passe par la tarification à l'activité. Cette tarification permet en effet de rembourser un séjour selon le type d'hospitalisation, ce qui ne permet pas de détailler précisément les soins effectués pendant cette hospitalisation. Il est néanmoins possible d'avoir les données de remboursement des médicaments de la liste en sus car ceux-ci ne sont pas compris dans la tarification à l'activité. Enfin, tous les régimes de couverture sociale n'ont pas été intégrés en même temps dans le SNDS. Dans le cadre de notre étude, nous nous sommes intéressés uniquement aux consommateurs d'aGLP-1 couverts par le Régime générale pour plusieurs raisons. Ce régime prend en charge la majorité de la population : à savoir les travailleurs salariés ainsi que les travailleurs indépendants depuis le 1er janvier 2018 ainsi que toute personne bénéficiant de droit au titre de la résidence (protection universelle maladie)(36), et il s'agit du seul régime avec une profondeur de données suffisante pour mener à bien une étude sur une longue période.

2. L'accès aux données

Les données exhaustives des remboursements de soins par l'Assurance Maladie sont accessibles pour les organismes de recherche mais sont fortement réglementés par le Health Data Hub (HDH), le comité d'éthique et scientifique pour les recherches, les études et les évaluations dans le domaine de la santé (CESREES) et la Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL). La réglementation est forte car le SNDS comporte des données sensibles concernant l'état de santé de chaque français. Les conditions d'accès sont donc très strictes. Les données ne permettent cependant pas d'identifier directement les consommateurs. Il est néanmoins possible de retrouver l'identité d'un consommateur car les données sont indirectement identifiantes(37). On parle dans le cas du SNDS de pseudonymisation. Les données ne peuvent donc être manipulées que par les individus ayant été formés expressément par l'institut 4.10, en partenariat avec le HDH, et uniquement dans le cadre d'un projet autorisé.

Pour cette étude, l'accès aux données du SNDS dans le cadre particulier du centre DRUGS-SAFE^R, partenaire du GIS EPI-PHARE, financé par l'ANSM, est autorisée sous l'égide de l'ANSM : une convention spécifique à chaque projet inscrit au programme de recherche annuel du centre partenaire est établie pour l'ouverture d'un espace dédié sur le portail SNDS de l'ANSM.

III. Objectifs

L'objectif principal de cette étude était de décrire l'utilisation et les éventuelles situations de mésusage des aGLP-1.

IV. Méthode

1. Schéma et population d'étude

En utilisant les données issues du SNDS, une étude d'utilisation à l'échelle nationale a été réalisée. Elle a inclus tous les utilisateurs incidents d'aGLP-1 affiliés au régime général de l'Assurance Maladie dont la date de délivrance incidente d'aGLP-1 était comprise entre le 01/01/2017 et le 30/06/2023. Les utilisateurs prévalents n'ont pas été inclus dans l'étude.

Afin de décrire les profils d'utilisateurs, nous avons cherchés à identifier les indications autorisées en France. Les utilisateurs ont ainsi été classés en trois groupes selon l'indication identifiée :

- Les patients ayant un DTII identifié,
- Les patients ayant de l'obésité identifiée sans DTII,
- Les patients sans DTII ni obésité identifiée.

Dans une première analyse utilisant un schéma transversal répété sur l'ensemble de la période d'étude (du 01/01/2017 au 30/06/2023), la distribution des utilisateurs incidents par groupe d'indication et son évolution au cours du temps d'une part, ainsi que la distribution des spécialités utilisées à l'initiation et son évolution au cours du temps d'autre part, ont été décrites mensuellement.

L'utilisation potentiellement inappropriée des aGLP-1 en France a ensuite été recherchée au sein d'une cohorte d'utilisateurs ayant initié un traitement par aGLP-1 entre le 01/01/2022 et le 30/06/2023. Nous avons en effet décidé de décrire les utilisateurs incidents sur les dernières années d'utilisation afin de 1) prendre en compte les éventuelles perturbations d'initiation et d'adhérence aux antidiabétiques observées pendant la pandémie de COVID-19(38) et 2) se concentrer uniquement sur l'utilisation et le mésusage potentiel le plus récent. Les utilisateurs incidents sur cette période ont été suivis pendant une durée maximale de six mois après la première dispensation identifiée d'aGLP-1. Au sein de cette cohorte, les caractéristiques des utilisateurs au moment de l'initiation, le type de prescripteur associé à la prescription de l'aGLP1, ainsi que les modalités d'utilisation de cette classe médicamenteuse ont été décrites.

2. Données de remboursements des médicaments

Comme expliqué précédemment, le SNDS permet de connaître, pour une délivrance remboursée par la Sécurité Sociale, les informations relatives au médicament délivré. Les délivrances d'intérêt dans notre étude ont été recherchées à partir des codes CIP13 [Code Identifiant de Présentation], et des codes ATC (Anatomic Therapeutic Chemical Classification System) (Annexe 1). Ces codes permettent ainsi de connaître la spécialité et le conditionnement délivré. Les médicaments rétrocédés à l'hôpital ont quant à eux été identifiés à l'aide de la classification UCD [Unité Commune de Dispensation].

3. Exposition d'intérêt

L'utilisation incidente d'aGLP-1 a été définie comme le remboursement d'un aGLP-1 identifié à une date donnée (date index) sans autre remboursement de cette classe au cours des 365 jours précédents (voir Annexe 1 pour les codes utilisés). Les aGLP-1 étudiées dans cette étude était l'ensemble des aGLP-1 commercialisés et remboursés au moment de l'étude (exénatide, liraglutide, dulaglutide,

séماغلوتيد). Le tirzépatide MOUNJARO® n'a pas été étudié car il n'était pas commercialisé au moment de l'étude. Les modalités d'utilisation des aGLP-1 ont été décrites pour les utilisateurs incidents entre le 01/01/2022 et le 30/06/2023. Etant donné que l'étude a été effectuée sur une base de données médicoadministratives, nous n'avons pas d'information quant aux périodes de couverture de traitement pour chacune des délivrances. Nous avons donc décidé de considérer que la délivrance d'un aGLP-1 permettait de couvrir les 28 jours suivant la délivrance. Il a fallu aussi identifier les périodes d'interruption de traitement, à savoir les périodes où il semble que l'utilisateur ne consomme plus, et n'est donc plus couvert par le médicament. Une interruption de traitement a été définie comme un intervalle de plus de 60 jours entre deux dispensations. La date d'interruption correspondait à la date de fin de période de couverture. Le but de cet intervalle de 60 jours était de ne pas conclure à tort qu'un patient n'est plus couvert alors qu'il prend en réalité soit des doses très faibles, sachant que la posologie n'est pas disponible dans la base de données, ou parce que le patient n'a pas été suffisamment observant et qu'il lui reste des doses après la fin théorique de la période de couverture. Pour chaque patient, le nombre de jours de couverture continue a été déterminé comme l'intervalle de temps entre la première dispensation et la première interruption, ou la fin du suivi de 6 mois.

La dose ainsi que le nombre d'unités délivrés ont permis de déterminer le nombre de milligrammes de substance active délivrés au patient. Cette quantité a ensuite permis de calculer le nombre de doses définies journalières (DDJ). La DDJ est une dose théorique définie par l'OMS comme la dose moyenne journalière d'un médicament dans son indication principale chez l'adulte. (39). Cela permet d'apporter de l'information sur les doses consommées par rapport aux doses théoriques. La DDJ moyenne à l'initiation a été estimée à partir du nombre de DDJ délivrées à la date d'initiation. Pour estimer la dose d'entretien, la DDJ moyenne a été calculée chez les patients sans interruption de traitement durant les 4 premiers mois, à partir du nombre de DDJ délivrées après 4 mois de traitement et jusqu'à l'interruption ou la fin du suivi.

4. Identification des groupes d'utilisateurs, indications et comorbidités

Les indications possibles pour le remboursement des aGLP-1 selon les Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) incluaient le DTII, l'obésité et le surpoids associé à des comorbidités. Trois groupes ont été formés sur la base de ces indications : premièrement, les utilisateurs avec un DTII identifié, avec ou sans obésité ; deuxièmement, les utilisateurs avec une obésité identifiée sans DTI ; et troisièmement, les utilisateurs sans DTII ni obésité identifiée. Ce dernier groupe inclut les utilisations potentiellement inappropriées des aGLP-1, ainsi que des sujets pour lesquels les indications n'ont pas été identifiées en raison du risque de sous-identification des indications dans le SNDS. Pour rappel, le SNDS étant une base médicoadministrative, les indications à l'origine des délivrances ne sont pas renseignées. Les indications dans cette étude ont donc été identifiées à l'aide d'algorithmes basés sur les codes diagnostics d'hospitalisation, d'ALD et le remboursement de médicaments spécifiques. Afin d'identifier les sujets les plus susceptibles d'être des utilisateurs inappropriés, nous avons isolé, au sein de ce dernier groupe, ceux sans comorbidité associée au surpoids ou au DTII.

La présence de DTII a été identifiée à l'aide des diagnostics d'hospitalisation (≥ 1 au cours des 5 années précédant la date index ou dans les 6 mois suivant), des codes ALD associés au DTII (≥ 1 dans l'historique du patient) et/ou ≥ 2 remboursements pour des médicaments antidiabétiques entre l'année précédant la date index et les 6 mois suivants. Les inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (iSGLT2) et les aGLP-1 n'ont pas été pris en compte pour l'identification du DTII, en raison de l'élargissement de leurs indications au-delà de cette pathologie. L'algorithme utilisé est détaillé en annexe 2.

L'obésité a été identifiée à partir des diagnostics d'hospitalisation ou d'ALD, ainsi que des actes médicaux relatifs à la prise en charge chirurgicale de l'obésité durant les 5 ans précédant la date index et les 6 mois suivants (Annexe 2).

Les comorbidités associées au surpoids et/ou au DTII qui ont été recherchées étaient l'apnée du sommeil, la dysglycémie, l'hypertension traitée, la dyslipidémie traitée et les maladies cardiovasculaires établies. En plus d'être associées au surpoids et au

DTII, ces comorbidités étaient aussi listées dans le protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données (PUT-RD) de WEGOVY®. Identifier ces comorbidités permettrait donc théoriquement de limiter le risque de sous-identification du DTII et de l'obésité. L'apnée du sommeil a été suspectée chez les patients ayant bénéficié d'un enregistrement pour apnée du sommeil ou de dispositifs médicaux associés à sa prise en charge. Les maladies cardiovasculaires établies incluaient les cardiopathies ischémiques, l'athérosclérose, les accidents vasculaires cérébraux (AVC), les accidents ischémiques transitoires, les embolies (pulmonaire, artérielle), les thromboses, l'insuffisance cardiaque, l'hypertension et les dissections aortiques (Annexe 2). Les traitements antihypertenseurs et hypolipémifiants ont été identifiés à partir du remboursement de délivrances présentant les codes ATC de ces classes pharmacologiques. La dysglycémie a été suspectée chez les patients ayant eu des remboursements pour des dispositifs médicaux de surveillance de la glycémie (sanguine ou interstitielle) et/ou ≥ 2 remboursements pour réalisation de dosages d'hémoglobine glyquée (HbA1c) en n-1 et m+6. La recherche de toutes ces comorbidités a permis d'identifier les profils de patients ayant une très forte susceptibilité de présenter un diabète ou de l'obésité, même si ces deux indications n'étaient pas identifiées formellement dans notre base de données.

Dans cette analyse, l'utilisation potentiellement inappropriée des aGLP-1 a été considérée en fonction de l'ensemble des indications autorisées, sans distinction entre les spécificités d'autorisation de mise sur le marché de chaque produit.

5. Description des prescripteurs

L'activité (hospitalière ou ambulatoire) et la spécialité médicale (cardiologie, diabétologie/endocrinologie, médecine interne, médecine générale ou autre) des prescripteurs ont été décrites.

6. Estimation quantitative du potentiel mésusage des aGLP-1

Trois scénarios ont été développés pour estimer le nombre d'utilisateurs d'aGLP-1 sans indication identifiée, que nous avons appelé ici mésuseurs potentiels :

1. Premier scénario (approche sensible la plus susceptible de surestimer le mésusage) : Dans cette première estimation, tous les patients de la cohorte des utilisateurs d'aGLP-1 sans DTII ou obésité identifiée ont été considérés comme mésuseurs potentiels. Cependant, la sous-identification du DTII ou de l'obésité dans le SNDS limite la précision de cette estimation.
2. Deuxième scénario : (hypothèse intermédiaire) Ce scénario vise à atténuer l'impact de la sous-identification du DTII ou de l'obésité dans le SNDS. Ici, les utilisateurs d'aGLP-1 sans indication identifiée mais présentant des comorbidités fortement associées au DTII et/ou à l'obésité ont été considérés comme des cas de non-identification à tort du DTII ou de l'obésité. L'estimation du mésusage dans ce scénario inclut uniquement les patients sans indication identifiée ni comorbidité associée au DTII et/ou à l'obésité.
3. Troisième scénario : (approche la plus restreinte) Ce scénario vise à réduire davantage l'impact de la sous-identification du DTII. Une population de référence composée d'utilisateurs d'iDPP-4 a été utilisée, ces médicaments ayant des indications similaires à celles des aGLP-1 dans la prise en charge du DTII. Pour les utilisateurs d'iDPP-4, un schéma transversal répété et une cohorte d'utilisateurs incidents ont été constitués selon les mêmes périodes d'étude et les mêmes définitions d'exposition que pour les aGLP-1 (Annexe 1). À partir de cette cohorte, nous avons estimé la proportion de patients sans DTII identifié par nos algorithmes pour un médicament faisant l'objet de très peu de mésusage. Cette proportion refléterait la proportion de patients non identifiés à tort comme n'ayant pas de DTII et sans comorbidité, et ne pouvant donc pas être identifiée dans le deuxième scénario. Dans ce troisième scénario, le nombre d'utilisateurs inappropriés d'aGLP-1 a été estimé en soustrayant, de la population identifiée dans le deuxième scénario, la proportion représentée par la même population parmi l'ensemble des utilisateurs d'iDPP-4. Ce scénario constitue l'hypothèse permettant de limiter le plus le risque de surestimation du mésusage potentiel.

7. Analyse statistique

Dans la première analyse utilisant un schéma transversal répété, la proportion de chaque indication parmi les utilisateurs incidents d'aGLP-1, ainsi que le nombre d'utilisateurs pour chaque spécialité ont été représentés mensuellement entre le 01/01/2017 et le 30/06/2023. Au cours de cette même période, l'évolution du nombre mensuel d'utilisateurs pour chaque spécialité initiée a été décrite en fonction des indications identifiées.

Les caractéristiques des utilisateurs, de l'utilisation et des prescripteurs ont ensuite été décrites pour les utilisateurs incidents entre le 01/01/2022 et le 30/06/2023, selon les groupes identifiés. Les DDJ moyennes à l'initiation et après escalade de dose ont été déterminées pour chaque utilisateur. Pour le nombre de DDJ après escalade de dose, le nombre a été moyennées par le nombre de jours de couverture continue après 4 mois de traitement. Les distributions ont été présentées sous forme d'histogrammes pour chaque groupe.

Les doses d'aGLP-1 après escalade de dose sont supérieures dans l'obésité par rapport au DTII. Par conséquent, nous avons pondéré la quantité moyenne observée de DDJ consommées pour le DTII et l'obésité en utilisant les proportions d'utilisateurs présentant ces indications. Les quantités de DDJ consommées selon les scénarios d'identification du mésusage ont été divisé par cette moyenne pondérée. Cela a permis d'estimer le nombre théorique de patients présentant des indications autorisées que ces quantités auraient permis de traiter. Pour chaque scénario, le nombre de mésuseurs potentiels a été estimé, ainsi que la quantité correspondante de médicament utilisée, exprimée en DDJ. La quantité de DDJ consommées pour les deux premiers scénarios a été estimée à partir des dispensations d'aGLP-1 identifiées pour les populations correspondantes entre le 01/01/2022 et le 31/12/2023. La quantité estimée de DDJ consommées pour le troisième scénario a été calculée en multipliant le nombre estimé de mésuseurs par le nombre moyen de DDJ consommées par mésuseur identifié dans le scénario 2.

Les proportions de mésuseurs potentiels chez les utilisateurs d'aGLP-1 ont été calculées par région. Pour cela nous avons recherché les utilisateurs sans DTII ni

obésité et les utilisateurs sans DTII ni obésité ni comorbidités associées au poids. Les résultats sont représentés sous la forme de carte des régions française à l'aide de l'outil GEODES développé par Santé Publique France(40).

La gestion et l'analyse des données ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS® (SAS Institute, version 9.4, Caroline du Nord, États-Unis) et du logiciel R (R foundation for statistical computing, version 3.5.1, Vienne, Autriche).

V. Résultats

1. Identification des indications potentielles des aGLP-1

Le nombre mensuel de patients initiant un traitement par aGLP-1 a fortement augmenté au cours de la période d'étude, passant de 5 117 utilisateurs incidents en janvier 2017 à 15 193 en juin 2023 (Figure 5). Cette augmentation de l'utilisation a été accompagnée par un élargissement des indications de ces médicaments, entraînant une modification de la répartition des utilisateurs selon l'indication (Figure 6).

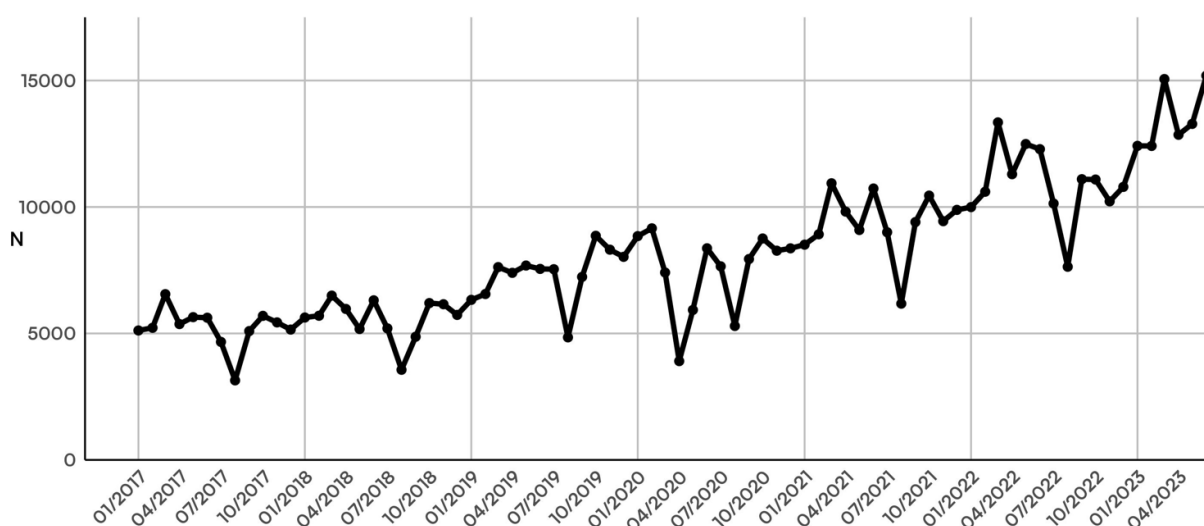


Figure 5. Nombres mensuels de nouveaux utilisateurs d'aGLP-1 entre 2017 et 2023

La proportion de patients souffrant d'obésité (sans DTII identifié) a progressivement augmenté pour atteindre environ 1 % en janvier 2022, et jusqu'à environ 2,5 % à partir de mai 2023. La proportion de patients sans DTII ni obésité identifiée augmentait déjà entre janvier 2017 et fin 2020, mais restait inférieure à 2 %. À partir de 2022, cette proportion a connu une accélération, dépassant les 5 % à partir de mai 2022. En comparaison, l'évolution de chaque indication est restée relativement stable dans la cohorte contrôle des utilisateurs d'iDPP-4, se situant globalement autour de 0,3 % pour les patients obèses sans DTII identifié, et à une moyenne de 3,6 % pour les sujets sans DTII ni obésité sur la période 2022-2023 (Annexe 3).

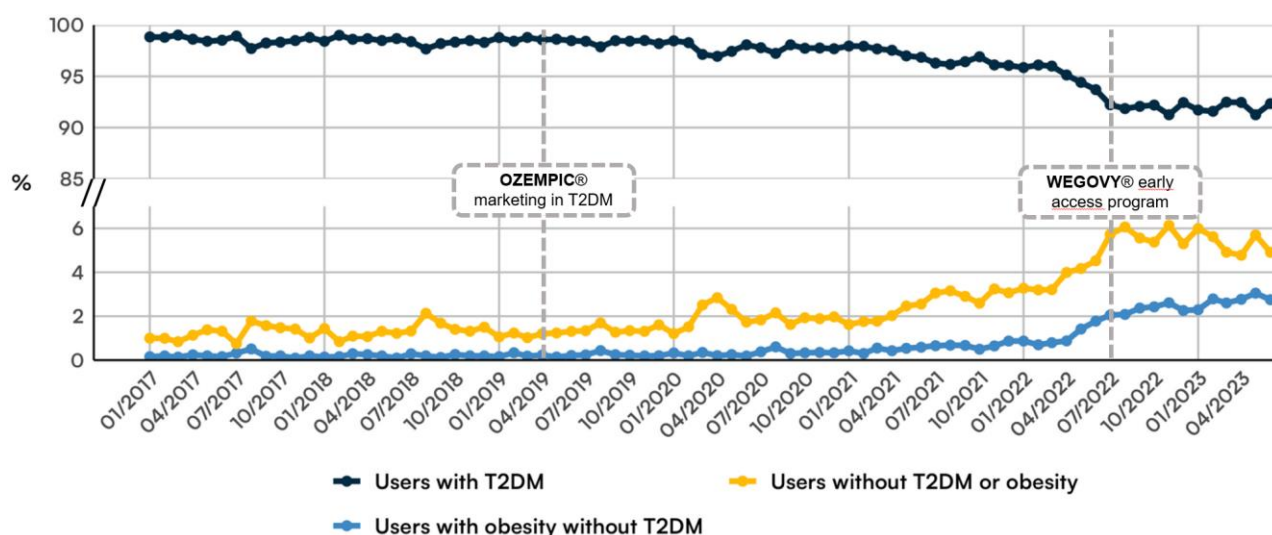


Figure 6. Proportions mensuelles de chaque groupe identifié dans la cohorte aGLP-1 de 2017 à 2023

La Figure 7 présente l'évolution mensuelle des initiations d'aGLP-1 selon la spécialité et le groupe identifié. La répartition des produits utilisés à l'initiation et leurs évolutions dans le temps diffèrent selon les groupes. Avant la mise sur le marché du sémaglutide OZEMPIC®, les patients atteints de DTII utilisaient principalement le dulaglutide TRULICITY® et le liraglutide VICTOZA® (respectivement 3 701 et 1 813 utilisateurs incidents en mai 2019). Une diminution des initiations de liraglutide VICTOZA® a été observée parallèlement à l'augmentation des initiations de sémaglutide OZEMPIC® depuis sa commercialisation. Ces dernières ont égalé celles du dulaglutide TRULICITY® mi-2023 (6 911 et 6 416 utilisateurs incidents respectivement en juin 2023). Chez les utilisateurs présentant une obésité identifiée sans DTII, l'aGLP-1 le plus utilisé était le sémaglutide WEGOVY® peu de temps après son approbation en juillet 2022 (atteignant jusqu'à 249 utilisateurs incidents en juin 2023) ; le deuxième produit le plus utilisé était le sémaglutide OZEMPIC® (109 utilisateurs incidents en juin 2023). Enfin, chez les utilisateurs sans DTII ni obésité identifiée, le sémaglutide OZEMPIC® était initié presque trois fois plus souvent que les autres produits (448 utilisateurs incidents pour le sémaglutide OZEMPIC® contre 168 pour le dulaglutide TRULICITY® en juin 2023).

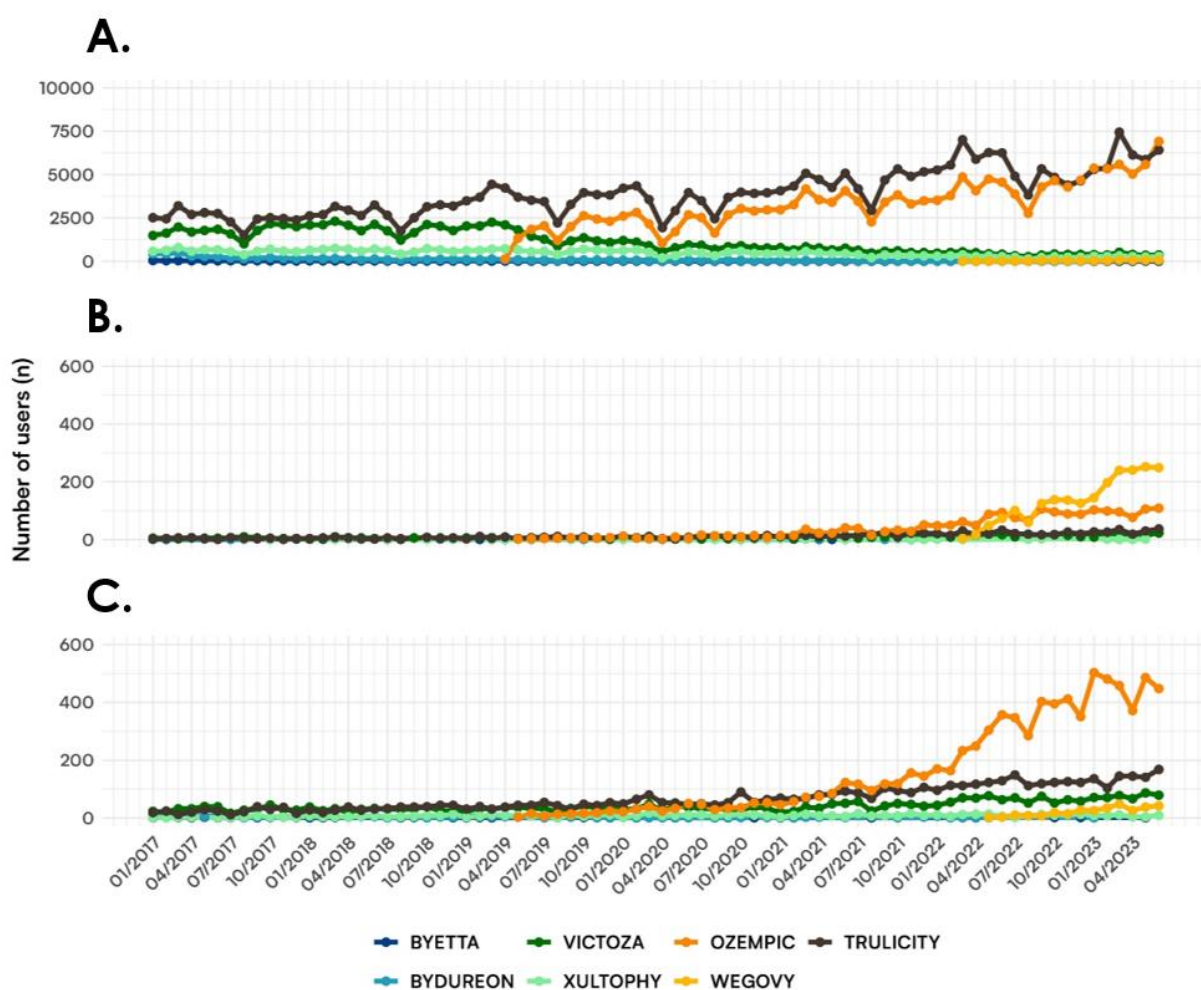


Figure 7. Nombres mensuels de nouveaux utilisateurs par spécialité selon chaque groupe identifié dans la cohorte aGLP-1 de 2017 à 2023

2. Caractéristiques des utilisateurs incidents d'aGLP-1 entre janvier 2022 et juin 2023

Le DTII a été identifié chez 93,0 % (n=197 462) des patients initiant un traitement par aGLP-1 entre janvier 2022 et juin 2023, contre 2,1 % (n=4 373) pour l'obésité sans DTII et ni le DTII ni l'obésité n'étaient identifiés chez 4,9 % (n=10 376). Les caractéristiques des utilisateurs d'aGLP-1 selon l'indication identifiée sont présentées dans le Tableau 2.

Parmi les utilisateurs avec un DTII identifié, majoritairement des hommes (51,5 %) âgés en moyenne de 62 ans, environ trois-quarts étaient sous traitement antihypertenseur (74,3 %), deux-tiers sous hypolipémiants (63,8 %), et un quart avait un diagnostic de maladie cardiovasculaire (24,3 %). Globalement, près des deux-

tiers des patients avec un DTII identifié présentaient au moins trois comorbidités (64,4 %).

Comparativement aux patients avec un DTII identifié, les patients obèses sans DTII identifié, majoritairement des femmes (73,1 %) et plus jeunes (âge moyen de 48,5 ans), étaient moins souvent traités par antihypertenseurs et hypolipémiants (47,8 % et 21,9 %, respectivement). Cependant, l'enregistrement ou la délivrance d'un dispositif médical pour l'apnée du sommeil était observé chez 70,0 % de ces patients, soit une proportion deux fois supérieure à celle des utilisateurs avec un DTII identifié. Au total, 34,5 % de ces patients présentaient au moins trois comorbidités.

Les utilisateurs sans DTII ni obésité identifiée avaient un âge et une répartition par sexe similaires à ceux avec une obésité identifiée sans DTII (femmes : 68,7 % ; âge moyen : 48,9 ans) et différaient donc des patients avec DTII. Cependant, ils présentaient moins souvent des comorbidités que les patients obèses (45,1 % sans aucune comorbidité vs. 10,0 % lorsque l'obésité seule était identifiée). Le sous-groupe sans aucune comorbidité liée au DTII ou à l'obésité était encore plus jeune (âge moyen : 41,2 ans) et plus souvent de sexe féminin (73,1 %) (Annexe 4).

Les utilisateurs d'iDPP-4 ressemblaient aux utilisateurs d'aGLP-1 ayant un DTII en termes d'âge (64,8 ans). En termes de sexe, ils étaient similaires aux utilisateurs d'aGLP-1 avec DTII et/ou obésité (DTII : 46,1 % ; obésité sans DTII identifié : 71,3 %). En revanche, ceux sans DTII ou obésité identifiée différaient largement des utilisateurs correspondants d'aGLP-1 (Annexe 5).

L'âge moyen plus jeune des utilisateurs d'aGLP-1 obèses sans DTII identifié plaide davantage en faveur d'une réelle obésité sans DTII. Les utilisateurs d'aGLP-1 sans DTII ni obésité identifiée étaient très similaires aux utilisateurs obèses sans DTII identifié en termes de sexe et d'âge, mais différaient largement par la forte proportion d'utilisateur n'ayant aucune comorbidité associée au poids.

Tableau 2. Caractéristiques des nouveaux utilisateurs d'aGLP-1 par groupe identifié entre janvier 2022 et mai 2023

	Utilisateurs avec DTII	Utilisateurs avec obésité sans DTII	Utilisateurs sans DTII ni obésité identifiée
	n=197 462	n=4 373	n=10 376
	n (%)	n (%)	n (%)
Age moy (std) en année	62,0 (13,0)	48,5 (14,5)	48,9 (17,7)
Médiane (Q1-Q3)	63 (54-71)	49 (38-58)	49 (37-61)
Femme n (%)	95 702 (48,5)	3 197 (73,1)	7 125 (68,7)
Obésité n (%)	58 920 (29,8)	4 373 (100,0)	0 (0,0)
Traitement antihypertenseur n (%)	146 749 (74,3)	2 088 (47,8)	3 332 (32,1)
Traitement hypoliémiant n (%)	125 995 (63,8)	959 (21,9)	1 688 (16,3)
Maladie cardiovasculaire établie n (%)	47 906 (24,3)	702 (16,1)	682 (6,6)
Enregistrement du sommeil ou utilisation d'un DM pour l'apnée du sommeil n (%)	59 055 (29,9)	3 060 (70,0)	1 651 (15,9)
Suivi de la glycémie n (%)	192 541 (97,5)	2 246 (51,4)	2 881 (27,8)
≥2 dosages de HbA1c n (%)	181 382 (91,9)	2 131 (48,7)	2 135 (20,6)
≥1 délivrance de DM pour le suivi de la glycémie n (%)	137 697 (69,7)	252 (5,8)	995 (9,6)
Nombre de comorbidité *			
0	1 307 (0,7)	435 (10,0)	4 683 (45,1)
1	23 592 (12,0)	1 095 (25,0)	2 805 (27,0)
2	45 475 (23,0)	1 337 (30,6)	1 663 (16,0)
3	65 620 (33,2)	903 (20,7)	856 (8,2)
4	46 496 (23,6)	438 (10,0)	310 (3,0)
5	14 972 (7,6)	165 (3,8)	59 (0,6)

* Apnée du sommeil, dysglycémie, hypertension traitée, dyslipidémie traitée, maladies cardiovasculaires établies

3. Caractéristiques des prescripteurs d'aGLP-1 et schémas d'utilisation pour les utilisateurs incidents entre janvier 2022 et juin 2023

L'utilisation des aGLP-1 a été décrite selon les indications identifiées (Tableau 3). Chez les utilisateurs avec un DTII, la majorité des prescriptions initiales étaient réalisées en ambulatoire et principalement par des médecins généralistes. Le nombre de jours couverts sur 6 mois était satisfaisant, avec une moyenne de 148 jours, en accord avec la faible proportion de dispensations uniques (8 %).

Chez les utilisateurs avec une obésité sans DTII identifié, les prescripteurs étaient majoritairement hospitaliers, conformément aux conditions spécifiques de délivrance de WEGOVY® dans le cadre de l'accès précoce. Le nombre moyen de jours couverts était de 132, avec une proportion de délivrances uniques deux fois plus élevée que pour les utilisateurs avec DTII (16,4 %).

Enfin, chez les utilisateurs sans indication identifiée (ni DTII ni obésité), la majorité des prescripteurs étaient des praticiens libéraux (79,2 %), en particulier des médecins généralistes (74,1 %). Le nombre moyen de jours couverts était beaucoup plus faible que pour les autres utilisateurs (81,2 jours), ce qui s'explique en partie par le fait que 46,9 % des patients n'ont reçu qu'une seule délivrance. Dans ce groupe, la sous-population sans comorbidité avait un nombre moyen de jours couverts de 71,2 jours, avec 51,3 % de prescriptions uniques (Annexe 4).

Tableau 3. Caractéristiques de l'utilisation des aGLP-1 par groupe identifié et par période

	Utilisateurs avec DTII n=197 462 n (%)	Utilisateurs avec obésité sans DTII n=4 373 n (%)	Utilisateurs sans DTII ni obésité identifiée n=10 376 n (%)
Nature du prescripteur n (%)			
Inconnu	134 015 (67,9)	1 465 (33,5)	7 564 (72,9)
Libéral	57 750 (29,3)	2 749 (62,9)	1 967 (19,0)
Hospitalier	5 692 (2,9)	156 (3,6)	842 (8,1)
Spécialité du prescripteur n (%)			
Inconnu	3 962 (2,0)	55 (1,3)	196 (1,9)
Cardiologie	41 043 (20,8)	848 (19,4)	1 249 (12,0)
Diabétologie/endocrinologie	3 165 (1,6)	182 (4,2)	142 (1,4)
Médecine interne	141 780 (71,8)	2 873 (65,7)	7 685 (74,1)
Médecine générale	7 507 (3,8)	412 (9,4)	1 101 (10,6)
Nombre de jours couverts moy (std)	148,0 (57,6)	132,4 (65,0)	81,2 (65,2)
Médiane (Q1-Q3)	182 (118-182)	182 (59-182)	28 (28-182)
Dispensation unique n (%)	15 749 (8,0)	719 (16,4)	4 867 (46,9)

La figure 8 permet de visualiser les distributions du nombre de DDJ remboursées par patient selon les groupes identifiés à l'initiation et après l'escalade de dose.

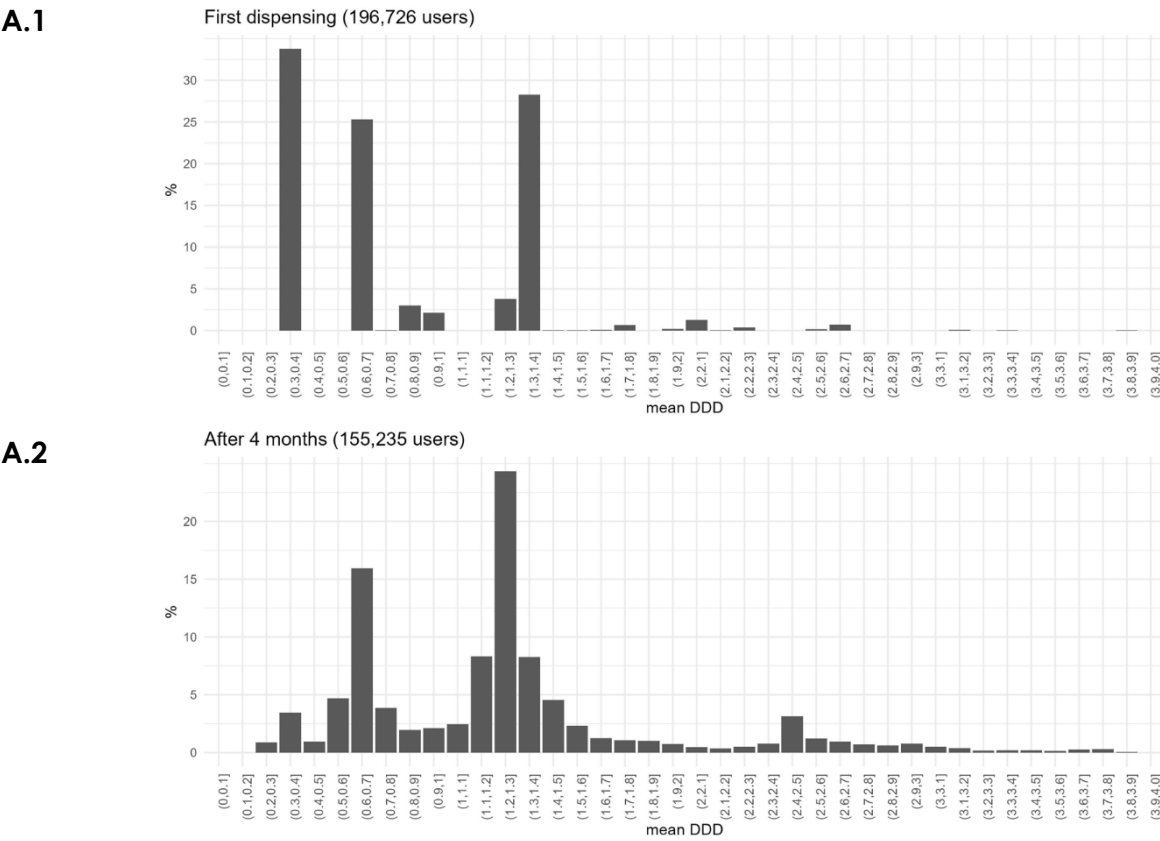
A l'initiation, le pic principal observé était situé entre 0.3 et 0.4 (figure7, A.1 B.1 C.1). Il pourrait correspondre au pic associé à une dose d'initiation pour le liraglutide et le sémaglutide (annexe 6). Le groupe avec DTII (A.1) présentait aussi des pics entre 0.6 et 0.7 et entre 1.3 et 1.4 qui correspondrait respectivement à l'initiation du dulaglutide et à l'utilisation de dose supérieure aux recommandations.

Concernant les doses délivrées après 4 mois de traitement sans interruption, soit après la période d'escalade de dose, un pic entre 1,2 et 1,3 est observé dans les groupes DTII (A.2) et sans DTII ni obésité identifiée (C.2). Ce pic correspond à l'utilisation de dose d'entretien du sémaglutide et du liraglutide. Le faible pic observé entre 2.4 et 2.5 correspondrait au pic de la dose maximale de dulaglutide.

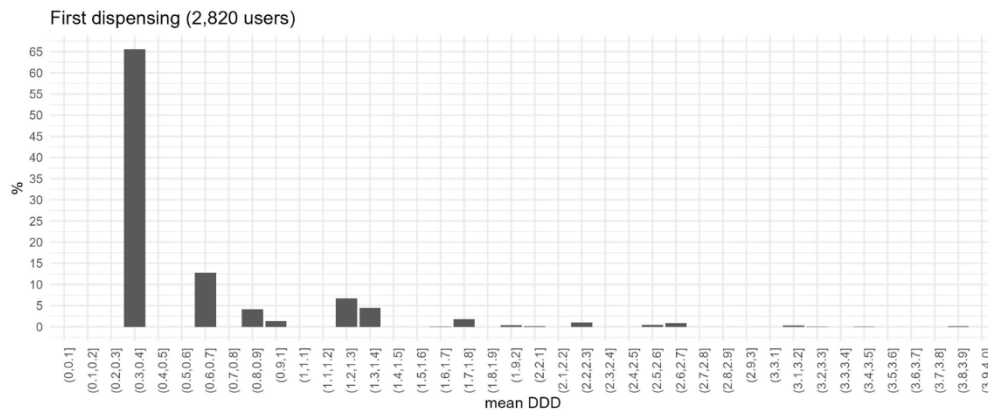
Des pics observés à l'entretien dans le groupe sans DTII ni obésité (C.2) entre 2.9 et 3.1 semblent correspondre aux doses d'entretien de WEGOVY®.

Les distributions du nombre de DDJ à la dose d'entretien (après l'escalade de dose) étaient donc similaires entre les utilisateurs sans DTII ni obésité et ceux avec DTII. En revanche, des doses d'entretien plus élevées ont été observées chez les utilisateurs avec obésité, en accord avec les RCP.

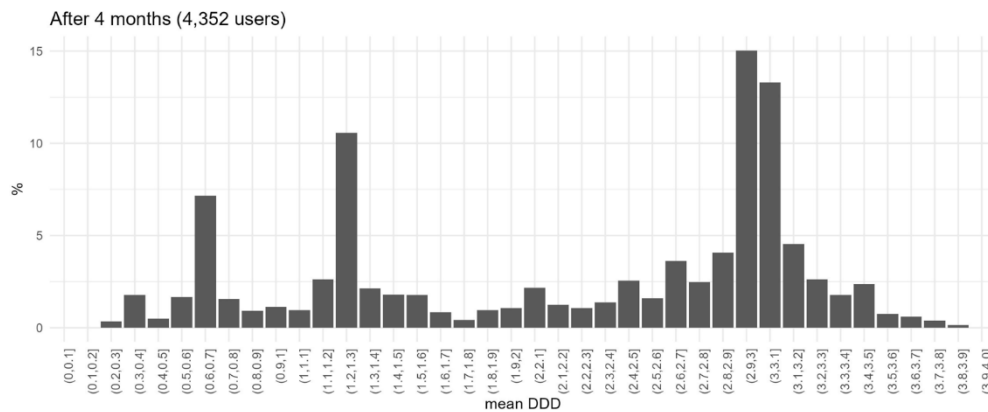
Figure 8. Distribution du nombre de DDJ d'aGLP-1 chez les utilisateurs ayant un DTII identifié (A) chez les utilisateurs avec obésité sans DTII identifié (B) et chez les utilisateurs sans DTII ni obésité identifié (C) à l'initiation (1) et après l'escalade de dose de 4 mois (2).



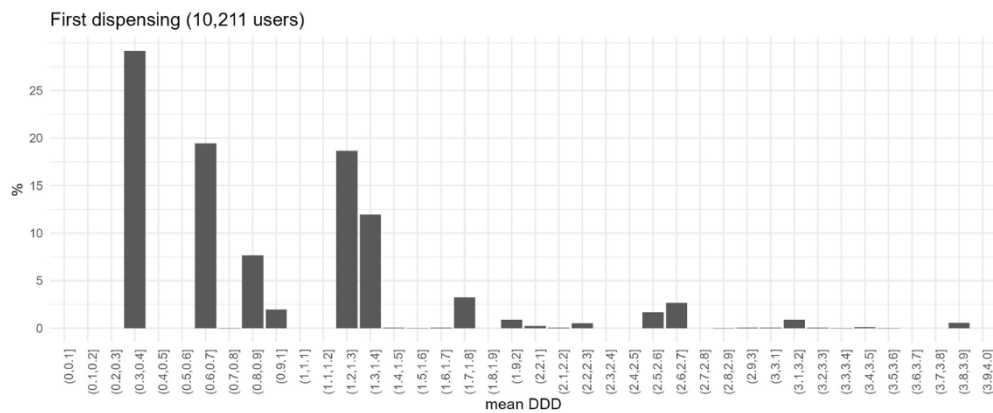
B.1



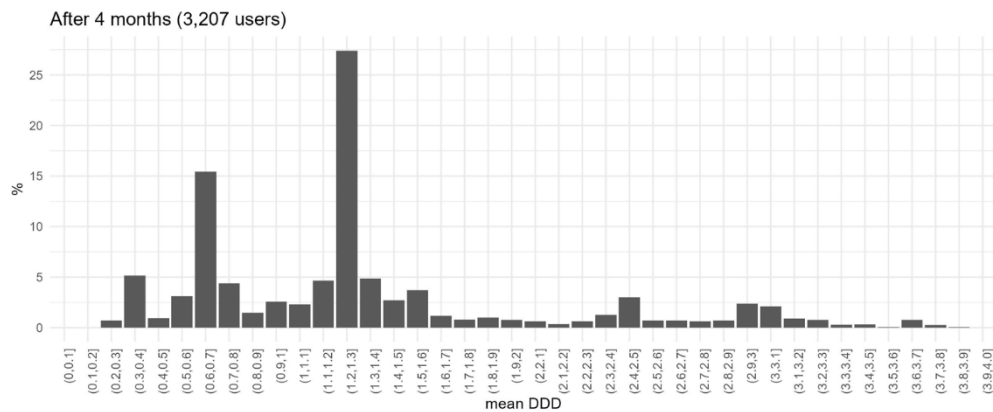
B.2



C.1



C.2



NB : Seuls les utilisateurs avec une DDJ moyenne inférieure à 4 étaient considérés dans cette analyse pour améliorer la visibilité.

4. Estimations quantitatives du mésusage potentiel des aGLP-1 entre janvier 2022 et juin 2023

Le Tableau 4 présente les estimations du nombre de mésuseurs potentiels des aGLP-1, des quantités consommées et de leurs équivalents en nombre de patients traités, selon les trois scénarios.

Tableau 4. Estimation de l'impact du mésusage des aGLP-1 en fonction des scénarios d'identification du mésusage

Scénario	Nombre de patients	Nombre de DDJ consommées	Nombre de DDJ consommées corrigées	Nombre de patients traités pendant 1 mois équivalents	Nombre de patients traités pendant 1 an équivalents
1	10 376	2 025 068	1 594 541	53 151	4 368
2	4 683	779 057	613 430	20 447	1 680
3	1 549	257 689	202 904	6 763	555

Le premier scénario de mésusage (utilisateurs sans DTII ni obésité identifiée dans la cohorte d'aGLP-1) a identifié 10 376 utilisateurs, avec une consommation de plus de deux millions de DDJ. Cela correspond à la quantité d'aGLP-1 nécessaire pour traiter plus de 50 000 patients pendant 1 mois ou environ 4 000 patients en continu pendant un an.

Pour le scénario 2, excluant les utilisateurs présentant des comorbidités associées au DTII ou au surpoids (afin de limiter le risque de sous-identification des indications), 4 683 utilisateurs ont été identifiés (2,2 % des utilisateurs incidents d'aGLP-1 en 2022-2023). Ils ont consommé près de 800 000 DDJ, correspondant à la quantité d'aGLP-1 nécessaire pour traiter plus de 20 000 patients pendant 1 mois ou environ 1 600 patients en continu pendant un an.

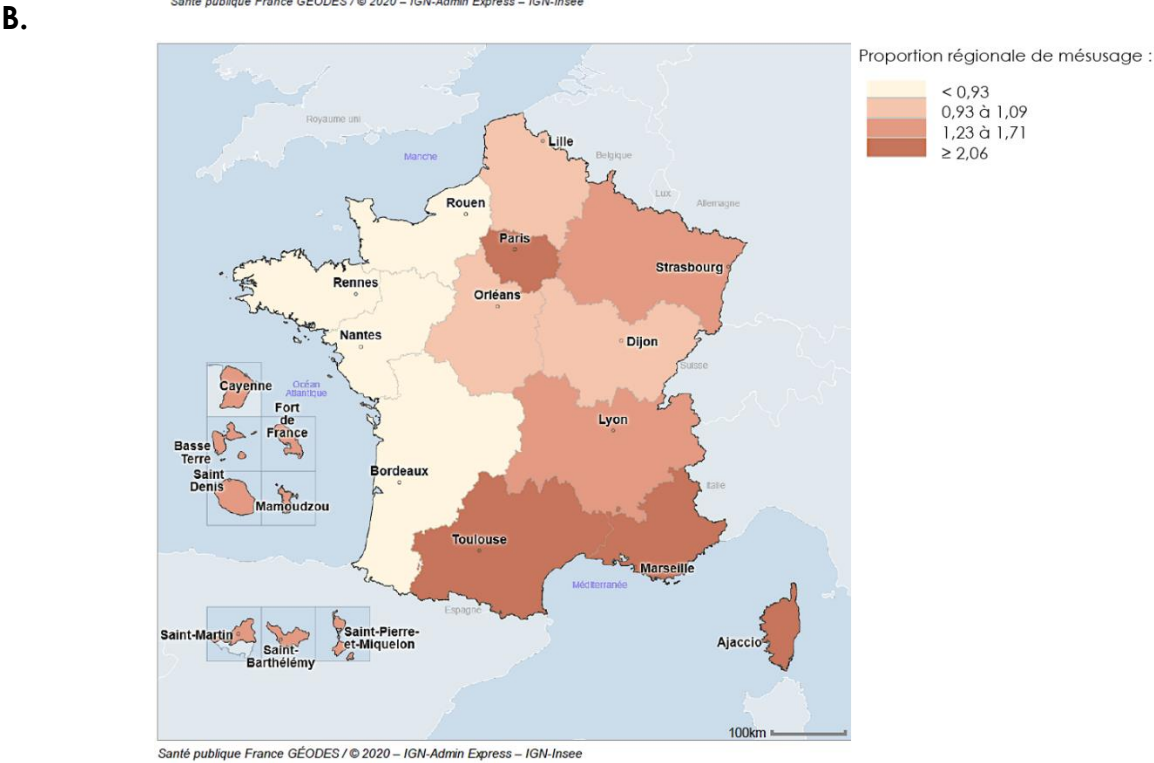
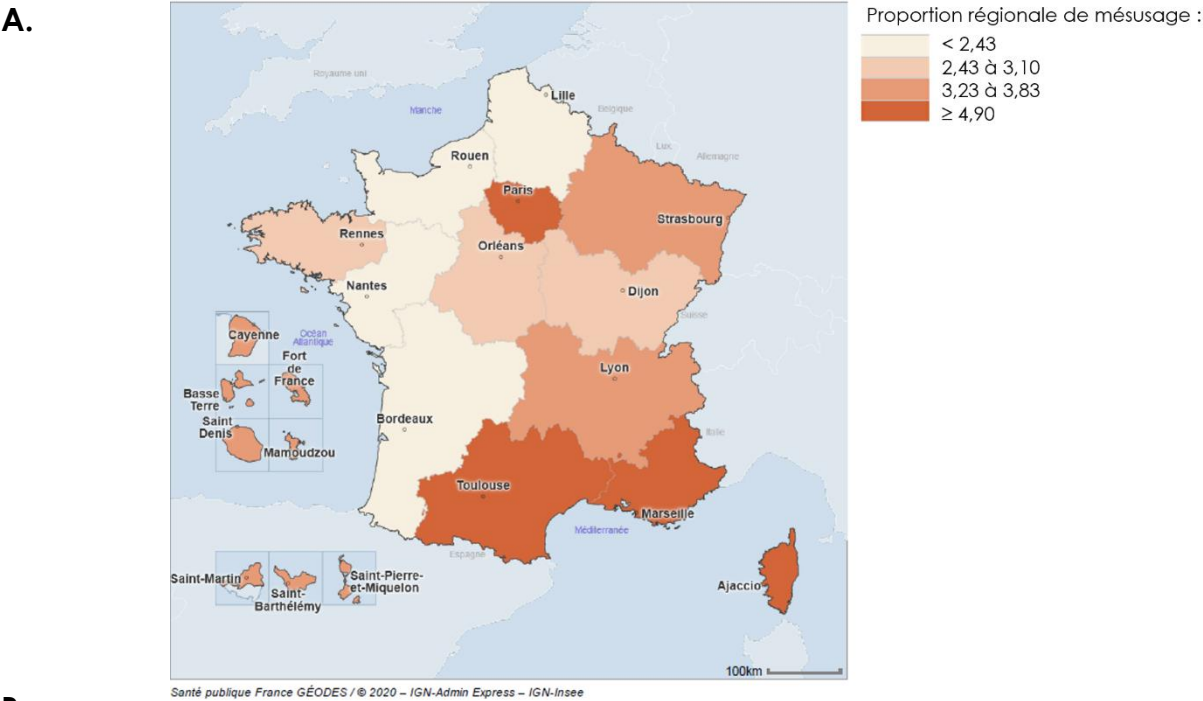
Enfin, après avoir soustrait la proportion d'utilisateurs sans DTII ni obésité ni comorbidités associées identifiée dans la cohorte iDPP-4 à celle des utilisateurs équivalents dans la cohorte des aGLP-1, 1 549 utilisateurs ont été inclus dans le

scénario 3. Le nombre estimé de DDJ consommés était d'environ 250 000, correspondant à la quantité d'aGLP-1 nécessaire pour traiter plus de 6 000 patients pendant 1 mois ou environ 500 patients en continu pendant un an.

5. Distribution régionale du mésusage en France

La figure 9 représente la proportion de mésuseurs d'aGLP-1 sur le nombre d'utilisateurs d'aGLP-1 par région. Cette figure prend en compte la présence ou non des comorbidités associées au poids dans la définition du mésusage. Les régions présentant le plus de mésuseurs potentiels entre 2022 et 2023 étaient l'Ile-de-France, l'Occitanie, la Provence-Alpes-Côte-D'azur et la Corse indifféremment de la prise en compte des comorbidités dans la définition du mésusage. Pour ces 4 régions, le mésusage comme défini dans le scénario 1 représentait presque 5% des utilisateurs d'aGLP-1 à l'échelle régionale, et plus de 2% en excluant les utilisateurs avec comorbidités.

Figure 9. Distribution des proportions régionales de mésuseurs potentiels d'aGLP-1 sans DTII ni obésité (A) et sans comorbidité associées au poids (hypertension artérielle traitée, dyslipidémie traitée, maladie cardiovasculaire établie, syndrome d'apnée du sommeil, dysglycémie) (B)



VI. Discussion

Cette étude met en évidence une augmentation de l'initiation des aGLP-1, principalement du sémaglutide OZEMPIC®, entre le 01/01/2017 et le 30/06/2023, avec une proportion de patients sans DTII ni obésité identifiée dépassant 5 % en mai 2022. Ces derniers utilisateurs, majoritairement des femmes, présentaient un profil différent de celui des utilisateurs ayant un DTII ou une obésité identifiée, avec beaucoup moins de comorbidités. L'utilisation d'aGLP-1 par ces patients se caractérisait par une proportion élevée de délivrances uniques. Le nombre de mésuseurs potentiels est estimé à environ 5 000 patients (de 1 500 dans le meilleur scénario à environ 10 000 dans le pire scénario). Ce mésusage représenterait la quantité nécessaire pour traiter environ 1 700 patients atteints de DTII ou d'obésité en continu pendant un an, soit 2.2% des utilisateurs incidents d'aGLP-1 entre 2022 et 2023 (de 500 dans le meilleur scénario à 4 000 dans le pire scénario). Les régions présentant les plus grandes proportions de mésuseurs potentiels étaient les régions du pourtour méditerranéen et l'Ile de France.

Notre étude confirme non seulement l'augmentation de l'utilisation des aGLP-1 chez des sujets sans DTII, comme cela a été estimé précédemment dans d'autres pays européens(41), mais distingue également, parmi ces utilisateurs incidents, les patients obèses de ceux sans indication identifiée, population dans laquelle le mésusage des aGLP-1 est le plus suspectée. Dans l'étude menée par Mailhac A. et al. entre 2018 et 2023 sur la population danoise(41), le mésusage potentiel (ici défini par les utilisateurs sans DTII) concernait un tiers des nouveaux utilisateurs de sémaglutide OZEMPIC® en 2022 et 13 % en 2023. La baisse de l'utilisation hors diabète observée au Danemark en 2023 n'a pas été constatée en France, probablement en raison d'une proportion d'individus sans DTII plus faible dans notre population par rapport à la population danoise.

Certaines caractéristiques des utilisateurs sans DTII ni obésité étaient similaires à celles des utilisateurs obèses. Cela pourrait suggérer un biais dans l'identification de l'obésité dans notre étude. Cependant, la proportion de patients sans aucune comorbidité liée au poids était bien plus élevée chez ces utilisateurs que chez les

patients obèses (45,1 % vs 10 %). Par conséquent, bien qu'une erreur de classification de l'obésité soit possible, il est probable que les utilisateurs sans obésité identifiée soient majoritairement des individus non obèses ou des patients avec une obésité bien moins sévère que ceux identifiés comme obèses. Pour minimiser l'impact de la sous-identification de l'obésité dans nos estimations, le scénario 2 d'estimation du mésusage ne considère que les patients sans DTII identifié, obésité ni comorbidités associées. Cette population majoritairement féminine pourrait représenter une population non obèse, potentiellement en surpoids ou simplement cherchant à perdre du poids, comme cela a été décrit précédemment dans la littérature(42).

Chez les utilisateurs sans DTII ni obésité, le nombre de jours couverts était significativement plus faible que chez les patients avec DTII ou obésité, avec une proportion plus élevée de délivrances uniques. Ces résultats peuvent s'expliquer par deux hypothèses : (1) un bénéfice à court terme est recherché, car un traitement prolongé est moins nécessaire en l'absence d'une pathologie chronique sous-jacente, ou (2) les effets indésirables dépassent les bénéfices attendus. Par ailleurs, le nombre de DDJ délivrés par jour pour les patients avec DTII et pour ceux sans DTII ni obésité était distribué autour de 1, la valeur théorique des DDJ. Chez les patients avec obésité sans DTII, le nombre de DDJ délivrés était d'environ 3, conformément aux doses plus élevées recommandées dans la prise en charge de l'obésité.

Dans le scénario d'estimation central, le nombre de mésuseurs potentiels d'aGLP-1 selon les recommandations françaises était d'environ 5 000 utilisateurs, soit environ 2 % des utilisateurs incidents sur la période allant du 01/01/2022 au 30/06/2023. Ce chiffre variait de 1 549 utilisateurs (0,7 %) dans l'hypothèse la plus favorable à 10 376 (4,9 %) dans l'hypothèse la moins favorable. Ces données doivent être mises en perspective avec les 200 000 patients utilisant les aGLP-1 pour une indication approuvée sur la même période. Ainsi, le mésusage des aGLP-1 semble être un phénomène limité en France, avec un impact faible sur les tensions d'approvisionnement. Cependant, ce détournement correspond à une quantité de médicament suffisante pour assurer une prise en charge thérapeutique continue d'environ 1 700 patients avec DTII ou obésité pendant un an. Dans le scénario 3, les

utilisateurs sans DTII identifié, ni obésité ni comorbidités associées au DTII ou au surpoids dans la cohorte des iDPP-4 ont été considérés comme ayant un DTII non identifié. Cependant, des bruits de fond persistent dans les données du SNDS en raison d'erreurs de codage. Par conséquent, la proportion de ces utilisateurs soustraite dans le scénario 3 pourrait être surestimée par rapport à la réalité, ce qui entraînerait une sous-estimation du mésusage potentiel dans ce scénario.

Il est particulièrement intéressant d'observer que la distribution du mésusage, défini par l'absence d'identification du DTII et de l'obésité dans le SNDS, n'est pas identique entre les régions. La distribution est par ailleurs différente de la carte des prévalences régionales de l'obésité(43) et du DTII(44) . En effet, on y observe pour ces deux pathologies un gradient Nord-Sud avec de plus fortes prévalences pour les régions du nord, à l'exception de l'Ile-de-France. La répartition de notre mésusage ne semble donc pas être associée à une sous-identification des indications. Ces disparités en termes de répartition semblent montrer un risque de mésusage plus important pour les régions méditerranéennes (Occitanie, PACA, Corse) ainsi que l'Ile de France. Ces résultats devraient permettre aux Agences Régionales de Santé (ARS) ainsi qu'aux OMEDIT d'affiner leurs mesures préventives de lutte contre ce mésusage.

L'utilisation du SNDS a permis d'apporter à cette étude la quasi-exhaustivité de la population française. L'ensemble des données présentes ont permis d'identifier les schémas de délivrance des aGLP-1 en vie réelle et de décrire l'état de santé des utilisateurs d'aGLP-1. En revanche, le SNDS étant une base de données médico-administratives, les données ne permettent pas de connaître les indications des médicaments délivrés. Cela entraîne un risque de mauvaise identification des indications et donc de surestimation du mésusage potentiel, toutefois pris en compte grâce aux différents scénarios de définition du mésusage.

VII. Conclusion

En conclusion, l'utilisation des aGLP-1 a fortement augmenté en France, en particulier chez les utilisateurs sans DTII ni obésité. Le mésusage, défini comme l'absence de DTII, d'obésité ou de comorbidités associées au surpoids, concernait près de 5 000 utilisateurs, soit environ 2 % des utilisateurs d'aGLP-1. La quantité de médicament consommée correspondait aux traitements continus annuels d'environ 1 700 patients atteints de DTII ou d'obésité. Cette étude a permis de mettre en évidence que le mésusage non justifié par un rationnel thérapeutique ne représentait que peu de délivrances et de doses en France. Ce travail semble nécessaire dans la mise en place d'actions de prévention et de communication plus adaptées aux vues de la faible ampleur de ce phénomène. Cela permettrait in fine de mieux appréhender d'éventuelles futures tensions d'approvisionnement des aGLP-1.

Le mésusage continuera d'être investigué notamment dans la gestion de la prise de poids induite par les psychotropes. D'autres études sont aussi en cours au sein du centre DRUGS-SAFER. Une première cherchera à décrire l'utilisation des aGLP-1 au sein d'un entrepôt de données de santé hospitalière, tandis que la suivante sera une étude de terrain sur la consommation des aGLP-1 à l'officine.

Enfin, étant donné que les risques des aGLP-1 n'ont été étudiés que lors des essais cliniques dans des populations ayant un diabète et/ou de l'obésité et dans des conditions d'adhérence optimale, les risques associées à l'utilisation des aGLP-1 en vie réelle demeurent peu connus et doivent être quantifiés dans le futur. De prochaines études de pharmacoépidémiologie seront donc aussi menées dans l'objectif d'identifier et de quantifier les effets indésirables des aGLP-1.

Références

1. Soulier N du, Pariente A, Bezin J, Grenet G, Faillie JL, Germa S de. Use and Potential Misuse of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists in France: A Nationwide Cohort Study. Value in Health [Internet]. 23 juin 2025 [cité 29 juill 2025];0(0). Disponible sur: [https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015\(25\)02404-0/fulltext?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1098301525024040%3Fshowall%3Dtrue](https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015(25)02404-0/fulltext?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1098301525024040%3Fshowall%3Dtrue)
2. Commissioner O of the. FDA. FDA; 2021 [cité 30 juin 2023]. FDA Approves New Drug Treatment for Chronic Weight Management, First Since 2014. Disponible sur: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-drug-treatment-chronic-weight-management-first-2014>
3. de Germa S, Pambrun E, Pariente A, Grenet G, Bezin J, Faillie JL. Use of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in France: Analysis of French nationwide health insurance database. Diabetes Obes Metab. mai 2024;26(5):1678-86.
4. Current Utilization Patterns of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists [Internet]. 2023 [cité 23 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.canjhealthtechnol.ca/index.php/cjht/article/download/HC0042/888?inline=1>
5. Treatment pattern trends of medications for type 2 diabetes in British Columbia, Canada - PubMed [Internet]. [cité 15 janv 2024]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36356988/>
6. ANSM [Internet]. [cité 15 janv 2024]. Actualité - Diabète de type 2 et tensions d'approvisionnement : conduite à tenir pour la prescription des analogues de GLP1. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/diabete-de-type-2-et-tensions-dapprovisionnement-conduite-a-tenir-pour-la-prescription-des-analogues-de-glp1>
7. Burki T. Social media and misinformation in diabetes and obesity. The Lancet Diabetes & Endocrinology. 1 déc 2022;10(12):845.
8. Quirk M, Wilson E. The Mirror US. 2024 [cité 30 sept 2024]. Celebrities who have taken the diabetes diet drug Ozempic - from Oprah to Elon. Disponible sur: <https://www.themirror.com/entertainment/celebrity-news/celebrities-who-taken-diabetes-diet-413805>
9. Courrier international [Internet]. 2023 [cité 30 sept 2024]. L'Ozempic, ce coupe-faim dont Hollywood raffole. Disponible sur: <https://www.courrierinternational.com/une/une-du-jour-l-ozempic-ce-coupe-faim-dont-hollywood-raffole>

10. USA TODAY [Internet]. [cité 30 sept 2024]. Oprah Winfrey's revelation about using weight loss drugs is a game changer. Here's why. Disponible sur: <https://www.usatoday.com/story/life/health-wellness/2023/12/14/oprah-ozempic-weight-loss-drugs-cultural-impact/71913261007/>
11. Ducharme J. TIME. 2024 [cité 17 sept 2024]. Ozempic Get the Oprah Treatment. Disponible sur: <https://time.com/6958224/oprah-weight-loss-special-ozempic/>
12. ANSM [Internet]. [cité 19 sept 2023]. Actualité - Ozempic (sémaglutide) : un médicament à utiliser uniquement dans le traitement du diabète de type 2. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/ozempic-semaglutide-un-medicament-a-utiliser-uniquement-dans-le-traitement-du-diabete-de-type-2>
13. Limiter les risques de mésusage d'Ozempic, médicament réservé aux diabétiques de type 2 [Internet]. 2023 [cité 30 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/pharmacien/actualites/limiter-les-risques-de-mesusage-d-ozempic-medicament-reserve-aux-diabetiques-de-type-2>
14. EMA alerts EU patients and healthcare professionals to reports of falsified Ozempic pens | European Medicines Agency [Internet]. [cité 16 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-alerts-eu-patients-and-healthcare-professionals-reports-falsified-ozempic-pens>
15. Raufman JP, Jensen RT, Sutliff VE, Pisano JJ, Gardner JD. Actions of Gila monster venom on dispersed acini from guinea pig pancreas. American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology. mai 1982;242(5):G470-4.
16. Eng J. Exendin peptides. Mt Sinai J Med. mars 1992;59(2):147-9.
17. Drucker DJ. Glucagon-like peptides. Diabetes. févr 1998;47(2):159-69.
18. APMnews - Diabète de type 2 : l'exenatide améliore la glycémie aussi efficacement que l'insuline glargine [Internet]. [cité 4 mars 2025]. Disponible sur: <https://www.apmnews.com/freestory/10/148532/diabete-de-type-2--l-exenatide-ameliore-la-glycemie-aussi-efficacement-que-l-insuline-glargine>
19. Friedman JM. The discovery and development of GLP-1 based drugs that have revolutionized the treatment of obesity. Proc Natl Acad Sci U S A. 121(39):e2415550121.
20. Knudsen LB, Lau J. The Discovery and Development of Liraglutide and Semaglutide. Front Endocrinol (Lausanne). 12 avr 2019;10:155.
21. Chen H, Lu Y, Shi S, Zhang Q, Cao X, Sun L, et al. Design and Development of a New Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist to Obtain High Oral Bioavailability. Pharm Res. août 2022;39(8):1891-906.
22. Fiche info - TRULICITY 3 mg, solution injectable en stylo pré-rempli - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 3 mars 2025]. Disponible sur:

<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=64847168#>

23. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 24 avr 2025]. RYBELSUS (sémaglutide). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3225389/fr/rybelsus-semaglutide
24. Latini R, Staszewsky L. Semaglutide and effective weight control. *The Lancet*. 13 mars 2021;397(10278):942-3.
25. Kalra S, Bantwal G, John M. The exaptation of endocrine pharmacology. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012;16(3):329-30.
26. Feinglos MN, Saad MF, Pi-Sunyer FX, An B, Santiago O, Group on behalf of the LDRS. Effects of liraglutide (NN2211), a long-acting GLP-1 analogue, on glycaemic control and bodyweight in subjects with Type 2 diabetes. *Diabetic Medicine*. 2005;22(8):1016-23.
27. Nauck MA, Petrie JR, Sesti G, Mannucci E, Courrèges JP, Lindegaard ML, et al. A Phase 2, Randomized, Dose-Finding Study of the Novel Once-Weekly Human GLP-1 Analog, Semaglutide, Compared With Placebo and Open-Label Liraglutide in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 10 sept 2015;39(2):231-41.
28. Astrup A, Carraro R, Finer N, Harper A, Kunesova M, Lean MEJ, et al. Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1 analog, liraglutide. *Int J Obes*. juin 2012;36(6):843-54.
29. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 28 juill 2016;375(4):311-22.
30. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 10 nov 2016;375(19):1834-44.
31. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, Deanfield J, Emerson SS, Esbjerg S, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 13 déc 2023;389(24):2221-32.
32. Myerson M, Paparodis RD. Pharmacotherapy of Weight-loss and Obesity with a Focus on GLP 1-Receptor Agonists. *The Journal of Clinical Pharmacology* [Internet]. [cité 16 juill 2024];n/a(n/a). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jcph.2487>
33. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 23 janv 2025]. Stratégie thérapeutique du patient vivant avec un diabète de type 2. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3191108/fr/strategie-therapeutique-du-patient-vivant-avec-un-diabete-de-type-2

34. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 4 mars 2025]. Obésité de l'adulte : prise en charge de 2e et 3e niveaux. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3346001/fr/obesite-de-l-adulte-prise-en-charge-de-2e-et-3e-niveaux
35. 2. Le SNDS en bref | Documentation du SNDS & SNDS OMOP [Internet]. [cité 28 janv 2025]. Disponible sur: https://documentation-snds.health-data-hub.fr/snds/formation_snds/initiation/snds_en_bref.html
36. La Sécurité sociale et les 3 types de régimes [Internet]. 2025 [cité 6 août 2025]. Disponible sur: <https://www.assurance-maladie.ameli.fr/qui-sommes-nous/organisation/securite-sociale>
37. Recherche scientifique (hors santé) : enjeux et avantages de l'anonymisation et de la pseudonymisation [Internet]. [cité 4 mars 2025]. Disponible sur: <https://www.cnil.fr/fr/recherche-scientifique-hors-sante-enjeux-et-avantages-de-lanonymisation-et-de-la-pseudonymisation>
38. Mathieu C, Pambrun E, Bénard-Larivière A, Noize P, Faillie JL, Bezin J, et al. Impact of the COVID-19 pandemic and its control measures on cardiovascular and antidiabetic drugs use in France in 2020: a nationwide repeated cohort study. *Eur J Epidemiol*. 2022;37(10):1049-59.
39. Defined Daily Dose (DDD) [Internet]. [cité 11 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/tools/atc-ddd-toolkit/about-ddd>
40. Géodes - Santé publique France [Internet]. [cité 19 déc 2024]. Disponible sur: <https://geodes.santepubliquefrance.fr/#c=home>
41. Mailhac A, Pedersen L, Pottegård A, Søndergaard J, Mogensen T, Sørensen HT, et al. Semaglutide (Ozempic®) Use in Denmark 2018 Through 2023 – User Trends and off-Label Prescribing for Weight Loss. *Clin Epidemiol*. 25 avr 2024;16:307-18.
42. Hazzard VM, Schaefer LM, Kevin Thompson J, Murray SB, Frederick DA. Measurement invariance of body image measures by age, gender, sexual orientation, race, weight status, and age: The U.S. Body Project I. *Body Image*. 1 juin 2022;41:97-108.
43. Cara G. Obésité et surpoids : près d'un Français sur deux concerné. État des lieux, prévention et solutions thérapeutiques [Internet]. Salle de presse de l'Inserm. 2023 [cité 4 mars 2025]. Disponible sur: <https://presse.inserm.fr/obesite-et-surpoids-pres-dun-francais-sur-deux-concerne-etat-des-lieux-prevention-et-solutions-therapeutiques/66542/>
44. Le diabète en France : les chiffres 2020 [Internet]. [cité 4 mars 2025]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2021/le-diabete-en-france-les-chiffres-2020>

Annexes

Annexe 1. Tableau des codes des antidiabétiques non insuliniques utilisés pour identifier la population d'étude

Médicaments pharmacologique	par	classe	Code ATC
Inhibiteurs de la DPP-4			
Sitagliptine seule et association			A10BH01 ; A10BD07
Vildagliptine seule et association			A10BH02 ; A10BD08
Saxagliptine seule et association			A10BH03 ; A10BD10
Analogues du GLP-1			
Exenatide			A10BJ01 ; A10BX04
Liraglutide			A10BJ02 ; A10BX07 ; A10AE56
Dulaglutide			A10BJ05 ; A10BX14
Sémaglutide			A10BJ06
Classe pharmac ologique	Dénomination Commune Internationale	Codes CIP13	Code ATC
aGLP-1	Exenatide	3400928012012, 3400937809269, 3400937809498, 3400937809559	A10BJ01, A10BX04
	Liraglutide	3400939632360, 3400930018514	A10BJ02, A10BX07, A10AE56
	Dulaglutide	3400930003732, 3400930003763, 3400930216453, 3400930216484	A10BJ05, A10BX14
	Semaglutide	3400930151075, 3400930151099, 3400930151105 Code UCD : 9002094 9002095 9002096 9002097 9002098	A10BJ06
iDPP-4	Saxagliptine	3400939735887	A10BH03
	Metformine avec saxagliptine	3400922007892, 3400922007953	A10BD10
	Sitagliptine	3400927887598, 3400927887659, 3400927887710, 3400927887888, 3400930136690, 3400930136737, 3400930167373, 3400930167410, 3400930204382, 3400930204412, 3400930231593, 3400930231685, 3400930237977, 3400930238035, 3400930239001, 3400930239087, 3400930239193, 3400930239230,	A10BH01

	3400930241820,	3400930241868,	
	3400930247730,	3400930247785,	
	3400930250679,	3400930255216,	
	3400930255223,	3400930259061,	
	3400930259078,	3400930264997,	
	3400930265031,	3400937924962,	
	3400937925044,	3400937932837,	
	3400937933087		
Metformine	3400930000915,	3400930000922,	A10BD07
avec	3400930239520,	3400930244425,	
sitagliptine	3400930248249,	3400930248584,	
	3400930250808,	3400930250853,	
	3400930261187,	3400930261903,	
	3400930265260,	3400938677973,	
	3400938678116		
Vildagliptine	3400930108703,	3400930108727,	A10BH02
	3400930173497,	3400930173510,	
	3400930208465,	3400930208472,	
	3400930230497,	3400930230510,	
	3400930234792,	3400930234815,	
	3400930235669,	3400930235683,	
	3400930244043,	3400930244067,	
	3400930249932,	3400930249949,	
	3400930253069,	3400930258378,	
	3400938195163,	3400938322156	
Metformine	3400927349010,	3400930116791,	A10BD08
avec	3400930210369,	3400930219232,	
vildagliptine	3400930235317,	3400930237854,	
	3400930243381,	3400930245590,	
	3400930247648,	3400930250495,	
	3400938277050		

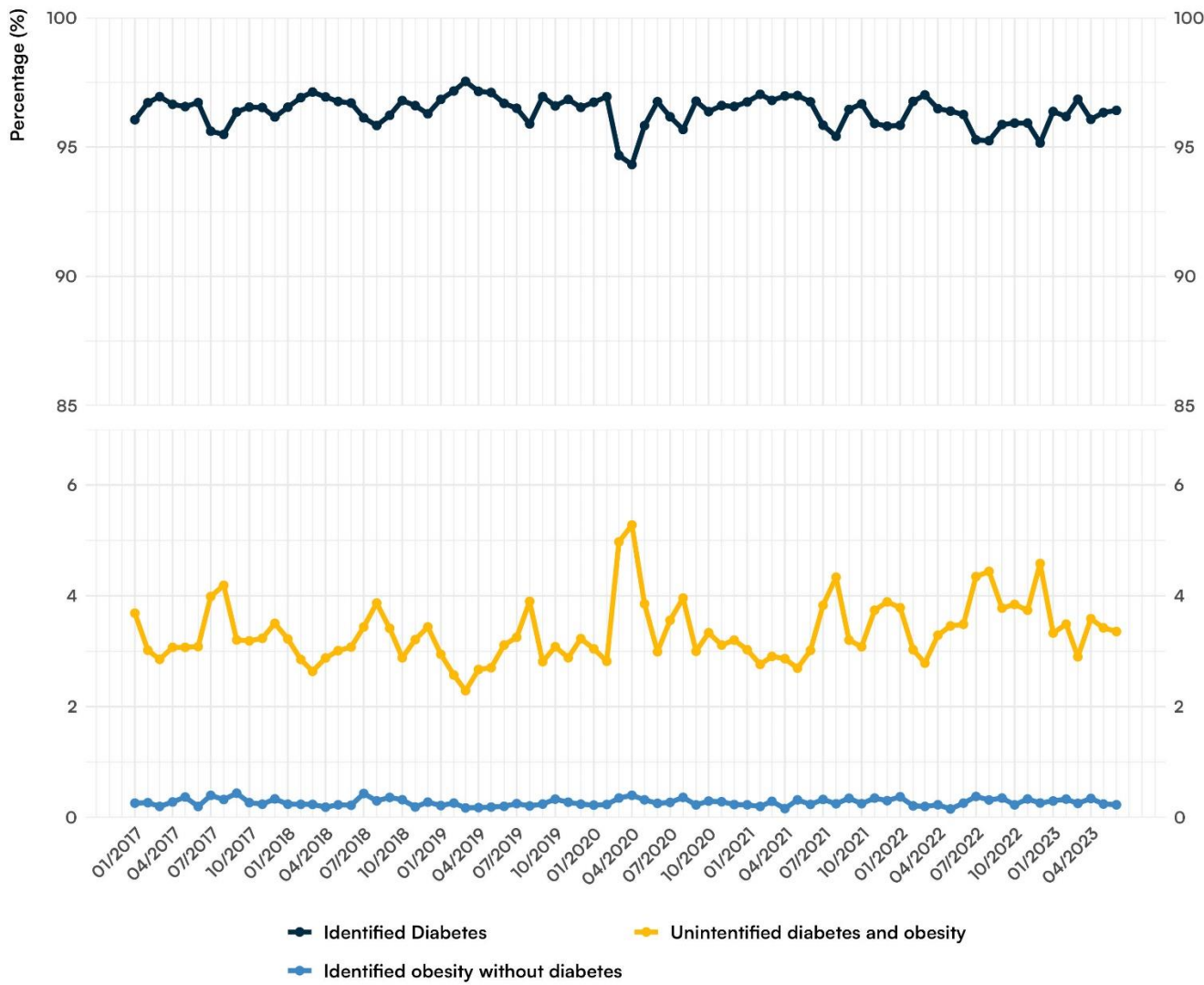
Annexe 2. Liste des codes et covariables utilisés pour l'identification des indications

	Sources	Codes
Diabète	Délivrance de médicament (ATC)	A10, excl. A10BX06, A10BK, A10BD15, A10BD20
	Diagnostic hospitalier de sortie (CIM-10) ou ALD (CIM-10)	E10, E11, E12, E13, E14, G590, G632, G730, G990, H280, H360, I792, L97, M142, M146, N083
Obésité	Diagnostic hospitalier de sortie (CIM-10) ou ALD (CIM-10)	E66
	Classification française des actes médicaux (CCAM)	HFCC003, HFCA001, HFMC007, HFMA009, HFFC018, HFFA011, HFFC004, HFFA001, HGCC027, HGCA009, HMFA011, HFMC008
Traitement antihypertenseur	Délivrance de médicament (ATC)	C01, C02, C03, C07, C08, C09
Traitement hypolipémiant	Délivrance de médicament (ATC)	C10
Maladie cardiovasculaire établie	Diagnostic hospitalier de sortie (CIM-10) ou ALD (CIM-10)	I20 I21 I22 I23 I24 I25 I70 I71 I72 I73 I74 I50 I110 I130 I132 I139 K761 I63 I64 I60 I61 I62 G45 Z867 I69 I26
Apnée du sommeil suspectée ou confirmée	Diagnostic hospitalier de sortie (CIM-10) ou ALD (CIM-10)	G473
	Classification française des actes médicaux (CCAM)	LBLD017, YYYY465, GLQP007, AMQP009, AMQP010, AMQP011, AMQP012, AMQP013, AMQP014, AMQP015

Sources		Codes
Délivrance de dispositive médical (LPP)		1188684, 1130897, 1189991, 1162093, 1166688, 1188767, 1124460, 1118904, 1103156, 1126660, 1118614, 132608, 1187880, 1115455, 1192987, 1103446, 1162006, 1124112, 1106663, 1142417, 1152686, 1179248, 1129888, 1116911, 1154806, 1151250, 1102470, 2451474, 2412971, 2455325, 2497884, 2407378, 2462680, 1132608, 1108739, 1119045, 1190037, 1139266, 1167216, 1151250, 1154886, 1113930, 1192131, 1100040, 1168569, 1102470, 1197200, 1185421, 1133163, 1141197, 1148064, 1172513, 1174742, 1107958, 1134464
Suivi de la glycémie	Nomenclature française des actes de biologie médicale (NABM)	1577

Sources		Codes
Délivrance de dispositive médical (LPP)		1101720, 6129143, 6187287, 6186260, 6111769, 6192762, 6113395, 6115508, 6112898, 6112154, 6112190, 6124341, 6126819, 6131594, 6177656, 6178963, 6185495, 6184633, 6111380, 1103570, 1102257, 1110720, 1190296 1167498, 1173487, 6166109, 1136894, 6188051, 6186224, 6113426, 6115520 6112912, 6166115, 6116637, 6126920, 6174758, 6185420, 6185443, 6179595, 6184679, 6110818, 6111350, 1186722, 6187264, 6187590, 6155620, 6111752, 6148726, 6113461, 6112639, 6162459, 6112183, 6124602, 6126937, 6131588, 6177691, 6185414, 6184662, 6185093, 6110089, 1180441, 1187408, 6111730, 1117307, 1147863, 1345601, 198033, 6187270, 6188068, 6186230, 6110149, 6113490, 6115566, 6162465, 6112125, 6169310, 6112250, 6124594, 6126890, 6131602, 6177640, 6185450, 6185466, 6184640, 6185124, 6110824, 6110072, 6110563, 6111367, 1172861, 1108350, 6174735, 1117454, 6194442, 6157263, 6188499, 6186276, 6186282, 6111723, 6113403, 6115514, 6112964, 6162436, 6112214, 6166121, 6112220, 6124625, 6126966, 6134629, 6177662, 6185503, 6185510, 6184685, 6110847, 6110103, 6111396, 1180665, 6186247, 1141412, 6169303, 6169763, 6148130, 6126972, 6110830, 1101826, 6112935, 6166138, 6126989, 1198145, 1166100, 6187525, 6187293, 6186253, 6111717, 6113455, 6115550, 6162442, 6112243, 6166150, 6116620, 6148169, 6124619, 6134612, 6174741, 6177679, 6185472, 6184691, 6185087, 6185213, 6113478, 6150226, 6111373, 1138090, 1128334, 1186774, 6177685, 6188074, 6185526, 6185101, 1147308, 1142883, 6157168, 6188080, 6186299, 6146420, 6113449, 6115537, 6113219, 6112237, 6192791, 6124631, 6131619, 6185532, 6185118, 6185207, 1199297, 1126737, 1145999, 1155302, 1186202, 1122892, 1106210, 1123147, 1108231, 1137899, 1173056, 1170862, 1164991, 1163856, 1121705, 1116928, 1192964

Annexe 3. Proportions mensuelles de chaque groupe identifié dans la cohorte iDPP-4 de 2017 à 2023



Annexe 4. Caractéristiques des utilisateurs d'iDPP-4 par groupe identifié et période

	Total	2017-2018	2022-2023
Diabète	n= 878 599	n= 271 423	n= 184 771
Age moy (std) en année	64,20 (13,4)	63,91 (13,2)	64,78 (13,6)
Médiane (Q1- Q3)	65 (55-73)	64 (55-73)	65 (56-74)
Femme n (%)	408 041 (46,4)	127 386 (46,9)	85 202 (46,1)
Obésité n (%)	165 852 (18,9)	56 827 (20,9)	29 705 (16,1)
Traitement antihypertenseur n (%)	617 908 (70,3)	193 306 (71,2)	128 091 (69,3)
Traitement hypoliémiant n (%)	480 671 (54,7)	150 090 (55,3)	103 070 (55,8)
Maladie cardiovasculaire établie n (%)	197 132 (22,4)	64 205 (23,7)	38 204 (20,7)
Enregistrement du sommeil ou utilisation d'un DM pour l'apnée du sommeil n (%)	160 663 (18,3)	46 252 (17,0)	35 896 (19,4)
Suivi de la glycémie n (%)	829 722 (94,4)	256 703 (94,6)	174 171 (94,3)
≥2 dosage de HbA1c n (%)	772 273 (87,9)	238 291 (87,8)	162 796 (88,1)
≥1 délivrance de DM pour le suivi de la glycémie n (%)	471 060 (53,6)	154 900 (57,1)	91 115 (49,3)
Obésité sans diabète	n= 2 444	n= 784	n= 525
Age moy (std) en année	60,82 (16,8)	60,83 (16,1)	60,74 (18,0)
Médiane (Q1- Q3)	64 (50-73)	64 (51-72)	63 (48-74)
Femme n (%)	1 633 (66,8)	512 (65,3)	374 (71,2)
Obésité n (%)	1 561 (63,9)	518 (66,1)	328 (62,5)
Traitement antihypertenseur n (%)	737 (30,2)	243 (31,0)	158 (30,1)

Traitement hypoliémiant n (%)	746 (30,5)	229 (29,2)	155 (29,5)
Maladie cardiovasculaire établie n (%)	836 (34,2)	253 (32,3)	196 (37,3)
Enregistrement du sommeil ou utilisation d'un DM pour l'apnée du sommeil n (%)	711 (29,1)	196 (25,0)	168 (32,0)
Suivi de la glycémie n (%)	488 (20,0)	131 (16,7)	110 (21,0)
≥2 dosage de HbA1c n (%)	298 (12,2)	93 (11,9)	71 (13,5)
Obésité et diabète non identifiés	n= 29 864	n= 9 023	n= 6 807
Age moy (std) en année	57,03 (20,7)	58,02 (20,0)	55,47 (21,4)
Médiane (Q1-Q3)	60 (44-72)	61 (46-72)	58 (41-72)
Femme n (%)	17 061 (57,1)	5 088 (56,4)	3 798 (55,8)
Obésité n (%)	12 487 (41,8)	3 935 (43,6)	2 710 (39,8)
Traitement antihypertenseur n (%)	6 228 (20,9)	2 001 (22,2)	1 369 (20,1)
Traitement hypoliémiant n (%)	3 099 (10,4)	1 018 (11,3)	654 (9,6)
Maladie cardiovasculaire établie n (%)	2 229 (7,5)	552 (6,1)	565 (8,3)
Enregistrement du sommeil ou utilisation d'un DM pour l'apnée du sommeil n (%)	6 402 (21,4)	1 800 (20,0)	1 571 (23,1)
Suivi de la glycémie n (%)	3 317 (11,1)	915 (10,1)	847 (12,4)
≥2 dosage de HbA1c n (%)	3 581 (12,0)	1 022 (11,3)	850 (12,5)

Annexe 5. Caractéristiques des utilisateurs d'aGLP-1 sans aucune indication identifiée

	Total	2017-2018	2022-2023
Aucune indication potentielle identifiée	n= 7,506	n= 608	n= 4,688
Age moy (std) en années	41.89 (17.1)	42.84 (20.1)	41.23 (15.9)
Médiane (Q1-Q3)	42 (31-54)	44 (27-58)	41 (31-52)
Femme n (%)	5,289 (70.5)	351 (57.7)	3,427 (73.1)
Nature du prescripteur n (%)			
Inconnu	672 (9.0)	21 (3.5)	514 (11.0)
Libéral n (%)	5,506 (73.4)	490 (80.6)	3,312 (70.7)
Hospitalier n (%)	1,328 (17.7)	97 (16.0)	862 (18.4)
Spécialité du prescripteur n (%)			
Inconnu	756 (10.1)	19 (3.1)	590 (12.6)
Cardiologie	70 (0.9)	1 (0.2)	52 (1.1)
Diabétologie/endocrinologie	796 (10.6)	61 (10.0)	462 (9.9)
Médecine interne	54 (0.7)	2 (0.3)	34 (0.7)
Médecine générale	5,830 (77.7)	525 (86.4)	3,550 (75.7)
Nombre de jours couverts moy (std)	64.24 (58.3)	40.00 (36.1)	71.16 (60.8)
Médiane (Q1-Q3)	28 (28-86)	28 (28-28)	28 (28-107)
Prescripteurs multiples n (%)	189 (2.5)	2 (0.3)	165 (3.5)
Délivrance unique n (%)	4,503 (60.0)	518 (85.2)	2,424 (51.7)

Annexe 6. DDJ et pics attendus par spécialité d'aGLP-1

Dénomination Commune Internationale	DDJ	Spécialité	Dosage	Nombre de DDJ
Exenatide	15 µg	BYETTA®	5 µg	0.7
			10 µg	1.3
	0.286 mg	BYDUREON®	2 mg	1.00
Liraglutide	1,5 mg	VICTOZA®	6mg/ml	0.4 or 0.8 or 1.2
		SAXENDA®	6mg/ml	0.4 or 0.8 or 1.2 or 1.6 or 2
		XULTOPHY®	3.6mg/ml	[0.2; 1.2]
Dulaglutide	0,16 mg	TRULICITY®	0.75 mg	0.7
			1.5 mg	1.3
			3 mg	2.7
			4.5 mg	4.0
Semaglutide	0,11 mg	OZEMPIC®	0.25 mg	0.3
			0.5 mg	0.7
			1 mg	1.3
			2 mg	2.7
		WEGOVY®	0.25 mg	0.3
			0.5 mg	0.7
			1 mg	1.3
			1.7 mg	2.2
			2.4 mg	3.1

Université de Lille
UFR3S-PHARMACIE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Année Universitaire 2024/2025

Nom : du Soulier

Prénom : Nathan

Titre de la thèse :

Identification et description du potentiel mésusage des agonistes du récepteur au GLP-1

Mots-clés : Analogues du GLP-1, mésusage, pharmacoépidémiologie, SNDS, diabète, obésité

Résumé :

Introduction : Les agonistes des récepteurs au GLP-1 (aGLP-1) sont utilisés dans le traitement du diabète en France depuis 2008 et pour l'obésité depuis 2021. En parallèle d'une augmentation de leur utilisation, la survenue de tensions d'approvisionnement a amené à un arrêt des initiations des aGLP-1 en France. De plus, la médiatisation d'un mésusage dans la perte de poids chez des patients sains a suscité des inquiétudes auprès des autorités sanitaires françaises. L'ANSM a ainsi communiqué sur le mésusage ainsi que sur les effets indésirables des aGLP-1. Etant donné l'absence de données disponibles sur l'utilisation des aGLP-1 chez des patients sans diabète ni obésité, l'objectif principal de cette étude était de décrire l'utilisation et les éventuelles situations de mésusage de ces médicaments.

Méthodes : Pour répondre à l'objectif, une étude nationale d'utilisation a identifié les utilisateurs incidents d'aGLP-1 en France du 01/01/2017 au 30/06/2023 à l'aide de la base de données de remboursement de soin de l'Assurance Maladie (SNDS). L'étude a identifié trois groupes basés sur l'identification du diabète, de l'obésité ou de l'absence de ces deux pathologies. L'évolution des groupes et l'utilisation par spécialité ont été décrites mensuellement. Les caractéristiques des utilisateurs, des prescripteurs et de l'utilisation ont été décrits de 2022 à 2023 afin d'identifier le potentiel mésusage des aGLP-1 le plus récent possible. La répartition du mésusage en fonction des régions a aussi été analysée.

Résultats : Cette étude met en évidence une augmentation croissante de l'utilisation des aGLP-1 (5 117 utilisateurs en janvier 2017 à 15 193 utilisateurs en juin 2023) avec une proportion croissante depuis 2022 de patients initiant un traitement par aGLP-1 sans diabète ni obésité identifiée (>5% en mai 2022). Comparés aux patients ayant une indication identifiée, ces utilisateurs étaient plus jeunes (48,9 ans en 2022-2023), majoritairement des femmes (68,7 % en 2022-2023), et présentaient moins de facteurs de risque liés au poids. OZEMPIC® était la spécialité la plus utilisée dans ce groupe. L'utilisation se caractérisait par une proportion élevée de délivrances uniques (46,9 % en 2022-2023) et un nombre de dose définie journalière (DDJ) délivrés conforme aux recommandations pour le diabète et l'obésité. Les régions les plus concernées par ce mésusage semblaient être les régions méditerranéenne et l'Île de France.

Conclusion : L'utilisation des aGLP-1 en France a considérablement augmenté chez les individus sans diabète ni obésité identifiée depuis 2022. Les risques potentiels associés à ce mésusage suscitent des inquiétudes quant à une éventuelle balance bénéfice-risque défavorable chez ces utilisateurs. Des études supplémentaires sont nécessaires pour décrire et quantifier les effets indésirables liés à l'utilisation hors-AMM des aGLP-1.

Membres du jury :

Président :	Décaudin Bertrand,	PU-PH,	Université de Lille
Assesseurs :	Cuvelier Elodie,	MCU-PH,	Université de Lille
	Pinçon Claire,	MCU,	Université de Lille
Membres extérieurs :	Béné Johana,	PH,	CHU de Lille
	de Germay Sibylle,	PH,	CHU de Bordeaux