

**THESE  
POUR LE DIPLÔME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Soutenue publiquement le 04 décembre 2025  
Par Mme MILLEVILLE Mathilde

---

**Usages et mésusages des analogues du GLP-1 :  
état des lieux des connaissances et pratiques officinales ;  
place du pharmacien d'officine dans la vigilance**

---

**Membres du jury :**

**Président : Professeur DINE Thierry**, Pharmacien, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier – Département de pharmacie, Université de Lille et Groupe hospitalier de Loos Haubourdin

**Assesseur : Docteur HENRY Héloïse**, Pharmacien, Maître de Conférence des Universités – Praticien Hospitalier – Département de pharmacie, Université de Lille et CHU de Lille

**Membre extérieur : Docteur WAMBRE Claire**, Docteur en pharmacie, Titulaire de la pharmacie du Bourg, Lambersart



#### 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-HOUE	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	DUPIRE	Fanny	Pharmacie officinale	
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
Mme	GEILER	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	POTHIER	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

## ***UFR3S-Pharmacie***

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



# TABLES DES MATIERES

<b>REMERCIEMENTS</b>	<b>16</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS</b>	<b>19</b>
<b>LISTE DES FIGURES</b>	<b>20</b>
<b>LISTES DES TABLEAUX</b>	<b>21</b>
<b>INTRODUCTION</b>	<b>22</b>
<b>PARTIE I : ANALOGUES DU GLUCAGON-LIKE PEPTIDE 1 – GENERALITES</b>	<b>23</b>
<b>I. LE GLUCAGON-LIKE PEPTIDE 1 (GLP-1)</b>	<b>23</b>
a. Rappel sur les incrétines	23
b. Origine du GLP-1	24
c. Définition, structure et récepteur du GLP-1	25
1. Définition et structure	25
2. Récepteur du GLP-1	25
d. Rôles physiologiques du GLP-1	27
1. Actions endocrines et nerveuses du GLP-1	28
i. Inhibition de la sécrétion du glucagon	29
ii. Effets trophiques et protecteurs de la cellule $\beta$	29
iii. Effets sur la prise alimentaire, la vidange gastrique et le poids	29
iv. Effets pléiotropes du GLP-1	30
2. Mécanismes de signalisation du GLP-1	30
<b>II. ANALOGUES DU GLP-1</b>	<b>31</b>
a. Découverte des différentes molécules d'analogues du GLP-1	31
1. Exemple du Sémaglutide	32
b. Mécanisme d'action et effets	33
1. Effets sur la glycémie et le poids corporel	34
2. Effets cardioprotecteurs	35
3. Effets rénaux	36
4. Effets indirects au niveau ophtalmologique	37
c. Molécules commercialisées	37
1. Exénatide (BYETTA®)	37
2. Liraglutide (VICTOZA®)	38
3. Semaglutide (OZEMPIC®)	38
4. Dulaglutide (TRULICITY®) : aGLP-1 à action prolongée	39
<b>III. EFFETS INDESIRABLES ET INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES</b>	<b>39</b>
a. Effets indésirables très fréquents	39
1. Troubles digestifs	39
2. Réactions localisées au point d'injection	40
b. Effets indésirables fréquents	40
1. Hypoglycémie	40
2. Perte de poids	40
3. Alopécie, chute de cheveux	41
c. Effets indésirables rares mais graves	41
1. Pancréatite aiguë	41
2. Gastroparésies	42
3. Angioœdème	43
4. Risque de pneumopathies d'inhalation en cas d'anesthésie des patients traités par aGLP-1	43
5. Risques de cancers thyroïdiens	43
6. Risque de diminution de l'efficacité des contraceptifs oraux et légère augmentation de la fertilité	44
<b>PARTIE II : UTILISATIONS ENCADREES DES ANALOGUES DU GLP-1</b>	<b>45</b>
<b>I. UTILISATION DANS LES INDICATIONS VALIDEES PAR UNE AMM</b>	<b>45</b>
a. Diabète de type 2	45

1.	<i>Définition du diabète de type 2</i>	45
2.	<i>Physiopathologie du diabète</i>	46
3.	<i>Prise en charge du diabète de type 2</i>	47
i.	Prise en charge initiale du diabète de type 2	47
ii.	Prise en charge du patient diabétique de type 2 en situation d'obésité	50
iii.	Suivi des complications du diabète	51
b.	<i>Obésité</i>	52
1.	<i>Définition de l'obésité</i>	52
i.	Mécanismes hormonaux de la prise alimentaire	53
ii.	Prise en charge de l'obésité	54
2.	<i>Place des analogues du GLP-1 dans la prise en charge de l'obésité</i>	56
3.	<i>Le syndrome métabolique</i>	57
i.	Mécanismes du syndrome métabolique	58
ii.	Place des analogues du GLP-1 dans la prise en charge du syndrome métabolique	59
<b>II.</b>	<b>UTILISATION HORS AMM, MEDICALEMENT ENCADREE</b>	<b>59</b>
a.	Utilisation en psychiatrie	59
1.	Utilisation dans le cadre du syndrome métabolique iatrogène des neuroleptiques	59
2.	Place des analogues du GLP-1 dans cette situation	61
b.	Utilisation dans d'autres spécialités médicales	62
1.	En neurologie, plus particulièrement dans la maladie d'Alzheimer	62
2.	En rhumatologie en prenant l'exemple de l'arthrose	64
3.	En endocrinologie, dans l'obésité hypothalamique	65
	<b>PARTIE III : UTILISATIONS NON ENCADREES : MESUSAGE</b>	<b>66</b>
<b>I.</b>	<b>DETOURNEMENTS D'ORDONNANCES</b>	<b>66</b>
a.	Constat	66
<b>II.</b>	<b>AMPLIFICATION DE CETTE "MODE" DU MESUSAGE VIA LES RESEAUX SOCIAUX</b>	<b>67</b>
a.	Un phénomène dangereux	67
b.	Le rôle des influenceurs	67
c.	Risque de cette utilisation non encadrée	68
<b>III.</b>	<b>NOUVELLES MESURES MISES EN PLACE POUR LUTTER CONTRE CE PHENOMENE</b>	<b>68</b>
a.	Plateforme ASAFO (alertes sécurisée aux fausses ordonnances)	68
b.	Les ordonnances numériques	69
	<b>PARTIE IV : ÉTATS DES LIEUX DE LA CONNAISSANCE DE CE MESUSAGE PAR LES PHARMACIES D'OFFICINE</b>	<b>71</b>
<b>I.</b>	<b>CONTEXTE</b>	<b>71</b>
<b>II.</b>	<b>OBJECTIFS</b>	<b>71</b>
<b>III.</b>	<b>MATERIELS ET METHODES</b>	<b>71</b>
a.	Professionnels interrogés	71
b.	Organisation du questionnaire	72
c.	Diffusion du questionnaire	73
d.	Résultats	73
1.	<i>Données générales</i>	73
i.	Pharmaciens et préparateurs en pharmacie	73
ii.	Étudiants en pharmacie	74
2.	<i>Connaissance des indications des analogues du GLP-1 par les étudiants</i>	74
3.	<i>Connaissance du mésusage des analogues du GLP-1</i>	76
4.	<i>Cas d'une ordonnance d'un aGLP-1 chez un patient non diabétique</i>	78
5.	<i>Fréquence du mésusage et réactions des patients au comptoir</i>	81
6.	<i>Ruptures d'approvisionnement des analogues du GLP-1</i>	82
<b>IV.</b>	<b>DISCUSSION</b>	<b>83</b>
<b>V.</b>	<b>LES LIMITES DU QUESTIONNAIRE</b>	<b>86</b>
	<b>PARTIE V : ROLE DU PHARMACIEN, SENSIBILISATION, ET PREVENTION AUPRES DES POPULATIONS</b>	<b>87</b>

<b>I.</b>	<b>SENSIBILISATION DES PHARMACIENS -----</b>	<b>87</b>
<b>II.</b>	<b>ROLE DES PROFESSIONNELS DE SANTE DANS LA PREVENTION DU MESUSAGE -----</b>	<b>88</b>
a.	Les médecins généralistes-----	88
b.	Les pharmaciens-----	88
<b>III.</b>	<b>MISES EN PLACE DE NOUVELLES METHODES POUR LIMITER CE MESUSAGE -----</b>	<b>89</b>
a.	Dispositif d'accompagnement à la prescription avec un justificatif obligatoire dans la prise en charge du diabète 89	
b.	Nouvelles mesures réglementaires pour encadrer la prescription et la délivrance dans le cadre d'une obésité- 90	
c.	Renforcer la surveillance du marché illégal-----	90
	<b>BIBLIOGRAPHIE -----</b>	<b>93</b>
	<b>ANNEXES -----</b>	<b>99</b>

# Remerciements

**À Monsieur le Professeur Thierry DINE,** Je vous remercie sincèrement d'avoir accepté de présider mon jury de thèse, c'est un honneur pour moi. Vos enseignements, tout au long de mes études, ont toujours été une source d'inspiration, et j'ai pris grand plaisir à suivre vos cours. Je tiens également à vous remercier de m'avoir accueillie en stage d'externat au sein de votre service : cette expérience a été très enrichissante.

**À Madame le Docteur Héloïse HENRY,** Un grand merci d'avoir accepté d'encadrer ma thèse. Votre présence constante, votre écoute, votre soutien et surtout vos précieux conseils ont été déterminants tout au long de ce travail. Grâce à votre implication et à votre accompagnement rigoureux, j'ai pu mener à bien une thèse dont je suis fière de la qualité. Vos encouragements et votre capacité à me rassurer à chaque étape ont été indispensables. Pour tout cela, je vous remercie sincèrement.

**À Madame le Docteur Claire WAMBRE,** Je te remercie sincèrement d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Ton encadrement lors de mon stage de sixième année a été exceptionnel, et ton soutien m'a été d'une aide précieuse. Grâce à toi, j'ai pu aborder les derniers examens avec confiance et sérénité. Tes conseils, toujours bienveillants et avisés, ont marqué mon parcours. Je ne pouvais espérer meilleure maître de stage. Merci pour tout ce que tu m'as apporté, tant sur le plan professionnel qu'humain. Tu es, à mes yeux, un véritable exemple à suivre. Merci pour tout.

**À mes parents,** Maman, merci d'avoir toujours été là pour moi. Dès le début, tu as cru en moi et n'as cessé de m'encourager à donner le meilleur de moi-même. Je te dois tant, et je mesure chaque jour la chance d'avoir ton soutien inconditionnel. Merci à toi Lionel, mon beau-père. Présent à mes côtés depuis mes 5 ans, j'ai l'impression de t'avoir toujours connu. Merci pour tout. À vous deux, merci pour tout ce que vous avez fait pour moi. Votre soutien sans faille durant ces six années d'études a été ma force, même dans les moments les plus difficiles. Vous avez toujours su me guider avec bienveillance et patience. Merci aussi pour les valeurs que vous m'avez transmises depuis mon enfance. Sans vous, je ne serais pas arrivée jusqu'ici. Je vous aime.

**À Pierre,** merci pour ton soutien inconditionnel depuis plus de 8 ans maintenant, tu as été là dès la première année de mes études, une année semée d'embûches. Cela n'a pas été facile tous les jours mais tu as su toujours trouver les bons mots pour me rassurer et me donner confiance. Nous avons grandi, évolué ensemble, main dans la main. Sans toi, rien n'aurait été pareil, tu as toujours cru en moi et mes capacités et pour ça je te dois beaucoup. Je suis fière de ce que nous sommes devenu, fière de notre couple et surtout fière de l'homme que tu deviens. J'ai hâte de vivre nos futurs projets et de continuer à construire cette belle vie à tes côtés. Je t'aime.



**À Louise, ma sœur**, merci à toi, malgré ton jeune âge au début de mes études, tu as été d'un soutien infailible. Je suis si fière de la jeune femme que tu deviens. Je serai toujours là pour toi, ma petite sœur. Je t'aime fort.

**À mes grands-parents**, merci à vous d'avoir toujours été présents et d'avoir cru en moi. Vous m'avez soutenu à maintes reprises et en étant toujours très fiers de votre petite fille alors merci à vous 4.

**À ma famille**, merci à chacun d'entre vous. Vous avez toujours su être de bons conseils et me rassurer quand j'en avais besoin. Votre présence a fait toute la différence.

**À ma belle-famille**, qui est devenu comme ma famille, merci à vous également pour votre soutien et vos encouragements tout au long de ces années.

**À Maëlle**, mon binôme depuis la PACES et ma meilleure amie. Merci pour ton soutien indéfectible durant ces longues études. Nous les avons surmontées ensemble, toujours présentes l'une pour l'autre. Tu es la meilleure copine que l'on puisse avoir. Merci pour tes précieux conseils, pour ces années de révisions, de rires, de larmes, de joie. On a évolué ensemble. Je suis très fière de toi, Dr Soupiron. Je sais qu'il y a encore pleins de belles choses qui nous attendent. J'ai hâte de découvrir la suite de nos aventures.

**À Charlotte**, merci d'avoir été là pendant ces dernières années d'étude. Sans toi, elles n'auraient pas été les mêmes. Merci pour tes conseils avisés et pour ta présence à chaque moment. Tu es une amie géniale et je suis fière de la pharmacienne et danseuse que tu es devenue.

**À TT**, Merci pour ton soutien tout du long de ce parcours. Tu as toujours cru en moi et ça m'a beaucoup aidé. Merci aussi d'être toujours à l'écoute. Je suis heureuse et reconnaissante de t'avoir dans ma vie.

**Aux Skipains - Jules, Dams, Fram**, un immense merci pour toutes ces soirées, apéros, dégustations, repas, vacances ensembles. On a passés des moments géniaux ensembles, merci pour tout ça.

**À mes copains pharmaciens - Romane, Cléa, Anthony, Mathieu**, merci pour votre présence durant ces 6 années d'étude. Ça n'aurait jamais été pareil sans vous. Merci pour votre bonne humeur, les fous rires, les TP et tous ces moments qui ont marqué notre parcours.

**Aux Luckies - Léa, Hector, Marie, Lucas, Margot, Alex, Thelma et Clément**, merci à vous tous pour votre soutien, vous avez toujours été de bons conseils. Nos soirées ensemble m'ont permis de souffler et de décompresser pendant la rédaction de ma thèse. Je suis fière de notre petit groupe et j'espère qu'il perdurera encore très longtemps.

**Aux copains chronodriviers - Marylou, Gwen, Mélina, Anto, Mathias et Flo**, merci pour ces fous rires, ces soirées inoubliables et ces week-end partagés. Votre bonne humeur et votre joie sont un vrai bol d'air frais. Ne changez pas les copains.

**À Louis, Geoffrey, Marine et Emma**, merci pour tous ces bons moments passés ensemble depuis tant d'année. Votre présence et votre soutien ont toujours compté énormément pour moi.

**À mes collègues de la pharmacie du Bourg à Lambersart**, un immense merci pour vos précieux conseils durant mon stage de 6<sup>ème</sup> année. Grâce à vous j'ai énormément progressé durant ces 6 mois. Je n'aurai pas pu rêver meilleure équipe ni meilleur cadre pour effectuer ce stage. Merci.

**À mes collègues de la pharmacie Kuzniak à Hallennes-lez-Haubourdin**, merci pour ces années passées à vos côtés en tant qu'étudiante. Ces années avec vous m'ont permis de progresser et de gagner en confiance. Un grand merci.

**À tous les autres pharmacies où j'ai pu travailler et où je travaille actuellement**, merci à vous tous. Chaque expérience, à vos côtés, a été une opportunité d'apprendre et de me perfectionner. Merci pour tout ce que vous m'avez apporté.

# Liste des abréviations

- AA : Acide Aminé
- AC : Adénylate cyclase
- a-GIP-GLP-1 : Analogue du GIP et du GLP-1
- aGLP-1 : Analogue du GLP-1
- AMP : Adénosine monophosphate
- AMPc : Adénosine monophosphate cyclique
- ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
- ASAFO : Alertes sécurisée aux fausses ordonnances
- AVC : Accident vasculaires cérébraux
- BHE : Barrière hémato-encéphalique
- DPP-IV : Dipeptidylpeptidase-IV
- DT2 : Diabète de type 2
- EI : Effet indésirable
- FXR : Récepteur farnésoïde X
- GIP : glucose-dependent insulintropic peptide
- GLP-1 : Glucagon-Like Peptide 1
- GLP-1R : Récepteur au GLP-1
- HbA1c : Hémoglobine glyquée
- HSA : Albumine humaine sérique
- IDM : Infarctus du myocarde
- iSGLT2 : Inhibiteur Sodium/Glucose cotransporteur de type 2
- IV : Intraveineuse
- MA : Maladie d'alzheimer
- PKA : Protéine kinase A
- RCP : Résumé des caractéristiques du produit
- RHD : Règles hygiéno-diététiques
- SEP : Sclérose en plaques
- SFD : Société francophone du diabète
- SNC : Système nerveux central
- SSTR2 : Récepteur à la somatostatine de type 2
- SU : Sulfamide (hypoglycémiant)

# Liste des figures

Figure 1 : Traitement post-traductionnel différentiel du proglucagon dans le pancréas, l'intestin et le cerveau (9).....	24
Figure 2 : Activation du GLP-1R à la surface des cellules $\beta$ des îlots de Langerhans (14). ....	26
Figure 3 : Actions centrales et périphériques du GLP-1 (15).....	28
Figure 4 : Actions endocrines et exocrines pancréatiques du GLP-1 (22).....	30
Figure 5 : Structures chimiques du liraglutide et du semaglutide (25) .....	32
Figure 6 : Mécanisme d'action des analogues du GLP-1 (26) .....	33
Figure 7 : Actions possibles du GLP-1 et des aGLP-1 sur divers tissus (27). ....	34
Figure 8 : Résultats d'essais cliniques comparant les a-GLP-1 dans des essais de phase III. A gauche, ce sont ceux à courte durée d'action. Au milieu, ce sont des essais comparant un aGLP-1 à courte durée d'action à un aGLP-1 à longue durée d'action. A droite ce sont des essais comparant différents aGLP-1 à action prolongée (27). ....	35
Figure 9 : Actions cardiovasculaires possibles du GLP-1 et des aGLP-1(27).....	36
Figure 10 : Histoire naturelle du DT2 (48).....	46
Figure 11 : Physiopathologie de la forme commune du DT2 (48).....	47
Figure 12 : Bithérapie après traitement initial par Metformine et modifications du mode de vie (50)48	
Figure 13a : Échec de bithérapie orale Metformine + iSGLT2/ iDPP-IV (50).....	49
Figure 13b : Échec de bithérapie metformine + aGLP-1 ou aGIP-GLP-1 (50).....	49
Figure 14 : Échec de bithérapie par Metformine et Insuline basale (50).....	50
Figure 15 : Stratégie thérapeutique chez la personne en situation d'obésité (IMC > 30 kg/m <sup>2</sup> ) (50) ..	51
Figure 16 : Principaux mécanismes de régulation impliqués dans la physiopathologie de l'obésité (51) .....	53
Figure 17 : Tableau de prise en charge du surpoids et de l'obésité (54) .....	55
Figure 18 : Illustration des mécanismes d'action possible afin d'expliquer la survenue d'un syndrome métabolique et d'un diabète lors d'un traitement par antipsychotique (60).....	61
Figure 19 : Effets neuroprotecteurs des aGLP-1 (65).....	64
Figure 20 : Nombres d'années d'expériences en officine des pharmaciens et des préparateurs en pharmacie.....	74
Figure 21 : Résultats de la question "Quelle(s) est(sont) la(les) indication(s) pour laquelle/lesquelles les analogues du GLP-1 (Trulicity, Ozempic, Byetta, Victoza, Saxenda, Wegovy) ont une AMM en France ? .....	75
Figure 22 : Résultat de la question "Quelles sont les indications, hors AMM, mais scientifiquement validées pour les analogues du GLP-1 (Trulicity, Ozempic, Byetta, Victoza, Saxenda, Wegovy) ?" .....	76
Figure 24 : Source de connaissance du mésusage des aGLP1 par les étudiants.....	77
Figure 23 : Source de connaissance du mésusage des aGLP-1 par les pharmaciens et les préparateurs en pharmacie.....	77
Figure 25 : Connaissance de l'indication du aGLP-1 dans le cas d'une ordonnance chez un non diabétique .....	78
Figure 26 : Résultats de la question (pharmaciens/préparateurs) "Quel était ce médicament ?" .....	79
Figure 27 : Réponses des pharmaciens et des préparateurs en pharmacie à la question : "Avez-vous délivré ce médicament dans ces conditions ?" (cas d'une ordonnance chez un non diabétique) .....	80
Figure 28 : Réponse à la question "Avez-vous un ordre d'idées du nombre de fois où vous avez eu des ordonnances d'analogues du GLP-1 hors diabète ?.....	81

# Listes des tableaux

Tableau 1 : Différentes molécules de GLP-1 et optimisation des molécules (11,23).....	31
Tableau 2 : Molécule sur le marché (23, 29-31).....	37
Tableau 3 : Anomalies métaboliques associés aux traitements par antipsychotiques atypiques (60).	60

# Introduction

Depuis leur mise sur le marché, il y a plus de 20 ans, les analogues du GLP-1 se sont imposés comme une classe thérapeutique innovante dans la prise en charge du diabète de type 2. Leurs nombreux bénéfices ont rapidement contribué à mettre les analogues du GLP-1 au cœur des pratiques cliniques au point que leur utilisation ait rapidement débordé du cadre de prise en charge du diabète de type 2.

Cet engouement fut accompagné de risques, notamment d'effets indésirables pour les patients non diabétiques ayant utilisé les analogues du GLP-1 à des fins esthétiques ou de perte de poids.

Dans ce contexte, il apparaît essentiel de mieux comprendre les conditions réelles d'usage et de mésusage des analogues du GLP-1 afin d'analyser les conséquences et l'ampleur du mésusage sur la santé publique.

Ce travail a pour objectif de dresser un état des lieux de l'utilisation des analogues du GLP-1 dans la littérature ainsi que chez les professionnels de santé officinaux et d'analyser le rôle de ces professionnels, ainsi que les solutions mises en place. Tout d'abord, un rappel du rôle du GLP-1 dans l'organisme et de sa classe thérapeutique sera effectué. Ensuite, les pathologies ayant une indication avec une autorisation de mise sur le marché (AMM) ou scientifiquement validée seront abordées, avant de faire un point sur les utilisations non encadrées des analogues du GLP-1. Puis, les résultats d'une étude menée auprès des professionnels de santé officinaux sur leur connaissance du mésusage et leurs réactions face à ces situations, en officine seront présentés. Enfin, pour conclure ce travail, le rôle du pharmacien d'officine dans cette problématique de santé publique sera discuté, ainsi que les solutions mises en place par les autorités sanitaires pour y faire face.

# **PARTIE I : Analogues du Glucagon-like peptide 1 – Généralités**

## **I. Le glucagon-like peptide 1 (GLP-1)**

### **a. Rappel sur les incrétines**

Le concept d'incrétine est apparu au début du XXème siècle. L'histoire des incrétines commence en 1902, lorsque deux scientifiques anglais, Bayliss et Starling, découvrent la sécrétine et sa fonction endocrine dans l'intestin. Cette théorie n'est confirmée qu'en 1932 par La Barre, qui la nomma « incrétine » (1).

C'est en 1960 que les caractéristiques des incrétines sont établies. Ceci est en lien avec le fait que la réponse insulinaire est plus ample après l'ingestion de glucose par voie orale que par voie intraveineuse (IV). En 1980, s'ajoute l'identification de peptides intestinaux libérés par l'arrivée des nutriments dans l'intestin et capables de promouvoir la sécrétion d'insuline. Parmi eux, le GLP-1 apparaît comme le plus puissant, en dépit d'une demi-vie très brève due à son inactivation quasi-immédiate par une enzyme nommée dipeptidylpeptidase-IV (DPP-IV).

Il faut attendre le début du XXIème siècle pour que l'effet incrétine se concrétise dans le traitement du diabète grâce au développement d'un agoniste du récepteur du GLP-1 résistant à l'inactivation par la DPP-IV, ou encore d'inhibiteurs de la DPP-IV.

Le GLP-1 et le Glucose-dependent insulintropic peptide (GIP) font partie des hormones dites incrétines (2).

Une expérience a démontré l'effet de l'incrétine, décrivant une disparité dans la sécrétion d'insuline après une charge orale ou IV de glucose : malgré des pics glycémiques identiques, le glucose ingéré stimule plus la sécrétion d'insuline que le glucose administré par voie IV (3).

La sécrétion d'insuline par les cellules  $\beta$  pancréatiques augmente en fonction de la glycémie, ce qui signifie que la stimulation de la sécrétion d'insuline s'arrête lorsque la glycémie est normale (4).

Les incrétines sont des hormones peptidiques. Elles sont produites par des cellules endocrines de l'intestin lors d'un repas : le GLP-1 est produit par les cellules L de l'iléon et du côlon tandis

que le GIP est produit par les cellules K du duodénum. Ces peptides se lient ensuite à leurs récepteurs spécifiques pour produire une action : le GLP-1 potentialise la sécrétion d'insuline stimulée par les repas par des actions directes et indirectes sur les cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans (2).

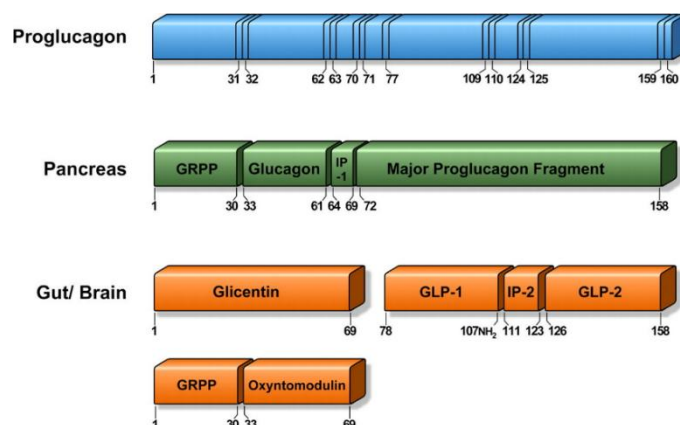
Ces 2 hormones sont également dégradées, après leur action, par la DPP-IV.

Le GIP et le GLP-1 ont permis de développer des thérapies à base d'incrétines dans le traitement du diabète de type 2 (DT2) et de l'obésité.

L'effet incrétine est important pour la tolérance du glucose. En effet, cela s'observe par le fait qu'à gramme constant, le glucose administré par voie orale augmentera de façon plus importante l'insulinémie que si le glucose était administré par IV (5–7). Chez les diabétiques de type 2, cet effet incrétine est diminué.

## **b. Origine du GLP-1**

Le précurseur du GLP-1 est le proglucagon. C'est une protéine de 160 acides aminés (AA) qui permet de synthétiser de nombreuses protéines telles que le glucagon, ou encore le GLP-2 (Figure 1) (8,9).



*Figure 1 : Traitement post-traductionnel différentiel du proglucagon dans le pancréas, l'intestin et le cerveau (9)*

*IP-1 : Peptide-1 intermédiaire ; IP-2 : Peptide-2 intermédiaire ; GRPP : Glicentin-related pancreatic polypeptide*

Comme dit précédemment, le GLP-1 est synthétisé et sécrété par les cellules L entéroendocrines retrouvées dans l'intestin grêle et le côlon. Il est également produit dans le système nerveux central (SNC), plus précisément dans le tronc cérébral, pour y jouer un rôle



physiologique au niveau du cerveau. Il provoque ainsi des actions métaboliques, cardiovasculaires et neuroprotectrices (10).

### **c. Définition, structure et récepteur du GLP-1**

#### **1. Définition et structure**

Le GLP-1 est une hormone peptidique de 30 AA avec une demi-vie de 1,5 min après administration intraveineuse et 1,5 h après administration sous cutanée chez l'homme (11).

Le GLP-1 est une hormone incrétine naturelle, fabriquée et sécrétée par l'iléon. Cette hormone est libérée dans le sang en réponse à une prise alimentaire. Il agit de deux façons : une action directe qui permet à la glycémie de se normaliser et une action indirecte sur le long terme qui va provoquer des effets protecteurs (12).

Le GLP-1 garantit l'homéostasie du glucose via une action sur de multiples organes. En effet, il agit sur le pancréas en stimulant la sécrétion d'insuline et en inhibant la production de glucagon mais également sur le foie via une action indirecte en réduisant la production hépatique de glucose. Il retarde la vidange gastrique en agissant sur le système digestif. Enfin il agit sur le cerveau en diminuant l'appétit ce qui entraîne une diminution des apports alimentaires et énergétiques et donc une perte de poids. Cela améliore également la sensibilité à l'insuline via la perte de poids, ce qui conduit à une amélioration de l'absorption périphérique du glucose (13).

#### **2. Récepteur du GLP-1**

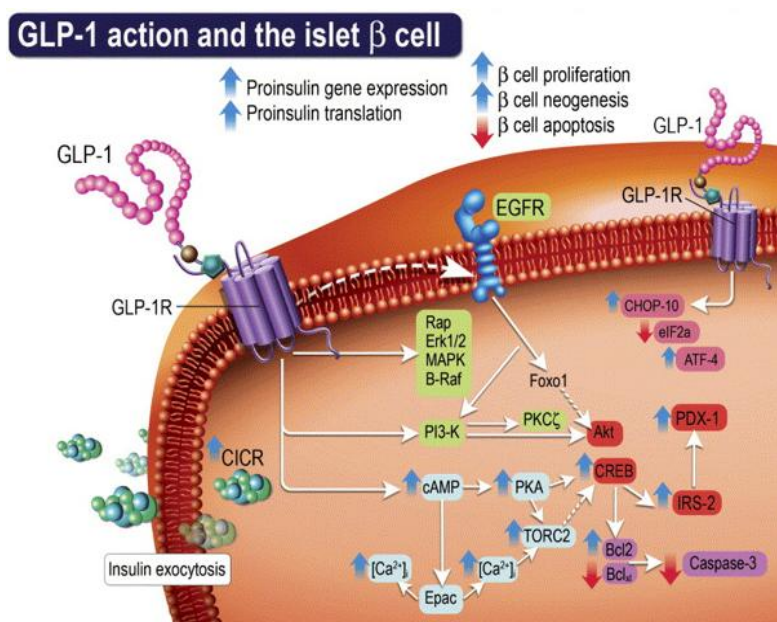
L'action du GLP-1 sur l'insuline est uniquement observée lors d'une élévation de la glycémie (14). Le GLP-1 agit via l'action de son récepteur : le GLP-1 Récepteur (GLP-1R).

Le GLP-1R est un récepteur couplé à la protéine G, composé de 463 AA. L'extrémité N-terminale cytosolique de ce récepteur est longue, avec une région hélice  $\alpha$  et 7 domaines transmembranaires. La région N-terminale joue un rôle essentiel dans la liaison avec les différentes molécules affines pour le récepteur via leur extrémité C-terminale. Ce récepteur

est exprimé dans les îlots pancréatiques, les reins, les poumons, le cœur et certaines régions du SNC et périphérique.

Au niveau du pancréas, le GLP-1R est situé dans les cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans. Le GLP-1R stimule la formation cyclique d'adénosine monophosphate (AMP) et l'activation des voies en aval couplées à la protéine kinase A (PKA) régulés par l'AMP cyclique (AMPc).

La fixation à ce récepteur entraîne une activation de l'adénylate cyclase (AC), provoquant une augmentation de l'AMPc intracellulaire. Une activation de la PKA s'ensuit. La dépolarisation cellulaire est également provoquée par le GLP-1, ce qui entraîne une augmentation de la concentration de calcium dans le cytosol et l'inhibition des courants potassium voltage dépendants, ce qui, dans le cas de la cellule  $\beta$ , entraîne l'exocytose des granules de sécrétion d'insuline. Ainsi le GLP-1R est activé (15). Cette cascade d'activation est illustrée dans la figure 2.



**Figure 2 :** Activation du GLP-1R à la surface des cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans (14).

(CICR : Libération du calcium induite par le calcium ; EGFR : Récepteur du facteur de croissance épidermique ; RAP : RAS-proximate-1 ; Erk1/2 : Extracellular signal-regulated kinases 1 et 2 ; MAPK : Protéine-kinase activée par mitogène ; B-Raf : protéine kinase ; PI3-K : Phosphoinositide 3-kinase ; PKC : Protéine-kinase C ;  $Ca^{2+}$  : Ion Calcium ; TORC2 : Target of Rapamycin Complex 2 ; PKA : Protéine-kinase A ; cAMP : AMP cyclique ; Foxo 1 : Forkhead box protein 1 ; CREB : Protéine fixant au CRE (protéine recombinase) ; Akt : Protéine-kinase B ; Epac : Exchange protein activated by cAMP ; IRS-2 : Insulin Receptor Substrate 2 ; PDX-1 : Pancreatic and duodenal homeobox 1 ; ATF-4 : Activating Transcription Factor 4 ; CHOP-10 : C/EBP homologous protein 10 ; eIF2a : Eukaryotic initiation factor 2  $\alpha$  ; Bcl : B-cell lymphoma ; Caspase-3 : Cysteine-dependent Aspartate-directed protease 3)

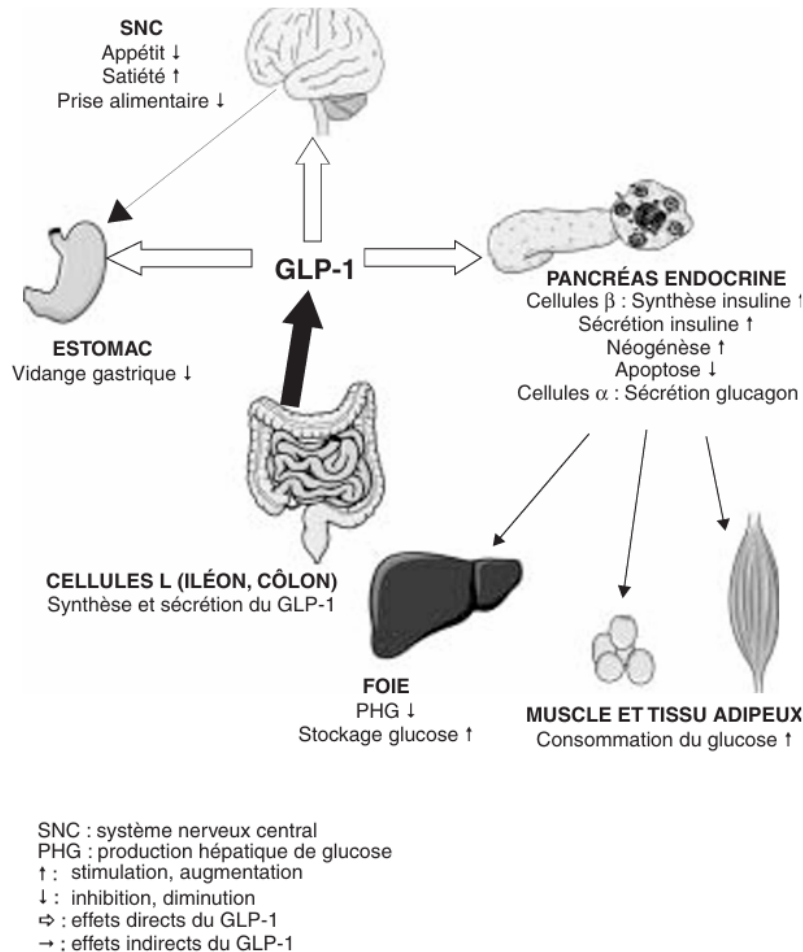
#### **d. Rôles physiologiques du GLP-1**

Le GLP-1 agit par voie endocrine et par voie neuronale. Après avoir été sécrété par les cellules L, il active les afférences du nerf vague, situées dans la lamina propria. Un axe nerveux intestin-cerveau est alors activé. Le nerf vague envoie alors un message intestinal vers le tronc cérébral, puis vers l'hypothalamus, qui, une fois qu'il a intégré l'information, la transfère vers des organes cibles situés à proximité. Après avoir atteint la lamina propria, il est en mesure de se faire transporter dans la circulation sanguine générale par les capillaires des villosités intestinales, puis par la veine porte. En pénétrant dans le sang, il stimule directement les organes cibles qui expriment le GLP-1R par voie endocrine (16). L'action endocrine du GLP-1 est limitée par l'activité d'une enzyme, la DPP-IV, présente au niveau de la circulation sanguine.

En effet, la DPP-IV dégrade le GLP-1 entérique dans la minute qui suit sa sécrétion. Moins de 10% du peptide actif circule jusqu'à l'artère pancréatique pour stimuler la sécrétion d'insuline (17).

Trois actions principales sont effectuées par le GLP-1 : stimuler la sécrétion d'insuline, ralentir la vidange gastrique et diminuer la prise alimentaire. Il y a également des actions secondaires telles que la régulation de la production hépatique de glucose, l'augmentation de la sensibilité à l'insuline, le contrôle du transit intestinal (18–20). Il permet, par ailleurs, la diminution de la sécrétion du glucagon ainsi que de la concentration plasmatique des lipides post-prandiaux. Il augmente la dépense énergétique. Il a des effets neuro et cardioprotecteurs mais aussi des effets immunomodulateurs (plus rare).

Ainsi, le GLP-1 garantit la diminution de la glycémie, majoritairement en période post-prandiale. L'ensemble des fonctions du GLP-1 est détaillé dans la figure 3 ci-dessous.



*Figure 3 : Actions centrales et périphériques du GLP-1 (15)*

### 1. Actions endocrines et nerveuses du GLP-1

Le GLP-1 agit au niveau du muscle en améliorant sa sensibilité à l'insuline. Il y a une action au niveau du pancréas en diminuant l'apoptose des cellules  $\beta$  et en augmentant la prolifération de ces dernières. Le GLP-1 agit au niveau du cœur, du cerveau, du foie et de l'estomac. Le rôle le plus décrit est la capacité du GLP-1 à potentialiser la sécrétion d'insuline par les cellules  $\beta$  pancréatiques en réponse au glucose, c'est l'effet incrétine. Au niveau de l'estomac se produit une augmentation de la satiété et un ralentissement de la vidange gastrique ce qui induit une diminution de la masse corporelle (14,21).

Dans les cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans, l'activation de GLP-1R par le GLP-1 conduit à l'activation de la sous-unité  $G_{\alpha s}$  de la protéine G hétérotrimérique. Cette sous-unité stimulée, entraîne la production d'AMPc à partir d'ATP. La concentration accrue d'AMPc au sein des cellules entraîne la production d'insuline par signalisation dépendante ou non de la PKA, ainsi

que la sécrétion d'insuline par signalisation dépendante de l'isoforme 2 de la protéine d'échange directement activée par l'AMPc et la PKA.

Comme décrit précédemment, la première fonction du GLP-1 est d'activer l'axe intestin-cerveau-pancréas. Cependant, en même temps que cette action sur le système nerveux entérique, une petite partie du GLP-1, qui a échappé à la dégradation par la DPP-IV, pénètre par voie endocrine dans la veine mésentérique, puis dans la veine porte, traverse les capillaires hépatiques pour être déversée dans la veine cave, puis dans le cœur droit. Le GLP-1 se dirige à partir du système pulmonaire vers le cœur gauche, puis vers l'aorte et l'artère pancréatique, où il pourrait stimuler les cellules  $\beta$  des îlots pancréatiques et stimuler la sécrétion d'insuline en réponse au glucose (17).

#### ***i. Inhibition de la sécrétion du glucagon***

Le GLP-1 inhibe la sécrétion du glucagon, de façon glucose-dépendant, par action directe sur la cellule  $\alpha$  pancréatique. C'est un contrôle important de la glycémie par le GLP-1. Cet effet est la base de l'utilisation suggérée du GLP-1 dans le diabète (15).

Ainsi, la suppression de la sécrétion de glucagon dépendante du GLP-1R est régulée de manière glucose-dépendante, réduisant ainsi le risque d'hypoglycémie en soulageant l'inhibition de la cellule  $\alpha$  une fois que le glucose tombe à la normale ou à l'hypoglycémie (14).

#### ***ii. Effets trophiques et protecteurs de la cellule $\beta$***

Il y a une stimulation de la prolifération et de la néogénèse des cellules  $\beta$  chez le rat et l'homme. Cela protège les cellules de l'apoptose (15).

#### ***iii. Effets sur la prise alimentaire, la vidange gastrique et le poids***

Le GLP-1 inhibe la motilité gastro-intestinale, notamment la vidange gastrique. C'est un effet dose-dépendant impliquant le système parasympathique. Ainsi, l'administration du GLP-1 chez l'homme diminue la prise alimentaire et entraîne une perte de poids (15).

#### iv. Effets pléiotropes du GLP-1

Comme l'illustre la figure 4, la sécrétion d'insuline et de somatostatine est contrôlée par le GLP-1 par le biais du GLP-1R exprimé sur les cellules des îlots  $\beta$  et  $\delta$ , respectivement. La somatostatine bloque également la production de glucagon par les cellules des îlots  $\alpha$ , en activant le récepteur de la somatostatine-2 (SSTR2) (22).

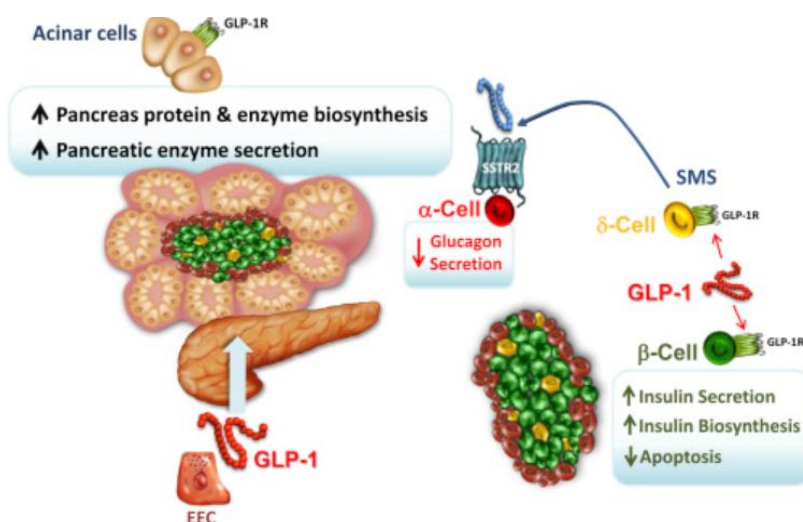


Figure 4 : Actions endocrines et exocrines pancréatiques du GLP-1 (22)

(EEC : Cellules entéroendocrines ; SMS : Somatostatine ; SSTR2 : Récepteur à la somatostatine de type 2)

## 2. Mécanismes de signalisation du GLP-1

Le GLP-1R induit une voie indépendante des protéines G, impliquant la  $\beta$ -arrestine. C'est une protéine d'échafaudage, c'est-à-dire, une plateforme pour l'assemblage des molécules de signalisation. Cette protéine médie les effets du GLP-1 afin de stimuler la production d'AMPc et la sécrétion d'insuline dans les cellules  $\beta$ . Elle active également les voies ERK, CREB et IRS2 (20).

Une étude a montré que l'inactivation de la  $\beta$ -arrestine-1 atténue la signalisation du GLP-1, ce qui provoque une réduction des niveaux d'AMPc et une altération de la sécrétion d'insuline.

Cette première partie nous a permis de décrire le mécanisme physiologique du GLP-1. Dans la seconde partie, nous allons détailler les analogues du GLP-1 et leurs effets.

## II. Analogues du GLP-1

### a. Découverte des différentes molécules d'analogues du GLP-1

De nombreuses modifications structurales ont donné lieu à la mise au point de divers analogues du GLP-1 (aGLP-1). Ces modifications et leurs impacts sont décrits dans le tableau 1 (11,23).

*Tableau 1 : Différentes molécules de GLP-1 et optimisation des molécules (11,23)*

Molécule	Nature	Date de commercialisation	Demi-vie	Optimisation
<b>GLP-1 humain</b>	Hormone peptidique de 30 AA		1,5 minutes	
<b>Exenatide</b> (à libération immédiate)	Dérivé synthétique de l'exendine-4 Peptide analogue du GLP-1, 50% d'homologie avec le GLP-1	2005	20 à 30 fois plus longue que celle du GLP-1 natif 2,4 heures	Remplacement de la glycine par <b>l'alanine</b> en position 2 pour une affinité plus importante pour le GLP-1R et une meilleure stabilité contre la DPP-IV
<b>Liraglutide</b>	Peptide analogue du GLP-1 couplé à un acide gras	2009	13 heures	Remplacement de l'alanine par <b>l'acide aminoisobutyrique</b> pour une affinité élevée pour le GLP-1R et une stabilité contre la DPP-IV
<b>Semaglutide</b>	Peptide analogue du GLP-1 se liant à l'albumine	2022	7 jours	<b>Ajout d'une chaîne d'acide gras</b> qui facilite la liaison réversible à l'albumine
<b>Dulaglutide</b>	Peptide analogue du GLP-1, avec 90% d'homologie avec le GLP-1	2014	4,7 jours	Couplement du GLP-1 modifié à de grandes protéines telles qu'un <b>fragment d'immunoglobuline Fc</b> ou de <b>l'albumine</b>

Les modifications structurales impliquent d'une part une meilleure résistance à l'action de la DPP-IV et d'autre part une modification de la liaison à l'albumine augmentant ainsi le temps de demi-vie de l'aGLP-1. Prenons l'exemple du semaglutide.

## 1. Exemple du Sémaqlutide

L'inconvénient avec le liraglutide et l'exénatide, premiers analogues commercialisés, résidait dans le fait que les injections devaient être quotidiennes, entraînant une mauvaise observance chez les patients (24). Le semaglutide a donc été biosynthétisé en procédant à de nouvelles modifications structurales comme nous pouvons l'observer dans la figure 5 (25).

L'albumine humaine sérique (HSA) est l'une des protéines les plus stables et parmi les plus nombreuses présentes dans la circulation sanguine. Les sites de liaison de l'HSA sont multiples et ils peuvent être liés à des petites molécules, des peptides et des protéines. Grâce à cette interaction entre l'albumine et un substrat, la demi-vie de ce substrat est augmentée, sinon il serait rapidement éliminé par voie rénale (11).

C'est pour cela que l'ajout d'un diacide lors de la synthèse du semaglutide a augmenté l'affinité pour l'albumine par rapport au liraglutide. La longueur du diacide est importante également. En effet, plus le diacide sera long, plus l'affinité pour l'albumine sera augmentée. Si le diacide est long, il y a plus d'interactions hydrophobes et l'interaction avec l'albumine sera donc plus forte provoquant ainsi une meilleure stabilité avec l'albumine.

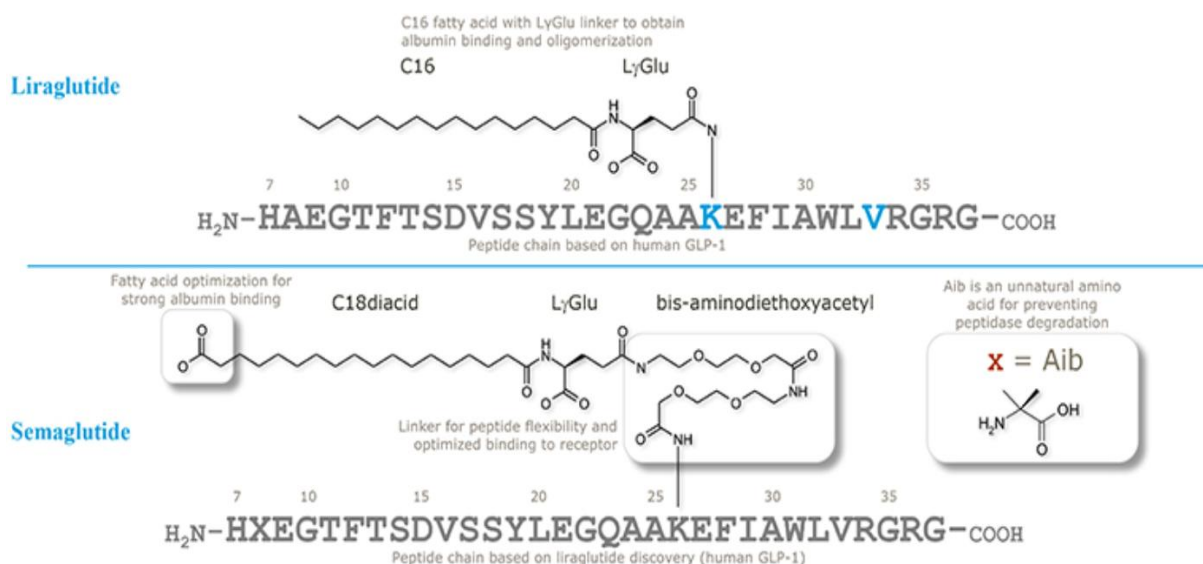


Figure 5 : Structures chimiques du liraglutide et du semaglutide (25)



## b. Mécanisme d'action et effets

Les agonistes des récepteurs du GLP-1 sont des peptides synthétiques dont la séquence polypeptidique est proche de celle du GLP-1. Ils agissent donc en se fixant sur les GLP-1R, avec la particularité de présenter une stabilité accrue, avec sa résistance à la DPP-IV et sa meilleure liaison à l'albumine, comparativement au GLP-1 endogène. Les aGLP-1 ont donc le même mécanisme d'action que le GLP-1. Ce mécanisme d'action est synthétisé dans la figure 6 (les aGLP-1 sont des incrétinomimétiques) (26,27).

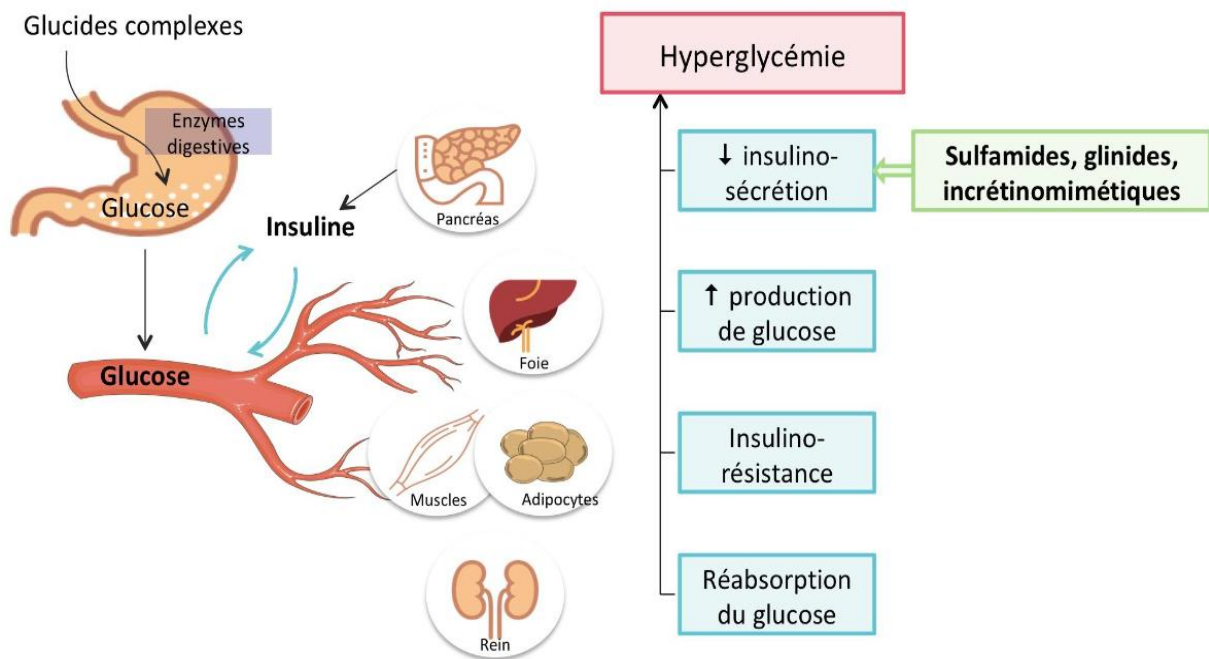


Figure 6 : Mécanisme d'action des analogues du GLP-1 (26)

En revanche, les effets organiques du GLP-1 et des analogues qui sont rapportés, peuvent légèrement varier au regard de l'exposition au peptide et des conséquences des modifications structurales induites pour les analogues. Ils sont décrits dans la figure 7.

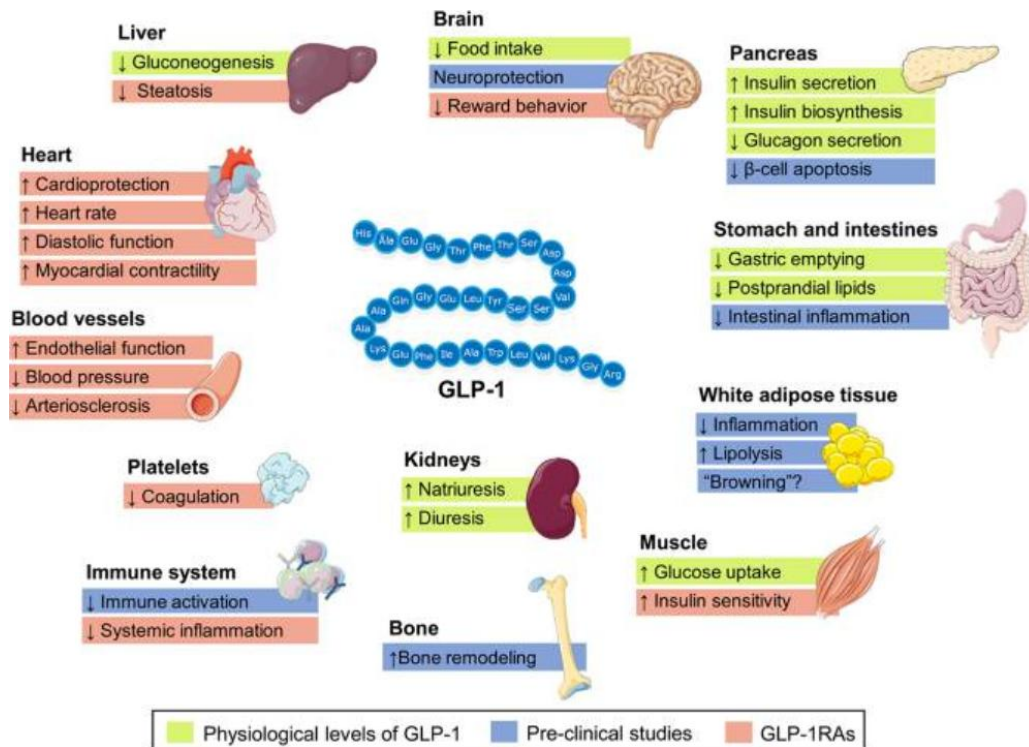


Figure 7 : Actions possibles du GLP-1 et des aGLP-1 sur divers tissus (27).

Dans cette figure, l'effet sur le tissu cible a été observé dans des études précliniques (bleue), à des niveaux physiologiques de GLP-1 dans des études cliniques (vertes) ou après un traitement par des aGLP-1 (rouges).

### 1. Effets sur la glycémie et le poids corporel

Tous les aGLP-1 améliorent l'équilibre glycémique et provoquent une perte de poids. Une étude en groupes parallèles a été réalisée pendant 6 semaines sur des patients prenant un aGLP-1 et a montré une nette diminution de la glycémie moyenne à jeun et de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) chez le groupe de patients sous aGLP-1 comparé au groupe de patients sans traitement (28).

A travers différentes études, il est possible d'affirmer que chez la plupart des individus, la perte de poids est obtenue dans les premiers mois de traitements et est maintenue si le traitement est poursuivi. Cependant, l'arrêt du traitement peut entraîner une reprise du poids perdu. La perte de poids observée chez les personnes atteintes de DT2 varie globalement de 0,3 à 6,3 kg avec un effet plus marqué avec le dulaglutide et le semaglutide (Figure 8) (27).

Pour que cet effet de perte pondérale se produise, l'aGLP-1 se lie au GLP-1R dans les zones du cerveau impliquées dans la régulation de la prise alimentaire au niveau de l'hypothalamus et le cerveau postérieur. Il peut également se lier au GLP-1R présent sur les terminaisons nerveuses parasympathiques afférentes vagales pour générer des signaux de satiété au cerveau.

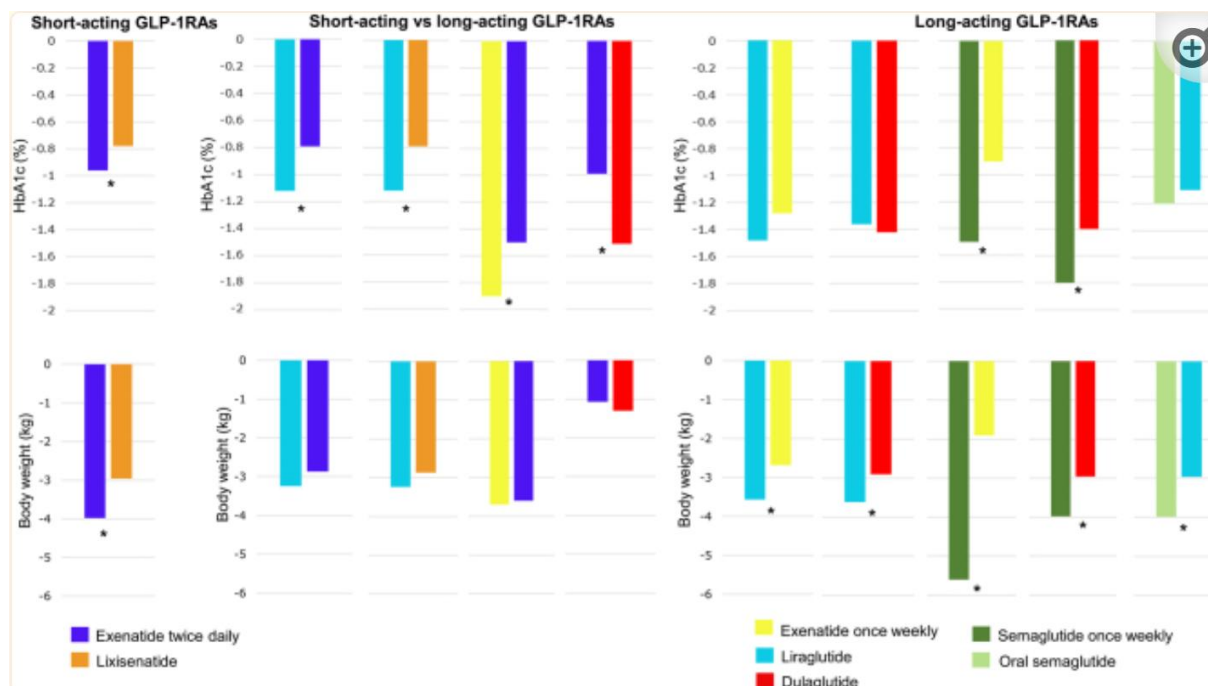


Figure 8 : Résultats d'essais cliniques comparant les a-GLP-1 dans des essais de phase III. A gauche, ce sont ceux à courte durée d'action. Au milieu, ce sont des essais comparant un aGLP-1 à courte durée d'action à un aGLP-1 à longue durée d'action. A droite ce sont des essais comparant différents aGLP-1 à action prolongée (27).

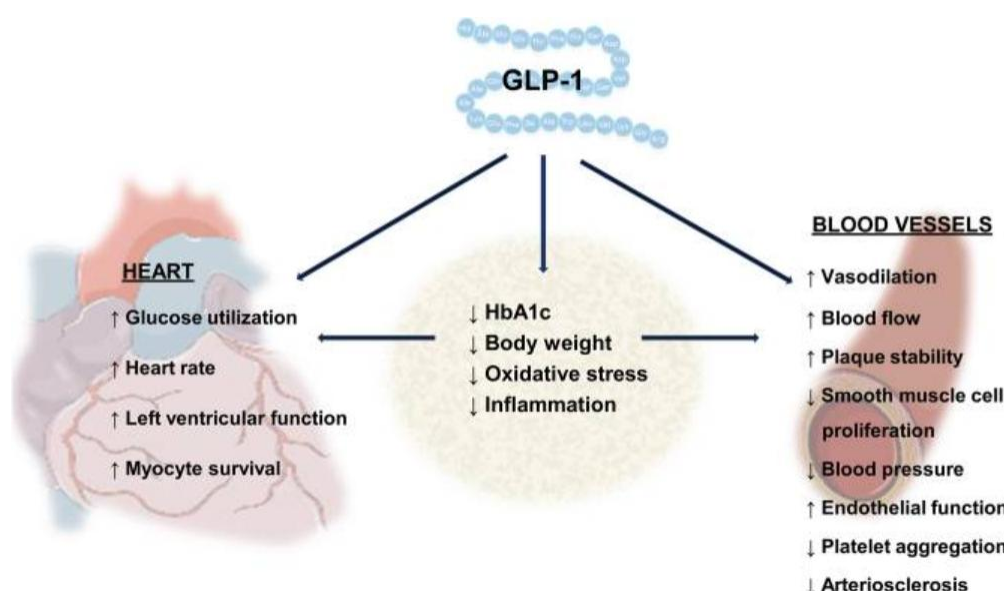
\* = Différence significative

## 2. Effets cardioprotecteurs

Les mécanismes permettant aux aGLP-1 d'avoir une action cardioprotectrice ne sont pas encore clairs. Cependant, des études ont démontré qu'ils exercent un effet direct sur le cœur et les vaisseaux sanguins, ainsi qu'un effet indirect en réduisant la pression artérielle (figure 9). L'effet global serait provoqué par l'augmentation de la natriurèse et un phénomène de vasorelaxation au le système vasculaire rénal (27).

D'autre part, les aGLP-1 augmentent la fréquence cardiaque chez l'homme via la fixation sur le GLP-1R présent dans le nœud sino-auriculaire du cœur et via l'activation du système nerveux sympathique ainsi que l'inhibition du système nerveux parasympathique. Ceci a des effets protecteurs métaboliques, par augmentation de l'utilisation du glucose notamment.

La réduction des événements cardiovasculaires majeurs observée dans le traitement par les aGLP-1 est due à une réduction des accidents vasculaires cérébraux (AVC) mais aussi une réduction des risques de décès cardiovasculaires et d'Infarctus du myocarde (IDM). Ainsi, les aGLP-1 exercent leurs effets cardioprotecteurs par des mécanismes anti-athérosclérotiques (ils provoquent notamment une stabilisation de la plaque et empêchent la progression de cette dernière).



*Figure 9 : Actions cardiovasculaires possibles du GLP-1 et des aGLP-1(27).*

### **3. Effets rénaux**

L'insuffisance rénale est l'une des nombreuses complications du diabète : elle est qualifiée de néphropathie diabétique et entraîne une augmentation de la mortalité. Le traitement par un aGLP-1 permettrait de réduire le développement de la macroalbuminurie, limitant ainsi les facteurs de risques de la maladie rénale diabétique (27).

L'administration chronique d'un aGLP-1 affecte l'hémodynamique rénale en améliorant l'hyperfiltration glomérulaire chez les patients atteints de DT2. Les aGLP-1 peuvent également augmenter la natriurèse et diminuer l'activité de la rénine plasmatique.

#### 4. Effets indirects au niveau ophtalmologique

Il a été montré que la réduction de l'HbA1c, chez les patients traités par aGLP-1 et atteints de rétinopathie diabétique, était inversement corrélée au risque de rétinopathie (27).

### c. Molécules commercialisées

Il y a plusieurs molécules d'aGLP-1 actuellement commercialisées dans diverses indications que nous pouvons observer dans le tableau 2 (23,29–31)

*Tableau 2 : Molécule sur le marché (23, 29-31)*

DCI	Nature	Demi-vie	Modalités d'administration
<b>Liraglutide</b> (Victoza®, <b>Saxenda®</b> )	Peptide analogue du GLP-1 couplé à un acide gras	13 heures	1 injection quotidienne
<b>Dulaglutide</b> 2 (Trulicity®)	Peptide analogue du GLP-1 ; 2 chaînes peptidiques contenant une séquence analogue au GLP-1 liée à un fragment Fc d'immunoglobuline humaine	4,7 jours	1 injection hebdomadaire
<b>Semaglutide</b> (Ozempic®, <b>Wegovy®</b> )	Peptide analogue au GLP-1 se liant à l'albumine et protégé de la dégradation par les DPP-4	6,8 jours	1 injection hebdomadaire
<b>Exenatide</b> (Byetta®)	Peptide analogue au GLP-1	2-4 heures	2 injections quotidiennes
<b>Tirzépatide</b> (Mounjaro®)	Peptide agoniste du GIP et du GLP-1	5 jours	1 injection hebdomadaire

*Les molécules en orange sont indiquées dans l'obésité uniquement*

Fin 2024, le Mounjaro® (tirzépatide) associant un analogue du GIP et du GLP-1 a obtenu l'AMM dans les indications suivantes : diabète et traitement de l'obésité. Nous n'aborderons pas ce médicament dans ce travail de thèse, cependant cette spécialité sera à inclure, dans la surveillance du mésusage des analogues du GLP-1.

#### 1. Exénatide (BYETTA®)

L'exénatide est le premier aGLP-1 qui a été commercialisé. C'est un peptide qui a été isolé du venin de *Gila Monster*. Il a reçu l'approbation réglementaire aux Etats-Unis en 2005 et en 2006 pour l'Europe. Il est indiqué dans le traitement du DT2 en association à la Metformine et/ou un inhibiteur de sodium/glucose cotransporteur de type 2 (iSGLT2) chez

des patients n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat avec les thérapeutiques de 1<sup>ère</sup> intention (29,32).

Byetta® existait en 2 dosages (5 µg et 10 µg) présentés en stylos préremplis jetables pour injection sous-cutanée. L'initiation du traitement se faisait pendant un mois à la dose de 5 µg deux fois par jour afin d'obtenir un meilleur contrôle glycémique. Les deux injections quotidiennes devaient être effectuées dans l'heure précédant les principaux repas de la journée et être espacées d'au moins 6 heures. La commercialisation de cette spécialité a été arrêtée en France en novembre 2024 (32,33).

## **2. Liraglutide (VICTOZA®)**

Cette molécule a été créée en 1998 en ajoutant une chaîne d'acide gras au GLP-1 humain. C'est en 2009 que le liraglutide a obtenu l'AMM. Cette spécialité peut être utilisée en association avec d'autres antidiabétiques de 1<sup>ère</sup> intention. Elle s'administre en injections quotidiennes ce qui peut diminuer l'observance chez les patients. Avec l'arrivée des autres aGLP-1 qui s'administrent à une fréquence hebdomadaire, le liraglutide fut moins utilisé et ainsi les autorités de santé européennes évoquent un arrêt de commercialisation prévu pour fin 2026. D'ores et déjà, ces autorités demandent de ne plus initier de traitement avec cette spécialité (34).

## **3. Semaglutide (OZEMPIC®)**

Tout comme le liraglutide, le semaglutide est un aGLP-1 à action prolongée, même si son affinité pour le GLP-1R est 3 fois plus faible comparativement au liraglutide. Comme dit précédemment, c'est par augmentation de l'affinité de fixation du semaglutide à l'albumine, limitant la fraction libre circulante du GLP-1 dans l'organisme, que la demi-vie de ce nouvel aGLP-1 augmente. Il y a également eu une modification, en position 8 de la molécule, par substitution d'une alanine par un acide aminoisobutyrique, permettant au liraglutide d'être résistant au DPP-IV et d'optimiser l'affinité pour le GLP-1R. Toutes ces optimisations pharmacologiques permettent une administration hebdomadaire du médicament, entraînant l'amélioration de l'observance chez les patients. A ce sujet, des études sont actuellement en

cours pour commercialiser des aGLP-1 (notamment le semaglutide) ayant une administration orale (11,25).

#### **4. Dulaglutide (TRULICITY®) : aGLP-1 à action prolongée**

Comme le liraglutide et le semaglutide, le dulaglutide est un aGLP-1 à action prolongée, permettant également une administration hebdomadaire. Ces analogues ont été synthétisés dans le but de prolonger leur demi-vie. Comme dit précédemment (tableau 2), pour cela, il a fallu ajouter une chaîne d'acide gras qui facilite la liaison réversible à l'albumine pour le liraglutide et semaglutide, tandis que pour le dulaglutide c'est la liaison covalente aux molécules porteuses (telles que les domaines de fragment Fc d'anticorps de l'immunoglobuline G) qui a permis de prolonger sa demi-vie) (27).

### **III. Effets indésirables et Interactions médicamenteuses**

Ces effets indésirables peuvent être plus ou moins fréquents et entraîner des arrêts de traitement soit parce qu'ils sont graves, soit parce qu'ils altèrent la qualité de vie des patients.

#### **a. Effets indésirables très fréquents**

##### **1. Troubles digestifs**

Par leur mécanisme d'action, les analogues du GLP-1 ralentissent la vidange gastrique, ce qui peut induire des troubles digestifs. Les nausées sont fréquentes en début de traitement ainsi que les diarrhées et parfois les vomissements (35).

Le patient doit être informé de ces effets indésirables à l'instauration du traitement. Normalement, ces effets se dissipent progressivement par la suite. Pour les limiter, le traitement doit être instauré à doses progressivement croissantes et il est recommandé au patient de manger plus fréquemment, mais par petites portions.

Une étude canadienne publiée en Octobre 2023 a montré que les patients ayant une obésité et utilisant des analogues du GLP-1, ont un risque plus important de pancréatite, d'occlusion intestinale et de gastroparésie (36). Ces effets indésirables restent rares mais ils n'en demeurent pas moins graves pour autant.

Il peut y avoir également des douleurs abdominales qui peuvent s'ajouter à ces effets digestifs ainsi qu'une dyspepsie ou encore un reflux gastro-œsophagien.

## **2. Réactions localisées au point d'injection**

Ces traitements sont administrés par voie sous-cutanée. Ainsi, il peut y avoir une réaction localisée au site d'injection : rougeur, gonflement ou encore douleurs sont décrits. Cette réaction peut être fréquente notamment si le patient ne change pas régulièrement de site d'injection.

Pour éviter au maximum ces réactions localisées, il faut respecter le protocole d'administration du médicament.

### **b. Effets indésirables fréquents**

#### **1. Hypoglycémie**

Cet effet indésirable (EI) est fréquent uniquement si l'aGLP-1 est associé avec de l'insuline, un sulfamide hypoglycémiant (SU), ou au repaglinide. En effet, les analogues du GLP-1 n'ont pas intrinsèquement d'effet hypoglycémiant. Il est possible en cas d'association d'un aGLP-1 à un antidiabétique hypoglycémiant, de réduire ce risque d'hypoglycémie en diminuant la posologie de l'autre traitement (37). Cet EI est plus marqué avec les analogues de courte durée d'action.

#### **2. Perte de poids**

En périphérie, les analogues du GLP-1 ralentissent la vidange gastrique. Au niveau central, ils augmentent la satiété. Ces deux effets entraînent une perte de poids corporel qui peut être plus ou moins importante en fonction des patients. Cet effet est dose dépendant.



Un essai randomisé en double aveugle comportant des patients ayant un IMC d'au moins 30 kg/m<sup>2</sup> ou un IMC d'au moins 27 kg/m<sup>2</sup> avec des comorbidités a été mené. La moitié de ces patients a reçu des injections sous-cutanées de 3 mg une fois par jour de liraglutide, tandis que l'autre moitié a reçu un placebo. Cet essai a montré qu'environ 60% des patients du groupe liraglutide ont perdu 5% de leur poids corporel, contre 25% du groupe placebo (38).

Cette perte de poids semble être aussi molécule-dépendant. En effet, c'est le semaglutide qui provoque la perte de poids la plus importante.

Bien entendu, cet EI est malgré tout recherché parmi la population de patients diabétiques et/ou obèses.

### **3. Alopécie, chute de cheveux**

Cet effet n'est pas marqué chez tous les patients ni pour tous les analogues du GLP-1. D'après la base de données publiques des médicaments, le semaglutide a provoqué une perte de cheveux chez quelques patients traités. Cet EI était plus souvent retrouvé chez les patients ayant une perte de poids plus importante d'après les études cliniques (37).

En revanche, pour le dulaglutide et le liraglutide, cet EI n'est pas retrouvé dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP), mais décrit dans la base nationale de pharmacovigilance, reflétant l'utilisation post-essais cliniques, en population élargie.

## **c. Effets indésirables rares mais graves**

### **1. Pancréatite aiguë**

Pour rappel, une pancréatite aiguë (PA) est une inflammation soudaine du pancréas. Elle survient en quelques heures ou en quelques jours. Cette inflammation est liée au fait que le pancréas produit des enzymes digestives et que ces enzymes digestives s'activent directement dans le pancréas au lieu de s'activer dans le tube digestif. Cela cause la plupart du temps de fortes douleurs abdominales hautes (au niveau du sternum). Ces douleurs peuvent irradier dans le dos et à gauche de l'abdomen. Cette inflammation peut être légère à

potentiellement mortelle. Elle est donc à diagnostiquer rapidement et à traiter immédiatement (39).

Cette PA est définie par la présence de 2 des 3 critères suivants : douleurs abdominales typiques, lipase supérieure à 3 fois la limite supérieure de la normale et imagerie compatible avec une PA selon la classification révisée d'Atlanta.

Par la suite, une PA peut évoluer vers une pancréatite chronique. Dans certains essais cliniques, des cas de pancréatite aiguë ont été rapportés sous dulaglutide (Trulicity®) mais également sous liraglutide (Victoza®, Saxenda®), semaglutide (Ozempic® et Wegovy®) et exénatide (Byetta®). En cas de suspicion de pancréatite, le traitement par aGLP-1 doit être interrompu. Si la pancréatite est confirmée, cela amène une contre-indication à la reprise du traitement impliqué ou à la prescription de tout autre aGLP-1 (37).

## **2. Gastroparésies**

La gastroparésie est une paralysie de l'estomac qui entraîne un retard de sa vidange. Un reportage diffusé à la télévision par l'émission "Envoyé spécial" en octobre 2024 relatait le témoignage d'une femme, traitée auparavant par Ozempic® dans le cadre de son diabète. Cette femme expliquait que depuis la prise de ce traitement, elle souffre de gastroparésies et n'arrive donc plus à s'alimenter correctement.

Son témoignage permet de prendre conscience que les analogues du GLP-1 ne sont pas des traitements inoffensifs et qu'il existe des effets indésirables pouvant être graves. Ces effets être d'autant plus grave en lien avec une prise en charge retardée, si le traitement est pris sans avis médical.

De plus, une patiente de 18 ans a également développé des symptômes de gastroparésie après la prise de liraglutide. Même si elle reste rare, cela peut arriver chez des patients diabétiques ayant des instaurations récentes d'un traitement par liraglutide à des doses plus élevées. Ainsi, les prescripteurs doivent être prudents lors de l'initiation du traitement, en débutant à des doses faibles et en effectuant une titration progressive et prudente (40).

### **3. Angioœdème**

L'angioœdème est un gonflement soudain et localisé dans les couches profondes de la peau. Il est caractérisé par des épisodes transitoires d'œdèmes sous-cutanés ou sous-muqueux pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Bien que c'est un EI rare, plusieurs cas ont été rapportés dans la littérature, notamment un cas chez un patient de 72 ans prenant du dulaglutide (Trulicity®) (41).

Ainsi, dans les RCP des aGLP-1, la prudence est demandée et notamment chez les patients ayant des ATCD d'angioœdème : cette classe médicamenteuse est contre-indiquée (37).

### **4. Risque de pneumopathies d'inhalation en cas d'anesthésie des patients traités par aGLP-1**

Chez les patients sous aGLP-1 devant subir une anesthésie, il ne faut pas administrer la dose quotidienne ou hebdomadaire précédente et demander l'avis de l'endocrinologue. Il faudrait éventuellement évaluer le volume gastrique par échographie (42,43).

### **5. Risques de cancers thyroïdiens**

Des études précliniques montrent que le GLP-1R a des effets spécifiques sur la glande thyroïde (augmentation des GLP-1R dans les tissus thyroïdiens) qui pourraient provoquer le développement d'un cancer thyroïdien, notamment le cancer médullaire de la thyroïde. Lors des études précliniques, cet effet a été démontré chez le rat et la souris, en revanche, il n'a pas été clairement démontré chez l'homme (44,45).

La FDA a contre-indiqué l'utilisation d'aGLP-1 chez les patients ayant des antécédents personnels ou familiaux de cancer médullaire de la thyroïde et de néoplasie endocrinienne multiple de type 2.

## **6. Risque de diminution de l'efficacité des contraceptifs oraux et légère augmentation de la fertilité**

Certaines recherches sont en cours et ont révélé que des femmes ayant reçu un traitement par Ozempic® sont tombées enceintes de manière inattendue. Cet effet pourrait être expliqué par deux hypothèses. La première raison est que le surpoids affecte négativement la fertilité. Par conséquent, la dégradation des graisses pourrait favoriser une régulation plus efficace du cycle menstruel, ce qui pourrait augmenter la fertilité. La seconde hypothèse est que le semaglutide (Ozempic®) retarde la vidange de l'estomac, ce qui pourrait réduire l'absorption et donc la performance des contraceptifs oraux comme la pilule contraceptive. Cet effet serait sans doute plus marquée avec le traitement par tirzépamide mais reste très rare avec les autres aGLP-1 (46,47).

### **d. Interactions médicamenteuses**

En général, les analogues du GLP-1 retardent la vidange gastrique, ce qui peut avoir une influence sur la vitesse d'absorption des médicaments qui sont administrés de façon concomitante par voie orale. Cependant, aucune interaction médicamenteuse significative n'a été observée.

# **PARTIE II : Utilisations encadrées des analogues du GLP-1**

## **I. Utilisation dans les indications validées par une AMM**

### **a. Diabète de type 2**

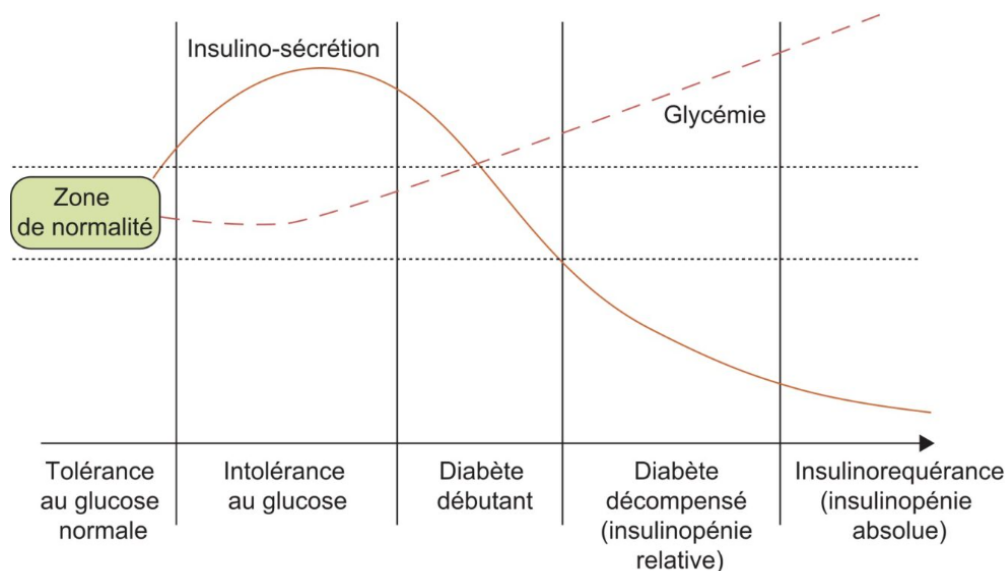
#### ***1. Définition du diabète de type 2***

Le diabète est une maladie chronique qui se caractérise par une hyperglycémie. Cette pathologie est principalement de deux types : type 1 et type 2.

Le diabète de type 1 est causé par une insulinopénie. Le DT2 quant à lui, est dû à une mauvaise utilisation de l'insuline par les cellules de l'organisme, appelée insulinorésistance. Il se développe de façon progressive sur plusieurs années. Ici nous nous concentrerons sur le DT2 car le traitement par aGLP-1 n'est utilisé que dans ce type de diabète.

Le DT2 survient en moyenne après l'âge de 30 ans. Le développement se fait en plusieurs années (Figure 10) (48) :

- Les cellules de l'organisme deviennent résistantes à l'insuline. Cette résistance s'aggrave en cas de surpoids ou d'obésité. C'est l'insulinorésistance. L'hyperglycémie s'installe progressivement.
- L'organisme tente de s'adapter. Le pancréas va augmenter la production d'insuline. C'est l'hyperinsulinisme.
- Plusieurs années plus tard, le pancréas s'épuise et ne peut plus produire assez d'insuline pour contrôler le taux de sucre dans le sang. C'est l'insulinodéficience.



*Figure 10 : Histoire naturelle du DT2 (48)*

Chez les patients, nous retrouvons parfois une polyurie (urines abondantes) et/ou polydipsie (soif intense), une augmentation de la sensation de faim, de la fatigue et des troubles de la vision. La plupart du temps, les symptômes sont peu marqués ce qui rend difficile le diagnostic de DT2.

## **2. Physiopathologie du diabète**

La physiopathologie du diabète repose sur deux mécanismes majeurs : altération des capacités de l'insulinosécrétion et insulino-résistance. Le premier mécanisme est aggravé par l'hyperglycémie qui augmente au fur et à mesure de la progression de la maladie. L'insulino-résistance s'explique par la sédentarité, alimentation excessive et de mauvaise qualité nutritionnelle, en lien avec un phénomène de glucolipotoxicité (48).

Comme le montre la figure 11, l'insulino-résistance est caractérisée par la nécessité d'une concentration plus importante en insuline pour obtenir une réponse au niveau des organes cibles. Au niveau des muscles, se produisent une diminution de la capture, de l'utilisation et du stockage de glucose. Il y a une perte de l'inhibition de la production hépatique de glucose, au niveau du foie, ce qui provoque une hyperglycémie constante. Une lipolyse excessive est observée avec une élévation des acides gras libres circulants.

La sensibilité à l'insuline diminue progressivement avec l'âge et peut favoriser la survenue d'un diabète si la production d'insuline n'arrive pas à compenser cette augmentation de

besoins. Cette résistance à l'insuline peut être améliorée via une perte de poids ou encore l'augmentation de l'activité physique.

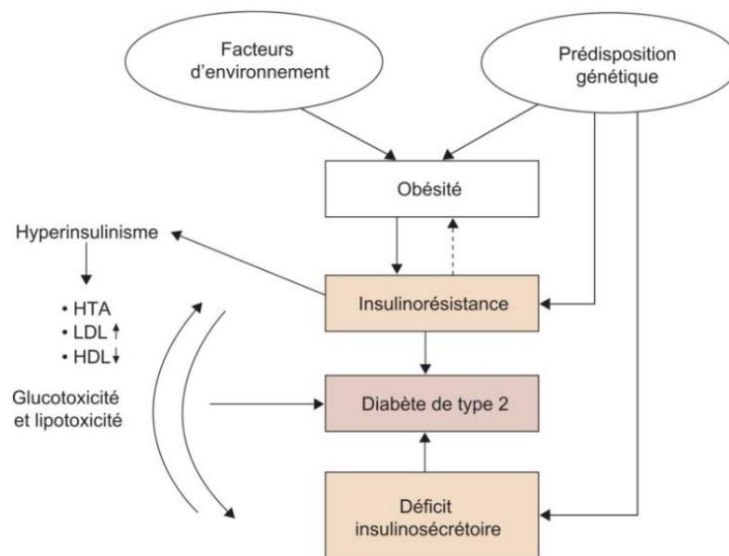


Figure 11 : Physiopathologie de la forme commune du DT2 (48)

### 3. Prise en charge du diabète de type 2

#### i. Prise en charge initiale du diabète de type 2

La prise en charge repose sur 3 piliers : amélioration de l'hygiène de vie, traitements médicamenteux et éducation thérapeutique du patient.

Tout d'abord, les mesures diététiques sont toujours nécessaires et sont réévaluées à chaque étape de l'arbre décisionnel. De plus, une activité physique régulière et adaptée doit être mise en place (49).

La cible d'HbA1c, paramètre biologique permettant le suivi de l'équilibre glycémique, varie entre 6,5 % et 9 % en fonction des comorbidités et de l'espérance de vie. Cependant dans l'idéal, il faudrait que l'HbA1c soit inférieure à 7 %.

Les mesures pharmacologiques de prise en charge du DT2 chez les patients dans une situation commune (âge < 75 ans, absence de maladie athéromateuse avérée, d'insuffisance cardiaque et/ou de maladie rénale chronique) est décrite dans la figure 12 (50).

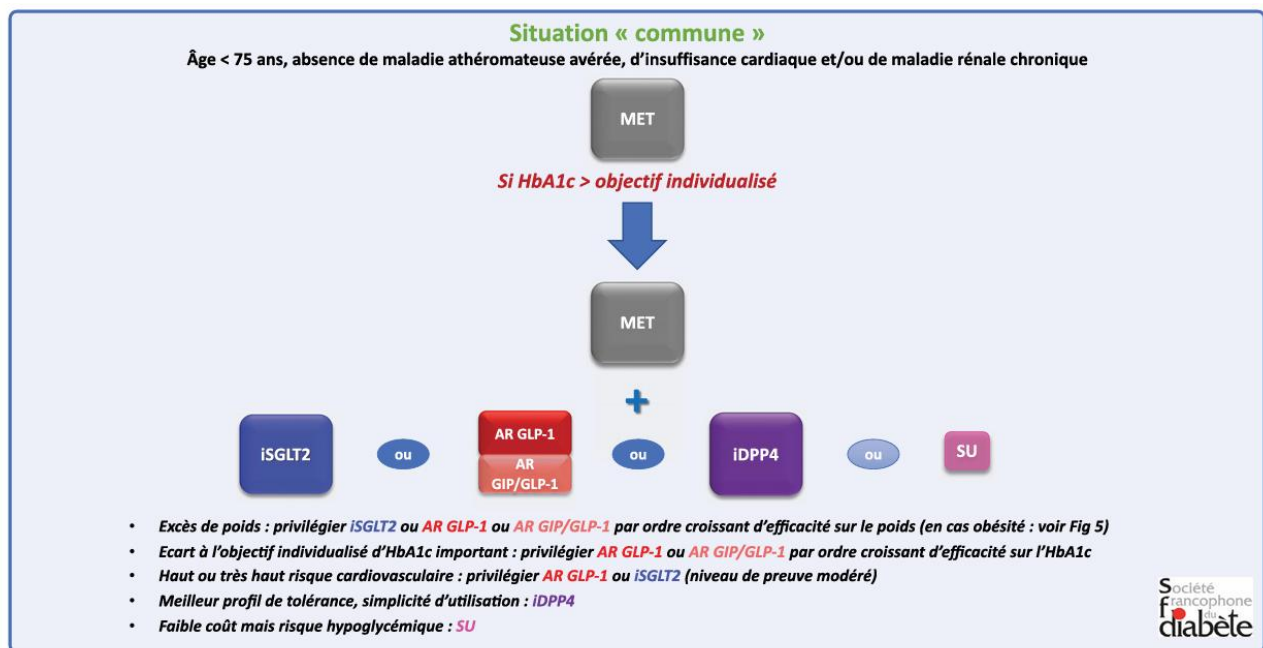


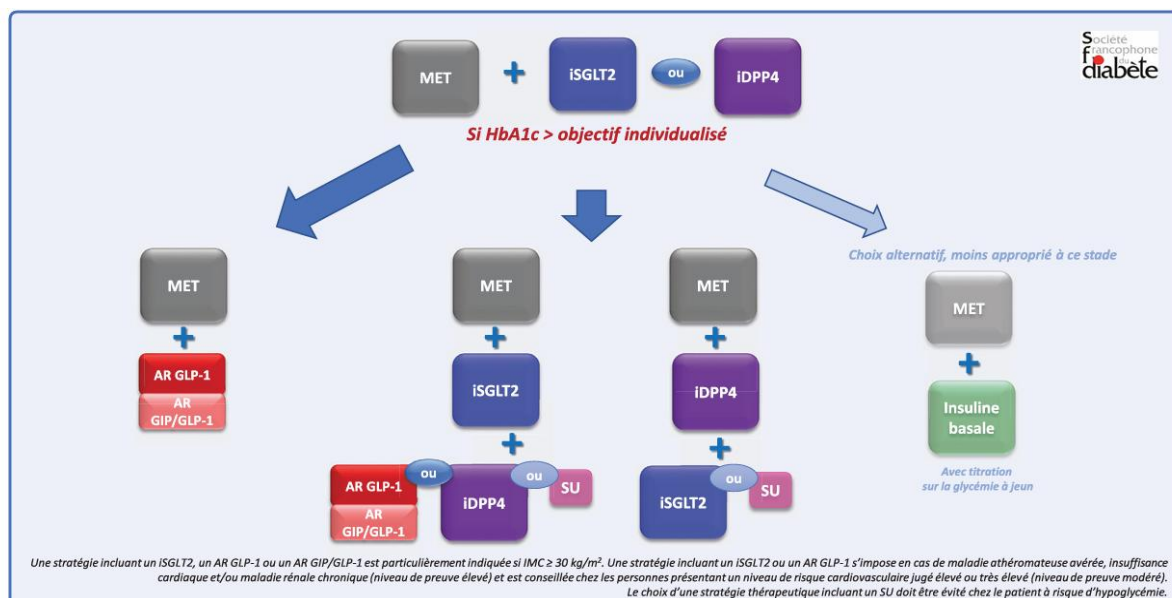
Figure 12 : Bithérapie après traitement initial par Metformine et modifications du mode de vie (50)

(MET : Metformine ; iSGLT2 : Inhibiteur du SGLT2 ; AR GLP-1 : Analogue du GLP-1 ; AR GIP/GLP-1 : Analogue du GIP et du GLP-1 ; iDPP4 : Inhibiteur de la DP)

Le traitement médicamenteux de première intention est la metformine en monothérapie. Elle est introduite à doses progressives afin d'optimiser sa tolérance. Si l'HbA1c est toujours supérieure à l'objectif défini au bout de 3 à 6 mois de traitement, la metformine est associée à une autre classe thérapeutique. Le choix de cette bithérapie varie en fonction de la tolérance de chaque classe thérapeutique, du profil du patient, de ses comorbidités. Il y a plusieurs classes thérapeutiques : iSGLT2, aGLP-1, Inhibiteur de la dipeptidylpeptidase-IV (iDDP-IV) ou en dernière intention un SU (49).

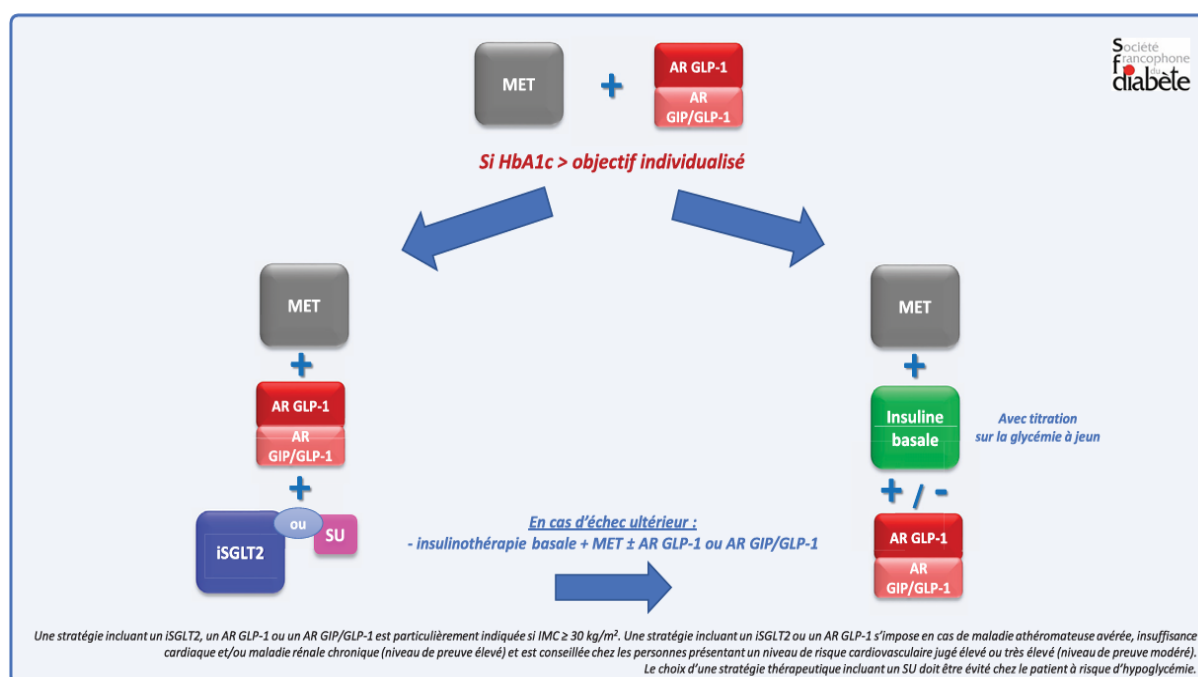
Si la bithérapie Metformine + iSGLT2/iDDP4 mise en place précédemment ne permet pas d'atteindre l'objectif d'Hb1Ac, dans ce cas, il y a plusieurs possibilités : remplacer iSGLT2 ou iDDP4 par aGLP-1 ou aGIP-GLP-1 ou passer à une trithérapie comme indiqué dans la figure 13 (50).





**Figure 13a : Échec de bithérapie orale Metformine + iSGLT2/iDDP-IV (50)**

(MET : Metformine ; iSGLT2 : Inhibiteur du SGLT2 ; AR GLP-1 : Analogue du GLP-1 ; AR GIP/GLP-1 : Analogue du GIP et du GLP-1 ; iDPP4 : Inhibiteur de la DPP4 ; SU : Sulfamides hypoglycémiants)



**Figure 13b : Échec de bithérapie metformine + aGLP-1 ou aGIP-GLP-1 (50)**

Par la suite, si le diabète n'est toujours pas équilibré et que l'objectif d'Hb1Ac n'est pas atteint, une trithérapie est mise en place en associant metformine et aGLP-1 avec un iSGLT2 ou un SU. En effet, chez les diabétiques ayant une obésité, les analogues du GLP-1 et les iSGLT2 sont utilisés préférentiellement, afin de permettre une perte de poids (49).

Si après cela, il y a échec de cette stratégie, l'ajout d'une insulinothérapie basale est suggéré (Figure 13b). Si cette association est insuffisante, la solution serait d'ajouter une seconde classe thérapeutique en plus de la metformine et de l'insulinothérapie basale comme nous pouvons le voir dans la figure 14 (50).

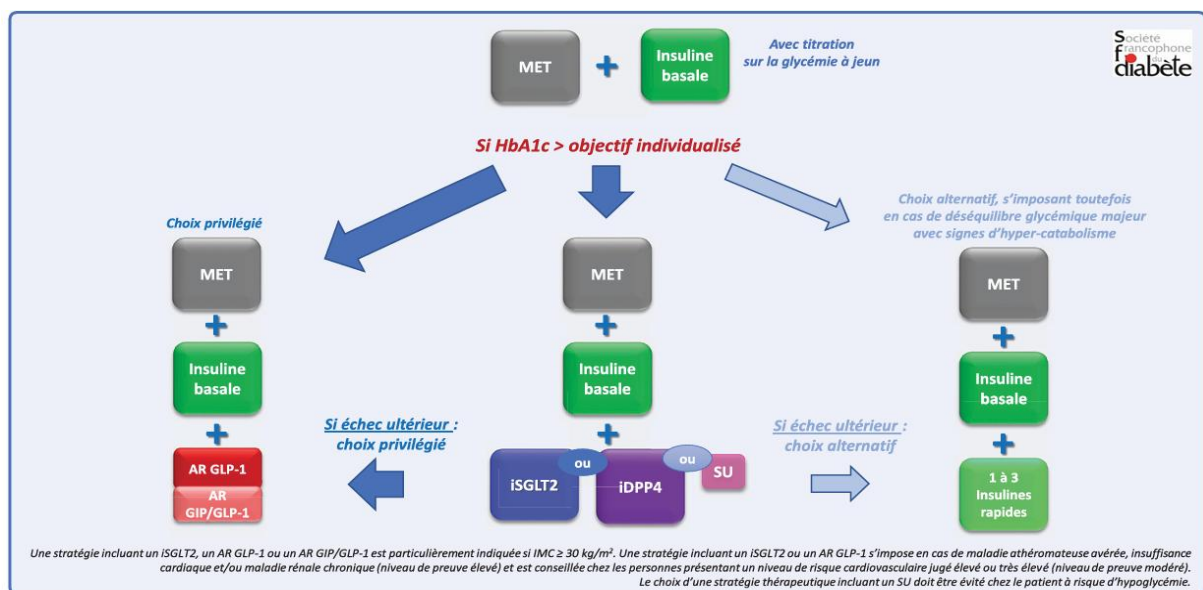


Figure 14 : Échec de bithérapie par Metformine et Insuline basale (50)

## ii. Prise en charge du patient diabétique de type 2 en situation d'obésité

La prise en charge repose en premier lieu sur les mesures hygiéno-diététiques, puisque la réduction pondérale reste l'objectif premier chez ces patients. L'activité physique est également importante dans la prise en charge du diabète, car elle améliore la situation métabolique. Ces mesures doivent être poursuivies pendant toute la durée du traitement médicamenteux (49).

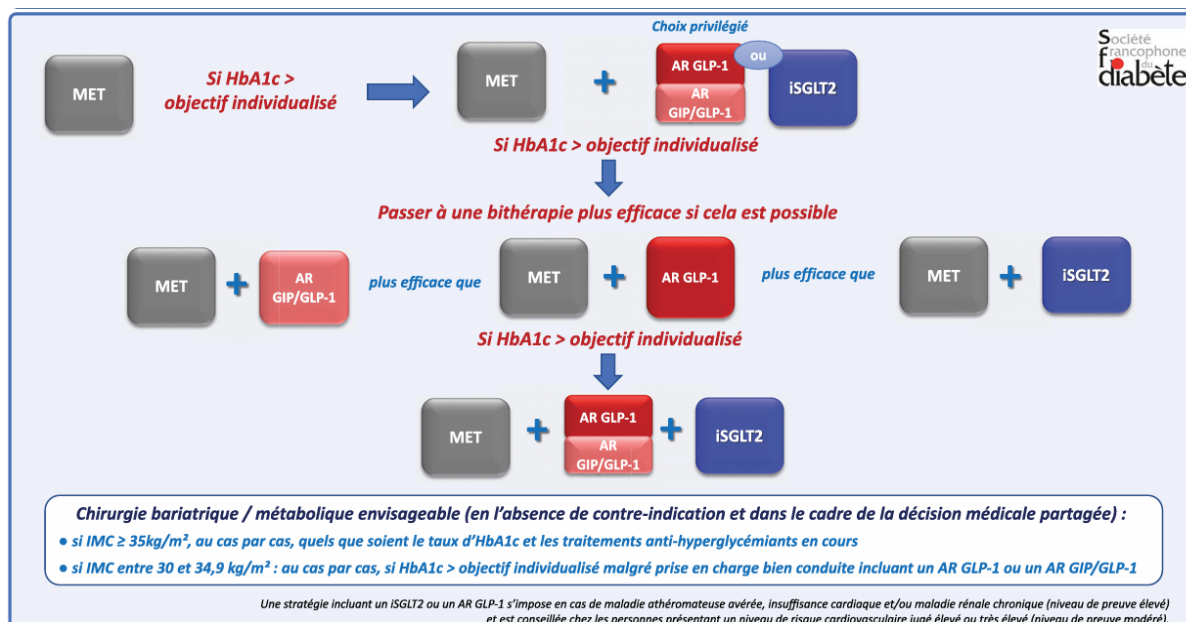


Figure 15 : Stratégie thérapeutique chez la personne en situation d'obésité ( $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$ ) (50)

Comme dit précédemment, certaines classes thérapeutiques, telles que aGLP-1/a-GIP-GLP-1 ou iSGLT2, sont utilisées préférentiellement dans le diabète de type 2 lorsque le patient est en situation de surpoids ou d'obésité comme le montre la figure 15 (50).

### iii. Suivi des complications du diabète

Les complications du diabète sont des macroangiopathies liées à l'athérosclérose (cardiopathie ischémique, artériopathie des membres inférieurs et AVC ischémique) et des microangiopathies (rétinopathie, néphropathie, neuropathie) liées à l'hyperglycémie qui entraîne également des risques infectieux. Les effets indésirables des traitements sont également à prendre en considération (49).

Au regard des complications, les examens de suivi du diabète sont très importants pour le patient diabétique. Tous les 3 mois (dans l'idéal), le patient doit effectuer une prise de sang pour doser l'hémoglobine glyquée HbA1c. Le médecin recherche également la survenue de complications via l'examen clinique et l'interrogatoire du patient. Il doit également contrôler le poids, la taille, mais aussi la tension artérielle du patient. Une fois par an minimum, il est nécessaire de consulter certains spécialistes, comme un podologue pour un examen des pieds

dans le but de rechercher une neuropathie sensitive, et un ophtalmologue pour un examen oculaire pour détecter une éventuelle rétinopathie diabétique.

Selon la société francophone du diabète (SFD), les aGLP-1 (incrétinomimétiques) sont instaurés dès la bithérapie car ils ont démontré une réduction du risque cardiovasculaire lié au diabète.

## **b. Obésité**

### ***1. Définition de l'obésité***

L'obésité est un excès de masse grasse corporelle. Elle s'oppose à la masse maigre qui correspond au poids des muscles, des organes et des viscères. L'obésité est définie à partir de l'indice de masse corporelle (IMC). L'IMC se calcule par le poids (en kilogrammes), divisé par la taille (en mètres) au carré. Une personne obèse a un IMC égal ou supérieur à 30 kg/m<sup>2</sup> (51).

- Entre 30 et 34,9 kg/m<sup>2</sup>, il s'agit d'une obésité modérée
- Entre 35 et 39,9 kg/m<sup>2</sup>, il s'agit d'une obésité sévère
- Plus de 40 kg/m<sup>2</sup>, il s'agit d'obésité massive ou morbide

L'obésité et le surpoids ont une prévalence qui ne cesse d'augmenter depuis ces dernières années en France. En 2020, elles étaient de 30% pour le surpoids et de 17% pour l'obésité d'après l'enquête nationale Obépi-Roche (52).

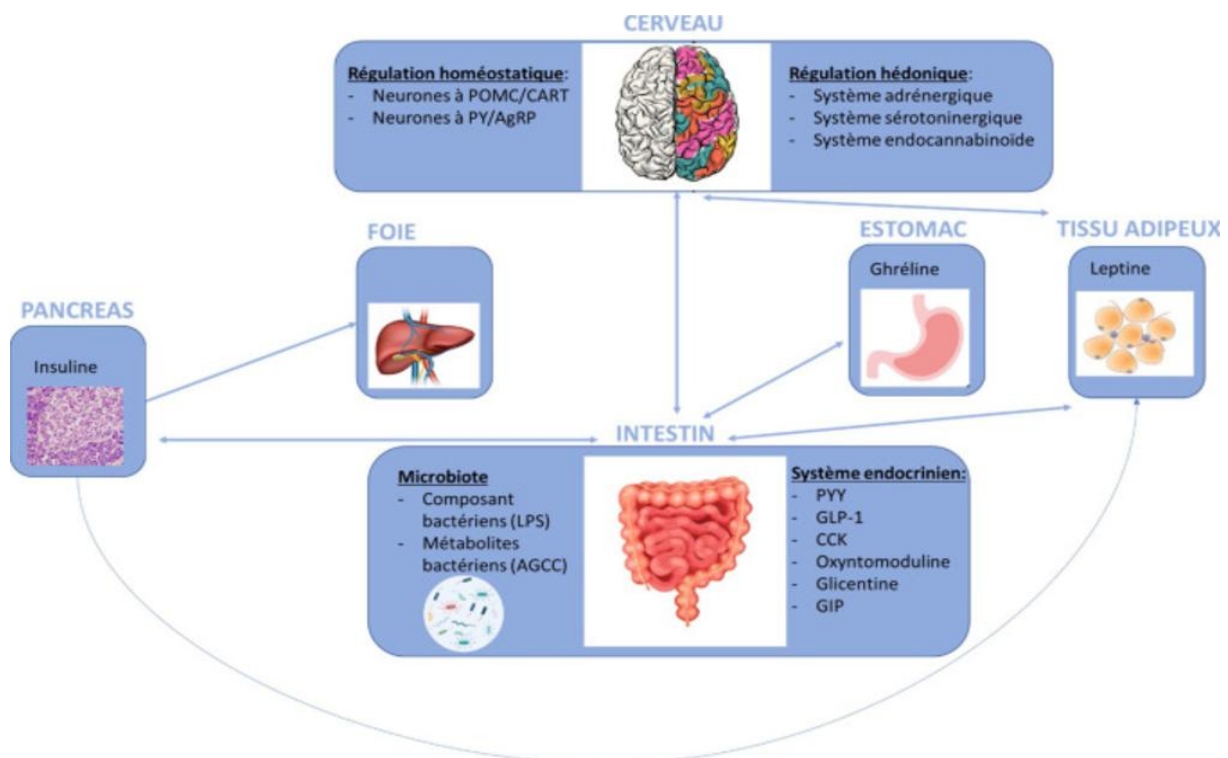
Les causes de l'obésité sont multiples ; la principale est une mauvaise hygiène de vie et un manque d'activité physique. En effet, l'obésité est provoquée par un déséquilibre entre apports et dépenses d'énergie. Les apports alimentaires sont plus importants que les dépenses de l'organisme ce qui provoque une prise de poids. Ainsi le corps développe sa masse grasse qui est constituée de cellules appelées adipocytes, plus ou moins remplis de graisses. La masse grasse représente en moyenne 32% chez la femme et 16% chez l'homme.

### *i. Mécanismes hormonaux de la prise alimentaire*

La prise alimentaire est régulée continuellement par des sensations de faim et de satiété qui vont provoquer ou bloquer la consommation alimentaire. Elle est influencée par divers facteurs cognitifs et physiologiques, dont les mécanismes incluent de nombreuses hormones. Certains de ces mécanismes de régulation alimentaire seraient impliqués dans la physiopathologie de l'obésité comme le montre la figure 16 (51).

Il y a une alternance de production d'hormones orexigènes et anorexigènes pour jouer sur la prise alimentaire ou non.

Ces hormones sont sécrétées par les cellules entéroendocrines de l'intestin et les cellules endocrines du pancréas. En période postprandiale, un peptide insulinothèque (GIP) qui dépend du glucose, est sécrété par les cellules K du duodénum pour augmenter l'action de l'insuline et ainsi faire baisser la glycémie après un repas. Cela régule le métabolisme énergétique.



*Figure 16 : Principaux mécanismes de régulation impliqués dans la physiopathologie de l'obésité (51)*

Cette prise de poids est également favorisée par :

- Des troubles du comportement alimentaire : grignotage, boulimie, consommation compulsive en cas de stress,
- Des troubles anxieux ou dépressifs,
- Une diminution du temps de sommeil,
- Un arrêt du tabac non accompagné de mesures adaptées,
- Une consommation excessive d'alcool.

Des facteurs génétiques peuvent intervenir dans le développement de l'obésité. Des enfants, nés de parents obèses, ont plus de risque de développer un surpoids et par la suite une obésité (53).

Le problème avec l'obésité est qu'elle va augmenter le risque de développer des maladies cardiovasculaires telles qu'une hypertension, des maladies coronaires, un accident vasculaire cérébral, une artériopathie des membres inférieurs...

L'obésité va également présenter un risque de développement de plusieurs cancers tels que cancer du sein, les cancers digestifs ou encore le cancer de la prostate.

## ***ii. Prise en charge de l'obésité***

La prise en charge de l'obésité repose avant tout sur des règles hygiéno-diététiques (RHD) : une alimentation équilibrée et de l'activité physique. Malgré cela, il peut être difficile pour un patient de réduire son IMC. Ainsi, il est indispensable de mettre en place de nouvelles stratégies plus efficaces afin de limiter le risque de récurrence (54).

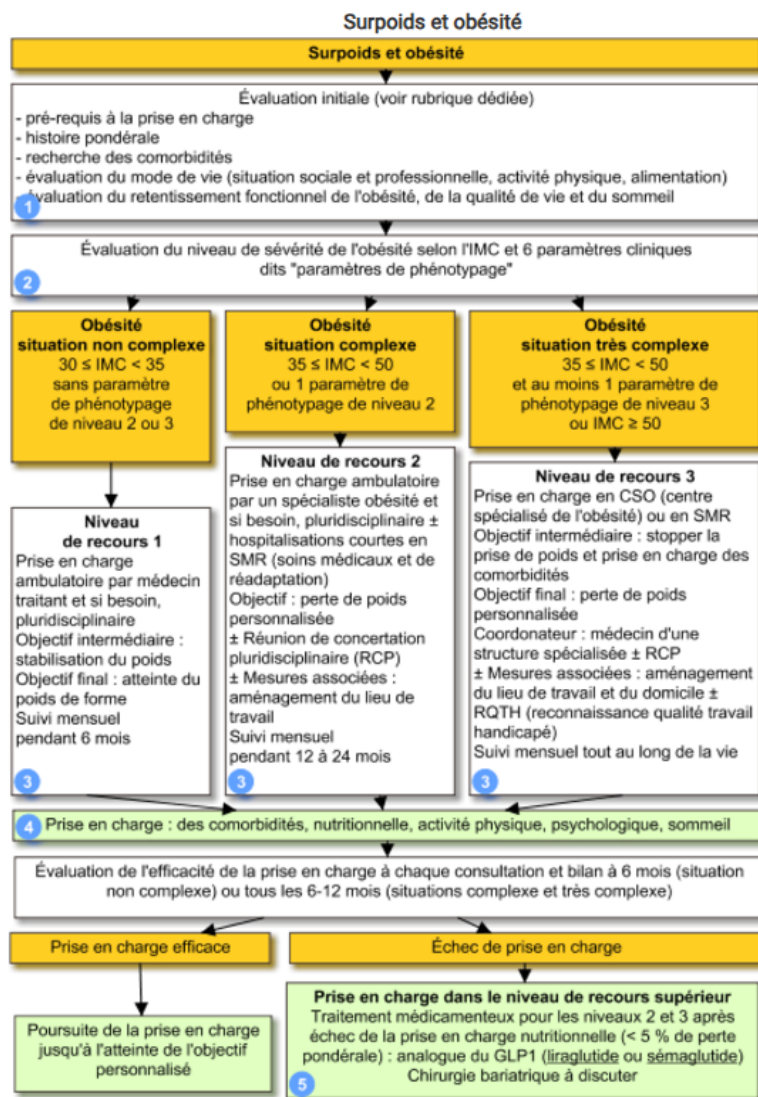


Figure 17 : Tableau de prise en charge du surpoids et de l'obésité (54)

Comme le montre la figure 17, le type d'obésité est défini en fonction de l'IMC mais également en fonction des comorbidités, le retentissement sur la qualité de vie du patient, la présence de troubles du comportement alimentaire ou encore la présence ou non de troubles psychologiques, physiopathologiques et/ou cognitifs. En fonction du type d'obésité, la prise en charge sera plus ou moins différente (54).

Dans le cas d'une obésité modérée, la prise en charge peut être effectuée par un médecin généraliste et relève d'une approche pluridisciplinaire. L'objectif de la prise en charge est la stabilisation du poids dans le but d'atteindre par la suite le poids de forme du patient. Pour cela il faut un suivi régulier du patient.

Pour la prise en charge d'une obésité sévère, le recours à un spécialiste de l'obésité sera privilégié tout en ayant un suivi pluridisciplinaire évidemment. L'objectif est la perte de poids personnalisée avec si besoin un aménagement du lieu de travail. Il faut un suivi mensuel du patient pendant au moins 1 an.

La prise en charge d'une obésité massive a lieu dans un centre spécialisé dont le but, dans un premier temps, est de stopper la prise de poids et de prendre en charge les comorbidités avec comme finalité une perte de poids personnalisée. Il faut aménager le lieu de travail ainsi que le domicile, avec un suivi mensuel à vie.

Il ne faut pas traiter chirurgicalement ou pharmacologiquement la pathologie de manière isolée, mais il faut aussi améliorer la qualité de vie du patient en améliorant son hygiène de vie.

Si la prise en charge n'est pas assez efficace, c'est-à-dire aboutissant à une perte de poids inférieure à 5%, un traitement médicamenteux peut être instauré tel que le Wegovy® ou plus récemment le MOUNJARO®. La chirurgie bariatrique arrive en dernière intention et sera à discuter avec le patient.

## **2. Place des analogues du GLP-1 dans la prise en charge de l'obésité**

L'un des effets indésirables des aGLP-1 est la perte de poids. De ce fait, cette classe thérapeutique a rapidement été étudiée pour voir si elle serait intéressante dans la prise en charge de l'obésité (55).

Au vu de cet effet, il y a eu une rapide augmentation de l'utilisation de ces médicaments et une attention médiatique importante.

Une étude a été réalisée pour savoir si la perte de poids après l'arrêt du traitement par aGLP-1 se poursuivait ou non. Cette étude randomisée en double aveugle a ainsi démontré, en comparant avec un placebo, qu'après 20 semaines de traitement, les patients avaient une perte de poids continue pendant les 48 semaines qui suivent (56).

Bien sûr, ce traitement utilisé chez les patients en situation d'obésité doit être encadré par un professionnel de santé adapté : diabétologue, endocrinologue notamment.



Depuis quelques années, la Haute Autorité de Santé recommande en cas d'échec de la prise en charge pluridisciplinaire, de débiter un traitement par un aGLP-1 ayant l'AMM dans l'indication de l'obésité chez les patients ayant des obésités complexes (57).

Pour l'instant, ces traitements dans l'obésité ne sont pas encore pris en charge par la sécurité sociale ce qui représente un coût pour les patients (environ 250€ par mois).

Le premier à avoir été commercialisé dans l'indication de l'obésité est le liraglutide (Saxenda®) qui s'administre en injections sous-cutanées quotidiennes. Il y a eu également la commercialisation d'autres spécialités avec notamment le semaglutide (Wegovy®) ou encore le tirzépate (Mounjaro®). L'introduction de ces traitements se fait par palier en augmentant les doses progressivement dans le but d'éviter les effets indésirables tels que les troubles digestifs par exemple.

Pour le semaglutide, il y a plus de recul sur les risques d'effets indésirables potentiels, étant donné qu'il est utilisé depuis plus longtemps que le tirzépate. Pour ce dernier, des études sont encore faites pour trouver les effets indésirables éventuellement rares notamment avec les récepteurs du GIP.

La prescription de ces nouveaux traitements dans l'obésité est réservée aux médecins spécialistes de l'obésité et est indiquée uniquement dans l'obésité sévère.

### **3. Le syndrome métabolique**

Selon la société française d'endocrinologie (SFE) et le Collège des Enseignants d'Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (CEEDMM), le syndrome métabolique est défini par la présence d'au moins 3 des 5 critères parmi l'obésité abdominale (supérieure à 102cm chez l'homme et supérieure à 88 cm chez la femme), les TG élevés (supérieur ou égale à 1,5 g/L), le taux de lipoprotéine Cholestérol de haute densité (HDL-cholestérol) bas (inférieur à 0,40 g/L chez l'homme et inférieur à 0,5 g/L chez la femme), une pression artérielle élevée (supérieur ou égale à 130/85 mmHg) ou encore un taux de glycémie à jeun élevée (supérieur ou égale à 1,10 g/L) (58).

Selon la Fédération internationale du diabète (FID), le syndrome métabolique est défini par une obésité abdominale (obligatoire) qui doit être supérieure ou égale à 94 cm chez l'homme

et 80 cm chez la femme et au moins 2 parmi 4 critères tels que les TG élevés (supérieur à 1,5 g/L), un taux de HDL-cholestérol bas (inférieur à 0,40 g/L chez l'homme et inférieur à 0,5 g/L chez la femme), une pression artérielle élevée (supérieur ou égale à 130/85 mmHg) ou encore un taux de glycémie à jeun élevée (supérieur ou égale à 1,00 g/L).

Entre ces 2 définitions il y a quelques différences notamment pour l'obésité abdominale qui est obligatoire pour l'une d'elles. La définition selon la SFE est plus pratique et simple, sans critère obligatoire.

Ce syndrome augmente les complications cardiovasculaires mais également peut provoquer un diabète de type 2, des complications respiratoires, hépatiques ou encore rénales.

La prise en charge pour ce syndrome est une activité physique régulière et adaptée et une alimentation équilibrée. Il faut donc rappeler les RHD aux patients et trouver avec eux la meilleure solution pour diminuer le syndrome. Le but étant de diminuer le tour de taille du patient.

Si les RHD ne suffisent pas, alors des traitements médicamenteux seront nécessaires.

Identifier les patients présentant un syndrome métabolique permet de prévenir ces patients du risque de DT2 et de maladie cardiovasculaire plus important chez ces patients.

### ***i. Mécanismes du syndrome métabolique***

Le syndrome métabolique se caractérise par une hyperglycémie comme dit dans le paragraphe ci-dessus. Cette hyperglycémie est potentiellement due au fait qu'il y a une résistance à l'insuline. A cela s'ajoute une obésité, une dyslipidémie, une adiposité viscérale ou encore une hypertension.

La résistance à l'insuline est une caractéristique centrale de la physiopathologie du syndrome métabolique. Dans certains cas, des patients DT2 sont également diagnostiqués avec un syndrome métabolique (58).

Il y a 4 caractéristiques pour définir un syndrome métabolique : résistance à l'insuline, adiposité viscérale, dyslipidémie athérogène et dysfonctionnement endothélial. En effet, l'obésité viscérale entraîne une diminution de l'absorption de glucose par l'insuline et est liée

à la résistance à l'insuline. Ces caractéristiques sont interconnectées et elles ont des médiateurs en commun ainsi que des mécanismes physiopathologiques partagés.

## *ii. Place des analogues du GLP-1 dans la prise en charge du syndrome métabolique*

D'une manière générale, les analogues du GLP-1 réduisent le nombre d'évènements cardiovasculaires qui sont l'une des premières causes de décès dans le syndrome métabolique. Cette classe thérapeutique améliore également le contrôle glycémique du syndrome métabolique.

## **II. Utilisation hors AMM, médicalement encadrée**

### **a. Utilisation en psychiatrie**

#### ***1. Utilisation dans le cadre du syndrome métabolique iatrogène des neuroleptiques***

Les neuroleptiques sont souvent associés à des désordres métaboliques avec notamment une prise de poids qui peut provoquer un syndrome métabolique voire un diabète de type 2 dans certains cas. Les premiers neuroleptiques utilisés (chlorpromazine, halopéridol ou encore levomépromazine) étaient souvent des agonistes dopaminergiques D2 et ils avaient de nombreux effets indésirables dopaminergiques parmi lesquels le syndrome extrapyramidal. Les nouveaux neuroleptiques (clozapine, rispéridone, olanzapine, quétiapine ou encore aripiprazole) se fixent moins au niveau dopaminergique mais davantage au niveau adrénergique, cholinergique, sérotoninergique et histaminergique (59). Ces nouveaux neuroleptiques sont tout aussi efficaces et permettent de diminuer ces effets indésirables extrapyramidaux, mais d'autres effets indésirables apparaissent, notamment au niveau métabolique avec une augmentation pondérale ou du risque de diabète de type 2 (60).

Deux grandes études, américaine et européenne, ont montré que les deux médicaments les plus efficaces dans la schizophrénie (clozapine et olanzapine) sont aussi ceux qui exposent le plus les patients aux effets indésirables métaboliques (60–62).

En règle générale, les patients atteints de schizophrénie sont déjà confrontés à des risques cardiovasculaires dus notamment à leur hygiène de vie. A cela, s'ajoutent les effets indésirables des traitements. Ainsi, une surveillance médicale s'impose pour éviter d'augmenter ce risque. En effet, la prise de poids due aux traitements s'accompagne toujours d'une augmentation du tissu adipeux viscéral qui aboutirait, à termes, à une insulino-résistance et un syndrome métabolique (60). En fonction des molécules, la prise de poids peut être plus ou moins importante ; il en est de même pour le diabète et la dyslipidémie comme nous pouvons le voir dans le tableau 3. Ces 3 paramètres évoluent dans le même sens en fonction des molécules.

*Tableau 3 : Anomalies métaboliques associés aux traitements par antipsychotiques atypiques (60)*

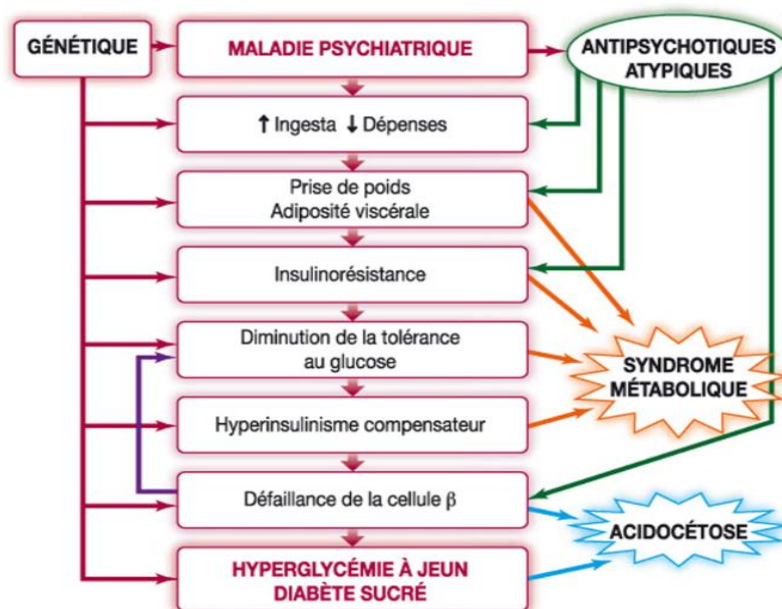
Médicament	Gain de poids	Diabète	Dyslipidémie
<b>Clozapine</b>	+++	+	+
<b>Olanzapine</b>	+++	+	+
<b>Risperidone</b>	++	V	V
<b>Quétiapine</b>	++	V	V
<b>Aripiprazole (*)</b>	+/-	-	-
<b>Ziprasidone (*)</b>	+/-	-	-
<b>Amisulpride (**)</b>	+/-	-	-

+ = Risque accru      - = Pas d'effet délétère      V = Données variables dans la littérature

(\*) sous réserve d'un nombre limité de données à long terme

(\*\*) non mentionnée dans la conférence de consensus car non commercialisé aux Etats-Unis

Ces effets (prise pondérale, diabète, dyslipidémie) peuvent être expliqués en partie par une diminution des dépenses énergétiques dues aux effets sédatifs des neuroleptiques (figure 18).



*Figure 18 : Illustration des mécanismes d'action possible afin d'expliquer la survenue d'un syndrome métabolique et d'un diabète lors d'un traitement par antipsychotique (60)*

Ainsi, les patients schizophrènes sont à risque de développer un syndrome métabolique et/ou un diabète et ces risques sont aggravés par le traitement antipsychotique. Il faut donc, lors de l'instauration du traitement, bien évaluer le rapport bénéfice risque pour chaque patient.

Évidemment, cette évaluation du rapport bénéfice risque ne se limite pas aux patients schizophrènes mais également aux autres patients prenant un antipsychotique atypique, indiqué dans les troubles bipolaires, les troubles anxieux ou encore la dépression (60). Il faudra donner les conseils hygiéno-diététiques adaptés aux patients pour limiter la prise de poids.

## **2. Place des analogues du GLP-1 dans cette situation**

Comme dit précédemment, les traitements neuroleptiques peuvent entraîner des effets indésirables métaboliques avec notamment une prise de poids. Le risque de ces effets indésirables est une inobservance du traitement par les patients et ainsi un arrêt thérapeutique. Cela mènera à une décompensation psychotique chez les patients. C'est pour cela que les aGLP-1 peuvent être intéressants dans ce genre de cas. En effet, il permettra de

limiter la prise de poids et ainsi de réduire l'inobservance des patients. Des études randomisées ont été réalisées entre un groupe traité par un aGLP-1 et un groupe contrôle. Les résultats ont montré que la perte de poids était significative chez le groupe traité par un aGLP-1, de même pour le tour de taille, l'IMC et l'HbA1c. La perte de poids était plus marquée chez les patients traités par olanzapine ou clozapine que chez ceux traités par d'autres antipsychotiques (63). Une méta-analyse d'essais contrôlés randomisés sur le même principe que l'étude précédente a été publiée, montrant aussi que le traitement par aGLP-1, chez ces patients, ne modifiait pas l'équilibre de leurs traitements antipsychotique et provoquait des effets indésirables surtout digestifs (64).

Ainsi, les aGLP-1 sont des traitements prometteurs pour limiter la prise de poids induite par les traitements neuroleptiques. Ils ne semblent pas interagir avec le traitement neuroleptique stabilisé chez ces patients. Cependant, des recherches complémentaires à ce sujet sont en cours actuellement.

Lorsque cet aGLP-1 est prescrit, dans ce cas, il n'est pas remboursé, ce qui représente un coût important pour les patients. Dans cette situation, le prescripteur peut demander un accord d'entente préalable pour pouvoir obtenir le remboursement du traitement pour son patient.

## **b. Utilisation dans d'autres spécialités médicales**

### **1. En neurologie, plus particulièrement dans la maladie d'Alzheimer**

Initialement les analogues du GLP-1 ont été développés pour traiter le diabète de type 2, mais de récentes études ont montré des effets neuroprotecteurs prometteurs. Pour rappel, la maladie d'Alzheimer (MA) est marquée par la présence de plaques  $\beta$ -amyloïdes extracellulaires et de protéines tau hyperphosphorylée intracellulaires. Cela perturbe la structure neuronale ce qui provoque une inflammation. A terme, cela provoquera une perte neuronale progressive. Par ailleurs, la résistance à l'insuline et le diabète sont des facteurs de risques majeurs associés à la MA (65).

Comme dit précédemment, le GLP-1 influence les zones cérébrales associées à la satiété, mais également l'homéostasie énergétique et la réponse au stress. Les études ont montré que les aGLP-1 ont la capacité de traverser la barrière hémato-encéphalique (BHE) et provoquent des

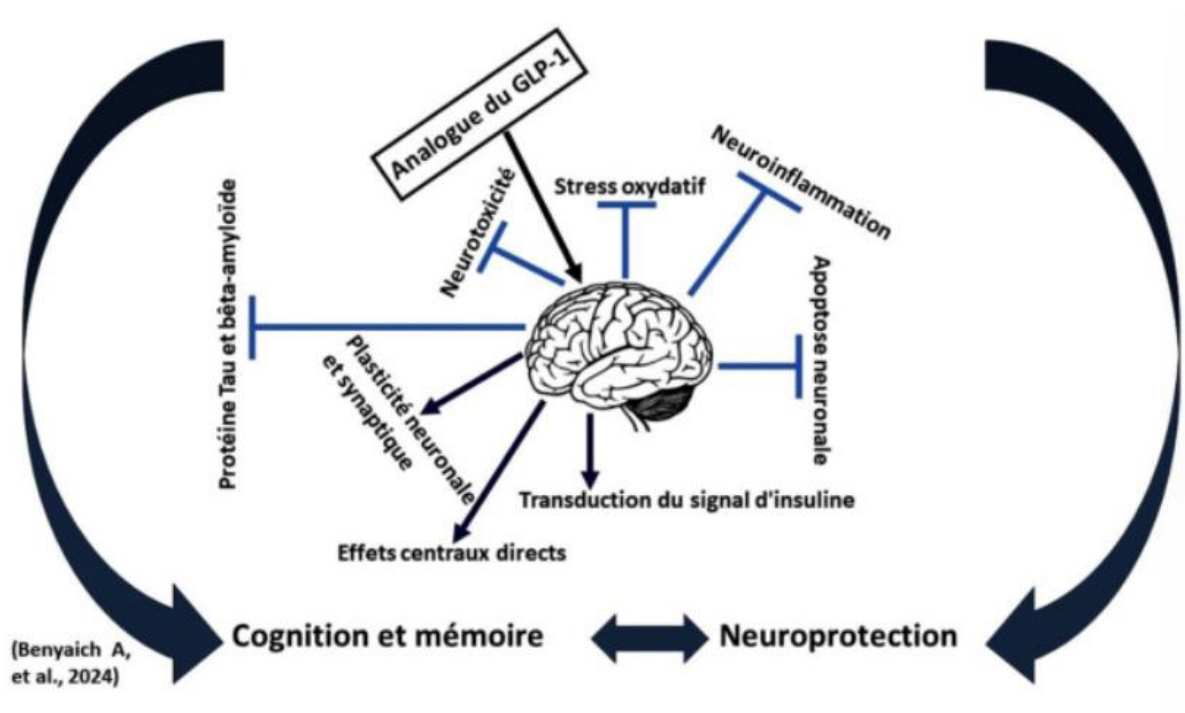
effets bénéfiques sur le SNC. Ainsi, ils diminuent les effets cognitifs associés à la MA en réduisant l'activation des microglies, des astrocytes et les niveaux de cytokines et de nitrites (les microglies et les astrocytes sont des protéines clés dans les dommages synaptiques et le dysfonctionnement neuronal).

Au total, les aGLP-1 ralentissent la neurodégénérescence de la MA en réduisant le dépôt de plaques amyloïdes. Ils atténuent également le dépôt de  $\beta$ -amyloïde et d'hyperphosphorylation de la protéine Tau (66).

Chez le rat, les aGLP-1 modulent l'immunité dans le SNC et d'autres tissus corporels représentant une potentielle piste thérapeutique pour des affections telles que la sclérose en plaque (SEP). Pour la SEP, l'infiltration des cellules immunitaires serait atténuée par les aGLP-1, régulant l'activation des cellules myéloïdes et inhibant la prolifération des lymphocytes T. Les aGLP-1 ont également un effet neuroprotecteur en permettant la remyélinisation des neurones (figure 19) (65,67).

Malgré tous ces effets prometteurs sur les pathologies dégénératives dans les études précliniques, les essais cliniques chez les patients atteints de MA restent limités (68).

L'augmentation du diabète chez les personnes âgées est corrélée à l'augmentation des troubles cognitifs et de la démence (figure 19). Les aGLP-1 atténuent la neurotoxicité, le stress oxydatif, en diminuant la production de radicaux libres notamment, ou encore l'inflammation des neurones. Enfin ils limitent la mort cellulaire neuronale, en inhibant les facteurs pro-apoptotiques, donc ainsi préserve la fonction cognitive ainsi que la démence. Les aGLP-1 favorisent la neurogenèse et la plasticité synaptique (69).



*Figure 19 : Effets neuroprotecteurs des aGLP-1 (65)*

Pour conclure, ces données sur les aGLP-1 montrent un potentiel thérapeutique très intéressant pour les maladies neurodégénératives en particulier dans la MA avec les effets neuroprotecteurs des aGLP-1. Cependant malgré les études précliniques et cliniques prometteuses, des zones d'ombres restent présentes notamment avec la capacité limitée des aGLP-1 à franchir la BHE. Ainsi, le développement de nouveaux agonistes vise à améliorer cette perméabilité pour augmenter l'efficacité thérapeutique dans le SNC (65).

## 2. En rhumatologie en prenant l'exemple de l'arthrose

Pour rappel, l'arthrose est une maladie chronique dégénérative des articulations *via* la dégradation du cartilage. La plupart du temps, ce sont les articulations des hanches, genoux, vertèbres cervicales et lombaires qui sont atteintes. Souvent le but de la prise en charge est de soulager la douleur, maintenir l'amplitude des mouvements et de ralentir la progression de la maladie. Les femmes sont le plus souvent touchées par l'arthrose que les hommes. Cela peut rendre la vie quotidienne très difficile, en particulier pour les personnes âgées (70).

Malheureusement, aucun traitement curatif n'est disponible et le mécanisme de la maladie n'est pas entièrement connu.



Le GLP-1 est un médiateur potentiel qui relie l'intestin et les articulations. En effet, dans l'arthrose les acides biliaires agissent comme molécule de signalisation par l'intermédiaire notamment du récepteur farnésoïde X (FXR). L'inhibition de ce récepteur stimule la production et la sécrétion du GLP-1. Ainsi, les aGLP-1 préserverait le cartilage dans l'arthrose. Selon une étude, une injection intra-articulaire de liraglutide a atténué la dégradation du cartilage chez une souris (71).

Ainsi, les études concernant l'utilisation des aGLP-1 dans l'arthrose sont encore en cours et vont sans doute évoluer dans les années à venir.

### **3. En endocrinologie, dans l'obésité hypothalamique**

L'obésité hypothalamique est une maladie rare mais grave, qui peut avoir diverses origines. C'est une altération des voies cérébrales qui régulent la dépense énergétique, le fonctionnement du système nerveux autonome et la signalisation hormonale périphérique. Il existe des formes génétiques et des formes acquises d'obésité hypothalamique. Les formes génétiques ont souvent un impact sur les voies centrales hormonales telles que les voies de la leptine et de la mélanocortine. Les formes acquises, en revanche, surviennent à la suite de tumeurs au niveau de l'hypothalamus (72,73).

Les dommages causés au niveau des noyaux hypothalamiques peuvent provoquer une hyperphagie, une résistance à l'insuline, une augmentation du stockage d'énergie au niveau du tissu adipeux ou encore une faible dépense énergétique. Le GLP-1 agit via des voies centrales indépendantes de l'hypothalamus pour provoquer la satiété. Ainsi, les aGLP-1 peuvent être une approche alternative pour traiter l'obésité hypothalamique. Des essais cliniques randomisés sont actuellement en cours pour déterminer leur efficacité soit en utilisation seul ou en association avec d'autres thérapeutiques. Malgré tout, les essais sont rares du fait de la rareté de la maladie et de l'hétérogénéité entre les patients.

## **PARTIE III : Utilisations non encadrées :** **mésusage**

### **I. Détournements d'ordonnances**

#### **a. Constat**

Bien qu'étant passible de sanctions, le détournement d'ordonnances est de plus en plus courant. Ce détournement est fait par les patients non diabétiques désirant perdre du poids.

Il existe plusieurs manières de détourner une ordonnance.

La falsification d'ordonnance qui est une escroquerie et fait encourir une sanction de 5 ans d'emprisonnement et de 375.000 € d'amende à son auteur (article 313-1 du Code pénal). Il s'agit par exemple d'ajouter une ligne de prescription d'aGLP-1 à une prescription déjà établie par un médecin, ou encore de modifier une prescription déjà établie pour un autre patient, en changeant l'identité du bénéficiaire.

D'autres moyens de détournement sont possibles. Au Canada, un article dans *La Presse* indiquait qu'il était aisément facile de se procurer de l'Ozempic® sans ordonnance sur internet. En effet, via le site *Livewell* par exemple, il est possible de se faire livrer de l'Ozempic® provenant du Québec sans prescription. Le site demande quelle perte de poids est souhaitée. Ensuite, le médicament est livré directement à domicile. Ce site détaille la méthode employée expliquant que lorsqu'une boîte d'Ozempic® est commandée, un médecin établit une ordonnance en ligne, "s'il juge que le médicament est approprié pour le demandeur". Pas une seule fois le patient n'a eu au téléphone ou en téléconsultation le médecin. Il n'y a presque aucune vérification supplémentaire (par exemple, aucun bilan sanguin n'est exigé), ainsi, les patients qui veulent s'en procurer peuvent aisément le faire via ce site... Ce qui est encore plus étonnant c'est qu'en modifiant lors de la commande, la date de naissance (qui est alors différente de celle sur la carte vitale), l'ordonnance est quand même approuvée. Cela montre que peu de vérifications sont effectuées avant de procéder à la prescription de l'Ozempic® en ligne (74).

Ce site internet diffuse des publicités à ce sujet sur les réseaux sociaux.

## **II. Amplification de cette “mode” du mésusage via les réseaux sociaux**

### **a. Un phénomène dangereux**

Ce sont les propriétés coupe-faim et l'effet satiétogène des aGLP-1 qui font que ces médicaments ont commencé à être détournés. Ce phénomène a pris beaucoup d'ampleur sur les réseaux sociaux depuis fin 2022 environ, notamment avec le réseau social TikTok.

Le risque qui peut découler de ce détournement est l'augmentation de dosage des aGLP-1 de plus en plus importante pour perdre encore plus de poids. Comme cette utilisation n'est encadrée par aucun professionnel de santé, elle est d'autant plus dangereuse. De plus, les patients utilisant de l'Ozempic® de façon détournée et ayant des effets indésirables plus ou moins graves avec ce traitement, n'iront pas systématiquement consulter un médecin de peur de devoir expliquer qu'ils prennent de l'Ozempic®.

### **b. Le rôle des influenceurs**

Au début, cette « mode » touchait principalement les états unis, le Canada ou encore l'Australie, ce qui provoquait des ruptures d'approvisionnement importantes (75). Cependant, c'est l'effet des réseaux sociaux qui a amené ce phénomène en France durant l'année 2024.

En effet, la sécurité sociale aurait estimé à plus de 4 000, le nombre de personnes utilisant l'Ozempic® à visée amaigrissante uniquement. C'est un chiffre qui peut ne faire qu'augmenter étant donné de l'amplification du phénomène et que l'Ozempic® n'est pas le seul médicament à être détourné dans cette classe thérapeutique. De plus, ce chiffre ne comprend que les patients à qui ce médicament a été prescrit hors AMM par environ 2700 médecins entre 2022 et 2023.

Les réseaux sociaux regorgent d'influenceurs affichant des photos d'eux avant et après la prise d'Ozempic®, incitant les personnes qui les suivent à en faire de même si elles veulent perdre du poids. Cependant, ce n'est pas un médicament miracle car comme présenté précédemment, il a de nombreux effets indésirables et s'il n'y pas de changements

alimentaires et une bonne hygiène de vie, le patient reprendra son poids de base à l'arrêt du traitement.

### **c. Risque de cette utilisation non encadrée**

Au-delà du problème de santé publique, le risque de cette utilisation non encadrée est qu'elle provoque des tensions d'approvisionnement amenant à un défaut de traitement des patients diabétiques pour lesquels ces aGLP-1 sont parfaitement indiqués. Ce défaut de continuité de traitement pourrait amener à déséquilibrer la pathologie et accélérer l'apparition des complications. Ainsi, compte tenu de ces ruptures d'approvisionnement, le laboratoire qui commercialise l'Ozempic®, le Victoza® (et le Wegovy® depuis octobre 2024) a demandé aux prescripteurs de ne plus initier de traitement par Ozempic® et par Victoza® jusqu'à nouvel ordre (76). Depuis juin 2025, les prescripteurs sont de nouveau autorisés à initier les traitements par Ozempic® ou Victoza® car les tensions d'approvisionnement ne sont plus problématiques (77).

## **III. Nouvelles mesures mises en place pour lutter contre ce phénomène**

Comme décrit précédemment, les aGLP-1 ne sont pas dépourvus d'effets indésirables qui peuvent être gravissimes, notamment lors d'un usage non médicalement encadré. Il apparaît donc nécessaire et indispensable de mettre en place des dispositifs de lutte contre le détournement concernant ces médicaments.

### **a. Plateforme ASAFO (alertes sécurisée aux fausses ordonnances)**

Depuis août 2024, pour limiter ce risque de détournement d'ordonnances, le téléservice ASAFO a été mis en place sur tout le territoire national. Il permet aux pharmaciens de signaler une ordonnance frauduleuse à l'assurance maladie. Ils peuvent également consulter les différents signalements sur cette plateforme.

Lorsqu'un pharmacien a un doute sur une ordonnance, il prend, tout d'abord, contact avec le prescripteur pour confirmer ou non qu'il s'agit d'une fausse ordonnance. Si c'est le cas, il doit signaler l'ordonnance sur ASAFO (78).

Ce service a été amélioré et est disponible depuis AmeliPro. Désormais, lors du signalement à la CPAM d'une ordonnance suspecte, le pharmacien peut préciser :

- Si un contact avec le prescripteur a déjà été engagé ;
- Si le caractère faux de l'ordonnance a pu être confirmé par le prescripteur. Dans ce cas, le motif évoqué (signature falsifiée, patient inconnu, bloc d'ordonnance volé, etc) peut être indiqué.

Cette fonctionnalité a été mise en place pour répondre à des remontées de pharmaciens utilisateurs du téléservice.

La recherche par filtre dans la liste des signalements avérés a quant à elle été améliorée : un nom de patient ou de prescripteur peut désormais être retrouvé indépendamment de l'utilisation de lettres majuscules ou minuscules (79).

Depuis sa mise en place, ce service a déjà recueilli plus de 10 000 déclarations de fausses ordonnances.

## **b. Les ordonnances numériques**

Depuis 2025, l'ordonnance numérique, aussi appelée e-prescription, est entrée en vigueur en France. L'objectif de cette mise en place, en relation avec le Ségur du numérique en santé, permet de favoriser la coordination des soins en dématérialisant le circuit de prescription entre les médecins généralistes et spécialistes et les professionnels de santé. Le patient peut retrouver ses ordonnances dans « Mon espace santé », puisque celles-ci y sont directement déversées. Chaque e-prescription comporte un QR code avec un numéro unique de prescription. L'ordonnance en version papier peut également être remise au patient (80).

Lors de la délivrance du traitement, le pharmacien (s'il est équipé d'un logiciel-métier référencé Ségur) scanne le QR code de l'ordonnance et ainsi accepte ou non la e-prescription en fonction de la cohérence des médicaments sur l'ordonnance et de ceux qui s'affichent lorsqu'il scanne le QR code.

Cette méthode a de nombreux avantages tels que des échanges facilités entre professionnels de santé car ils peuvent voir si l'ordonnance a été délivrée et ce qui a été délivré au patient. L'avantage le plus important par rapport à notre sujet est la garantie de l'authenticité de la prescription, pour éviter de procéder à des dispensations sur de fausses ordonnances.

# **PARTIE IV : États des lieux de la connaissance de ce mésusage par les pharmacies d'officine**

## **I. Contexte**

Comme décrit auparavant, le mésusage de cette famille thérapeutique est de plus en plus fréquent. Notre rôle en tant que pharmacien est de le limiter. C'est pour cela qu'un questionnaire a été mis en place dans le but d'évaluer la connaissance des professionnels de santé officinaux à propos de ce mésusage des analogues du GLP-1.

## **II. Objectifs**

Les objectifs de ce questionnaire étaient, d'une part d'évaluer l'état des lieux des connaissances des professionnels de santé officinaux (pharmaciens et préparateurs en pharmacie), ainsi que celles des étudiants en pharmacie sur les analogues du GLP1, leurs indications et leur mésusage, et d'autre part, d'identifier l'attitude des personnes interrogées face à ce mésusage.

## **III. Matériels et Méthodes**

Ce questionnaire a reçu l'autorisation du délégué de la protection personnelle des données de l'Université de Lille. Le questionnaire, anonyme, a été exonéré de déclaration relative au règlement général sur la protection des données.

### **a. Professionnels interrogés**

Ce questionnaire était à destination des pharmaciens d'officine (titulaires et adjoints), des préparateurs en pharmacie ainsi que des étudiants en pharmacie.

## **b. Organisation du questionnaire**

Le questionnaire était divisé en différentes parties (Annexe 1). La première comportait des éléments administratifs permettant de décrire succinctement le type de répondant (qualité (pharmacien, préparateur en pharmacie ou étudiant en pharmacie), type d'officine, ancienneté dans la profession ou dans leur cursus universitaire pour les étudiants). En effet, la suite du questionnaire était différente avec une version à destination pharmaciens et préparateurs en pharmacie et l'autre version destinée aux étudiants en pharmacie.

Par la suite, les parties du questionnaire abordaient successivement :

- La connaissance ou non du mésusage des aGLP-1 et les modalités par lesquelles les répondant en avaient eu connaissance
- La confrontation dans la vie professionnelle à un ou plusieurs cas de mésusage (identification de l'aGLP-1 concerné, typologie du patient, indication non encadrée pour laquelle l'aGLP-1 était employé) et l'attitude face à cette/ces situation(s)
- Une évaluation de la fréquence du mésusage des aGLP-1 dans leur pratique quotidienne.

Pour ce qui est du questionnaire destiné aux étudiants en pharmacie, la première partie permettait de connaître l'aspect démographique c'est-à-dire leur année d'études et s'ils travaillaient en officine ou non. La deuxième partie consistait à questionner les étudiants sur les indications ayant une AMM pour les aGLP-1 et celles qui sont hors AMM mais scientifiquement validées. Ensuite, nous leur avons demandé s'ils avaient connaissance de ce mésusage et par quels moyens. Enfin, leur questionnaire se terminait par une question à réponse libre, destinée à identifier quelles réactions les étudiants auraient eu face à un patient non diabétique qui leur présenterait une ordonnance comportant un aGLP-1.



### **c. Diffusion du questionnaire**

Le questionnaire a été diffusé du 04 novembre 2024 au 29 mai 2025. Il a été diffusé par mail dans différentes pharmacies dans lesquelles j'ai pu exercer mais également via un groupement pharmaceutique régional : Calipharma.

Au niveau des étudiants, nous avons pu le diffuser au travers des différentes promotions d'études pharmaceutiques via les groupes Facebook respectifs : 4<sup>ème</sup> année, 5<sup>ème</sup> année et 6<sup>ème</sup> année filière officine notamment.

Nous avons également diffusé le questionnaire sur les réseaux sociaux via des groupes tels que « *Job Pharma by le comptoir des pharmacies* » ; « *Pharmacool* » ; « *PharmaCool* » ; « *Emploi pharmacien de France* ».

### **d. Résultats**

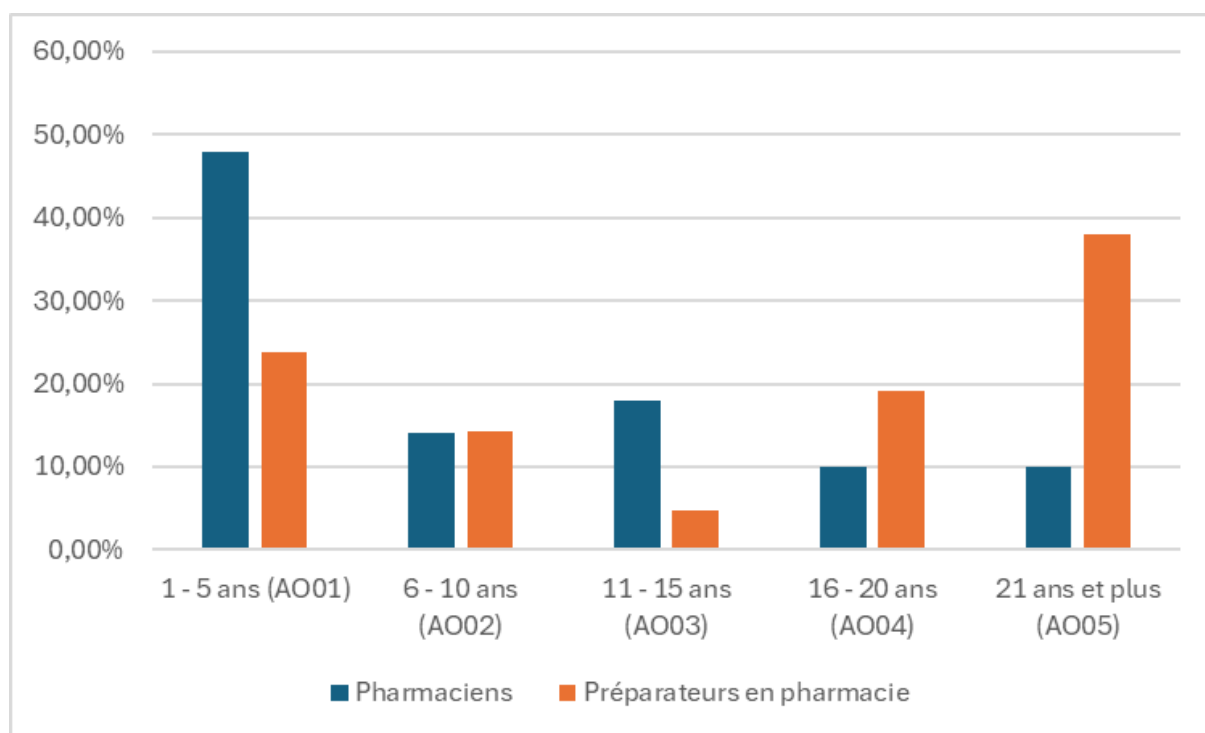
A l'issue de la période de diffusion du questionnaire, nous avons recueilli 109 réponses au total. Parmi, ces 109 réponses, 9 d'entre elles étaient incomplètes et ont été exclues de l'étude. Sur les 100 réponses complètes, 50 provenaient de pharmaciens, 21 des préparateurs et 29 des étudiants en pharmacie.

#### **1. Données générales**

##### ***i. Pharmaciens et préparateurs en pharmacie***

Les résultats sur la catégorie d'exercice des répondants (pharmaciens ou préparateurs) et leur expérience professionnelle sont décrits dans la figure 20. Parmi les répondants diplômés, la population la plus représentée en termes d'ancienneté est celle ayant entre 1 et 5 ans d'expérience. Une analyse plus détaillée met en évidence que la population des préparateurs à une expérience plus élevée (38,1% des préparateurs ont plus de 21 ans d'expérience), tandis que les pharmaciens ont une expérience plus limitée (48% des pharmaciens ont entre 1 et 5 ans d'expérience). Pour ce qui est de la typologie d'officine

d'exercice, La majorité des 2 catégories de pharmaciens et de préparateurs exerce dans une pharmacie d'officine urbaine (61,9% et 50% respectivement, l'autre moitié des préparateurs exerçant en pharmacie rurale). Seulement 3% des participants exercent dans une pharmacie de centre commercial.



*Figure 20 : Nombres d'années d'expériences en officine des pharmaciens et des préparateurs en pharmacie*

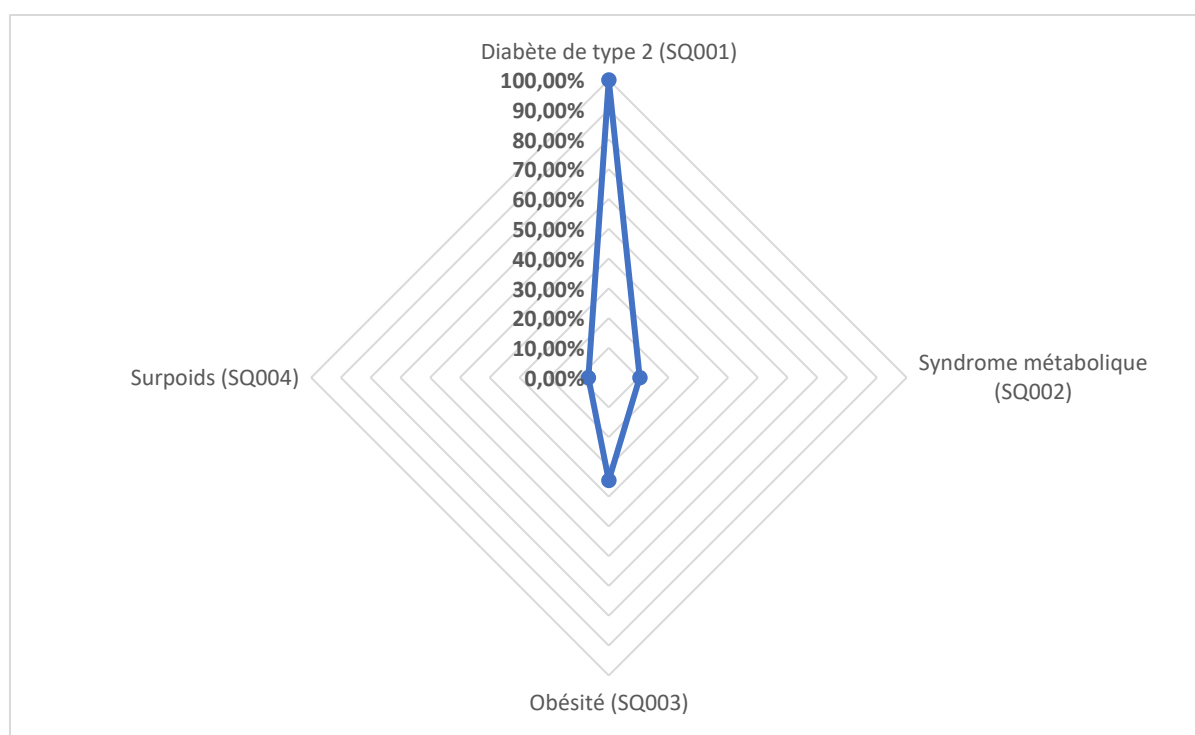
## **ii. Étudiants en pharmacie**

Pour ce qui est des étudiants en pharmacie, plus de 50% sont en 5ème année. Parmi les étudiants, il y a 1 étudiant en filière industrie et 2 internes en pharmacie, dont une en biologie médicale, ce qui signifie que l'immense majorité des étudiants ayant répondu suit la filière officine. D'ailleurs, une grande majorité des étudiants (62%) travaillent régulièrement en Officine.

## **2. Connaissance des indications des analogues du GLP-1 par les étudiants**

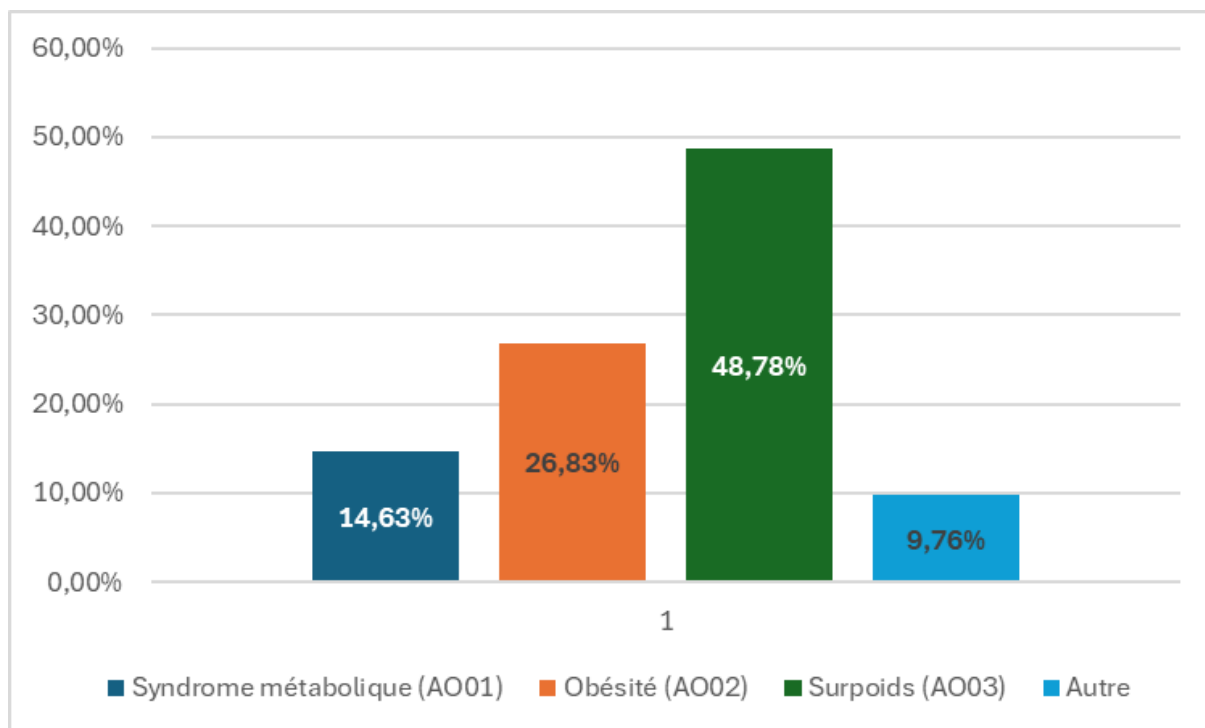
Les résultats recueillis pour cette question sont détaillés dans la figure 21. Tous les étudiants ont indiqué que le diabète de type 2 est l'une des indications ayant une AMM pour les analogues du GLP-1 (uniquement pour certaines spécialités commercialisées). Cependant,

pour l'obésité, ils ne sont pas tous d'accord puisque seuls 34% des étudiants pensent que les aGLP-1 sont indiqués dans ce traitement. Cependant, lors de la mise en place du questionnaire, la réponse attendue par les étudiants était uniquement le DT2 car l'obésité n'avait pas encore obtenu d'AMM pour les aGLP-1. Enfin, quelques étudiants ont indiqué qu'il y avait une AMM pour le syndrome métabolique ou encore le surpoids (respectivement 10% et 7%), ces deux indications étant donc minoritairement citées. Pour rappel, les aGLP-1 n'ont pas d'AMM dans ces 2 dernières indications.



*Figure 21 : Résultats de la question "Quelle(s) est(sont) la(les) indication(s) pour laquelle/lesquelles les analogues du GLP-1 (Trulicity, Ozempic, Byetta, Victoza, Saxenda, Wegovy) ont une AMM en France ?*

La question suivante permettait de connaître les réponses des étudiants concernant les indications n'ayant pas l'AMM en France, mais étant scientifiquement validées. Les réponses diffèrent un peu. En effet, la majorité des réponses se dirige vers l'obésité avec plus de 65%, de même pour le surpoids et le syndrome métabolique qui obtiennent plus de réponses comme nous pouvons le voir dans la figure 22.

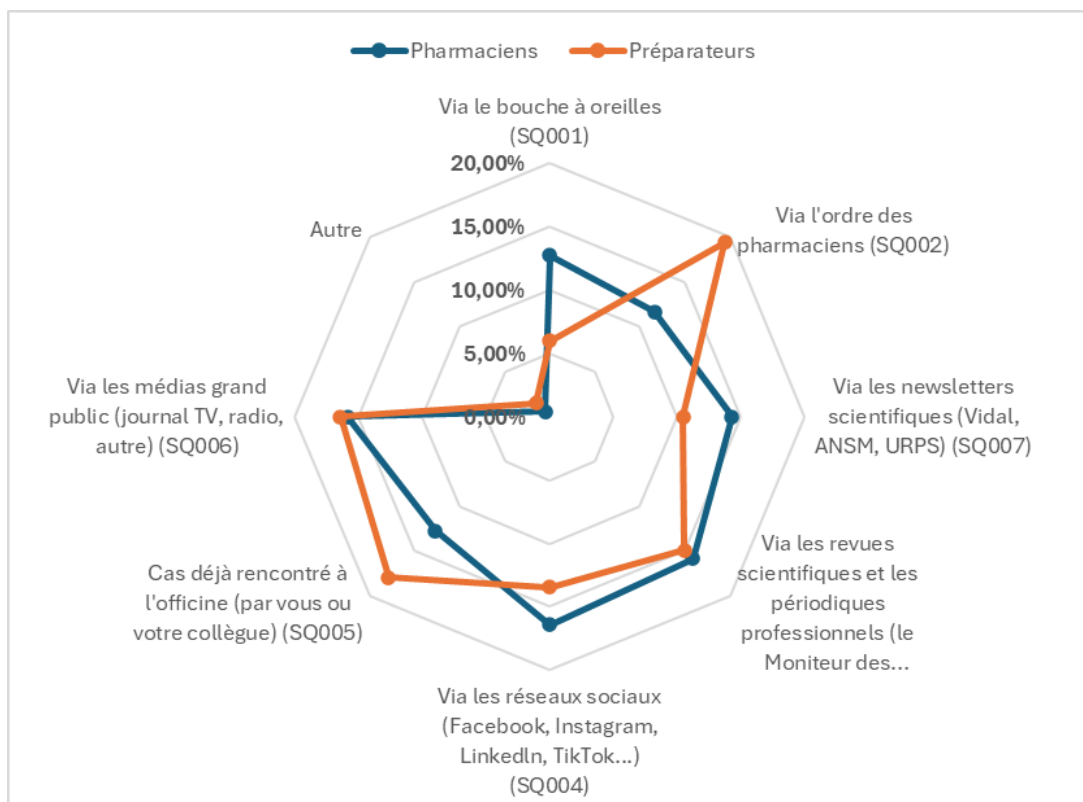


*Figure 22 : Résultat de la question "Quelles sont les indications, hors AMM, mais scientifiquement validées pour les analogues du GLP-1 (Trulicity, Ozempic, Byetta, Victoza, Saxenda, Wegovy) ?"*

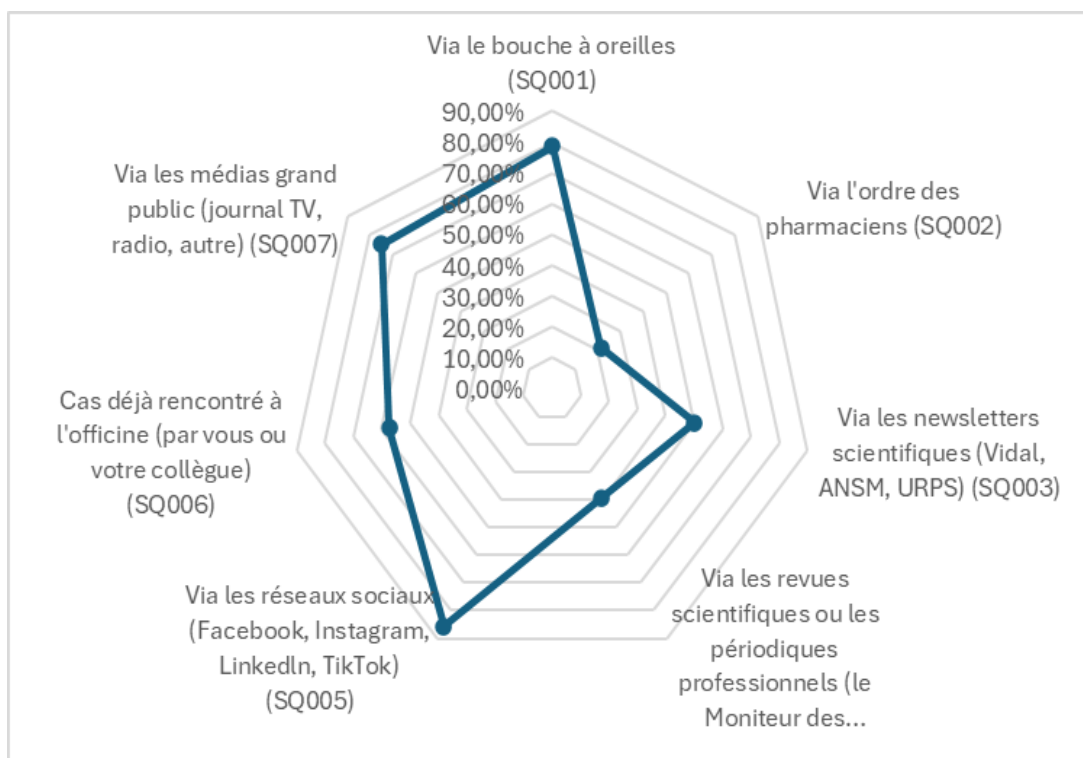
### **3. Connaissance du mésusage des analogues du GLP-1**

En premier lieu, tous les participants ont connaissance de la problématique de mésusage des analogues du GLP-1. Cependant, les moyens dont ils ont entendu parler de ce mésusage sont assez variés (médias grand public (15,9% pour les pharmaciens contre 16,4% pour les préparateurs), réseaux sociaux (16,4% pour les pharmaciens contre 13,4% pour les préparateurs), revues scientifiques ou encore périodiques professionnels (15,8% pour les pharmaciens contre 14,9% pour les préparateurs)). Certains participants en ont entendu parler car ils ont déjà eu des cas à l'officine (12,7% pour les pharmaciens contre 17,9% pour les préparateurs). C'est un sujet d'actualité largement plébiscité en ce moment que ce soit dans le milieu professionnel ou personnel (figure 23).

Tout comme les pharmaciens et préparateurs en pharmacie, les étudiants ont quasiment tous connaissance de cette problématique de mésusage via différents moyens assez variés tels qu'en majorité les réseaux sociaux (85,7%), le bouche à oreilles (78,6%) ou encore les médias grand public (75%) (figure 24).



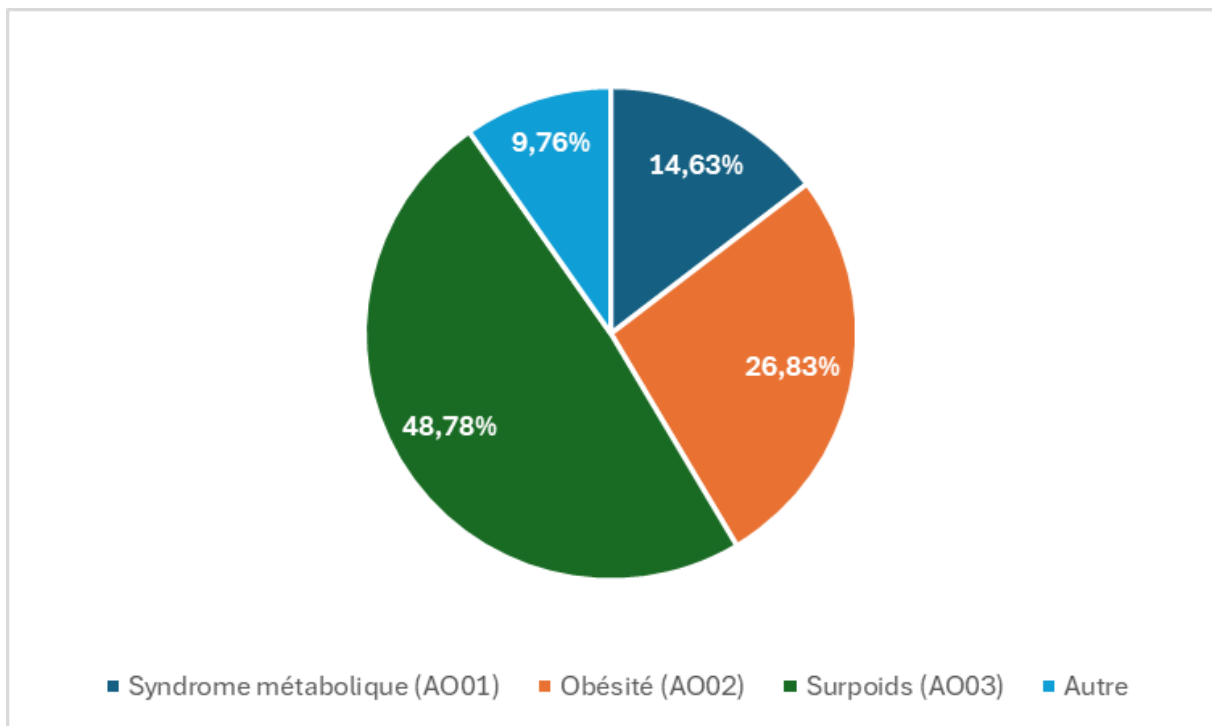
*Figure 23 : Source de connaissance du mésusage des aGLP-1 par les pharmaciens et les préparateurs en pharmacie*



*Figure 24 : Source de connaissance du mésusage des aGLP1 par les étudiants*

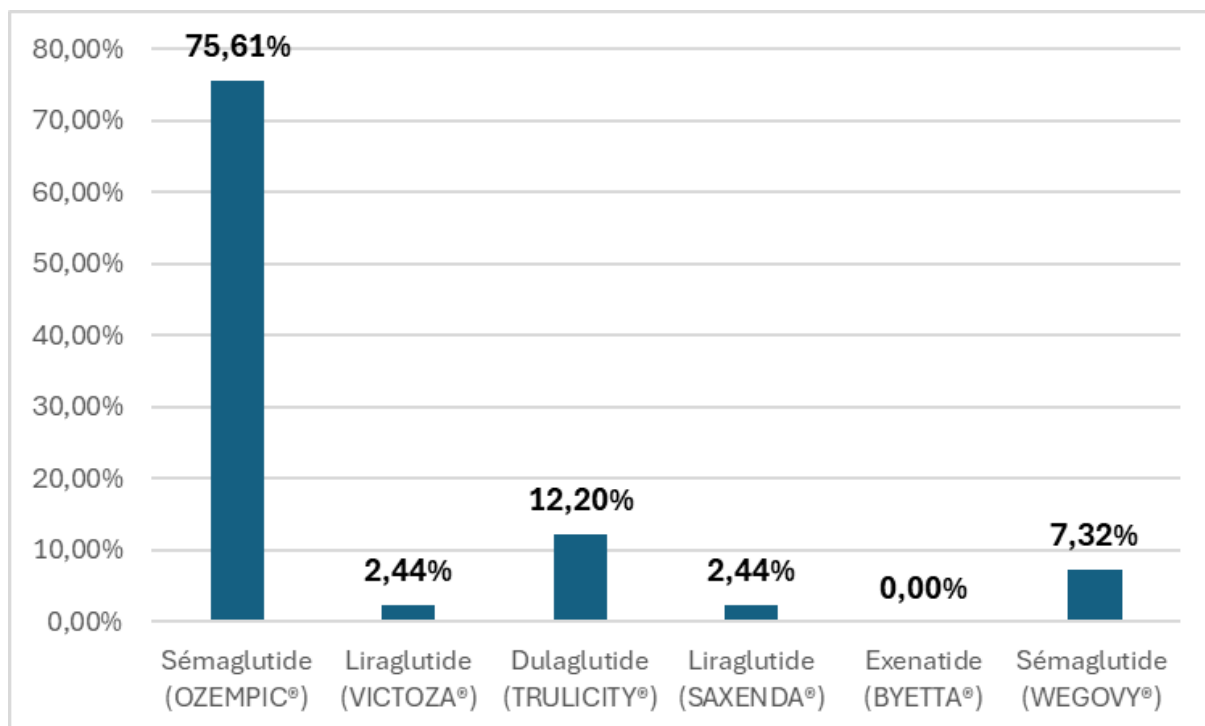
#### 4. Cas d'une ordonnance d'un aGLP-1 chez un patient non diabétique

Sur tous les participants du questionnaire, un peu plus de la moitié (57%) ont déjà été confrontés à une ordonnance d'un aGLP-1 chez un patient non diabétique. La majorité des participants ne savait pas dans quelle indication était employé l'aGLP-1. Certains professionnels de santé (80,5%) ont demandé l'information aux patients. Soit le patient leur a donné la réponse (48,6%), soit le patient n'a pas voulu leur répondre (24,4%). Il y a eu des cas de fausses ordonnances parmi les retours des participants. Dans 5% des cas, le patient ne savait pas dans quelle indication son traitement par aGLP-1 était employé.



*Figure 25 : Connaissance de l'indication du aGLP-1 dans le cas d'une ordonnance chez un non diabétique*

Dans la figure 25, nous pouvons voir que dans le cas d'une ordonnance d'aGLP-1 à destination d'un patient non diabétique, le surpoids était l'indication la plus fréquente (48,8%). Venait ensuite l'obésité (26,9%). Un petit tiers (14,63%) ont répondu que c'était le syndrome métabolique. L'objectif principal des patients était de perdre du poids. La molécule la plus utilisée dans ce type de cas était le semaglutide (Ozempic®), en effet c'était celle qui tournait majoritairement sur les réseaux sociaux donc la plus connue (figure 26). La majorité (70,7%) des patients ayant bénéficié de ces ordonnances hors AMM avaient un âge compris entre 31 et 50 ans.



*Figure 26 : Résultats de la question (pharmaciens/préparateurs) "Quel était ce médicament ?"*

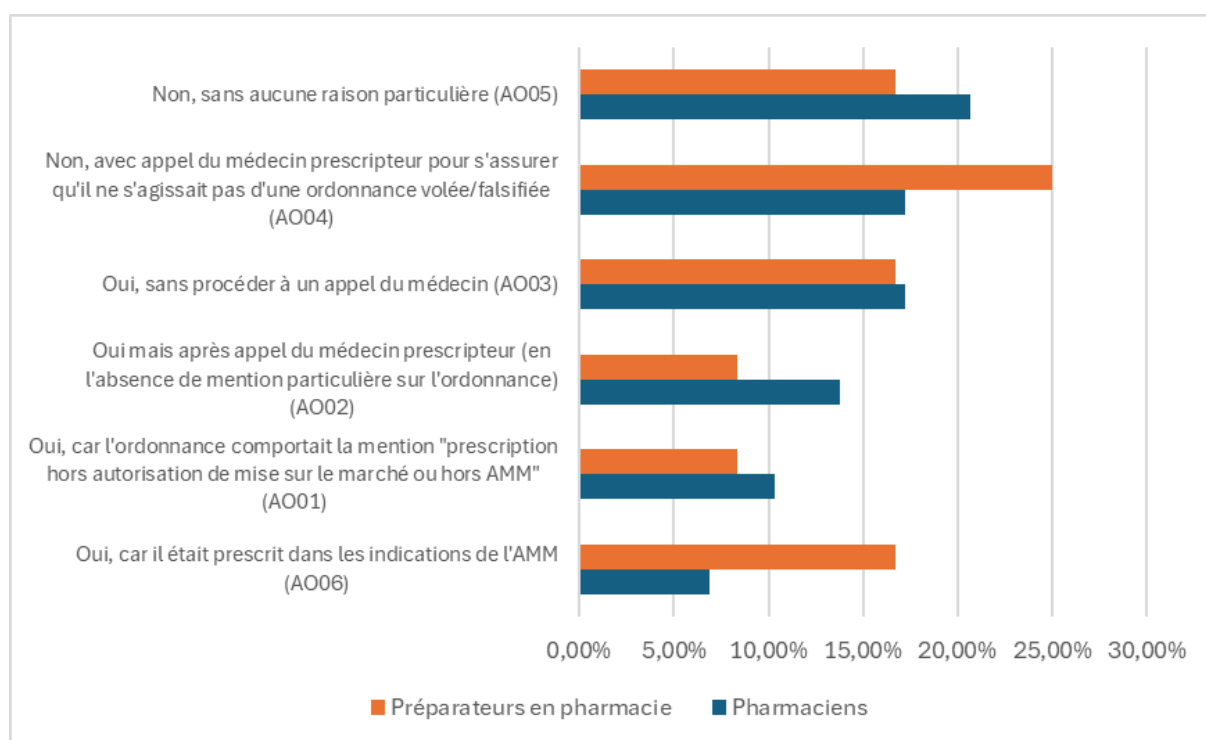
L'une des questions les plus importantes du questionnaire était de savoir comment les professionnels de santé avaient réagi face à ce cas (ont-ils délivré le médicament ou non ?). Il n'y a que 39,02% des participants qui ont refusé la délivrance du traitement au patient non diabétique. Nous pouvons augmenter ce pourcentage de 10% environ car certains participants (n = 5) ont répondu « Autre » en précisant des réponses telles que « Non après appel du médecin qui confirme l'usage pour maigrir » ; « Non hors AMM » ou encore « Non pas dans les recommandations ».

Ainsi, sur ce cas-là, nous pouvons dire que 50,8% auraient malgré tout délivré le médicament même s'il n'était pas prescrit dans les indications de l'AMM. Les raisons de délivrance étaient : Mention sur l'ordonnance « prescription hors AMM » ; appel du médecin prescripteur ; ou encore « prescrit dans les indications de l'AMM » selon le professionnel de santé.

Pour les participants qui ont refusé la délivrance du traitement aux patients, la majorité d'entre eux leur ont expliqué la raison du refus de délivrance de différentes façons. Certains ont expliqué que le médicament était en tension d'approvisionnement et qu'il n'est remboursé que pour le diabète donc à destination uniquement des patients diabétiques. D'autres ont précisé que s'ils le délivraient, il faudrait payer le médicament car il n'est pas remboursé dans ce genre d'indications. Ou encore quelques participants ont eu le cas d'une

fausse ordonnance donc ils ont expliqué aux patients qu'avec une fausse ordonnance, il est impossible de délivrer les traitements.

Dans la figure 27, nous pouvons voir le détail des réponses données par les pharmaciens et celles données par les préparateurs en pharmacie. Nous pouvons constater que les réponses sont sensiblement les mêmes. Cependant, il faut souligner que les préparateurs ont davantage tendance à refuser la délivrance d'office alors que les pharmaciens auront plutôt tendance à délivrer ou à voir avec le prescripteur directement.



*Figure 27 : Réponses des pharmaciens et des préparateurs en pharmacie à la question : "Avez-vous délivré ce médicament dans ces conditions ?" (cas d'une ordonnance chez un non diabétique)*

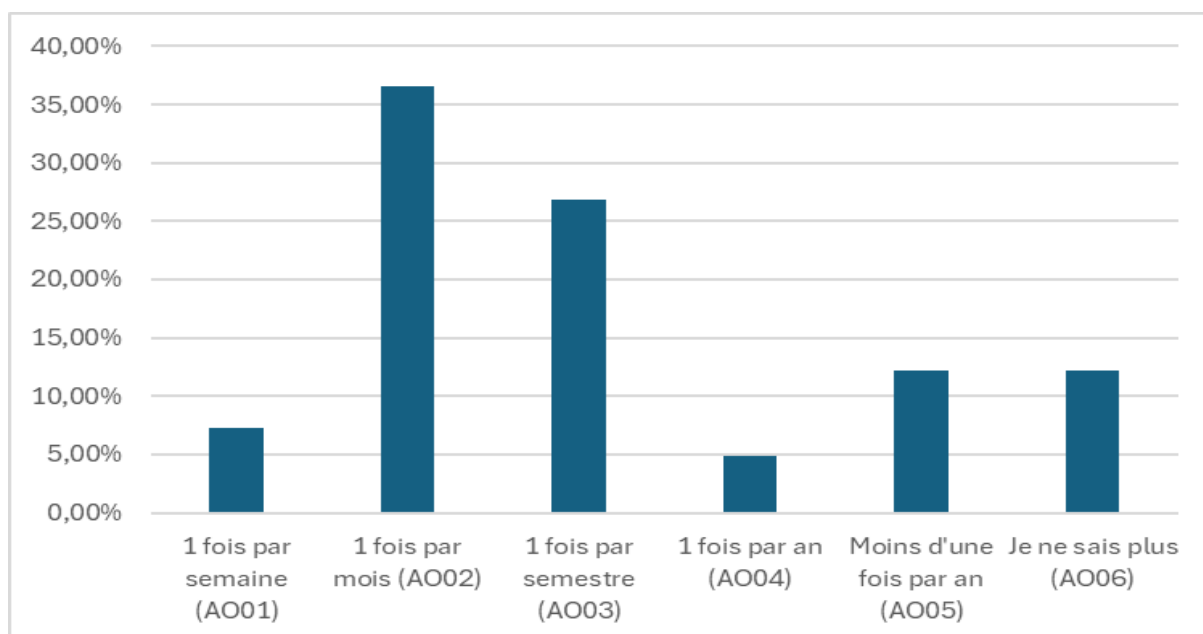
La dernière question au sujet de ce cas était de savoir si, avec du recul, les pharmaciens et préparateurs auraient réagi différemment face à ce cas. Étonnamment, c'est le cas de 24,4% de la population, à qui nous avons demandé de préciser ce qu'ils auraient fait finalement. Parmi leurs réponses, nous pouvons retrouver : « C'était avant l'interdiction de le faire, aujourd'hui ça ne serait plus possible » ; « j'aurais dû délivrer car j'ai perdu définitivement ce couple de patient qui va dans une officine moins regardante » ; « Refus de délivrance » ; « Appel au prescripteur » ou encore « Je n'aurais pas fait la délivrance même si le client avait réglé » etc.



Nous avons également demandé aux étudiants comment ils auraient réagi face à un patient non diabétique présentant une ordonnance comportant un aGLP-1. Parmi les réponses libres des étudiants nous retrouvons notamment des envies de vouloir rappeler les règles de délivrance des aGLP-1 aux patients, leur expliquer que l'utilisation du médicament sans être diabétique présente des risques, ou encore comprendre la démarche du patient, pourquoi il veut s'en procurer. Il y a également des étudiants qui, automatiquement, ont dit qu'ils refuseraient la délivrance du médicament sans même se référer aux pharmaciens pour leur demander leur avis.

### **5. Fréquence du mésusage et réactions des patients au comptoir**

On remarque avec les réponses au questionnaire qu'en général, les professionnels de santé ont environ 1 fois par mois (36,6%) des ordonnances d'analogues du GLP-1 en dehors de l'indication du diabète (figure 28). Sachant qu'il y a 12,2% des participants qui ont répondu qu'ils ne savaient plus.



*Figure 28 : Réponse à la question "Avez-vous un ordre d'idées du nombre de fois où vous avez eu des ordonnances d'analogues du GLP-1 hors diabète ?"*

Contre toute attente, le questionnaire a montré que seuls 32,4% des professionnels de santé ont eu des patients venant au comptoir dans le but d'avoir un aGLP-1 sans ordonnance. Nous avons demandé quelle était l'attitude des professionnels de santé lorsqu'ils ont eu ce cas de

patient à l'officine. Il y a eu des réponses très différentes qui vont de « Refus de délivrance » sans forcément d'explications, à « Dire aux patients qu'on en n'a plus en stock car ce n'est pas une patiente habituelle ». Parfois, les professionnels de santé ont expliqué la raison du refus aux patients et parfois non. Il y a malgré tous des personnes qui ont délivré le traitement en le faisant payer au patient.

## **6. Ruptures d'approvisionnement des analogues du GLP-1**

Une grande majorité des participants (71,8%) pensent que ce mésusage provoque des ruptures de ces médicaments. De nombreux patients diabétiques se sont déjà posé des questions à ce sujet. En effet, 63,4% des participants au questionnaire ont répondu oui à la question « un patient diabétique vous a-t-il posé une question à ce sujet ». Nous avons également demandé quel genre de questions les patients leur posaient. De nombreux exemples ont été cités : les patients demandent des précisions sur la situation notamment

1) Si ce mésusage est réel, c'est-à-dire si les personnes l'utilisent vraiment pour perdre du poids ; s'il y a un intérêt à détourner ce médicament « Pourquoi les gens utilisent celui-ci pour perdre du poids alors je n'en perds pas avec le traitement ? »

2) Une quantification de ce mésusage : « Est ce que vous en délivrez beaucoup ? »

3) Si ce mésusage provoque réellement les ruptures de ces médicaments ; « C'est à cause des gens qui l'utilisent pour maigrir que c'est en rupture ? ». Certains patients manifestent beaucoup d'inquiétudes en demandant à ce que le professionnel officinal mette de côté leur médicament pour le mois suivant, afin d'être certains de l'avoir ; d'autres se demandaient comment ils allaient faire pour leurs injections hebdomadaires « Comment vais-je me soigner si je ne peux pas avoir mon traitement ? ». Il y a également des patients qui rejettent la faute sur le laboratoire qui serait fautif selon eux, ou encore sur la sécurité sociale qui ne fait rien pour remédier à cela selon certains patients « Pourquoi la sécurité sociale ne fait rien ? ». Il y a également eu des patients qui ont demandé aux pharmaciens s'ils avaient déjà délivré ce médicament sans ordonnance à ceux qui le voulaient.

## IV. Discussion

L'objectif premier de mon travail de thèse et de mon questionnaire était de connaître le niveau de connaissance, des professionnels de santé, au sujet de ce mésusage, d'observer leur attitude en pratique sur un cas de mésusage afin de les sensibiliser sur la conduite à tenir.

Pour rappel, actuellement dans la littérature, il n'y a pas eu d'état des lieux des connaissances des professionnels de santé officinaux, ni sur le mésusage en pratique. Tous les professionnels de santé ainsi que les étudiants qui ont participé à l'étude, connaissent les indications des aGLP-1 quand ils sont indiqués dans le DT2. En revanche, les avis sont différents concernant les autres indications. En effet, 1 étudiants sur 3 a indiqué que l'obésité est une des indications ayant une AMM pour les aGLP-1. De même, plus de la moitié des étudiants mettent l'obésité en indication scientifiquement validés pour les aGLP-1 mais également pour le surpoids et un peu pour le syndrome métabolique. Ainsi, tout le monde n'est pas du même avis pour ce qui est de l'obésité et du surpoids. Ce qu'il faut savoir c'est qu'au moment de la diffusion du questionnaire, seul le diabète était l'indication des aGLP-1.

Ainsi, il est plus qu'utile d'insister, lors des enseignements pharmaceutiques, sur les différentes indications des aGLP-1 et l'importance du respect des indications en fonction des spécialités pour que les étudiants puissent mettre en application dans leur future pratique professionnelle. Cette étude nous questionne aussi sur la compréhension de la définition d'AMM par les participants notamment par les préparateurs en pharmacie. Au vu des résultats, nous pouvons supposer qu'il y a un amalgame qui a été fait entre la définition d'une AMM et la définition d'une indication scientifiquement validée.

Tous les répondants sont conscients du mésusage des aGLP-1. Les moyens selon lesquels il en ont eu connaissance sont assez variés et différents (principalement les réseaux sociaux pour les étudiants, tandis que les diplômés préfèrent les sources professionnelles ou l'ont vécu dans leur pratique quotidienne). Par conséquent, il est indispensable en tant que professionnel de santé de s'informer via différents canaux d'informations pour être à jour des dernières actualités, y compris via les canaux non professionnels.

La moitié des participants ont déjà été confrontés au comptoir à la dispensation d'une ordonnance comportant un aGLP-1 chez un patient non diabétique, confirmant la fréquence élevée de ce mésusage. Au total, 1 participant (pharmacien / préparateur) sur 2 aurait délivré

le médicament au patient même si ce dernier est prescrit hors AMM, ce qui n'est pas réglementaire.

La réaction des pharmaciens est différente de celle des préparateurs, en effet, les pharmaciens ont tendance à plus facilement dispenser le traitement contrairement aux préparateurs qui sont plus réticents et plus prudents, tout comme les étudiants en pharmacie. Nous supposons que les pharmaciens ont sans doute peur de perdre les patients s'ils refusent la délivrance, tandis que les étudiants et préparateurs laissent la responsabilité de la décision finale au pharmacien ou prennent la décision de refuser eux-mêmes. Cependant, il reste quand même une majorité des pharmaciens qui vérifient l'indication des aGLP-1.

Ce qu'il est intéressant de voir dans les réponses au questionnaire c'est qu'avec du recul, presque un quart des participants qui avaient délivré un aGLP-1 à un patient non diabétique, auraient réagi différemment si la situation se représentait demain. Cela montre un début de prise de conscience pour certains.

Pour ce qui est des étudiants en pharmacie, dans le questionnaire, ils semblaient beaucoup plus réfractaires à délivrer le traitement hors AMM. Cela peut s'expliquer par le fait qu'ils sont, sans doute, plus sensibilisés à ce sujet que les professionnels de santé déjà diplômés.

Lorsque c'est hors AMM, il ne doit pas y avoir de délivrance. C'est ce message qu'il est important à faire passer aujourd'hui aux professionnels pharmaceutiques. S'il y vraiment nécessité alors dans ce cas il faut contacter le prescripteur pour en discuter avec lui et avoir des preuves d'efficacité validées mais en aucun cas nous ne devons délivrer un traitement hors AMM à un patient sans en avoir discuté préalablement au prescripteur (quand cela est possible). Il est évident que si les officines ne délivraient pas l'aGLP-1 à des personnes non diabétiques, la problématique de mésusage serait moins importante.

Cette étude permet de mettre en lumière le manque de conduite à tenir face à ces cas de mésusages au comptoir. En effet, chacun fait comme il peut pour limiter cela mais sans réelle procédure mise en place. Les agences régionales de santé devraient essayer de mettre en place une véritable procédure pour sensibiliser tout le monde sur la délivrance de ce traitement en indiquant qu'il ne faut en aucun cas délivrer (même sans remboursement) le traitement aux patients ne présentant pas de diabète de type 2. Aujourd'hui, de plus en plus de mesures réglementaires sont mises en place pour limiter les cas de mésusage. En effet, cela

les limite car il y a un aspect punitif derrière la délivrance d'aGLP-1 à des indications hors AMM. Il y a également cet aspect punitif auprès du médecin qui prescrit ces aGLP-1 hors AMM.

Un mésusage à grande échelle représente de nombreux risques pour les patients. En effet, la sécurité des patients reste la priorité, notre priorité en tant que professionnel de santé.

Ce questionnaire permet de mettre en évidence le manque d'éducation thérapeutique du patient, c'est pour cela qu'il est indispensable d'éduquer les patients, mais également aider les professionnels de santé à dispenser correctement les aGLP-1 (Annexe 2).

Revenons sur le résultat de la question « Avez-vous déjà eu des patients venant au comptoir dans le but d'obtenir un aGLP-1 sans ordonnance pour une utilisation détournée (perte de poids par exemple) ? ». En effet, il y a presque 1/3 des participants qui ont répondu « oui » à cette question. C'est un résultat assez faible au vu de l'ampleur du mésusage. Cela peut s'expliquer par le fait que les patients préfèrent utiliser des fausses ordonnances ou demander à leur médecin généraliste de leur faire une ordonnance plutôt que de venir directement demander au comptoir un aGLP-1 sans ordonnance.

Concernant les ruptures d'approvisionnement de cette classe thérapeutique, elle est, en effet, marquée par l'ampleur du mésusage en France durant ces dernières années. Presque trois quart des participants à l'étude le pensent. L'inquiétude des patients diabétiques est bien présente au quotidien. De nombreuses interrogations les envahit, la première étant celle de savoir s'ils pourront bénéficier de leur traitements tous les mois.

Pour conclure, ce qu'il est important de retenir de cette étude c'est qu'il faut bien différencier les indications ayant une AMM et celles hors AMM, notamment pour la sécurité du patient. Nous pouvons voir que les participants prennent conscience du risque de ce mésusage et qu'ils tentent de le limiter. Ils sont aidés par les autorités qui tentent à mettre en place de plus en plus de sécurité lors de la dispensation.

## **V. Les limites du questionnaire**

Ce questionnaire présente quelques limites. D'une part, le nombre de réponses est assez faible par rapport au temps pendant lequel le questionnaire est resté actif (6 mois environ). Nous pouvons peut-être l'expliquer par le manque de temps pour réaliser le questionnaire. Pourtant, nous avons essayé de faire le maximum pour rendre le questionnaire le plus simple et rapide possible. Les personnes n'ayant pas terminé le questionnaire se sont arrêtées, pour la plupart, à la question demandant plus de précisions lors d'une délivrance d'un aGLP-1 chez un non diabétique. Il y a également certains étudiants qui se sont arrêtés dès le début du questionnaire, sûrement par manque de temps.

De plus, dans la question « par quels moyens avez-vous entendu parler des analogues du GLP-1 ? », nous n'avons pas mis en proposition de réponse les autres professionnels de santé ou encore les professeurs de la faculté, mais il était tout à fait possible que les répondants les citent en sélectionnant la catégorie « Autre ».

Ce questionnaire a été mis en place en octobre 2024, soit il y a un an. De ce fait, étant un sujet d'actualité, cette problématique a été mise à jour de nombreuses fois depuis. Ainsi, les réponses des participants au questionnaire ont sans doute variés depuis. C'est le risque à prendre en décidant de traiter avec un sujet de santé publique actuel. Maintenant les recommandations ont évolué et la dispensation de ces aGLP-1 également, afin de limiter au maximum ce mésusage. De plus, le Wegovy® a été commercialisé lorsque le questionnaire a été mis en place. De ce fait, il se peut que les participants aient confondus les indications ayant une AMM entre Ozempic® et Wegovy®.

# **PARTIE V : Rôle du pharmacien, sensibilisation, et prévention auprès des populations**

## **I. Sensibilisation des pharmaciens**

Les autorités de santé ont très rapidement averti les pharmacies d'officines quant à ce mésusage assez important. Une vigilance accrue de la part de tous s'impose. Les pharmaciens occupent une position stratégique en tant qu'acteur pour limiter ce mésusage. C'est eux qui garantissent le bon usage des médicaments. Ainsi, il paraît essentiel de renforcer leur formation à ce niveau-là.

Un comité scientifique temporaire (CST) a été mis en place par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) pour analyser l'usage des aGLP-1, les risques de mésusages, les EI. De plus, comme dit précédemment, des alertes de pharmacovigilances notamment au sujet des effets indésirables, sont publiées très régulièrement à destination des pharmaciens et des médecins pour continuer à les sensibiliser à ce sujet (81,82).

Les syndicats pharmaceutiques incitent également leurs confrères à renforcer leur vigilance lors de la dispensation de cette classe thérapeutique. Des formations continues et des webinaires ont été mis en place à destination des professionnels de santé concernés afin de mieux les aiguiller face à la demande croissante de ces traitements hors AMM.

C'est le rôle des pharmaciens de sensibiliser les populations sur l'utilisation abusive de ces aGLP-1. Mais également d'orienter au mieux les patients vers une prise en charge adaptée et pluridisciplinaire de l'obésité.

## **II. Rôle des professionnels de santé dans la prévention du mésusage**

### **a. Les médecins généralistes**

Les médecins ont très vite prescrit les aGLP-1 quand ils étaient nécessaires, selon eux. L'apparition du mésusage a incité les médecins à ne plus initier ce traitement à de nouveaux patients pour limiter les ruptures d'approvisionnement. Il faut également être vigilant car les aGLP-1 ne peuvent pas être prescrits chez tous les patients. En effet, chez les patients ayant des ATCD de cancers thyroïdiens, ceux ayant des problèmes de motilité intestinale ou de maladies inflammatoires de l'intestin, l'usage d'aGLP-1 n'est pas recommandé, tout comme les patients avec des ATCD de pancréatite (82).

Leur rôle est d'initier le traitement aux bons patients et dans les indications ayant une AMM.

### **b. Les pharmaciens**

Les pharmaciens jouent un rôle essentiel dans la prévention de ce mésusage. En effet, ils doivent, tout d'abord, surveiller la légitimité de la prescription en contrôlant l'indication médicale pour chaque délivrance ainsi que le bon aGLP-1 avec la bonne indication (Wegovy® dans l'obésité et Ozempic® dans le diabète). De plus, depuis février 2025, le remboursement est conditionné au remplissage d'un formulaire dont nous parlerons dans la partie suivante. Ainsi, les pharmaciens doivent vérifier la conformité du formulaire avec l'ordonnance (83).

Il est important que le pharmacien explique le bon fonctionnement du traitement aux patients pour comprendre comment il agit et les dangers qui peuvent découler s'ils l'utilisent en dehors des indications. Cela permettra aux professionnels de santé d'informer sur les risques, notamment les effets indésirables, en cas de mésusage. Les patients doivent comprendre que ce n'est pas un traitement amincissant.

Il est essentiel de surveiller les patients pendant le traitement, c'est pour cela que c'est également important que les patients aillent chercher leur traitement dans la même pharmacie dans l'idéal. Il faut surveiller l'observance, la tolérance (surtout au début du traitement).



Le pharmacien peut également refuser la délivrance du traitement s'il le juge en inadéquation avec les recommandations en date. Il faut également signaler les cas de mésusage notamment en cas d'ordonnances falsifiées, aux autorités compétentes (ANSM par exemple).

Pour conclure, le pharmacien a un rôle clé dans cette prévention auprès du grand public notamment en dispensant ce traitement en toute sécurité, en respectant les conditions d'utilisation, de prise en charge et de remboursement.

### **III. Mises en place de nouvelles méthodes pour limiter ce mésusage**

#### **a. Dispositif d'accompagnement à la prescription avec un justificatif obligatoire dans la prise en charge du diabète**

Depuis le 1er février 2025, un nouveau dispositif d'accompagnement a été mis en place par l'assurance maladie. Comme dit précédemment, ce dispositif vise à renforcer le bon usage et la juste prescription de ces traitements.

En pratique, lors de la prescription d'aGLP-1, le médecin remplit un formulaire comportant des questions simples pour s'assurer que le médicament est bien prescrit dans les bonnes indications. Il existe un format numérique (téléservices Ameli pro) et un format papier en 3 volets. Ce document est donc remis au patient avec l'ordonnance.

Lors de la dispensation en pharmacie, le patient remet ces deux documents au pharmacien qui s'assure de l'exactitude du justificatif en cohérence avec l'ordonnance. Ce n'est qu'en présence de ces deux documents que le pharmacien peut effectuer le tiers payant pour le traitement. Sinon, le patient devra payer le traitement (83).

## **b. Nouvelles mesures réglementaires pour encadrer la prescription et la délivrance dans le cadre d'une obésité**

Fin 2024, l'ANSM avait instauré un cadre très strict pour prescrire les aGLP-1 dans le cadre d'une obésité. En effet, la prescription initiale devait être instaurée par un spécialiste tels qu'un endocrinologue ou les diabétologues-nutritionnistes (84,85).

Cependant, ces mesures ont vite évolué. En juin 2025, l'ANSM a communiqué sur l'évolution de la prise en charge en autorisant tous les prescripteurs à initier un aGLP-1 dans le cadre d'une obésité en respectant les indications de l'AMM de chaque spécialité. Il y a donc trois spécialités autorisées dans le traitement de l'obésité : Saxenda® (Liraglutide) ; Wegovy® (Semaglutide) ; Mounjaro® (Tirzépatide) (81).

Ainsi, la prise en charge de l'obésité a rapidement évolué ces dernières années pour répondre à une demande croissante et limiter le mésusage grandissant. Ces mesures ont permis de mieux sécuriser la dispensation et de limiter également la rupture d'approvisionnement des spécialités destinées aux diabétiques de type 2.

## **c. Renforcer la surveillance du marché illégal**

Malgré les évolutions récentes de cette famille thérapeutique, le mésusage reste assez présent pour les patients qui souhaitent perdre du poids sans rentrer dans les critères de l'AMM dans le cadre d'une obésité (86).

Pour pallier cela, les autorités tentent de mettre en place des mesures afin de dissuader les patients. La mise en place de la sérialisation avec un code unique pour chaque boîte de médicament délivrée permet de repérer chaque produit délivré hors circuit légal. Il y a également une plateforme mise en place pour déclarer une ordonnance falsifiée comme dit précédemment. Aujourd'hui, les patients peuvent également signaler un comportement suspect sur la plateforme *signal conso*.

De plus, les autorités de santé tentent d'inspecter davantage les dispensations d'aGLP-1, avec un contrôle renforcé lors des premières délivrances. Il y a aussi une coopération entre les différentes institutions (ANSM, DGCCRF, police, douane...) pour traquer les importations

illégales avec un partage des informations, notamment sur les signalements de contrefaçons, entre les différentes agences nationales (ANSM et EMA) (87,88).

Il y a également des campagnes de prévention pour sensibiliser le grand public et alerter sur les risques avec une communication ciblée auprès des influenceurs / réseaux sociaux pour responsabiliser (89).

# CONCLUSION

Le bon usage d'un médicament est essentiel pour la sécurité des patients. Quel que soit le médicament, le mésusage est synonyme de risque. Le mésusage est donc à éviter, en particulier pour cette classe thérapeutique, dans la mesure où les EI peuvent survenir avec des conséquences qui sont d'autant plus graves car il n'y a pas de suivi médical et que les médecins ne peuvent pas faire de lien entre les effets indésirables qu'a le patient s'il n'a pas connaissance que ce dernier prend un traitement par aGLP-1.

Au quotidien, notre étude a mis en évidence que ce mésusage est connu de tous, les sources de connaissances sont diverses et variées avec des différences marquantes des sources entre les jeunes et plus anciennes générations. Notre mission, en tant que professionnel de santé, est d'élargir nos sources d'informations pour s'informer davantage. Les autorités de santé peuvent également élargir leurs canaux de diffusion pour sensibiliser un maximum de personnes. Il y a de nombreux pays comme le Royaume Uni ou le Canada qui ont pris de nombreuses mesures pour stopper d'autant plus ce mésusage. Il serait sans doute intéressant de s'en inspirer pour obtenir plus de résultats afin de le limiter au maximum.

Nous avons pu voir les nouvelles mesures mises en place pour limiter le mésusage des aGLP-1 dans le diabète mais de nouveaux mésusages pourraient arriver avec les nouvelles recommandations d'utilisation des aGLP-1 dans l'obésité. Il pourrait y avoir un entretien du mésusage chez les personnes en surpoids notamment. Ainsi, de nombreuses mesures restent encore à prendre pour limiter voire stopper ce mésusage. Le pharmacien a un rôle central dans la garantie d'application du bon usage du médicament.

L'arrivée des aGLP-1 par voie orale ne va faire qu'accentuer ce mésusage car la barrière du mode d'administration va se lever, provoquant potentiellement une nette hausse de ce mésusage.

# BIBLIOGRAPHIE

1. Schlienger JL. Histoire des incrétines : Du chien brun au monstre de Gila. Médecine des Maladies Métaboliques. 1 mai 2016;10(3):285-90.
2. Drucker DJ, Holst JJ. The expanding incretin universe: from basic biology to clinical translation. Diabetologia. 1 oct 2023;66(10):1765-79.
3. Perley MJ, Kipnis DM. Plasma Insulin Responses to Oral and Intravenous Glucose: Studies in Normal and Diabetic Subjects. J Clin Invest. déc 1967;46(12):1954-62.
4. Nauck MA, Homberger E, Siegel EG, Allen RC, Eaton RP, Ebert R, et al. Incretin effects of increasing glucose loads in man calculated from venous insulin and C-peptide responses. J Clin Endocrinol Metab. août 1986;63(2):492-8.
5. Swynghedauw B. Incrétines et diabète, une petite révolution conceptuelle et thérapeutique (2): L'effet incrétine, un concept physiologique nouveau. Archives des Maladies du Cœur et des Vaisseaux - Pratique. 1 déc 2008;2008(173):23-4.
6. Swynghedauw B. Incrétines et diabète, une petite révolution conceptuelle et thérapeutique (3) L'effet incrétine, un nouveau concept thérapeutique. Archives des Maladies du Cœur et des Vaisseaux - Pratique. 1 janv 2009;2009(174):26-7.
7. Swynghedauw B. Incrétines et diabète, une petite révolution conceptuelle et thérapeutique (1): L'effet incrétine et ses déterminants. Archives des Maladies du Cœur et des Vaisseaux - Pratique. 1 nov 2008;2008(172):28-9.
8. Drucker DJ, Brubaker PL. Proglucagon gene expression is regulated by a cyclic AMP-dependent pathway in rat intestine. Proc Natl Acad Sci U S A. juin 1989;86(11):3953-7.
9. Holst JJ. The Physiology of Glucagon-like Peptide 1. Physiological Reviews. oct 2007;87(4):1409-39.
10. Campbell JE, Drucker DJ. Pharmacology, Physiology, and Mechanisms of Incretin Hormone Action. Cell Metabolism. 4 juin 2013;17(6):819-37.
11. Knudsen LB, Lau J. The Discovery and Development of Liraglutide and Semaglutide. Front Endocrinol (Lausanne). 2019;10:155.
12. Comprendre le GLP-1 [Internet]. [cité 3 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.nnacademy.fr/ressources/comprendre-le-glp-1.html>
13. Aronoff SL, Berkowitz K, Shreiner B, Want L. Glucose Metabolism and Regulation: Beyond Insulin and Glucagon. Diabetes Spectrum. 1 juill 2004;17(3):183-90.
14. Drucker DJ. The biology of incretin hormones. Cell Metabolism. 1 mars 2006;3(3):153-65.
15. Choukem SP, Gautier JF. Le GLP-1 : de la physiologie À l'application thérapeutique. Cahiers de Nutrition et de Diététique. 1 sept 2007;42(4):199-206.
16. Nauck MA, Vardarli I, Deacon CF, Holst JJ, Meier JJ. Secretion of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in type 2 diabetes: what is up, what is down? Diabetologia. 1 janv 2011;54(1):10-8.

17. Burcelin R, Bertolini M. Caractéristiques physiologiques et pharmacologiques des agonistes des récepteurs au GLP-1 pour le traitement du diabète de type 2. *Médecine des Maladies Métaboliques*. 1 sept 2013;7(4):331-9.
18. Schirra J, Sturm K, Leicht P, Arnold R, Göke B, Katschinski M. Exendin(9-39)amide is an antagonist of glucagon-like peptide-1(7-36)amide in humans. *J Clin Invest*. 1 avr 1998;101(7):1421-30.
19. Dalle S, Burcelin R, Gourdy P. Specific actions of GLP-1 receptor agonists and DPP4 inhibitors for the treatment of pancreatic  $\beta$ -cell impairments in type 2 diabetes. *Cellular Signalling*. 1 févr 2013;25(2):570-9.
20. Sonoda N, Imamura T, Yoshizaki T, Babendure JL, Lu JC, Olefsky JM. Beta-Arrestin-1 mediates glucagon-like peptide-1 signaling to insulin secretion in cultured pancreatic beta cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 6 mai 2008;105(18):6614-9.
21. Ross SA, Ekoé JM. Incretin agents in type 2 diabetes. *Can Fam Physician*. juill 2010;56(7):639-48.
22. Drucker DJ. Mechanisms of Action and Therapeutic Application of Glucagon-like Peptide-1. *Cell Metabolism*. 3 avr 2018;27(4):740-56.
23. Bauduceau B. Le point sur un médicament : le dulaglutide (Trulicity®). *Médecine des Maladies Métaboliques*. 1 févr 2019;13(1):55-62.
24. Qiao Q, Ouwens MJ, Grandy S, Johnsson K, Kostev K. Adherence to GLP-1 receptor agonist therapy administered by once-daily or once-weekly injection in patients with type 2 diabetes in Germany. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2016;9:201-5.
25. Lau J, Bloch P, Schäffer L, Pettersson I, Spetzler J, Kofoed J, et al. Discovery of the Once-Weekly Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Analogue Semaglutide. *J Med Chem*. 24 sept 2015;58(18):7370-80.
26. Agonistes du récepteurs au GLP1 [Internet]. [cité 8 avr 2024]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/agonistes-du-recepteurs-au-glp1>
27. Andreasen CR, Andersen A, Knop FK, Vilsbøll T. How glucagon-like peptide 1 receptor agonists work. *Endocr Connect*. 16 juin 2021;10(7):R200-12.
28. Zander M, Madsbad S, Madsen JL, Holst JJ. Effect of 6-week course of glucagon-like peptide 1 on glycaemic control, insulin sensitivity, and beta-cell function in type 2 diabetes: a parallel-group study. *Lancet*. 9 mars 2002;359(9309):824-30.
29. Guerci B, Sauvanet JP. Traitement du diabète de type 2 : l'exénatide, en alternative ou en association à l'insuline ? *Médecine des Maladies Métaboliques*. 1 oct 2013;7(5):449-63.
30. Avignon A, Sauvanet JP. Liraglutide pour le traitement du diabète de type 2: Liraglutide for type 2 diabetes treatment. *Médecine des Maladies Métaboliques*. 1 mai 2010;4(3):313-25.
31. Schneck K, Urva S. Population pharmacokinetics of the GIP/GLP receptor agonist tirzepatide. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 14 févr 2024;13(3):494-503.
32. Scheen AJ, Gaal LFF. le médicament du mois Exénatide (BYETTA®) Incrétinomimétique indiqué dans le traitement du diabète de type 2 après échec et en complément des antidiabétiques oraux. *Rev Med Liege*.
33. VIDAL [Internet]. 2024 [cité 29 oct 2025]. BYETTA. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/byetta-31077.html>

34. Paitraud D. VIDAL. 2025 [cité 15 oct 2025]. Analogues du GLP1 : arrêt de commercialisation de VICTOZA programmé pour fin 2026. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/31544-analogues-du-glp-1-arret-de-commercialisation-de-victoza-programme-pour-fin-2026.html>
35. Shu Y, He X, Wu P, Liu Y, Ding Y, Zhang Q. Gastrointestinal adverse events associated with semaglutide: A pharmacovigilance study based on FDA adverse event reporting system. *Front Public Health*. 20 oct 2022;10:996179.
36. Analogues du GLP- 1 : des effets indésirables graves [Internet]. [cité 18 déc 2024]. Disponible sur: <https://www.larevuedupraticien.fr/article/analogues-du-glp-1-des-effets-indesirables-graves>
37. Base de Données Publique des Médicaments [Internet]. [cité 29 oct 2025]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/medicament/61400703/extrait#tab-rcp-et-notice>
38. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M, et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *N Engl J Med*. 2 juill 2015;373(1):11-22.
39. Becq A, Camus M. Pancréatite aiguë – définition, épidémiologie et causes. *La Presse Médicale Formation*. 1 nov 2023;4(5):424-9.
40. Almustanyir S, Alhabeeb H, AlHusseini N, Al Thow M. Gastroparesis With the Initiation of Liraglutide: A Case Report. *Cureus*. 28 nov 2020;12(11):e11735.
41. Karakousis N, Kostakopoulos NA, Georgakopoulou VE, Pyrgioti EE, Georgakopoulos PN. A Rare Case of Dulaglutide-Associated Angioedema in a Male Patient. *Cureus*. 13(11):e20041.
42. Mendes FF, Carvalho LIM, Lopes MB. Glucagon-Like Peptide-1 agonists in perioperative medicine: to suspend or not to suspend, that is the question. *Braz J Anesthesiol*. 27 juin 2024;74(6):844538.
43. Nakhla M, Nair A, Balani P, Ujjawal A, Arun Kumar P, Dasari M, et al. Risk of Suicide, Hair Loss, and Aspiration with GLP1-Receptor Agonists and Other Diabetic Agents: A Real-World Pharmacovigilance Study. *Cardiovasc Drugs Ther*. 12 sept 2024;
44. Bezin J, Gouverneur A, Pénichon M, Mathieu C, Garrel R, Hillaire-Buys D, et al. GLP-1 Receptor Agonists and the Risk of Thyroid Cancer. *Diabetes Care*. 10 nov 2022;46(2):384-90.
45. Makunts T, Joulfayan H, Abagyan R. Thyroid hyperplasia and neoplasm adverse events associated with GLP-1 receptor agonists in FDA Adverse Event Reporting System [Internet]. *medRxiv*; 2023 [cité 6 janv 2025]. p. 2023.11.19.23298750. Disponible sur: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2023.11.19.23298750v1>
46. Jacobsen LV, Vouis J, Hindsberger C, Zdravkovic M. Treatment with liraglutide--a once-daily GLP-1 analog--does not reduce the bioavailability of ethinyl estradiol/levonorgestrel taken as an oral combination contraceptive drug. *J Clin Pharmacol*. déc 2011;51(12):1696-703.
47. Skelley JW, Swearengen K, York AL, Glover LH. The impact of tirzepatide and glucagon-like peptide 1 receptor agonists on oral hormonal contraception. *J Am Pharm Assoc* (2003). 2024;64(1):204-211.e4.
48. chevalier.n@chu-nice.fr. Diabète de type 2 [Internet]. Société Française d'Endocrinologie. 2022 [cité 23 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.sfendocrino.org/diabete-de-type-2/>

49. Diabète de type 2 : prise en charge initiale - Prise en charge - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 28 sept 2023]. Disponible sur: [https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/recos/details/1440/diabete\\_de\\_type\\_2\\_prise\\_en\\_charge\\_initiale/prise\\_en\\_charge](https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/recos/details/1440/diabete_de_type_2_prise_en_charge_initiale/prise_en_charge)
50. Darmon P, Bauduceau B, Bordier L, Detournay B, Gautier JF, Gourdy P, et al. Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) sur les stratégies d'utilisation des traitements anti-hyperglycémiants dans le diabète de type 2 - 2023. *Médecine des Maladies Métaboliques*. 1 déc 2023;17(8):664-93.
51. Galmiche M, Déchelotte P. Les approches thérapeutiques non invasives de l'obésité : hier, aujourd'hui et demain. *Nutrition Clinique et Métabolisme*. 1 nov 2022;36(4):226-46.
52. Fontbonne A, Currie A, Tounian P, Picot MC, Foulatier O, Nedelcu M, et al. Prevalence of Overweight and Obesity in France: The 2020 Obepi-Roche Study by the « Ligue Contre l'Obésité ». *J Clin Med*. 25 janv 2023;12(3):925.
53. Surpoids et obésité de l'adulte : définition, fréquence, causes et risques [Internet]. [cité 30 oct 2025]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/lille-douai/assure/sante/themes/surpoids-obesite-adulte/definition-causes-risques>
54. Obésités - Prise en charge - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 30 oct 2025]. Disponible sur: [https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/recos/details/1463/obesites/prise\\_en\\_charge](https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/recos/details/1463/obesites/prise_en_charge)
55. Riedinger CJ, Sakach J, Maples JM, Fulton J, Chippior J, O'Donnell B, et al. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for weight management: A review for the gynecologic oncologist. *Gynecologic Oncology*. 1 nov 2024;190:1-10.
56. Rubino D, Abrahamsson N, Davies M, Hesse D, Greenway FL, Jensen C, et al. Effect of Continued Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Placebo on Weight Loss Maintenance in Adults With Overweight or Obesity. *JAMA*. 13 avr 2021;325(14):1-12.
57. cso [Internet]. [cité 12 mars 2025]. Place des analogues du GLP-1 dans la stratégie de prise en charge de l'Obésité. Disponible sur: <https://obesite-idf.fr/news/place-des-analogues-du-glp-1-dans-la-strategie-de-prise-en-charge-de-lobesite/>
58. Huang PL. A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Dis Model Mech*. 2009;2(5-6):231-7.
59. Baptista T, Kin NMKNY, Beaulieu S, Baptista EA de. Obesity and Related Metabolic Abnormalities during Antipsychotic Drug Administration: Mechanisms, Management and Research Perspectives. *Pharmacopsychiatry*. nov 2002;35(6):205-19.
60. Scheen AJ, van Winkel R, De Hert MA. Traitements neuroleptiques et troubles métaboliques. *Médecine des Maladies Métaboliques*. 1 déc 2008;2(6):593-9.
61. Luft B, and Taylor D. A review of atypical antipsychotic drugs versus conventional medication in schizophrenia. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 1 sept 2006;7(13):1739-48.
62. Suarez D, and Haro JM. Overview of the findings from the European SOHO study. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 1 juin 2008;8(6):873-80.
63. Siskind D, Hahn M, Correll CU, Fink-Jensen A, Russell AW, Bak N, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists for antipsychotic-associated cardio-metabolic risk factors: A systematic review and individual participant data meta-analysis. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. févr 2019;21(2):293-302.



64. Bak M, Campforts B, Domen P, van Amelsvoort T, Drukker M. Glucagon-like peptide agonists for weight management in antipsychotic-induced weight gain: A systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*. déc 2024;150(6):516-29.
65. Abdelhay B, Mustapha A, Lamiae E, Sofia F. Agonistes des récepteurs GLP-1 dans la maladie d'Alzheimer : Potentiel thérapeutique et mécanismes d'action. *Médecine des Maladies Métaboliques*. 1 nov 2024;18(7):609-17.
66. Cheng D, Yang ,Shuo, Zhao ,Xue, and Wang G. The Role of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists (GLP-1 RA) in Diabetes-Related Neurodegenerative Diseases. *Drug Design, Development and Therapy*. 31 déc 2023;16:665-84.
67. Moghazy HM, Abdelhaliem NG, Mohammed SA, Hassan A, Abdelrahman A. Liraglutide versus pramlintide in protecting against cognitive function impairment through affecting PI3K/AKT/GSK-3 $\beta$ /TTBK1 pathway and decreasing Tau hyperphosphorylation in high-fat diet- streptozocin rat model. *Pflugers Arch - Eur J Physiol*. 1 mai 2024;476(5):779-95.
68. Du H, Meng X, Yao Y, Xu J. The mechanism and efficacy of GLP-1 receptor agonists in the treatment of Alzheimer's disease. *Front Endocrinol* [Internet]. 17 nov 2022 [cité 21 mai 2025];13. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2022.1033479/full>
69. Monney M, Jornayvaz FR, Gariani K. GLP-1 receptor agonists effect on cognitive function in patients with and without type 2 diabetes. *Diabetes & Metabolism*. 1 sept 2023;49(5):101470.
70. VIDAL [Internet]. 2023 [cité 4 juin 2025]. Arthrose et rhumatismes - symptômes, causes, traitements et prévention. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/appareil-locomoteur/arthrose-rhumatismes.html>
71. Yang Y, Hao C, Jiao T, Yang Z, Li H, Zhang Y, et al. Osteoarthritis treatment via the GLP-1-mediated gut-joint axis targets intestinal FXR signaling. *Science*. 4 avr 2025;388(6742):eadt0548.
72. Roth CL, McCormack SE. Acquired hypothalamic obesity: A clinical overview and update. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. avr 2024;26(S2):34-45.
73. Dimitri P, Roth CL. Treatment of Hypothalamic Obesity With GLP-1 Analogs. *J Endocr Soc*. 14 nov 2024;9(1):bvae200.
74. Blais-Poulin CÉ. Ordonnances d'Ozempic sans consultation: Le ministère de la Santé « très préoccupé ». *La Presse* [Internet]. 12 avr 2024 [cité 2 juin 2025]; Disponible sur: <https://www.lapresse.ca/actualites/sante/2024-04-12/ordonnances-d-ozempic-sans-consultation/le-ministere-de-la-sante-tres-preoccupe.php>
75. midilibre.fr [Internet]. [cité 16 août 2025]. Ozempic : pourquoi la prescription du médicament antidiabétique va-t-elle être temporairement restreinte ? Disponible sur: <https://www.midilibre.fr/2023/12/07/ozempic-pourquoi-la-prescription-du-medicament-antidiabetique-va-t-elle-etre-temporairement-restreinte-11626262.php>
76. VIDAL [Internet]. [cité 7 déc 2023]. Tensions d'approvisionnement sur VICTOZA et OZEMPIC 0,25 mg : suspendre les initiations de traitement. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/30550-tensions-d-approvisionnement-sur-victoza-et-ozempic-0-25-mg-suspendre-les-initiations-de-traitement.html>
77. ANSM [Internet]. [cité 20 oct 2025]. Actualité - Analogues du GLP-1 et diabète de type 2 : reprise progressive des initiations de traitement pour Ozempic, Victoza et Trulicity. Disponible sur:

<https://ansm.sante.fr/actualites/analogues-du-glp-1-et-diabete-de-type-2-reprise-progressive-des-initiations-de-traitement-pour-ozempic-et-victoza>

78. Paitraud D. VIDAL. 2024 [cité 25 juin 2025]. Fausses ordonnances : le système d’alerte Asafo accessible à tous les pharmaciens d’officine. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/30975-fausses-ordonnances-le-systeme-d-alerte-asafo-accessible-a-tous-les-pharmaciens-d-officine.html>

79. Téléservice ASAFO-PHARMA : une nouvelle fonctionnalité permet de préciser les signalements [Internet]. 2025 [cité 31 oct 2025]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/lille-douai/pharmacien/actualites/teleservice-asafo-pharma-une-nouvelle-fonctionnalite-permet-de-preciser-les-signalements>

80. Ordonnance numérique : un service qui facilite les échanges et le suivi des patients [Internet]. [cité 31 oct 2025]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/lille-douai/medecin/exercice-liberal/regles-de-prescription-et-formalites/ordonnance-numerique>

81. ANSM [Internet]. [cité 6 oct 2025]. Actualité - Analogues du GLP-1 indiqués dans le traitement de l’obésité : l’ANSM fait évoluer leurs conditions de prescription et de délivrance. Disponible sur: [https://ansm.sante.fr/actualites/analogues-du-glp-1-indiques-dans-le-traitement-de-lobesite-lansm-fait-evoluer-leurs-conditions-de-prescription-et-de-delivrance?utm\\_source=chatgpt.com](https://ansm.sante.fr/actualites/analogues-du-glp-1-indiques-dans-le-traitement-de-lobesite-lansm-fait-evoluer-leurs-conditions-de-prescription-et-de-delivrance?utm_source=chatgpt.com)

82. Analogues du GLP-1 : quand ne pas les prescrire ? [Internet]. [cité 31 oct 2025]. Disponible sur: <https://francais.medscape.com/voirarticle/3612366>

83. Antidiabétiques : accompagnement à la prescription [Internet]. [cité 31 oct 2025]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/lille-douai/medecin/exercice-liberal/regles-de-prescription-et-formalites/accompagnement-prescription>

84. CNOP [Internet]. [cité 6 oct 2025]. Analogues du GLP-1 : conditions de prescription restreintes uniquement pour les spécialités indiquées dans l’obésité. Disponible sur: [https://www.ordre.pharmacien.fr/les-communications/focus-sur/les-actualites/analogues-du-glp-1-conditions-de-prescription-restreintes-uniquement-pour-les-specialites-indiquees-dans-l-obesite?utm\\_source=chatgpt.com](https://www.ordre.pharmacien.fr/les-communications/focus-sur/les-actualites/analogues-du-glp-1-conditions-de-prescription-restreintes-uniquement-pour-les-specialites-indiquees-dans-l-obesite?utm_source=chatgpt.com)

85. ANSM [Internet]. [cité 6 oct 2025]. Actualité - Analogues du GLP-1 et obésité : nous prenons des mesures pour sécuriser leur utilisation en France. Disponible sur: [https://ansm.sante.fr/actualites/analogues-du-glp-1-et-obesite-nous-prenons-des-mesures-pour-securiser-leur-utilisation-en-france?utm\\_source=chatgpt.com](https://ansm.sante.fr/actualites/analogues-du-glp-1-et-obesite-nous-prenons-des-mesures-pour-securiser-leur-utilisation-en-france?utm_source=chatgpt.com)

86. Soulier N du, Pariente A, Bezin J, Grenet G, Faillie JL, Germain S de. Use and Potential Misuse of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists in France: A Nationwide Cohort Study. Value in Health. 1 sept 2025;28(9):1335-43.

87. Mesures prises par l’UE pour remédier aux pénuries d’agonistes des récepteurs GLP-1 | Agence européenne des médicaments (EMA) [Internet]. 2024 [cité 6 oct 2025]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/news/eu-actions-tackle-shortages-glp-1-receptor-agonists>

88. Pharmaceutical crime operations [Internet]. [cité 6 oct 2025]. Disponible sur: <https://www.interpol.int/en/Crimes/Illicit-goods/Pharmaceutical-crime-operations>

89. Le Quotidien du Pharmacien [Internet]. [cité 6 oct 2025]. Une campagne décalée contre le mésusage du médicament. Disponible sur: <http://www.lequotidiendupharmacien.fr/exercice-pro/une-campagne-decalee-contre-le-mesusage-du-medicament>

# ANNEXES

Annexe 1 : Questionnaire réalisé à destination des pharmaciens, des préparateurs en pharmacie et des étudiants en pharmacie en France.

## Le mésusage des analogues du GLP-1 dans l'obésité

Bonjour je suis Mathilde Milleville, étudiante en 6ème année Officine. Dans le cadre de ma thèse, je réalise un questionnaire au sujet du mésusage des analogues du GLP-1 dans l'obésité. Il s'agit d'une recherche scientifique ayant pour but d'étudier votre connaissance ou non de ce mésusage et votre rôle pour le limiter. Si vous le souhaitez, je vous propose de participer à l'étude. Pour y répondre, vous devez être un pharmacien en Officine, préparateur en pharmacie ou un étudiant en pharmacie.

Ce questionnaire est facultatif, confidentiel et il ne vous prendra que 5 minutes.

Ce questionnaire n'étant pas identifiant, il ne sera donc pas possible d'exercer ses droits d'accès aux données, droit de retrait ou de modification. Pour assurer une sécurité optimale, vos réponses ne seront pas conservées au-delà de la soutenance de thèse.

Merci à vous !

Il y a 29 questions dans ce questionnaire.

### Question d'introduction

**Vous êtes : \***

Veuillez sélectionner une réponse ci-dessous

Veuillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- ☐ Un(e) pharmacien(ne) d'officine
- ☐ Un(e) préparateur(trice) en pharmacie
- ☐ Un(e) étudiant(e) en pharmacie

### Questions à destinations des pharmaciens et des préparateurs en pharmacie

**Vous êtes un pharmacien / préparateur diplômé depuis :** \*

Veillez sélectionner une réponse ci-dessous

Veillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- ☐ 1 - 5 ans
- ☐ 6 - 10 ans
- ☐ 11 - 15 ans
- ☐ 16 - 20 ans
- ☐ 21 ans et plus

**Vous exercez dans une pharmacie :** \*

Veillez sélectionner une réponse ci-dessous

Veillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- ☐ Urbaine
- ☐ Rurale
- ☐ De centre commercial

**Avez-vous connaissance de la problématique de mésusage des analogues du GLP-1 (Ozempic, Trulicity, Victoza, Saxenda, Byetta) ?** \*

Veillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- ☐ Oui
- ☐ Non

## Si oui, par quels moyens avez-vous entendu parler de ce mésusage ? \*

Répondre à cette question seulement si les conditions suivantes sont réunies :

La réponse était 'Oui' à la question ' [G01Q03]' (Avez-vous connaissance de la problématique de mésusage des analogues du GLP-1 (Ozempic, Trulicity, Victoza, Saxenda, Byetta) ? )

Cochez tout ce qui s'applique

Veuillez choisir toutes les réponses qui conviennent :

- ☐ Via le bouche à oreilles
- ☐ Via l'ordre des pharmaciens
- ☐ Via les newsletters scientifiques (Vidal, ANSM, URPS)
- ☐ Via les revues scientifiques et les périodiques professionnels (le Moniteur des pharmacies)
- ☐ Via les réseaux sociaux (Facebook, Instagram, LinkedIn, TikTok...)
- ☐ Cas déjà rencontré à l'officine (par vous ou votre collègue)
- ☐ Via les médias grand public (journal TV, radio, autre)
- ☐ Autre:

## Avez-vous déjà été confronté(e) à une ordonnance comportant un analogue du GLP-1 chez un patient **non diabétique** ? \*

Veuillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- ☐ Oui
- ☐ Non

## Si oui, saviez-vous dans quelle indication était-il employé ?

\*

Répondre à cette question seulement si les conditions suivantes sont réunies :  
La réponse était 'Oui' à la question ' [G01Q05]' (Avez-vous déjà été confronté(e) à une ordonnance comportant un analogue du GLP-1 chez un patient non diabétique ? )

Veuillez sélectionner une réponse ci-dessous

Au besoin, veuillez préciser le champ 'Autre (Précisez)'.

Veuillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- ☐ Non je n'ai pas demandé au patient
- ☐ Non et j'ai demandé au patient qui m'a donné l'information
- ☐ Non et j'ai demandé au patient qui n'a pas voulu me répondre
- ☐ Non et j'ai demandé au patient qui ne savait pas répondre
- ☐ Autre

## Si vous connaissez l'indication, dans laquelle était employé cet analogue du GLP-1 ? \*

Répondre à cette question seulement si les conditions suivantes sont réunies :  
La réponse était 'Oui' à la question ' [G01Q05]' (Avez-vous déjà été confronté(e) à une ordonnance comportant un analogue du GLP-1 chez un patient non diabétique ? )

Veuillez sélectionner une réponse ci-dessous

Veuillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- ☐ Syndrome métabolique
- ☐ Obésité
- ☐ Surpoids
- ☐ Autre

### Quel était ce médicament ? \*

Répondre à cette question seulement si les conditions suivantes sont réunies :

La réponse était 'Oui' à la question ' [G01Q05]' (Avez-vous déjà été confronté(e) à une ordonnance comportant un analogue du GLP-1 chez un patient non diabétique ? )

Veuillez sélectionner une réponse ci-dessous

Veuillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

☐ Sémaglutide (OZEMPIC®)

☐ Liraglutide (VICTOZA®)

☐ Dulaglutide (TRULICITY®)

☐ Liraglutide (SAXENDA®)

☐ Exenatide (BYETTA®)

☐ Sémaglutide (WEGOVY®)

☐ Autre

### Dans quelle(s) tranche(s) d'âge étai(en)t le(s) patient(s) ? \*

Répondre à cette question seulement si les conditions suivantes sont réunies :

La réponse était 'Oui' à la question ' [G01Q05]' (Avez-vous déjà été confronté(e) à une ordonnance comportant un analogue du GLP-1 chez un patient non diabétique ? )

Cochez tout ce qui s'applique

Veuillez choisir toutes les réponses qui conviennent :

☐ 15 - 30 ans

☐ 31 - 50 ans

☐ 51 ans et plus

## Avez-vous délivré ce médicament dans ces conditions ?

\*

Répondre à cette question seulement si les conditions suivantes sont réunies :

La réponse était 'Oui' à la question ' [G01Q05]' (Avez-vous déjà été confronté(e) à une ordonnance comportant un analogue du GLP-1 chez un patient non diabétique ? )

Veuillez sélectionner une réponse ci-dessous

Veuillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- ☐ Oui, car il était prescrit dans les indications de l'AMM
- ☐ Oui, car l'ordonnance comportait la mention "prescription hors autorisation de mise sur le marché ou hors AMM"
- ☐ Oui mais après appel du médecin prescripteur (en l'absence de mention particulière sur l'ordonnance)
- ☐ Oui, sans procéder à un appel du médecin
- ☐ Non, avec appel du médecin prescripteur pour s'assurer qu'il ne s'agissait pas d'une ordonnance volée/falsifiée
- ☐ Non, sans aucune raison particulière
- ☐ Autre

## En cas de refus de dispensation, avez-vous expliqué la raison au patient ? \*

Répondre à cette question seulement si les conditions suivantes sont réunies :

La réponse était 'Oui' à la question ' [G01Q05]' (Avez-vous déjà été confronté(e) à une ordonnance comportant un analogue du GLP-1 chez un patient non diabétique ? ) *et* La réponse était 'Non, sans aucune raison particulière' *ou* 'Non, avec appel du médecin prescripteur pour s'assurer qu'il ne s'agissait pas d'une ordonnance volée/falsifiée ' à la question ' [G01Q09]' (Avez-vous délivré ce médicament dans ces conditions ? )

Veuillez sélectionner une réponse ci-dessous

Veuillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- ☐ Oui
- ☐ Non
- ☐ Je ne sais plus



### Si oui, comment ? \*

Répondre à cette question seulement si les conditions suivantes sont réunies :

La réponse était 'Oui' à la question ' [G02Q27]' (En cas de refus de dispensation, avez-vous expliqué la raison au patient ? )

Veuillez écrire votre réponse ici :

Veillez à ne pas indiquer d'éléments permettant de vous identifier ou d'identifier une autre personne dans les champs à réponse libre. Sans cela, l'anonymat de ce questionnaire ne sera pas préservé.

### Avec du recul, auriez-vous réagi différemment face à ce cas ? \*

Répondre à cette question seulement si les conditions suivantes sont réunies :

La réponse était 'Oui' à la question ' [G01Q05]' (Avez-vous déjà été confronté(e) à une ordonnance comportant un analogue du GLP-1 chez un patient non diabétique ? )

Veuillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- ☐ Oui
- ☐ Non

### Si oui, qu'auriez-vous fait finalement ? \*

Répondre à cette question seulement si les conditions suivantes sont réunies :

La réponse était 'Oui' à la question ' [G01Q05]' (Avez-vous déjà été confronté(e) à une ordonnance comportant un analogue du GLP-1 chez un patient non diabétique ? ) et La réponse était 'Oui' à la question ' [G01Q11]' (Avec du recul, auriez-vous réagi différemment face à ce cas ? )

Veuillez écrire votre réponse ici :

Veillez à ne pas indiquer d'éléments permettant de vous identifier ou d'identifier une autre personne dans les champs à réponse libre. Sans cela, l'anonymat de ce questionnaire ne sera pas préservé.

**Avez-vous un ordre d'idées du nombre de fois où vous avez eu des ordonnances d'analogues du GLP-1 hors diabète ? \***

Répondre à cette question seulement si les conditions suivantes sont réunies :  
La réponse était 'Oui' à la question ' [G01Q05]' (Avez-vous déjà été confronté(e) à une ordonnance comportant un analogue du GLP-1 chez un patient non diabétique ? )

Veuillez sélectionner une réponse ci-dessous

Veuillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- ☐ 1 fois par semaine
- ☐ 1 fois par mois
- ☐ 1 fois par semestre
- ☐ 1 fois par an
- ☐ Moins d'une fois par an
- ☐ Je ne sais plus

**Avez-vous déjà eu des patients venant au comptoir dans le but d'obtenir un analogue du GLP-1 **sans ordonnance** pour une utilisation détournée (perte de poids par exemple) ? \***

Veuillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- ☐ Oui
- ☐ Non

**Quel était le médicament demandé ? \***

Répondre à cette question seulement si les conditions suivantes sont réunies :  
La réponse était 'Oui' à la question ' [G02Q13]' (Avez-vous déjà eu des patients venant au comptoir dans le but d'obtenir un analogue du GLP-1 sans ordonnance pour une utilisation détournée (perte de poids par exemple) ? )

Veuillez sélectionner une réponse ci-dessous

Veuillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- ☐ Sémaglutide (OZEMPIC®)
- ☐ Liraglutide (VICTOZA®)
- ☐ Dulaglutide (TRULICITY®)
- ☐ Exenatide (BYETTA®)
- ☐ Liraglutide (SAXENDA®)
- ☐ Sémaglutide (WEGOVY®)

☐ Autre

## Si oui, quelle a été votre attitude face à ce cas de mésusage ? \*

Répondre à cette question seulement si les conditions suivantes sont réunies :

La réponse était 'Oui' à la question ' [G02Q13]' (Avez-vous déjà eu des patients venant au comptoir dans le but d'obtenir un analogue du GLP-1 sans ordonnance pour une utilisation détournée (perte de poids par exemple) ? )

Veuillez écrire votre réponse ici :

Veillez à ne pas indiquer d'éléments permettant de vous identifier ou d'identifier une autre personne dans les champs à réponse libre. Sans cela, l'anonymat de ce questionnaire ne sera pas préservé.

## Pensez-vous que ce mésusage soit à l'origine des ruptures actuelles qui touchent les analogues du GLP-1 ?

\*

Veuillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- ☐ Oui
- ☐ Non

Un patient diabétique vous a-t-il déjà posé une question à ce sujet ? \*

Veillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- ☐ Oui  
☐ Non

Si oui, quelle genre de questions vous a-t-il posé ? \*

Répondre à cette question seulement si les conditions suivantes sont réunies :

La réponse était 'Oui' à la question ' [G01Q17]' (Un patient diabétique vous a-t-il déjà posé une question à ce sujet ? )

Veillez écrire votre réponse ici :

Veillez à ne pas indiquer d'éléments permettant de vous identifier ou d'identifier une autre personne dans les champs à réponse libre. Sans cela, l'anonymat de ce questionnaire ne sera pas préservé.

## Questions à destinations des étudiants en pharmacie

En quelle année êtes-vous ? \*

Veillez sélectionner une réponse ci-dessous

Veillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- ☐ 2ème année  
☐ 3ème année  
☐ 4ème année  
☐ 5ème année Officine  
☐ 6ème année Officine  
☐ Autre

## Travaillez-vous régulièrement en Officine ? \*

Veuillez sélectionner une réponse ci-dessous

Veuillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- ☐ Oui, régulièrement
- ☐ Oui, ponctuellement
- ☐ Non

Quelle(s) est(sont) la(les) indication(s) pour laquelle/lesquelles les analogues du GLP-1 (Trulicity, Ozempic, Byetta, Victoza, Saxenda, Wegovy) ont une AMM en France ?

\*

Cochez tout ce qui s'applique

Veuillez choisir toutes les réponses qui conviennent :

- ☐ Diabète de type 2
- ☐ Syndrome métabolique
- ☐ Obésité
- ☐ Surpoids

☐ Autre:

Quelle(s) est (sont) le(s) indication(s), hors AMM, mais scientifiquement validées pour les analogues du GLP-1 (Trulicity, Ozempic, Byetta, Victoza, Saxenda, Wegovy) ?

\*

Cochez tout ce qui s'applique

Veuillez choisir toutes les réponses qui conviennent :

- ☐ Diabète de type 2
- ☐ Syndrome métabolique
- ☐ Obésité
- ☐ Surpoids

☐ Autre:

**Avez-vous connaissance de la problématique de mésusage des analogues du GLP-1 ? \***

Veuillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- ☐ Oui  
☐ Non

**Si oui, par quels moyens avez-vous entendu parler de ce mésusage ? \***

Répondre à cette question seulement si les conditions suivantes sont réunies :  
La réponse était 'Oui' à la question ' [G03Q22]' (Avez-vous connaissance de la problématique de mésusage des analogues du GLP-1 ? )

Cochez tout ce qui s'applique

Veuillez choisir toutes les réponses qui conviennent :

- ☐ Via le bouche à oreilles  
☐ Via l'ordre des pharmaciens  
☐ Via les newsletters scientifiques (Vidal, ANSM, URPS)  
☐ Via les revues scientifiques ou les périodiques professionnels (le Moniteur des pharmacies)  
☐ Via les réseaux sociaux (Facebook, Instagram, LinkedIn, TikTok)  
☐ Cas déjà rencontré à l'officine (par vous ou votre collègue)  
☐ Via les médias grand public (journal TV, radio, autre)  
☐ Autre:

**Face à un patient non diabétique présentant une ordonnance comportant un analogue du GLP-1, quelle serait votre attitude ? \***

Veuillez écrire votre réponse ici :

Veuillez à ne pas indiquer d'éléments permettant de vous identifier ou d'identifier une autre personne dans les champs à réponse libre. Sans cela, l'anonymat de ce questionnaire ne sera pas préservé.

Merci beaucoup pour votre participation !

# LES ANALOGUES DU GLP-1

## Comment les dispenser correctement ?

**POUR RAPPEL**

Une AMM est une certification délivrée à l'échelle nationale ou européenne qui permet à un médicament d'être commercialisé pour une ou des indications précise(s).

Pour une bonne délivrance des analogues du GLP-1

- Le patient doit présenter le justificatif obligatoire rempli par le prescripteur qui atteste qu'il prend ce traitement en respectant les indications de l'AMM
- Le pharmacien délivre la bonne spécialité au patient en fonction de l'indication
- Le pharmacien peut demander au patient si tout se passe correctement avec le traitement (pas d'EI, de difficulté d'utilisation etc.) pour une meilleure observance thérapeutique

OBÉSITÉ		DIABÈTE DE TYPE 2
	SEMAGLUTIDE	
	LIRAGLUTIDE	
	DULAGLUTIDE	
	TIRZEPATIDE	

LE BON ANALOGUE AU BON PATIENT GARANTIT LE REMBOURSEMENT

Université de Lille  
UFR3S-Pharmacie  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2025/2026

**Nom : MILLEVILLE**  
**Prénom : Mathilde**

**Titre de la thèse :** Usages et mésusages des analogues du GLP-1 : état des lieux des connaissances et pratiques officinales ; place du pharmacien d'officine dans la vigilance.

**Mots clés :** Analogues du GLP-1 ; diabète ; obésité ; mésusage ; connaissances ; professionnels de santé officinaux

---

**Résumé :** Les analogues du glucagon-like peptide-1 (aGLP-1) sont une classe thérapeutique qui ne cesse de s'agrandir, et dont l'indication initiale était le traitement du diabète de type 2. De par les effets pharmacologiques de ces médicaments et notamment l'effet de satiété qu'ils entraînent, les aGLP1 ont commencé à être détournés à visée de perte pondérale (y compris par des patients non obèses). Le mésusage des aGLP-1 est devenu un problème de santé publique majeur, présent depuis quelques années.

L'objectif de ce travail était de dresser la liste des aGLP-1 commercialisés indiqués dans le traitement du diabète de type 2 et d'évaluer en premier lieu la connaissance des professionnels de santé officinaux à ce sujet, puis leur connaissance du mésusage et enfin leur attitude au comptoir face à ce type de situation.

Un questionnaire à destination des pharmaciens, préparateurs en pharmacie et étudiants en pharmacie a été élaboré et diffusé et a recueilli une centaine de réponses. Ce questionnaire a permis de montrer des disparités dans la connaissance des indications des aGLP-1, mais aussi que le mésusage est connu de tous. Enfin, des différences d'attitudes ont été relevées dans la prise en charge d'une prescription hors AMM selon le statut du répondant. Au total, avant la mise en place des formulaires d'accompagnement à la prescription, encadrant plus fermement la dispensation des aGLP-1, certains professionnels dispensaient ces médicaments en dehors de leur AMM, participant indirectement à la rupture thérapeutique de certains patients pour lesquels ces médicaments étaient indiqués et exposant les patients hors AMM à un risque iatrogène non négligeable. Il apparaît donc nécessaire de sensibiliser davantage les professionnels de santé (dès la formation initiale), mais aussi les patients à travers des campagnes de prévention/sensibilisation afin de garantir une prise en charge sécurisée et continue de tous les patients.

---

**Membres du jury :**

**Président : Docteur DINE Thierry**, Pharmacien, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier – Département de pharmacie, Université de Lille et Groupe hospitalier de Loos Haubourdin

**Assesseur : Docteur HENRY Héloïse**, Pharmacien, Maître de Conférence des Universités – Praticien Hospitalier – Département de pharmacie, Université de Lille et CHU de Lille

**Membre extérieur : Docteur WAMBRE Claire**, Docteur en pharmacie, Titulaire de la pharmacie du Bourg, Lambersart