

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

**Soutenue publiquement le 29 juin 2026
Par Madame Jeanne RITAINE**

**Mésusage médicamenteux à visée de perte ou prise de poids et
iatrogénie associée : état des lieux de la littérature et rôle du pharmacien
d'officine**

Membres du jury :

Président : Docteur Anne GARAT, Maître de Conférences des Universités -
Praticien Hospitalier – Département de Pharmacie, Université de Lille et CHU de
Lille.

Directeur de thèse : Docteur Héloïse HENRY, Pharmacien, Maître de Conférences
des Universités – Praticien Hospitalier – Département de pharmacie, Université de
Lille et CHU de Lille

Membres(s) : Mathieu MASURE, Pharmacien titulaire – Pharmacie du Pavé de
Lille, Wasquehal



Université de Lille

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

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

UFR3S

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

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

Faculté de Pharmacie

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

Pascal ODOU

Anne GARAT

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

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

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

Professeurs des Universités (PU)

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

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

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

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

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M	BEDART	Corentin	ICPAL	86
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
Mme	BOU KARROUM	Nour	Chimie bioinorganique	
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87

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

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

Professeurs certifiés

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

Professeurs Associés

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

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M	AYED	Elya	Pharmacie officinale	
M.	COUSEIN	Etienne	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
Mme	DANICOURT	Frédérique	Pharmacie officinale	
Mme	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.

SOMMAIRE

SOMMAIRE	12
REMERCIEMENTS	15
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	16
LISTE DES FIGURES	17
LISTE DES TABLEAUX	18
INTRODUCTION	19
PARTIE I : LE MESUSAGE MEDICAMENTEUX À DES FINS DE PRISE OU DE PERTE DE POIDS	20
Définitions, concept et cadre général du mésusage médicamenteux	20
1.1. Définition du mésusage médicamenteux	20
1.1.1. Définition.....	20
1.1.2. Concepts apparentés.....	21
1.1.3. Rappels sur l'autorisation de mise sur le marché	24
1.1.3.1. Rôle de l'autorisation de mise sur le marché dans l'encadrement du médicament	24
1.1.3.2. Utilisation hors Autorisation de Mise sur le Marché.....	25
1.2. Formes et typologie du mésusage médicamenteux.....	26
1.2.1. Mésusage involontaire.....	26
1.2.1.1. Automédication.....	26
1.2.1.2. Mauvaise observance	27
1.2.2. Mésusage intentionnel thérapeutique.....	28
1.2.3. Usage à visée de modification ou d'amélioration des performances.....	28
1.2.3.1. Dopage.....	28
1.2.3.2. Amélioration des performances cognitives, de la vigilance ou recherche d'effets psychoactifs	29
1.2.3.3. La restauration et l'amélioration des fonctions sexuelles	29
1.2.3.4. Les modifications corporelles	30
1.3. Épidémiologie du mésusage	31
1.3.1. Médicaments les plus impliqués dans le mésusage.....	31
2. Déterminants et facteurs motivationnels du mésusage médicamenteux.....	34
2.1. Motivations psychologiques et sociétales	35
2.1.1. Pression sociale et image du corps	35
2.1.2. Influence des réseaux sociaux et des médias numériques	36
2.1.3. Motivations individuelles	37
2.2. Croyances erronées sur l'efficacité des médicaments	37
2.2.1. Bénéfices	37
2.2.2. Sans risques apparents	38
3.1. Approvisionnement en dehors du circuit pharmaceutique légal.....	39
3.1.1. Recours à de faux sites de pharmacie en ligne.....	39
3.1.2. Achat de médicaments via des plateformes frauduleuses	40
3.2. Augmentation de la circulation de médicaments falsifiés.....	40
3.3. Mésusage en présence d'une prescription.....	41
3.3.1. Utilisation d'ordonnances falsifiées.....	41
3.3.2. Recours à des prescriptions étrangères	42
3.3.3. Détournement de prescription médicale	44
3.3.3.1. Prescriptions de complaisance.....	44

3.3.3.2.	Pression exercée sur les prescripteurs	44
PARTIE II : EXEMPLES DE MÉDICAMENTS DÉTOURNÉS ET CONSÉQUENCES ASSOCIEES ...		46
2.	Les analogues du GLP-1 : exemple du Sémaglutide avec l'Ozempic®	49
2.1.	Présentation et mécanisme d'action	49
2.1.1.	Histoire et découverte	49
2.1.2.	Rôle des agonistes du GLP-1 dans le métabolisme glucidique	51
2.1.2.1.	Effet incrétine et régulation de la sécrétion d'insuline	52
2.1.2.2.	Effets trophiques sur les cellules β pancréatiques	52
2.1.2.3.	Inhibition de la sécrétion de glucagon et contrôle hépatique de la glycémie	52
2.1.2.4.	Effets digestifs et ralentissement de la vidange gastrique	53
2.1.2.5.	Effets centraux : régulation de l'appétit et de la satiété	53
2.1.2.6.	Effets cardiovasculaires et métaboliques périphériques	53
2.1.2.7.	Implication physiopathologique dans l'obésité et le diabète	55
2.1.3.	Focus sur le Sémaglutide	55
2.2.	Mésusage à visée esthétique	57
2.2.1.	Engouement croissant pour des solutions de perte de poids rapide	57
2.2.2.	Influence des célébrités et des réseaux sociaux	59
2.3.	Risques et effets secondaires	60
2.3.1.	Effets indésirables connus du médicament	60
2.3.1.1.	Troubles gastro-intestinaux	60
2.3.1.2.	Troubles métaboliques	61
2.3.1.3.	Atteintes oculaires	61
3.	Effets indésirables liés au mésusage	62
3.1.	Majoration des effets indésirables connus	62
3.2.	Perte de poids rapide et phénomène de rebond pondéral	63
3.3.	Émergence de nouveaux effets indésirables	63
4.	Cyproheptadine (Périactine®) : un antihistaminique détourné à visée de prise de poids	64
4.1.	Présentation et mécanisme d'action	64
4.1.1.	Antihistaminique H1 avec effet orexigène	64
4.1.2.	Mécanisme d'action	65
4.1.3.	Indications thérapeutiques (allergies, anorexie)	66
4.2.	Usage détourné à des fins de prise de poids	67
4.2.1.	Étude observationnelle menée à Kinshasa	67
4.2.2.	Recours à la cyproheptadine pour une prise de poids rapide et visibilité sur les réseaux sociaux	70
4.2.3.	Données internationales et état des lieux	71
4.3.	Risques et effets indésirables	72
4.3.1.	Effets sédatifs et somnolence	72
4.3.2.	Risques métaboliques (prise de poids incontrôlée, troubles hormonaux)	74
5.	Conséquences globales du détournement de ces médicaments	75
5.1.	Ruptures de stock pour les patients diabétiques et déséquilibre métabolique	75
5.2.	Augmentation de la disponibilité de médicaments falsifiés	76
5.3.	Impact économique et enjeux réglementaires	78
PARTIE III : LE RÔLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LA LUTTE CONTRE LE MESUSAGE ET DETOURNEMENT DES MEDICAMENTS		80
1.1.	Cadre réglementaire	80
1.1.1.	Réglementations applicables aux analogues GLP-1	80
1.1.2.	Réglementation relative à la cyproheptadine	81
2.	Rôle du pharmacien d'officine dans la prévention et la détection du mésusage	82
2.1.	Rôle de prévention et d'information	82

2.2.	Sécurisation de l'acte de dispensation	83
2.2.1.	Détection des prescriptions suspectées et des ordonnances falsifiées.....	84
2.2.2.	Apport des données de l'enquête OSIAP	86
2.2.2.1.	Typologie des ordonnances suspectes	86
2.2.2.2.	Critères de suspicion	87
2.2.3.	Outils d'aide à la dispensation sécurisée et à la prévention du mésusage	88
2.2.3.1.	Carte vitale	88
2.2.3.2.	Dossier pharmaceutique	89
2.2.3.3.	Dossier médical partagé.....	89
2.2.3.4.	Ordonnances numériques	90
2.3.	Formation continue : une obligation de se tenir à jour	91
2.3.1.	Être informé de l'actualité	91
2.4.	Prévenir, relayer les informations	92
2.4.1.	Transmission d'informations aux confrères	92
2.4.2.	Signalement aux autorités sanitaires (pharmacovigilance, addictovigilance).....	93
3.	DISCUSSION.....	94
3.1.	Sous-déclaration et limite des données disponibles	94
3.2.	Réglementations appliquées en France : apports et limites, perspectives comparatives.....	97
3.2.1.	Développement de marchés parallèles	98
3.2.2.	Enjeux liés au remboursement et à l'Assurance maladie	99
3.2.3.	Comparaison internationale des mesures de réglementation	99
3.3.	Ouverture : arrivée des analogues du GLP-1 oraux et futur remboursement de Wegovy® et Mounjaro® ?.....	101
CONCLUSION		103
BIBLIOGRAPHIE		104

REMERCIEMENTS

À Madame le Docteur Anne GARAT, je vous remercie d'avoir accepté de présider ce jury de thèse et de l'intérêt que vous portez à ce travail.

A Madame le Docteur Héloïse HENRY, je vous remercie d'avoir accepté d'encadrer ma thèse. Merci pour votre accompagnement tout au long de ce travail, vos conseils et le temps que vous avez consacré à ce projet.

À mes parents, merci pour votre présence constante et pour m'avoir permis de réaliser mes études dans les meilleures conditions. Votre soutien tout au long de ce parcours m'a été précieux.

À Lucas, merci pour ton soutien depuis le début. Le chemin n'a pas toujours été simple, mais nous y sommes parvenus.

À mon frère et à Carla, merci d'être là. Et mon frère : tu souhaitais apparaître dans ces remerciements, c'est désormais chose faite.

À Élise et Charles, mes plus belles rencontres de ces études. Élise, pour ces après-midis de révisions, ton soutien et tout ce que nous avons partagé. Charles, le meilleur binôme durant ces cinq années.

Je remercie également l'ensemble de mes employeurs, passés et présents, pour tout ce qu'ils m'ont apporté au cours de ma formation. Un merci particulier à Mathieu Masure pour sa participation à ce jury, ainsi que pour son accueil lors de mon stage de sixième année, qui m'a permis de terminer mes études dans les meilleures conditions. Merci également à toute l'équipe de la pharmacie du Pavé de Lille pour son accueil et sa bienveillance.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ARS : Agence Régionale de Santé
ASAFO : Alerte Sécurisée Aux Fausses Ordonnances
CNOP : Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens
CPC : Cadre de Prescription Compassionnelle
CPS : Carte de Professionnel de Santé
CSP : Code de la Santé Publique
DMP : Dossier Médical Partagé
DP : Dossier Pharmaceutique
DPC : Développement Professionnel Continu
DPP-4 : DiPeptidyl-Peptidase-4
EMA : Agence Européenne du Médicament
FDA : Food and Drug Administration
GIP : Gastric Inhibitory Polypeptide
GLP-1 : Glucagon-Like Peptide-1
HAS : Haute Autorité de Santé
HbA1c : Hémoglobine glyquée
IMC : Indice de Masse Corporelle
NABP : National Association of Boards of Pharmacy (Association nationale des conseils de pharmacie)
NHS : National Health Service
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
OSIAP : Ordonnances Suspectes Indicateur d'Abus Possible
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
SGLT2 : Sodium / Glucose cotransporter 2
STEP : Semaglutide Treatment Effect in People with Obesity
TAG : TriAcylGlycérol
VLDL : Very Low Density Lipoprotein = Lipoprotéines de très basse densité

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Schéma des différents usages non conformes

Figure 2 : Évolution des nombres d'ordonnances suspectes et de médicaments cités depuis 2018

Figure 3 : Les 15 médicaments les plus cités dans les déclarations OSIAP : description et évolution depuis 2019

Figure 4 : Effets physiologiques du GLP-1 sur les différents organes

Figure 5 : Volume de recherche relatif du terme « Ozempic » — mars 2018 à février 2023 (Etats-Unis).

Figure 6 : Volume de recherche relatif de « Ozempic » vs « Wegovy » vs « Mounjaro » — juin 2021 à février 2023.

Figure 7 : Exemples de contenus « avant / après » diffusés sur internet autour du #ozempic

Figure 8 : Implications pharmacologiques de la cyproheptadine : antagonisme des récepteurs et conséquences cliniques

Figure 9 : Effets indésirables de la cyproheptadine chez les adultes ou les enfants dans la base de données française de pharmacovigilance, avec la cyproheptadine (CY) en monothérapie ou avec des médicaments concomitants (CYC) (les données sont en pourcentage de 93 EI)

Figure 10 : Exemple d'ordonnance et points de vigilance lors du contrôle à l'officine

Figure 11 : Répartition des ordonnances suspectes en fonction du type d'ordonnance et évolution depuis 2018

Figure 12 : Répartition des ordonnances suspectes en fonction des critères de suspicion et évolution depuis 2019

Figure 13 : Évolution des patients en situation de mésusage présumé d'Ozempic

Figure 14 : Principales catégories de produits issus de la contrefaçon retirés du marché en 2023 (en nombre d'articles)

Figure 15 : Évolution du nombre d'articles issus de la contrefaçon et retirés du marché (en millions d'articles)

Figure 16 : Classement des médicaments les plus cités en 2024 et évolution depuis 2019

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Définitions respectives du mésusage, erreur médicamenteuse, abus et surdosage selon les sources

Tableau 2 : Pourcentage de citations par classe ATC depuis 2018

Tableau 3 : Principales molécules utilisées dans un but de modification physique

Tableau 4 : Chronologie d'autorisation des analogues du GLP-1

Tableau 5 : Indications d'utilisation de la cyproheptadine dans la revue de la littérature PRISMA

Tableau 6 : Utilisation de la cyproheptadine et caractéristiques des échantillons

Tableau 7 : Caractéristiques de l'utilisation de la cyproheptadine

Tableau 8 : Classement des 5 médicaments les plus cités sur les ordonnances hospitalières recueillies en 2023

INTRODUCTION

Au cours des dernières années, l'usage des médicaments a profondément évolué, sous l'effet des avancées thérapeutiques, de l'accès facilité à l'information et du développement des réseaux sociaux. Dans ce contexte, certains médicaments initialement développés pour des indications précises sont progressivement détournés de leur usage, notamment dans des objectifs esthétiques tels que la prise ou la perte de poids. Le mésusage médicamenteux s'inscrit dans une dynamique multifactorielle, influencée par les normes sociales relatives au corps, la recherche de résultats rapides et la diffusion d'informations parfois inexactes via les plateformes numériques.

Parmi les exemples les plus marquants, les analogues du GLP-1 (Glucagon-Like Peptide-1), tels que le sémaglutide, ont récemment suscité un engouement considérable en raison de leurs effets sur la perte de poids, bien au-delà de leur indication initiale dans le diabète de type 2. A l'inverse, certains médicaments comme la cyproheptadine, initialement utilisée comme antihistaminique, font l'objet d'un détournement à des fins de prise de poids. Ces pratiques ne sont pas sans risque : elles exposent les patients à des effets indésirables potentiellement graves et contribuent à des tensions d'approvisionnement, au détriment des patients ayant un réel besoin de ces traitements.

Dans ce contexte, le pharmacien d'officine occupe une place centrale. Professionnel de santé de premier recours, il est à la fois un acteur de prévention, d'information et de sécurisation du circuit du médicament. Sa proximité avec les patients, sa capacité à repérer les situations à risque et son rôle dans la dispensation lui confèrent une responsabilité particulière dans la lutte contre le mésusage médicamenteux.

L'objectif de ce travail est de dresser un état des lieux du mésusage des médicaments dans le cadre de la modification du poids, en analysant ses causes, ses différentes formes et ses conséquences. Dans un second temps, deux exemples emblématiques seront étudiés : les analogues du GLP-1 pour la perte de poids et la cyproheptadine pour la prise de poids. Enfin, le rôle du pharmacien d'officine dans la prévention, le repérage et la gestion de ces situations sera développé.

PARTIE I : LE MESUSAGE MEDICAMENTEUX À DES FINS DE PRISE OU DE PERTE DE POIDS

Définitions, concept et cadre général du mésusage médicamenteux

1.1. Définition du mésusage médicamenteux

1.1.1. Définition

Le bon usage du médicament, tel que défini par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) et l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), repose sur l'idée d'une utilisation optimale garantissant un rapport bénéfice / risque favorable, tant pour le patient que pour la collectivité (1).

Il implique l'utilisation pour ou par un patient donné :

- Du bon médicament
- Dans la bonne indication, c'est-à-dire les situations pour lesquelles le médicament a été autorisé, prescrit ou conseillé par un professionnel de santé
- A la bonne dose
- Via la bonne voie d'administration
- A la bonne fréquence de prise
- Pour une durée déterminée
- Et avec un suivi adapté si nécessaire.

La notion d'usage rationnel rejoint celle du bon usage et consiste à donner aux patients les médicaments correspondant à leurs besoins cliniques, dans des conditions adaptées et à un coût minimal pour eux ou la communauté (1).

A l'inverse, l'usage irrationnel (qui comprend la sur- ou la sous-consommation, les prescriptions inappropriées ou l'automédication non encadrée) constitue un problème majeur de santé publique à l'échelle mondiale. En effet, il est responsable de risques sanitaires importants et d'un gaspillage de ressources médicamenteuses.

Dans ce cadre, le mésusage médicamenteux occupe une place particulière puisqu'il s'inscrit dans un cadre réglementaire précis : il est défini selon le code de la santé publique (CSP) comme « une utilisation intentionnelle et inappropriée d'un médicament ou d'un produit, non conforme à l'autorisation de mise sur le marché ou à l'enregistrement, ainsi qu'aux recommandations de bonne pratique » (2).

La notion de mésusage ou d'usage non conforme, renvoie à une interaction entre plusieurs paramètres : l'usager et ses intentions, les objectifs (thérapeutiques ou non), l'implication éventuelle d'un prescripteur, du pharmacien ou de l'entourage et la manière dont le médicament est obtenu et/ou consommé. Nous pouvons considérer qu'un usage est détourné dès lors que l'usage du médicament est « hors cadre », c'est-à-dire ne correspondant pas aux règles de bon usage du médicament. Le

mésusage médicamenteux peut prendre différentes formes selon l'intention de l'utilisateur et le contexte d'utilisation.

La figure 1 illustre les différents types d'usages non conformes d'un médicament, en distinguant les situations intentionnelles et non intentionnelles, ainsi que les principales situations pouvant en découler.

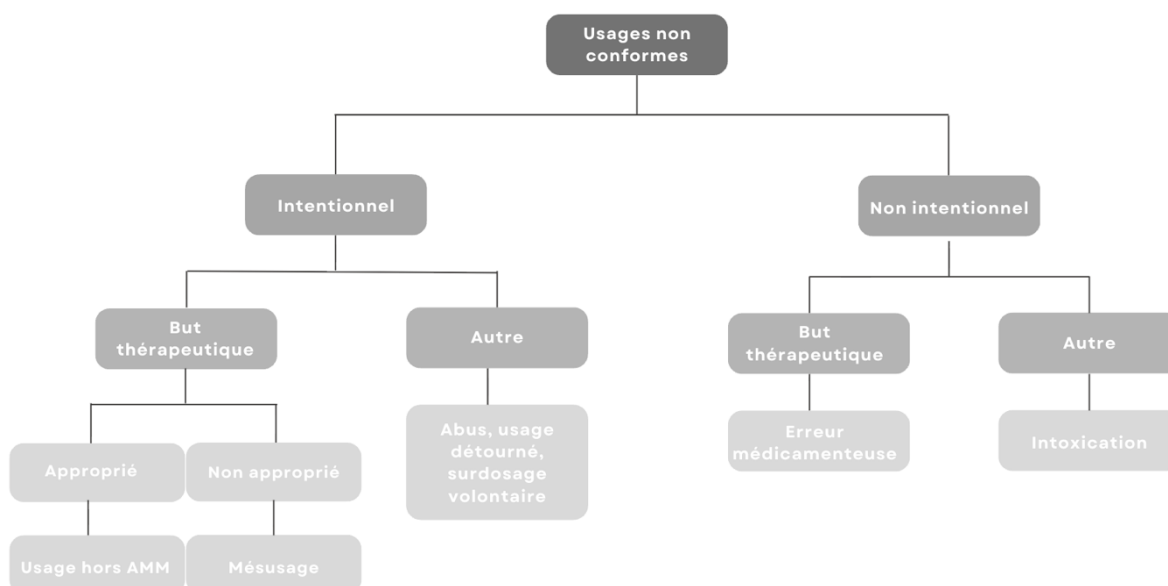


Figure 1 : Schéma des différents usages non conformes (d'après Cracowski et al. (3))

1.1.2. Concepts apparentés

Le mésusage médicamenteux est à distinguer d'autres notions proches, qui peuvent prêter à confusion. Il est par exemple à différencier de :

- L'erreur médicamenteuse : « Une erreur non intentionnelle d'un professionnel de santé, d'un patient ou d'un tiers, selon le cas, survenue au cours du processus de soin impliquant un médicament ou un produit de santé mentionné à l'article R. 5121-150, notamment lors de la prescription, de la dispensation ou de l'administration » ;
- L'abus : « Un usage excessif intentionnel, persistant ou sporadique, de médicaments ou de produits mentionnés à l'article R. 5121-150, accompagné de réactions physiques ou psychologiques nocives » ;
- Le surdosage (2) : « Administration d'une quantité de médicament ou de produit, quantité par prise ou cumulée supérieure à la dose maximale recommandée par le résumé des caractéristiques du produit mentionné à l'article R. 5121-1 ».

La comparaison des définitions proposées par les principales autorités sanitaires (CSP, ANSM, Agence européenne du médicament (EMA)) met en lumière ces distinctions conceptuelles (Tableau 1).

Tableau 1 : Définitions respectives du mésusage, erreur médicamenteuse, abus et surdosage selon les sources (3)

Code de la santé publique – Article R.5121-152	ANSM – Bonnes pratiques de Pharmacovigilance 2018	EMA – Lignes directrices sur les bonnes pratiques de pharmacovigilance (Rév. 4 – 2017)
<u>Mésusage</u> « Une utilisation intentionnelle et inappropriée d'un médicament ou d'un produit, non conforme à l'autorisation de mise sur le marché ou à l'enregistrement, ainsi qu'aux recommandations de bonnes pratiques. »	<u>Mésusage (<i>mauvaise utilisation</i>)</u> « Usage non conforme aux termes de l'autorisation (AMM, ATU, AIP), de l'enregistrement ou d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) ainsi qu'aux recommandations de bonnes pratiques, intentionnelles <i>dans</i> un <i>but</i> médical et inapproprié (AMM, ATU, AIP) ou une RTU ou un enregistrement, intentionnel et approprié au regard des données acquises de la science. »	<u>Mauvaise utilisation d'un médicament</u> « Situations où un médicament est utilisé intentionnellement et de manière inappropriée, en dehors des termes de l'autorisation de mise sur le marché. Usage détourné d'un médicament à des fins illégales. L'usage détourné à des fins illégales s'entend d'un usage détourné avec l'intention d'utiliser le médicament de manière à produire un effet sur une autre personne. Cela inclut, entre autres : la vente de médicaments à des fins récréatives et l'utilisation d'un médicament pour faciliter une agression. »
		<u>Utilisation hors indication</u> « Situations dans lesquelles un médicament est utilisé intentionnellement à des fins médicales non conformes aux termes de l'autorisation de mise sur le marché.

		Par exemple, l'utilisation intentionnelle d'un produit dans des situations autres que celles décrites dans les informations autorisées sur le produit, telles qu'une indication différente en termes d'affection médicale, un groupe de patients différent (par exemple, une tranche d'âge différente), une voie ou un mode d'administration différent ou une posologie différente. Les termes de référence pour l'utilisation hors indication sont ceux de l'autorisation de mise sur le marché dans le pays où le produit est utilisé. »
<u>Erreur médicamenteuse</u> « Une erreur non intentionnelle d'un professionnel de santé, d'un patient ou d'un tiers, selon le cas, survenue au cours du processus de soin impliquant un médicament ou un produit de santé mentionné à l'article R. 5121-150, notamment lors de la prescription, de la dispensation ou de l'administration. »	<u>Erreur médicamenteuse</u> Omission ou réalisation non intentionnelle d'un acte au cours du processus de soins impliquant un médicament, qui peut être à l'origine d'un risque ou d'un événement indésirable pour le patient. L'erreur médicamenteuse peut être avérée ou potentielle (interceptée avant l'administration au patient). »	<u>Erreur médicamenteuse</u> « Une défaillance involontaire dans le processus de traitement médicamenteux qui entraîne, ou est susceptible d'entraîner, un préjudice pour le patient. »
<u>Abus de médicaments</u> « Usage excessif intentionnel, persistant ou sporadique, de médicaments ou de produits mentionnés à l'article R. 5121-150,	<u>Abus de médicaments</u> « Usage excessif, intentionnel, persistant ou sporadique de médicaments, accompagné de réactions physiques ou psychologiques nocives. »	<u>Abus d'un médicament</u> « Usage excessif, persistant ou sporadique et intentionnel de médicaments, accompagné d'effets physiques ou psychologiques nocifs. »

accompagné de réactions physiques ou psychologiques nocives. »		
<u>Surdosage</u> « Administration d'une quantité de médicament ou de produit, quantité par prise ou cumulée supérieure à la dose maximale recommandée par le résumé des caractéristiques du produit mentionné à l'article R. 5121-1. »	<u>Surdosage</u> « Administration d'une quantité de médicament ou de produit, quantité par prise ou cumulée, supérieure à la dose maximale recommandée par le RCP. En pratique, il s'agit d'une exposition aboutissant à des concentrations plasmatiques élevées. Il peut s'agir d'une prise excessive (intentionnelle ou accidentelle) d'un médicament. »	<u>Surdosage</u> « Administration d'une quantité de médicament, par prise ou de façon cumulative, supérieure à la dose maximale recommandée selon les informations autorisées du produit. Lors de l'application de cette définition, le jugement clinique doit toujours être mis en œuvre. »

(AMM : autorisation de mise sur le marché ; ATU : autorisation temporaire d'utilisation ; AIP : autorisation d'importation parallèle ; RCP : résumé des caractéristiques du produits ; RTU : recommandation temporaire d'utilisation)

Depuis la parution de cet article, les termes ATU et RTU ont été remplacés respectivement par CPC (Cadre de Prescription Compassionnelle) et Accès dérogatoire (4).

1.1.3. Rappels sur l'autorisation de mise sur le marché

1.1.3.1. Rôle de l'autorisation de mise sur le marché dans l'encadrement du médicament

L'autorisation de mise sur le marché (AMM), constitue le préalable indispensable à tout médicament en vue de sa commercialisation, depuis 1941 (5). Elle correspond à l'accord donné au titulaire des droits d'exploitation d'un médicament fabriqué industriellement, à la suite de l'évaluation d'un dossier complet comprenant des données prouvant sa qualité, son efficacité et sa sécurité d'emploi. L'AMM est délivrée par les autorités sanitaires compétentes (l'ANSM en France, l'EMA à l'échelle européenne).

La délivrance de l'AMM est fondée sur l'examen de la balance bénéfice/risque du médicament. Celui-ci doit démontrer son efficacité vis-à-vis :

- Des indications visées (la ou les maladie(s) ciblée(s)),

- Des profils de patients auxquels il est destiné,
- De la posologie recommandée (dose et durée de traitement),
- Des effets indésirables prévisibles liés à son utilisation et leur fréquence, recueillis lors des essais cliniques et non cliniques,
- De la qualité chimique, biologique et microbiologique (substance active et produit fini) ainsi que de la qualité des procédés de fabrication.

Le rapport bénéfice/risque doit être au moins équivalent à celui des produits déjà commercialisés dans la même indication (5).

L'AMM est accompagnée de trois « annexes » :

- Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) : précisant la dénomination du médicament, la composition qualitative et quantitative, la forme pharmaceutique, les indications thérapeutiques, les contre-indications, les modalités d'utilisation (posologie et voie d'administration), la population cible et les effets indésirables d'un médicament notamment.
- La notice : destinée au patient, elle reprend l'essentiel des informations du RCP dans un vocabulaire plus accessible.
- L'étiquetage : incluant notamment le nom du médicament, le dosage, la forme pharmaceutique, les conditions de conservation ou encore les pictogrammes de sécurité concernant la conduite automobile ou l'utilisation pendant la grossesse.

1.1.3.2. Utilisation hors Autorisation de Mise sur le Marché

Bien que la règle générale impose de prescrire un médicament dans le respect de son AMM, il est possible de prescrire hors AMM, sous réserve de conditions strictes et selon deux modalités principales (6) :

- Dans un CPC, prévu à l'article L.5121-12-1 du Code de la santé publique, qui autorise de manière dérogatoire et exceptionnelle, l'utilisation d'un médicament en dehors de ses indications dans un protocole définissant les conditions d'emploi, la posologie, la surveillance et les prescripteurs habilités. Ces protocoles sont établis par l'ANSM et mis à disposition des professionnels de santé.
- En l'absence de CPC, uniquement lorsqu'il n'existe aucune autre alternative médicamenteuse appropriée disposant d'une AMM, et si le prescripteur estime le recours à cette prescription indispensable pour le patient (art. L.5121-12-1-2 CSP).

Dans ce contexte, le médecin a une obligation d'information renforcée, il doit (7) :

- Informer le patient :
 - o Du caractère non conforme de la prescription vis-à-vis de l'AMM,
 - o De l'existence ou de l'absence d'un CPC,
 - o De l'absence d'alternative thérapeutique,

- Des risques encourus, des contraintes et des bénéfices attendus du traitement,
- Des conditions de prise en charge par l'assurance maladie, de la spécialité prescrite dans l'indication ou les conditions d'utilisation considérées,
- Porter sur l'ordonnance la mention « Prescription hors autorisation de mise sur le marché » ou, le cas échéant, « Prescription au titre d'un accès compassionnelle en dehors du cadre d'une autorisation de mise sur le marché ».

Du point de vue du pharmacien, la dispensation d'un médicament prescrit hors AMM présente un risque accru et nécessite une vigilance renforcée. Il doit vérifier la cohérence de l'indication et en cas de doute ou de risque identifié pour le patient, il est en droit de refuser la délivrance tout en informant le prescripteur.

1.2. Formes et typologie du mésusage médicamenteux

Le mésusage médicamenteux comprend une multitude de pratiques qui diffèrent par leurs intentions, leurs contextes, les profils des usagers et les risques associés. Les principales formes de mésusage, allant de la transgression volontaire aux usages récréatifs, illustrent la complexité des situations rencontrées en pratique et en santé publique.

1.2.1. Mésusage involontaire

Le mésusage involontaire correspond aux situations où la transgression des règles de bon usage ne résulte pas d'une volonté de détourner le traitement, mais plutôt d'une absence d'information ou d'une difficulté de compréhension (8). Il est particulièrement fréquent chez les publics vulnérables : personnes âgées, enfants, patients polymédiqués ou souffrant de troubles cognitifs. Il peut s'agir d'oublis, de confusions, d'erreurs de manipulation du médicament ou encore de difficultés liées à l'incapacité à suivre des schémas thérapeutiques complexes.

Bien qu'involontaires, ces pratiques peuvent entraîner des conséquences importantes : inefficacité du traitement, effets indésirables plus ou moins importants (parfois évitables), interactions médicamenteuses ou encore aggravation de l'état clinique.

1.2.1.1. Automédication

Parmi les formes courantes de mésusage, l'automédication occupe une place centrale. Elle est définie par l'assurance maladie comme la prise d'un ou plusieurs médicaments, consommés ensemble ou séparément par une personne, sur sa propre

initiative et qui s'effectue, donc, sans avis médical (9). L'automédication peut concerner l'achat direct d'un médicament non soumis à prescription médicale mais aussi et surtout l'utilisation de traitements conservés au domicile après la fin d'un traitement ou appartenant à un proche.

Si elle peut être appropriée pour certaines pathologies bénignes, elle devient problématique lorsqu'elle est basée sur une mauvaise connaissance des posologies, une confusion entre plusieurs substances ou alors si elle intervient dans des contextes à risque (maladie chronique, polymédication, grossesse, âges extrêmes).

L'automédication présente des risques qui peuvent concerner le patient selon ses caractéristiques (terrain à risque, comorbidités, autres traitements), le médicament en lui-même, qui n'est jamais sans danger mais aussi le risque d'interactions avec d'autres médicaments pris simultanément ou non (9).

De plus, l'évolution régulière du statut de certains médicaments (passage au statut de prescription obligatoire ou inversement) entretient des pratiques inadaptées basées sur d'anciennes habitudes ou sur des recommandations non actualisées.

1.2.1.2. Mauvaise observance

Les problèmes d'observance sont une autre cause fréquente de mésusage médicamenteux. Alors que l'observance thérapeutique correspond à la concordance entre le comportement du patient et les prescriptions médicamenteuses (en d'autres termes, il s'agit du niveau d'adhésion au traitement prescrit par l'équipe médicale) (10), l'inobservance se définit par le fait de ne pas se conformer aux traitements recommandés par les médecins et les pharmaciens (8).

L'inobservance peut être involontaire, elle résulte alors d'un oubli, d'une mauvaise compréhension, d'une contrainte ou d'un traitement jugé trop complexe. Elle peut également être volontaire : dans ce cas, elle correspond aux situations où le patient choisit délibérément de modifier son traitement (augmentation ou diminution des doses, changement dans les schémas de prise, arrêt du médicament ou ajustements basés sur l'expérience personnelle).

Nous pouvons considérer que trois notions sous-tendent le concept d'inobservance : la dérogation, la méconnaissance et l'idée d'un comportement irrationnel face aux médicaments (8) :

- La méconnaissance suggère un manque d'informations et de connaissance du patient ;

- Le comportement irrationnel, ou jugé comme tel, suggère une absence de gestion, de planification et de cohérence dans le comportement du patient face au médicament ;
- La notion de dérogation sous-tend une désobéissance liée à une relation d'autorité où le patient doit se plier aux directives du praticien.

Bien que généralement perçue de manière négative, l'inobservance peut traduire une volonté de prendre le contrôle sur un traitement vécu comme contraignant, ou comme une tentative d'ajustement.

1.2.2. Mésusage intentionnel thérapeutique

Certaines pratiques de mésusage s'inscrivent dans un objectif thérapeutique, même si elles s'écartent du cadre médical (11). Il peut s'agir par exemple d'utilisation d'opioïdes forts (morphine, oxycodone) pour soulager des douleurs chroniques, sans supervision médicale, d'usage détourné de psychotropes en vue de calmer une anxiété importante, un mal-être ou des troubles du sommeil. Ces comportements, bien que déviant du protocole de soins classique, traduisent souvent une souffrance, une prise en charge insuffisante ou une difficulté à accéder à des soins adaptés.

Malgré l'intention thérapeutique, les risques sont réels : dépendance, surdosage, interactions médicamenteuses, aggravation de troubles préexistants, retard de diagnostic ou de prise en charge...

1.2.3. Usage à visée de modification ou d'amélioration des performances

1.2.3.1. Dopage

Le dopage constitue une forme spécifique de mésusage, caractérisée par l'utilisation intentionnelle de substances ou médicaments dans le but d'améliorer les performances physiques, sportives ou cognitives, indépendamment de toute indication thérapeutique (12). Longtemps associé au sport de haut niveau, il concerne aujourd'hui des publics beaucoup plus larges : sportifs amateurs, pratiquants de musculation, adolescents et jeunes adultes, dans des contextes où la recherche de performance ou de transformation corporelle est fortement valorisée. Les substances impliquées appartiennent à des classes pharmacologiques variées : stimulants (principalement les amphétamines), stéroïdes anabolisants, hormones (de croissance, insuline, érythropoïétine etc).

Ces pratiques s'inscrivent dans un contexte de banalisation progressive, alimentée par la circulation d'informations et de conseils donnés par les proches ainsi que par l'accès facilité à des produits *via* des circuits non réglementés. Pour certains jeunes, ces pratiques sont perçues comme des moyens rationnels d'optimiser leurs capacités tout

en minimisant les risques associés, souvent méconnus. Pourtant, les conséquences sanitaires du dopage sont bien documentées, les risques sont notamment cardiovasculaires, hépatiques, endocriniens et psychiatriques, majorés par l'association de substances et l'absence de suivi médical (13).

1.2.3.2. Amélioration des performances cognitives, de la vigilance ou recherche d'effets psychoactifs

Le dopage cognitif peut être défini comme l'utilisation de médicaments ou d'autres substances psychoactives sans indication médicale, dans un but d'amélioration des fonctions cognitives telles que la mémoire, la concentration, la créativité, la vigilance ou les capacités d'apprentissage (14). Les principales populations ayant recours à ces pratiques sont les jeunes et en particulier les étudiants.

Les produits les plus utilisés peuvent être classés selon leur mode d'accès. Il y a d'abord les substances en vente libre, parmi lesquelles la caféine, largement consommée par les étudiants pour ses effets stimulants sur l'éveil. L'alcool et la nicotine sont également utilisés dans une logique de dopage indirect, leurs effets anxiolytiques et psychoactifs étant perçus comme favorisant la concentration ou améliorant le sommeil. Viennent ensuite les médicaments accessibles sur ordonnance, avec une domination des psychostimulants, en particulier le méthylphénidate, recherché pour ses effets sur l'attention et la mémoire (bien que moins détourné en France du fait de sa réglementation stricte) ou les corticoïdes, dans un but d'augmentation de l'éveil. Enfin, les substances illicites, telles que la cocaïne ou les amphétamines, sont utilisées pour leurs effets psychostimulants tandis que le cannabis est lui utilisé pour réduire le stress ou faciliter l'endormissement (12).

Si les données spécifiques aux populations étudiantes restent encore peu nombreuses, les effets indésirables liés à ces pratiques sont bien documentés en population générale (15). Ils regroupent des effets neuropsychiatriques (irritabilité, troubles de l'humeur, anxiété, troubles du sommeil), cardiovasculaires (palpitations, tachycardie, troubles du rythme), ainsi qu'un risque de mésusage et de dépendance.

1.2.3.3. La restauration et l'amélioration des fonctions sexuelles

Le détournement de médicaments à des fins d'amélioration des fonctions sexuelles constitue une pratique ancienne, dont le Sildénafil (Viagra®) est l'exemple le plus représentatif (16). Initialement indiqué dans le traitement de la dysfonction érectile, il est depuis longtemps utilisé hors du cadre médical, en particulier par des hommes jeunes sans pathologies diagnostiquées. Dans ces cas, l'objectif principal repose sur la recherche d'une amélioration des performances sexuelles.

Ce mésusage s'inscrit dans une logique de réduction de l'anxiété de performance. Plusieurs études montrent que l'utilisation du Sildénafil est associée à des bénéfices psychologiques, notamment une amélioration de l'estime de soi et un sentiment accru de confiance en soi (17). Cette dimension apparaît comme une motivation secondaire renforçant la banalisation de ces usages hors AMM. Cependant, l'utilisation hors AMM et sans suivi médical expose les utilisateurs à des effets indésirables fréquents, souvent majorés par l'association à d'autres substances.

1.2.3.4. Les modifications corporelles

Le mésusage de médicaments à des fins de modifications corporelles constitue une forme particulièrement visible de détournement. Lié aux normes esthétiques, culturelles et sociales, il recouvre des pratiques visant à transformer l'apparence physique, que ce soit en changeant la couleur de la peau, en modifiant le poids corporel ou en transformant la silhouette.

L'usage détourné de produits éclaircissants pour la peau en est un exemple marquant (18). Dans certaines populations, notamment en Afrique subsaharienne, l'utilisation de crèmes dépigmentantes est devenue une pratique courante et largement répandue. Cependant, ces produits contiennent fréquemment des substances à risques telles que l'hydroquinone, le mercure ou des corticostéroïdes, exposant les utilisateurs à de nombreuses complications dermatologiques mais aussi à des effets systémiques liés à l'absorption prolongée de ces substances.

Les modifications corporelles constituent un autre axe du mésusage, qu'il s'agisse de perte ou de prise de poids. L'histoire des traitements médicamenteux de l'obésité montre que le détournement de ces substances n'est pas une nouveauté (18). L'apparition des hormones thyroïdiennes à la fin du XIX^{ème} siècle, puis des dérivés amphétaminiques utilisés pour favoriser l'amaigrissement ont initié ces pratiques de mésusage. En revanche, ces traitements ont par la suite été rapidement retirés du marché à cause de leurs effets indésirables graves, de leur potentiel addictif et de leur efficacité limitée. La liste des échecs thérapeutiques dans ce domaine est longue. Plus récemment l'arrivée des agonistes des récepteurs de l'incrétine a marqué une nouvelle étape dans la prise en charge de l'obésité mais a également ouvert la porte à de nouveaux usages détournés, notamment à des fins esthétiques.

Toujours dans l'idée de modifier l'apparence physique, certains médicaments sont détournés pour favoriser la prise de poids, surtout dans des contextes socioculturels où la corpulence est valorisée, et ce malgré les risques métaboliques, endocriniens et cardiovasculaires associés.

1.3. Épidémiologie du mésusage

1.3.1. Médicaments les plus impliqués dans le mésusage

La surveillance du détournement de médicaments en France repose principalement sur le programme Ordonnances Suspectes Indicateurs d'Abus Possible (OSIAP), développé par le Réseau Français d'Addictovigilance sur l'ensemble du territoire (19). Ce dispositif constitue une source d'informations de première ligne puisqu'il repose sur le recueil d'ordonnances suspectes de falsification présentées en officine, permettant d'identifier les médicaments qui font l'objet d'une demande auprès des pharmaciens. Bien entendu, cette procédure étant déclarative, elle n'est pas exhaustive, mais permet d'avoir une idée du mésusage identifié et déclaré.

La figure 2, qui décrit l'évolution du nombre d'ordonnances suspectes et de médicaments cités sur la période allant de 2018 à 2023, montre un nombre croissant d'ordonnances suspectes déclarées, avec en 2023 un nombre record de 3 317 ordonnances enregistrées totalisant 6 773 citations de médicaments.

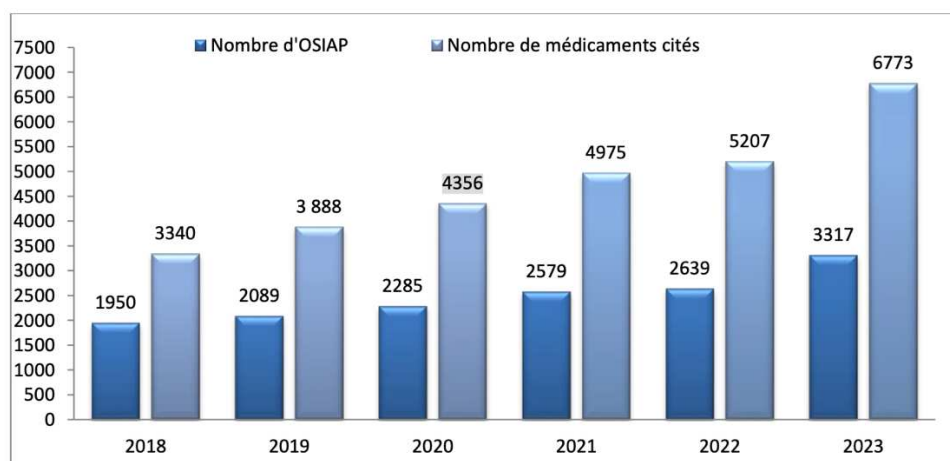


Figure 2 : Évolution des nombres d'ordonnances suspectes et de médicaments cités depuis 2018 (19)

Dans le cadre du programme OSIAP, des périodes officielles de recueil sont organisées deux fois par an, en mai et en novembre, afin d'identifier de manière systématique les ordonnances suspectes signalées en officine. La majorité de ces ordonnances a toutefois été recensée en dehors des périodes officielles d'enquête, ce qui souligne la persistance du phénomène tout au long de l'année.

Le tableau ci-dessous présente la répartition des citations par classe ATC ainsi que leur évolution entre 2018 et 2023. Il permet de mettre en évidence les classes thérapeutiques les plus fréquemment concernées par la suspicion de mésusage et d'observer les tendances au cours des dernières années.

Tableau 2 : Pourcentage de citations par classe ATC depuis 2018 (19)

ATC	Intitulé	2023 N = 6773	2022 N = 5207	2021 N = 4975	2020 N = 4356	2019 N = 3888	2018 N = 3340
N	Système nerveux	58,0%	64,4%	63,7%	65,0%	66,5%	68,1%
A	Voies digestives et métabolisme	15,8%	7,1%	5,4%	5,0%	5,0%	3,6%
R	Système respiratoire	10,4%	13,4%	17,3%	17,1%	14,7%	13,7%
M	Muscle et squelette	3,6%	3,4%	3,6%	5,6%	6,2%	4,6%
J	Anti-infectieux	2,2%	2,0%	1,8%	1,1%	1,2%	1,1%
C	Système cardio-vasculaire	2,1%	1,7%	1,8%	1,1%	1,6%	1,5%
G	Système génito-urinaire	1,8%	1,6%	1,2%	0,8%	1,1%	1,2%
L	Antinéoplasiques	1,8%	3,1%	1,3%	1,3%	0,4%	0,1%
B	Sang et organes hématopoïétiques	1,3%	1,1%	1,1%	0,6%	0,3%	0,4%
D	Médicaments dermatologiques	1,1%	0,8%	1,1%	0,8%	0,9%	0,8%
H	Hormones systémiques	1,0%	1,0%	0,8%	0,6%	0,6%	0,9%
V / Z	Divers / Pas de code ATC	0,4%	<0,1%	0,2%	0,3%	0,3%	0,2%
P	Antiparasitaires, insecticides	0,3%	<0,1%	0,3%	0,1%	0,1%	<0,1%
S	Organes sensoriels	0,2%	0,2%	0,3%	0,6%	1,2%	3,8%

Quelle que soit l'année étudiée, la classe ATC N (système nerveux) demeure la plus représentée parmi les médicaments concernés par le mésusage. Cette classe inclut notamment la Prégabaline (Lyrica®), les benzodiazépines et les opioïdes.

La classe A (voies digestives et métabolisme) occupe la deuxième position et présente une progression particulièrement marquée au cours des dernières années, avec un pourcentage ayant doublé entre 2022 et 2023. Cette évolution peut être mise en lien avec l'essor du mésusage des analogues du GLP-1.

1.3.2. Émergence du mésusage des médicaments en rapport avec le poids

L'histoire de la pharmacovigilance montre que les médicaments ayant une action sur le poids (orexigènes ou anorexigènes) ont été systématiquement associés à des problèmes liés à leur profil de sécurité. Le mésusage des médicaments dans le but de modifier le poids corporel n'est pas un phénomène récent, au contraire, il s'inscrit dans une longue histoire marquée par plusieurs scandales sanitaires. Déjà dans les années 1990, la recherche d'une perte de poids rapide a conduit à l'utilisation inappropriée de médicaments aux effets anorexigènes, dont certains ont été par la suite retirés du marché en raison de leurs effets indésirables graves.

L'exemple le plus connu en France reste le Mediator® (chlorhydrate de benfluorex, dérivé amphétaminique) commercialisé à partir de 1976, initialement prescrit comme hypolipidémiant puis comme hypotriglycémiant (20). En 1990, sa prescription fut élargie aux patients diabétiques en surcharge pondérale, mettant en évidence ses effets coupe-faim. Cet élargissement a ainsi entraîné une augmentation de sa prescription hors AMM chez des patients en surcharge pondérale, non diabétiques, souhaitant perdre du poids. A partir de là, des suspicions d'effets secondaires graves sont apparues : il s'agissait principalement d'effets cardiovasculaires avec des

valvulopathies, une hypertension artérielle pulmonaire ainsi que des décès prématurés. Il aura fallu attendre 2009 pour que le Mediator® soit retiré du marché. Au total, plus de 5 millions de consommateurs sont recensés en France, 145 millions de boîtes vendues et 1300 morts, 3100 hospitalisations.

Or, l'affaire du Mediator® est la répétition d'une affaire quasiment identique ayant eu lieu aux États-Unis et au Canada, connue sous le nom du « Fen-Phen ». Ce nom désigne la fenfluramine, un coupe-faim provoquant somnolence et dépression, associée avec la phentermine, une amphétamine stimulante contrebalançant ces effets (21).

Parallèlement, d'autres classes thérapeutiques ont fait l'objet d'usage détourné pour la prise de poids, notamment les corticoïdes, utilisés pour leurs propriétés orexigènes ou celles susceptibles de provoquer une rétention hydrosodée, parfois recherchée à des fins esthétiques (22).

Pourtant, même si ces épisodes ont permis de mettre en lumière les dérives et les risques liés à ces pratiques, ils n'ont pas pour autant freiné l'émergence de nouveaux détournements. Aujourd'hui, deux catégories sont au cœur de l'attention : d'une part des spécialités anciennes comme la Périactine® (ciproheptadine), antihistaminique connu pour ses effets orexigènes utilisé de manière illicite pour prendre du poids (23) ; d'autre part des traitements destinés aux patients atteints de diabète de type 2 comme le sémaglutide et autres analogues du GLP-1, mésusés pour leur capacité à induire une perte de poids rapide.

Les données récentes de pharmacovigilance confirment cette dynamique : le rapport OSIAP 2023, qui analyse chaque année les substances faisant l'objet de détournement, met en évidence une augmentation marquée des signalements liés au Sémaglutide avec son apparition dans le top 15 des médicaments cités (Figure 3) (19).

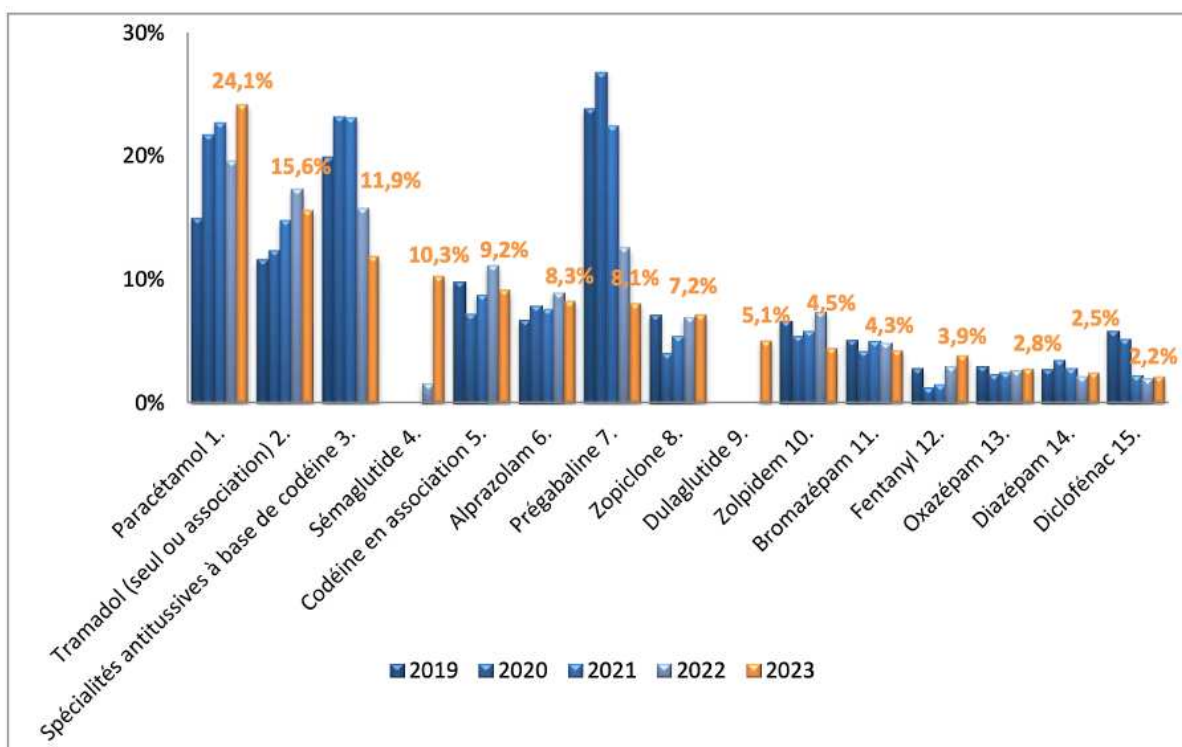


Figure 3 : Les 15 médicaments les plus cités dans les déclarations OSIAP : description et évolution depuis 2019 (19)

Bien que le mésusage de médicaments à des fins de modification du poids ne soit pas un phénomène récent, sa persistance au fil du temps souligne l'existence de facteurs favorisant ces pratiques. Il est donc nécessaire de s'intéresser aux différentes raisons et motivations pouvant mener à l'utilisation détournée de médicaments dans l'objectif de modifier le poids ou l'apparence.

2. Déterminants et facteurs motivationnels du mésusage médicamenteux

Le mésusage s'inscrit dans un ensemble de déterminants, à la fois individuels, médicaux, sociaux et culturels, qui favorisent le détournement de substances de leurs indications initiales. Plusieurs facteurs contribuent d'abord à créer un contexte propice à ces pratiques avec notamment en France, la forte consommation médicamenteuse.

Les principales raisons qui incitent au détournement de médicaments de leur usage thérapeutique sont (en France) (24) :

- Le prix des médicaments. En effet, la consommation importante de médicaments est facilitée notamment par le fort remboursement par l'Assurance maladie ainsi que par des prix globalement plus bas que dans d'autres pays européens. Cette accessibilité contribue à la banalisation de la consommation médicamenteuse. Prenons l'exemple des médicaments

homéopathiques : dès lors que leur remboursement a été suspendu, leur consommation a chuté.

- L'existence de « déserts médicaux » qui peut encourager l'automédication, en particulier lorsque l'accès aux soins est limité.
- L'idée qu'il y a un médicament qui soigne chaque trouble, y compris les symptômes bénins ou transitoires contribue à une médicalisation excessive.
- L'abondance de médicaments non utilisés et gardés dans les armoires à pharmacie, issus d'anciennes prescriptions, constitue un facteur déterminant. Ces reliquats sont fréquemment utilisés dans un cadre d'automédication immédiate et sans avis médical, augmentant les risques d'usages inappropriés.
- La publicité autorisée pour certains médicaments en vente libre renforce aussi ces comportements en valorisant des solutions médicamenteuses à des situations de la vie quotidienne.
- A cela s'ajoutent des déterminants physiologiques et pharmacogénétiques, comme les variations interindividuelles, liées notamment à l'activité des cytochromes, qui exposent certains patients à des réponses plus ou moins fortes aux médicaments.

2.1. Motivations psychologiques et sociétales

Au-delà de ces éléments, le mésusage médicamenteux doit être compris dans un contexte social plus large de médicalisation et de culte de la performance. Le médicament n'est alors plus utilisé uniquement pour traiter une pathologie mais aussi comme un outil d'amélioration de soi, visant à optimiser les performances cognitives, physiques ou l'apparence corporelle (25). Aujourd'hui, dans un monde où tout va très vite et où les réseaux sociaux occupent une place centrale, la pression autour de l'apparence physique, en particulier du poids, est plus forte que jamais. Cette logique touche toutes les tranches d'âge mais trouve un écho particulier chez les adolescents et jeunes adultes, soumis à des pressions de réussite et des exigences élevées. Les jeunes sont exposés en permanence à des images de corps perçus comme « idéaux », diffusés par des influenceurs ou des célébrités (26). Cette exposition constante entretient l'idée qu'il faut correspondre à ces standards, souvent irréalistes.

2.1.1. Pression sociale et image du corps

Le poids corporel et l'apparence physique constituent aujourd'hui à la fois en enjeu majeur de santé publique et un phénomène social bien ancré. Selon l'OMS, 2,5 milliards d'individus de plus de 18 ans sont concernés par le surpoids et un peu moins de la moitié sont en situation d'obésité, d'ailleurs reconnue comme une maladie depuis 1997 (27).

Au-delà de sa dimension médicale, le poids s'inscrit au cœur de fortes inégalités sociales. En France, l'augmentation de la corpulence observée depuis les années 1980 n'a pas touché l'ensemble de la population de manière homogène : l'obésité est plus fréquente dans les régions et catégories socioprofessionnelles les plus

défavorisées (28). Ces inégalités sont doublées d'un effet de genre : elles sont plus marquées chez les femmes pour qui le lien entre pauvreté et obésité est particulièrement visible, tandis que chez les hommes, une corpulence élevée peut être socialement associée à la force ou la réussite.

Ces normes façonnent les représentations du corps dès l'adolescence. Des travaux montrent que l'indice de masse corporelle (IMC) « idéal » déclaré par les adolescentes se situe souvent en-dessous des seuils médicaux de normalité, traduisant une valorisation forte de la minceur (29). L'écart entre l'IMC réel et l'IMC souhaité est bien plus important chez les filles que chez les garçons. Seulement la moitié des filles se jugent au bon poids et dans le cas contraire, elles se perçoivent généralement comme « un peu ou beaucoup trop grosses ». Avec un IMC de 21 kg/m², une fille sur deux s'estime trop grosse contre moins d'un garçon sur dix. Les filles présentent donc une tendance à la dysmorphophobie généralisée. L'insatisfaction de leur poids renvoie à l'insatisfaction de leur corps en général.

Cette pression sociale s'accompagne d'une forte stigmatisation du surpoids, reposant sur des stéréotypes associant le surpoids à un manque de volonté, de discipline ou de compétence (30). Ces préjugés affectent non seulement les personnes concernées, mais aussi l'ensemble de la population, chacun redoutant d'être perçu comme hors des normes corporelles attendues.

La stigmatisation liée au poids a des conséquences psychologiques fortes : altération de l'estime de soi, vulnérabilité accrue, dépression et anxiété renforcées, comportements alimentaires désordonnés. Le fait d'internaliser ces préjugés expose à encore plus d'insatisfaction corporelle et inscrit les individus dans un cercle de culpabilité et de mauvaise estime de soi.

2.1.2. Influence des réseaux sociaux et des médias numériques

L'omniprésence des réseaux sociaux dans la vie des adolescents, combinée à l'influence croissante des figures médiatiques numériques, constitue aujourd'hui un facteur majeur dans la motivation à la perte de poids, souvent perçue comme un idéal à atteindre pour correspondre aux normes esthétiques dominantes (31).

Sur des plateformes telles qu'Instagram® ou TikTok®, les jeunes sont quotidiennement exposés à des images soigneusement sélectionnées promouvant des corps irréalistes et des standards de beauté inaccessibles.

Ces représentations favorisent l'insatisfaction corporelle, une faible estime de soi, et une quête obsessionnelle de minceur (32). Cette pression sociale, accentuée par les

filtres, les retouches et les interactions numériques (likes, commentaires), pousse certains adolescents à adopter des comportements à risque.

Dans ce contexte de normes corporelles contraignantes, de pression sociale forte et d'insatisfaction généralisée, le recours à des stratégies rapides de modification du poids apparaît comme une réponse compréhensible, bien que problématique (27).

Face à cette impatience et à cette quête d'efficacité immédiate, beaucoup cherchent à perdre du poids rapidement, sans prendre le temps d'adopter des changements durables dans leur mode de vie. L'idée de faire des efforts sur le long terme, par une alimentation équilibrée et de l'activité physique régulière, est souvent jugée trop lente ou trop exigeante.

2.1.3. Motivations individuelles

Les motivations liées à la perte de poids ne sont, ni homogènes, ni figées et semblent évoluer au cours de la vie en fonction de l'âge et du contexte social (33). Alors que chez les adolescents et les jeunes adultes les principales motivations sont liées à l'apparence, à l'image corporelle et au désir de se sentir mieux dans son corps, les préoccupations de santé et de bien être psychologique prennent une plus grande place avec l'avancée en âge.

Ces variations de motivation influencent également l'engagement et la persévérance dans le processus de perte de poids. Les motivations liées à la pression sociale ou les normes esthétiques favorisent l'initiation d'une démarche mais sont moins efficaces sur le long terme. A l'inverse, les motivations plus intrinsèques, liées au bien-être et à la satisfaction personnelle, sont associées à une meilleure adhésion dans le temps.

2.2. Croyances erronées sur l'efficacité des médicaments

2.2.1. Bénéfices

De manière générale, la perception que les individus ont des médicaments est marquée par une confiance importante en leur efficacité, souvent renforcée par des messages positifs véhiculés par les médias. Cette confiance peut conduire à une sous-estimation des risques et se traduit parfois par une focalisation sur les bénéfices attendus tout en négligeant le principe même du « bon usage du médicament », tel qu'exposé précédemment.

Le mésusage de l'Ozempic® met en lumière cette tendance à se focaliser uniquement sur les bénéfices tout en ignorant ou minimisant les risques réels. Convaincue qu'il représente une solution miracle contre le surpoids, un certain nombre de patients

l'utilise pour perdre du poids hors AMM, sans même envisager les conséquences potentielles (34).

Cette focalisation sur la perte de poids, souvent encouragée par des témoignages, des discours de célébrités ou des images spectaculaires d'avant-après, renforce cette minimisation des dangers.

2.2.2. Sans risques apparents

L'usage détourné de médicaments sans prescription médicale s'inscrit souvent dans une représentation dédramatisée du risque ou même comme une pratique anodine. À l'inverse des substances illicites, ces produits sont associés à un univers familier qui leur confère une certaine légitimité sanitaire. Ces médicaments sont fabriqués dans des conditions strictes et réglementées, soumis à des contrôles de qualité et accompagnés d'informations fiables. Comme ils sont prescrits par des médecins et délivrés en pharmacie, cela entretient l'idée qu'ils sont sûrs, même en étant utilisés dans un cadre non médical (35).

Cette perception est renforcée par l'absence, dans l'esprit des usagers, de risque de sanction légale en comparaison au risque associé aux drogues illicites. Les médicaments sont constamment présents dans l'entourage familial ou amical, ce qui favorise leur banalisation.

De plus, l'entourage proche constitue souvent un facteur de risque majeur. Les jeunes dont les pairs (famille ou amis) ont des conduites à risque, présentent une probabilité plus élevée de s'engager dans ces usages (35). Le comportement des proches contribue à créer un climat où ces pratiques deviennent plus accessibles et paraissent socialement acceptables. D'ailleurs, l'entourage constitue une source d'approvisionnement fréquente, voire même la principale source d'obtention des médicaments détournés.

La perception d'un risque limité lié à l'utilisation des médicaments peut ainsi contribuer à banaliser leur recours dans un objectif de modification du poids. Toutefois, au-delà de ces représentations, il est également nécessaire de s'intéresser aux modalités permettant l'accès à ces produits. La partie suivante abordera les principaux modes d'approvisionnement ainsi que les différentes techniques de détournement des médicaments.

3. Modes d'obtention et stratégies de détournement des médicaments

3.1. Approvisionnement en dehors du circuit pharmaceutique légal

3.1.1. Recours à de faux sites de pharmacie en ligne

En France, la réglementation encadrant la vente de médicaments en ligne repose sur des principes stricts visant à garantir la sécurité du patient. La création et l'exploitation d'un site internet dédié à la vente de médicaments sont exclusivement réservés aux pharmaciens, le site devant être relié à une pharmacie physique (36). Cette condition vise à assurer la continuité du suivi pharmaceutique. Par ailleurs, seuls les médicaments non soumis à prescription obligatoire peuvent être vendus par ce biais.

Le pharmacien reste entièrement responsable de cette nouvelle modalité de dispensation. Il est tenu de respecter strictement les règles de déontologie professionnelles applicables à l'officine, ainsi que des bonnes pratiques de dispensation définies par les autorités compétentes (37).

Toute création de site de vente en ligne nécessite préalablement une autorisation délivrée par l'Agence régionale de santé (ARS) dont dépend l'officine (38). Afin de renforcer la transparence et la sécurité du dispositif une liste à jour des sites autorisés à vendre des médicaments en ligne est à disposition du public sur le site internet de l'Ordre national des pharmaciens (<https://www.ordre.pharmacien.fr/je-suis/patient-grand-public/rechercher-un-site-de-vente-en-ligne-autorise-a-vendre-des-medicaments>).

Néanmoins, l'OMS estime qu'environ 50% des médicaments vendus sur Internet sont des médicaments de qualité inférieure ou falsifiés (médicaments contrefaits ou non autorisés) et qu'un médicament sur dix dans les pays à revenu faible ou intermédiaire, ne satisfaisait pas aux tests de contrôle qualité (39).

Il existe plusieurs signes qui doivent alerter le consommateur quant à la fiabilité d'un site de vente (40). Tout d'abord, la proposition de médicaments soumis à prescription obligatoire, qui est interdite. Ensuite, l'absence de coordonnées renvoyant à la pharmacie d'officine rattachée au site ou alors une domiciliation à l'étranger. Ces éléments suggèrent que le site opère en dehors du cadre légal français, échappant ainsi aux contrôles sanitaires et à la supervision pharmaceutique. De même, des prix anormalement bas doivent alerter car ils peuvent révéler la présence de contrefaçons ou de produits de qualité douteuse. Un autre signal préoccupant réside dans les classes médicamenteuses mises en avant dès la page d'accueil. Les médicaments liés à la perte de poids, à la performance sexuelle, au traitement des troubles de l'érection sont très populaires et très souvent recherchés sur le marché parallèle. Ils sont souvent utilisés comme appâts par les sites frauduleux pour attirer le maximum de visiteurs. Enfin, la présence de nombreuses fautes d'orthographe ou de formulations maladroites sont souvent révélatrices de traductions automatisées ou

approximatives, et suggèrent l'origine étrangère du site et l'absence de contrôle qualité.

Ces différents indices, ensemble, permettent d'identifier les plateformes à hauts risques, susceptibles de vendre des produits falsifiés, inefficaces voire dangereux pour la santé.

3.1.2. Achat de médicaments via des plateformes frauduleuses

L'essor d'internet, des réseaux sociaux et des applications de messagerie instantanée a profondément transformé les modalités d'accès aux médicaments, favorisant le développement de marchés numériques illicites, échappant aux circuits de dispensation réglementés. Plusieurs études montrent que certaines plateformes (telles que Snapchat®, Instagram® ou Facebook®) sont désormais utilisées pour la vente et la revente non contrôlées de médicaments soumis à prescription (41). Toutes les classes thérapeutiques peuvent être touchées, notamment les médicaments pour la perte de poids, les traitements du trouble du déficit de l'attention avec hyperactivité (TDAH), les stéroïdes anabolisants, les opioïdes ou encore des médicaments en tension d'approvisionnement ou rupture déclarée.

Les vendeurs publient des images et des vidéos de produits, en ayant recours à des hashtags et des émojis codés pour renvoyer vers des annonces cachées (42). Les processus de vente suivent généralement un schéma classique : description du produit dans les commentaires, redirection des acheteurs intéressés vers des canaux de communication chiffrés comme WhatsApp® ou Telegram® afin d'organiser la transaction.

Selon un rapport de l'Association Nationale des Conseils de Pharmacie (NABP), les réseaux sociaux sont devenus un véritable « Far West » des pharmacies en ligne illégales, facilitant l'accès à des médicaments sans ordonnance, souvent contrefaits ou détournés et non approuvés par les autorités sanitaires (43).

Ainsi, la généralisation des technologies et de la connectivité a permis aux marchés illicites de s'intégrer à l'usage quotidien des réseaux sociaux, posant des enjeux majeurs de santé publique en termes de mésusage, de contournement de prescriptions médicales et de circulation de produits frauduleux.

3.2. Augmentation de la circulation de médicaments falsifiés

Les pénuries prolongées d'agonistes du GLP-1 ont entraîné l'émergence et la prolifération de médicaments falsifiés circulant sur des marchés parallèles. Certains patients se sont tournés vers des préparations magistrales afin de contourner les indisponibilités.

Néanmoins, des interrogations concernant la sécurité et qualité des formulations se posent, en particulier quand les composants sont issus de sources peu fiables (44). Les patients qui consomment ces médicaments achetés sur le marché noir s'exposent à des risques importants : traitements de qualité inférieure, accès retardé aux médicaments optimaux, effets secondaires inattendus, contamination, mésusage ainsi que de possibles poursuites judiciaires.

Selon l'article L.5111-3 du CSP, un médicament falsifié est défini comme tout médicament comportant une fausse présentation de son identité (emballage, étiquetage, nom, composition), de sa source (fabricant, pays de fabrication ou pays d'origine et titulaire de l'AMM), ou de son historique (autorisations, enregistrements et documents relatifs aux circuits de distributions utilisés) (45).

Un médicament contrefait peut présenter une composition différente de celle du médicament d'origine (dosage, composition en principe actif, excipient, présence de substances toxiques...).

La consommation, volontaire ou non, de ces produits touche des millions de personnes et représente une menace importante pour la santé publique à l'échelle mondiale.

Ces médicaments peuvent parfois être inefficaces, car ce ne sont pas les bons principes actifs ou alors ils ne sont pas au bon dosage mais ils peuvent aussi être nocifs s'ils contiennent des substances toxiques ou des contaminants (46).

La circulation clandestine de ces produits est fréquemment confirmée par les autorités douanières. En avril 2024, les services de protection des frontières américains en collaboration avec la FDA ont saisi une cargaison de plus de 25 000 bouteilles d'Apetamin® (un sirop à base de cyproheptadine, de lysine et de vitamines) dissimulés sous le nom de « savon noir africain » en provenance du Ghana et à destination de New York. Le montant de l'expédition était estimé à 688 000\$ (47).

Au-delà des aspects analytiques, cette étude met en évidence la présence d'un véritable écosystème favorisant la circulation de produits contrefaits. Ces sites frauduleux mettent en avant la disponibilité sans ordonnance, des photos d'utilisateurs « avant/après » montrant une perte de poids spectaculaire et rapide ainsi que des messages encourageant vivement l'utilisation hors indication de ces médicaments.

3.3. Mésusage en présence d'une prescription

3.3.1. Utilisation d'ordonnances falsifiées

La falsification d'ordonnances constitue l'un des moyens les plus répandus pour obtenir illégalement des médicaments, notamment ceux soumis à prescription

obligatoire (19). Pour qu'une ordonnance soit considérée comme administrativement recevable, plusieurs éléments doivent impérativement y figurer : la date de prescription (correspondant au jour de la rédaction), l'identification complète du prescripteur (numéro RPPS et numéro AM, coordonnées), les informations du patient (nom, prénom, âge et poids si nécessaire), ainsi que la dénomination du médicament, la posologie, le dosage, la durée du traitement, la forme pharmaceutique, le mode d'administration, le nombre de lignes prescrites, et enfin la signature du médecin (48). Une fois ces critères connus, il devient relativement facile, pour un individu mal intentionné, de reproduire ou de modifier une ordonnance de manière à la faire paraître authentique.

Plusieurs formes de falsification d'ordonnance se distinguent, selon le degré de modification ou le mode de fabrication (49). Dans certains cas, il s'agit simplement de la reproduction d'une ordonnance authentique, copiée à l'identique pour en faire une version falsifiée, utilisée à plusieurs reprises ou partagée entre différents individus. Dans d'autres cas, l'ordonnance de base est réelle, mais détournée : elle peut avoir été volée, récupérée sans autorisation ou modifiée après sa délivrance. Les modifications les plus courantes concernent l'ajout de médicaments non prescrits initialement, l'augmentation des doses, la prolongation de la durée du traitement ou encore l'augmentation du nombre de boîtes prescrites (50). Ce type de falsification est particulièrement difficile à détecter lorsque l'ordonnance semble visuellement conforme, surtout si elle comporte le cachet et la signature d'un médecin, qu'ils soient authentiques ou contrefaits.

Par ailleurs, certaines pratiques plus élaborées consistent à créer une ordonnance de toutes pièces, en utilisant les coordonnées d'un vrai médecin (généralement trouvées en ligne ou récupérées via des documents médicaux) ou en inventant un praticien fictif. Grâce à des outils de traitement de texte ou de retouche d'image, il est possible de reproduire de manière très fidèle le format d'une ordonnance, y compris le logo d'un établissement de santé, le tampon, voire une signature scannée. D'autres optent pour des falsifications plus simples : une simple ordonnance manuscrite, tout aussi efficace à condition qu'elle contienne tous les éléments exigés (51). Enfin, dans certains cas, des ordonnanciers entiers ou des tampons officiels sont dérobés dans les cabinets médicaux, facilitant la production de fausses prescriptions (52). Ce type de fraude, souvent sous-estimé, alimente un marché parallèle qui échappe à toute régulation sanitaire et met en danger à la fois les individus et le système de santé dans son ensemble.

3.3.2. Recours à des prescriptions étrangères

En France, la délivrance de médicaments sur présentation d'ordonnances étrangères est possible, mais le cadre juridique diffère si l'ordonnance provient d'un professionnel de santé de l'Union européenne (UE), de l'Espace économique européen (EEE) ou de la Suisse, ou qu'elle émane d'un autre pays (53).

Dans le premier cas, une ordonnance émanant d'un professionnel de santé exerçant dans un pays de l'union européenne peut être reconnue si elle respecte les exigences réglementaires françaises (précédemment citées). Toutefois, en matière de remboursement, l'assuré doit effectuer l'avance des frais au pharmacien, qui lui remet une feuille de soins (54). Il n'y a aucune prise en charge par l'Assurance maladie française, l'assuré doit adresser la demande de remboursement des frais engagés auprès de son État membre d'affiliation.

En ce qui concerne les ordonnances émises hors UE, la délivrance est également possible, à la seule appréciation du pharmacien, sous réserve que l'ordonnance lui paraisse authentique et intelligible (55). Le professionnel peut alors refuser la délivrance ou ne dispenser qu'une quantité minimale, dans l'intérêt de la santé du patient, conformément aux Bonnes pratiques de dispensation et à l'article R. 4235-61 du Code de la santé publique.

En pratique, les pharmaciens adoptent souvent une attitude relativement tolérante face aux prescriptions étrangères, notamment hors UE, en particulier lorsqu'il s'agit d'assurer la continuité d'un traitement. L'absence d'identification via la carte Vitale rend toute demande de remboursement impossible et laisse ces délivrances hors du champ de la traçabilité de l'Assurance maladie. Par conséquent, cette activité échappe également aux systèmes de pharmacovigilance et aux bases de données nationales.

En plus de l'absence de cadre clair, les ordonnances étrangères, surtout lorsqu'elles viennent de pays hors Union européenne, sont souvent difficiles à lire ou à interpréter pour les pharmaciens (56). Plusieurs éléments compliquent cette lecture : d'abord, la barrière linguistique, lorsque l'ordonnance est rédigée dans une langue peu maîtrisée ; ensuite, les différences de vocabulaire médical, de présentation ou de format, qui varient d'un pays à l'autre. À cela s'ajoutent des noms de spécialités qui ne correspondent pas toujours à celles commercialisées en France, ou qui peuvent être propres à un marché local. Face à ces difficultés, le pharmacien cherche avant tout à comprendre le principe actif que le prescripteur souhaite administrer au patient. Il s'appuie alors sur la dénomination commune internationale (DCI) de la molécule, c'est-à-dire sur son nom générique, plutôt que sur la spécialité commerciale mentionnée, qui peut être inconnue, non autorisée en France, ou même retirée du marché. Cette adaptation reste souvent nécessaire pour permettre au patient d'avoir un traitement équivalent, mais elle peut aussi causer des risques si le produit délivré ne correspond pas exactement à celui prescrit, notamment en cas de différences de dosage, de forme galénique ou d'excipients.

Par ailleurs, dans ce type de situation, il est courant que le patient ne se déplace pas lui-même à l'officine, mais qu'un proche vienne retirer le médicament à sa place. Or, le proche n'a généralement aucune connaissance du traitement, de la pathologie concernée ni du contexte médical, ce qui complique encore davantage l'échange avec le pharmacien et limite les possibilités de conseil pharmaceutique ou de vérification.

Cela renforce le caractère approximatif de la délivrance et accroît le risque d'erreur ou de mésusage.

3.3.3. Détournement de prescription médicale

3.3.3.1. Prescriptions de complaisance

Le mésusage peut également trouver son origine dans la relation de soins : la prescription est façonnée par l'interaction entre le patient et le prescripteur ainsi que par des attentes réelles ou supposées.

La décision de prescrire est largement influencée par les attentes exprimées (ou supposées) par des patients. Plusieurs études montrent que de nombreux médecins déclarent ressentir une pression de la part de leurs patients pour obtenir un traitement et que ces demandes conduisent parfois à des prescriptions inutiles (8).

De manière générale, près de deux tiers des consultations en médecine générale se terminent par une ordonnance. Cette tendance s'explique par différents facteurs : les caractéristiques du patient, le contexte social, l'incertitude diagnostique ou encore la relation médecin-patient. Certains profils de patients sont plus enclins à réclamer un traitement (patients très jeunes ou très âgés, issus de milieux défavorisés ou encore pourvus de connaissances médicales) et peuvent accroître l'inconfort du médecin lorsqu'il s'agit d'accepter ou de refuser une prescription.

Les mécanismes d'attentes ont également une part importante dans le processus, un patient qui reçoit un médicament pour un problème bénin aura davantage tendance à en redemander lors des prochaines consultations pour un problème similaire, ce qui contribue à installer la prescription comme une réponse attendue.

3.3.3.2. Pression exercée sur les prescripteurs

La pression de prescription désigne l'ensemble des situations dans lesquelles un patient formule une demande explicite de traitement, d'examen ou d'acte médical venant interférer avec la stratégie diagnostique ou thérapeutique initialement envisagée par le médecin (8). Cette pression peut se manifester de manière consciente ou inconsciente et reflète souvent des attentes, des représentations sociales ou des demandes émotionnelles plus que des indications cliniques objectives.

Cette pression constitue l'un des facteurs non scientifiques les plus fréquemment rapportés, associés à d'autres éléments comme l'inconfort à refuser une demande, le désir de maintenir une relation de confiance, l'incertitude diagnostique ou encore la représentation que le médecin se fait du rôle du médicament dans la relation thérapeutique.

Dans une étude observant 599 consultations de médecine générale, la pression de prescription a été relevée systématiquement lorsqu'une demande explicite du patient interférait avec la stratégie du médecin (57). Sur l'ensemble des consultations, 142 patients (soit 23,7%) ont exercé cette pression, chiffre qui s'élève à 27% si on prend les patients de plus de 18 ans.

Les demandes les plus fréquentes concernent les médicaments (17,3%) et en particulier les antalgiques, les anti-inflammatoires, les médicaments de la sphère gastro-entérologique, les anti-infectieux, les vitamines, les antiseptiques et les médicaments de la sphère ORL.

Parmi les facteurs favorisant cette pression, l'âge apparaît comme le principal déterminant : plus la population est âgée, plus la pression de prescription s'élève, et, dans une moindre mesure, le genre féminin, les femmes exerçant une pression légèrement plus fréquente que les hommes. Ces données montrent qu'environ un patient sur quatre exerce une pression sur son médecin, ce qui peut contribuer à des pratiques de prescription considérées comme inadéquates au regard des normes cliniques.

Après avoir présenté le cadre général du mésusage médicamenteux, incluant ses définitions, ses formes et les différentes modalités de détournement des médicaments, il est maintenant temps d'illustrer ces mécanismes à travers des exemples concrets. L'analyse se concentrera ainsi sur deux situations spécifiques : le mésusage des analogues du GLP-1 à des fins de perte de poids, et le recours détourné à la cyproheptadine pour favoriser la prise de poids. Ces exemples permettent de mettre en lumière les motivations, les pratiques et les risques associés au mésusage.

PARTIE II : EXEMPLES DE MÉDICAMENTS DÉTOURNÉS ET CONSÉQUENCES ASSOCIÉES

Le mésusage médicamenteux est un phénomène ancien, largement décrit dans la littérature et observé sous différentes formes au fil du temps. S'il a longtemps concerné des usages variés, notamment à visée récréative ou de performance, nous observons aujourd'hui une évolution de ces pratiques est actuellement observée, avec une place croissante des détournements ayant pour objectif de modifier le poids. Cette tendance s'inscrit dans un contexte où les attentes en matière d'apparence physique et de contrôle pondéral prennent une place de plus en plus importante.

1. Historique des médicaments détournés pour des modifications physiques

Pour mieux appréhender le mésusage des médicaments utilisés dans les variations de poids, qu'il s'agisse de prise ou de perte de poids, il est intéressant de revenir sur son évolution dans le temps. En effet, ce phénomène s'est progressivement construit au fil des décennies, en parallèle du développement de nouvelles classes thérapeutiques et de leur détournement souvent en dehors de leurs indications initiales. Certains médicaments ont ainsi largement été utilisés dans un objectif de contrôle pondéral avant d'être encadrés, restreints ou retirés du marché en raison de leurs effets indésirables, parfois graves.

Le tableau ci-dessous propose une chronologie des principales molécules concernées ainsi que des épisodes marquants associés. Il permet de visualiser la manière dont ces usages se sont succédé et parfois répétés, malgré les scandales sanitaires et les évolutions réglementaires.

Tableau 3 : Principales molécules utilisées dans un but de modification physique

Année	Molécule	Explications
1930 – 1970	Rainbow pills	Les pilules amaigrissantes « arc-en-ciel » reposaient principalement sur l'association d'hormones thyroïdiennes, responsables d'une augmentation du métabolisme basal et de la dépense énergétique, et d'amphétamines, qui induisent une diminution de l'appétit par stimulation du système nerveux central (58). Cette combinaison visait à agir simultanément sur les apports et les dépenses énergétiques pour optimiser la perte de poids. A ces substances étaient associés d'autres médicaments destinés à compenser ou masquer les effets indésirables induits. Par exemple les benzodiazépines ou les barbituriques pour limiter l'anxiété et l'insomnie, les digitaliques pour limiter les effets cardiovasculaires.

		Tout cela traduit une logique de cocktail médicamenteux visant à maintenir l'efficacité malgré les risques. Interdites aux Etats-Unis, ces pilules ne sont plus prescrites mais continuent d'être produites dans des conditions souvent non contrôlées.
1970	Stéroïdes anabolisants	Les stéroïdes anabolisants ont été largement utilisés à partir des années 1970 dans le cadre du dopage sportif, en raison de leur capacité à augmenter la masse musculaire par stimulation de la synthèse protéique, ainsi qu'à améliorer l'endurance et réduire la fatigue (59). Toutefois, de nombreux effets indésirables sont apparus : troubles cardiovasculaires, métaboliques, hépatiques et hormonaux. Face à ce scandale et aux risques associés, le Comité International Olympique a interdit leur utilisation dès 1976 (60). Malgré cela, leur usage a persisté en raison des difficultés de dépistage, entraînant la disqualification de nombreux athlètes et un renforcement progressif des politiques antidopage.
1990	Fen-Phen	L'association Fenfluramine - Phentermine, reposait sur l'association de médicaments aux mécanismes complémentaires : la Fenfluramine, médicament sérotoninergique qui diminue l'appétit et la Phentermine, médicament noradrénergique qui réduit la prise alimentaire par stimulation centrale. Malgré son efficacité, cette combinaison a été retirée du marché en 1997 après la mise en évidence de lésions valvulaires cardiaques (61).
2008	Acomplia®	Antagoniste sélectif des récepteurs cannabinoïdes de type 1, le Rimonabant agit en modulant le système endocannabinoïde impliqué dans la régulation de l'appétit, de l'équilibre énergétique et du métabolisme glucolipidique, qui entraîne une diminution de la prise alimentaire (62). Cependant, son utilisation a été associée à des effets indésirables psychiatriques graves : dépression, idées suicidaires et troubles cognitifs (63). Pour ces raisons, le médicament a été retiré du marché en 2008 (64).
2009	Médiator®	Le Benfluorex, initialement indiqué dans le traitement du diabète de type 2, possède une action anorexigène associée à des effets sur le métabolisme glucidique et lipidique, notamment une diminution de la production hépatique de glucose et une amélioration de la sensibilité à l'insuline (65). Commercialisé en France de 1976 à 2009, il

		a été largement utilisé comme coupe-faim en dehors de son indication. Son utilisation a conduit à des effets indésirables graves, en particulier des valvulopathies cardiaques et des hypertensions artérielles pulmonaires (6 743 cas ont été recensés entre 1976 et 2009), ce qui a entraîné son retrait du marché (66).
2012	Préparations magistrales	Une enquête a mis en évidence la présence de plusieurs substances actives telles que le Bupropion, la Naltrexone ou encore la Venlafaxine dans certaines préparations magistrales destinées à la perte de poids (67). L'analyse de ces prescriptions souligne que l'utilisation de ces substances est associée à des risques pour la santé alors même que leur efficacité dans cette indication n'est pas démontrée sur le plan thérapeutique. Face à ces dérives, l'ANSM a décidé d'interdire 3 plantes et 26 substances actives dans les préparations magistrales à visée amaigrissantes depuis le 1^{er} mai 2012 (68).
2020	Topiramate – phentermine	L'association Topiramate-Phentermine combine un antiépileptique (le topiramate) qui agit sur plusieurs cibles (canaux sodiques, neurotransmission glutamatergique et GABAergique) et peut réduire l'appétit, et la Phentermine, agent noradrénergique qui diminue la prise alimentaire par action centrale (69). Malgré son efficacité, les effets indésirables étaient importants : risque tératogène, troubles digestifs et augmentation de la fréquence cardiaque. Autorisée aux Etats-Unis en 2012, l'association phentermine-topiramate a été refusée en Europe en raison de préoccupations de sécurité (69)
2020	Cyproheptadine	Antihistaminique à usage systémique avec une action également anticholinergique et adrénolytique centrale (70). Indiquée initialement dans le traitement des manifestations allergiques (rhinite, urticaire, conjonctivite allergique), elle est depuis quelques années utilisée en tant qu'orexigène dans un but de prise de poids à des fins esthétiques (71). Face à ces mésusages croissants, l'ANSM a décidé de changer son statut, le plaçant dans la catégorie des médicaments à prescription obligatoire (liste I) à partir du 10 juillet 2024.
2022	Analogues GLP-1	Les analogues du GLP-1, utilisés initialement comme antidiabétiques et plus récemment comme traitement de l'obésité, améliorent le contrôle glycémique en stimulant la sécrétion d'insuline et en inhibant celle de glucagon. Ils ralentissent également la vidange gastrique et diminuent la sensation de faim en agissant au niveau central

		(hypothalamique), ce qui contribue à une diminution de l'appétit. Initialement indiqués dans le traitement du diabète de type 2, ils sont désormais utilisés hors AMM dans un but de perte de poids rapide à des fins esthétiques, souvent sans suivi médical (72). Par conséquent, la demande mondiale a explosé, ce qui a engendré des ruptures de stock pour les patients diabétiques ayant réellement besoin de ce traitement
--	--	--

2. Les analogues du GLP-1 : exemple du Sémaglutide avec l'Ozempic®

2.1. Présentation et mécanisme d'action

2.1.1. Histoire et découverte

C'est au début du 20^{ème} siècle que commence l'histoire des incrétines avec la découverte, par Bayliss et Starling, de la sécrétine et de l'action endocrine de l'intestin sur les sécrétions pancréatiques (73). Rapidement, l'idée que l'intestin pouvait jouer un rôle dans la régulation de la glycémie émerge.

Dès 1906, Benjamin Moore essaya de traiter trois patients diabétiques par une préparation de muqueuse intestinale de porc stimulée par l'acide, administrée *per os* (73). Une amélioration transitoire de la glycémie fut observée et attribuée aux effets de la préparation. Moore postula alors que la muqueuse duodénale libérait des facteurs hormonaux susceptibles de contribuer au traitement du diabète, à condition que le pancréas fût intact.

Environ 30 ans plus tard, Jean La Barre introduit le terme « incrétine », néologisme issu du terme incrétion, terme désuet désignant une sécrétion glandulaire qui reste à l'intérieur de l'organisme. Il pressentit son intérêt potentiel dans le traitement du diabète.

Ce n'est qu'avec le développement des dosages radio-immunologiques dans les années 1960 que les recherches vont véritablement avancer. La possibilité de doser les hormones comme l'insuline, donne un nouvel élan aux recherches en facilitant leur identification et en mesurant leurs effets. Il sera ensuite démontré que la sécrétion d'insuline est plus importante après l'ingestion orale de glucose qu'après son administration intraveineuse, confirmant l'existence des gluco-incrétones, hormones intestinales qui renforcent la sécrétion d'insuline en plus de l'effet de l'hyperglycémie.

La première incrétine à être isolée, en 1970, à partir de la muqueuse d'intestin grêle de porc est le Gastric Inhibitory Polypeptide (GIP), nommé ainsi pour sa capacité à inhiber les sécrétions gastriques acides chez le chien lorsqu'il est administré à des doses pharmacologiques (73). Il a ensuite été renommé glucose-dépendant

insulino-tropique polypeptide car il a été démontré qu'il était capable de potentialiser à des doses physiologiques l'insulinosécrétion induite par une hyperglycémie, ce qui en faisait une gluco-incréatine.

Par la suite, Werner Creutzfeld, expert en GIP, conclut qu'une autre hormone peptidique était responsable de l'essentiel de l'effet incréatine. La découverte du Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) remonte à 1983, lors du clonage et du séquençage du gène du pro-glucagon. Ce gène, en plus de coder pour le glucagon, produit également deux autres peptides, le GLP-1 et le GLP-2, étroitement apparentés au glucagon.

À ce jour, seuls le GIP et le GLP-1 répondent au cahier des charges d'une gluco-incréatine. Ils agissent de façon additive, et expliquent la totalité de l'effet incréatine chez l'homme.

Le GLP-1 apparaît rapidement comme l'incrétine la plus puissante, bien que sa demi-vie très courte (une à deux minutes), due à sa dégradation quasi immédiate par la DiPeptidylPeptidase-IV (DPP-4), limite son action physiologique (74). La DPP-4 est une enzyme ubiquitaire particulièrement abondante dans l'endothélium des capillaires proches des cellules L intestinales riches en GLP-1, ce qui entraîne une dégradation importante du peptide avant même son passage dans la circulation générale.

Deux approches sont alors étudiées : développer des agonistes du récepteur du GLP-1 résistants à l'action de la DPP-4 ou mettre au point des inhibiteurs sélectifs de la DPP-4 dans le but d'allonger considérablement la demi-vie du GLP-1, afin de se rapprocher de l'objectif thérapeutique dans le diabète de type 2.

Un exemple emblématique des avancées thérapeutiques est l'exendine-4, peptide découvert dans la salive du monstre de Gila, lézard venimeux d'Amérique du Nord (73). La séquence d'acides aminés de ce peptide correspond partiellement à celle du GLP-1 humain, lui conférant plusieurs de ses actions : un effet hypoglycémiant, une haute affinité pour le récepteur du GLP-1, ainsi qu'une résistance à l'action de la DPP-4 (allongeant sa demi-vie à environ 30 minutes). Lorsqu'il est administré par voie parentérale, l'exendine-4 agit comme un agoniste du récepteur au GLP-1 et amplifie la sécrétion d'insuline de manière gluco-dépendante par les cellules β -pancréatiques.

Ces avancées thérapeutiques ont conduit, à partir de 2005, à l'intégration des incréatines dans la prise en charge de routine du diabète, confirmant ainsi l'intuition initiale de Jean La Barre plus de 70 ans auparavant. Cela marque le début d'un nouvel essor : celui d'une recherche intensive menée par les industries pharmaceutiques dans le but de transformer cette découverte physiologique en traitements efficaces et adaptés à un usage thérapeutique prolongé.

Cette dynamique d'innovation s'est concrétisée par l'apparition successive de plusieurs analogues du GLP-1, dont les autorisations de mise sur le marché ont dessiné l'évolution de cette classe thérapeutique.

Tableau 4 : Chronologie d'autorisation des analogues du GLP-1

Année	Molécule et nom commercial	Pays et indication de l'AMM
2005	EXENATIDE (Byetta®)	1ère AMM mondiale (FDA) pour le diabète de type 2 (75)
2006	EXENATIDE (Byetta®)	AMM Européenne (76)
2009	LIRAGLUTIDE (Victoza®)	AMM EMA (diabète) (77)
2014	DULAGLUTIDE (Trulicity®)	AMM EMA (diabète) (78)
2014 / 2015	LIRAGLUTIDE (Saxenda®)	AMM FDA en 2014 et EMA en 2015 1 ^{ère} indication dans l'obésité (79)
2017	SEMAGLUTIDE (Ozempic®)	AMM FDA (diabète) (80)
2018	SEMAGLUTIDE (Ozempic®)	AMM EMA (diabète) (81) Commercialisé en France en 2019
2021	SEMAGLUTIDE (Wegovy®)	AMM FDA (obésité) (82)
2022	SEMAGLUTIDE (Wegovy®)	AMM EMA (obésité) (66) Accès précoce en France dès 2022
2022	TIRZEPATIDE (Mounjaro®)	AMM FDA (diabète) (83)
2024	TIRZEPATIDE (Mounjaro®)	Commercialisation en France (84)

L'efficacité de ces médicaments est telle, que le Mounjaro® et le Wegovy® ont obtenu des avis favorables de la commission de transparence de la HAS et seront remboursés en France dans le traitement de l'obésité à partir du 15 juin 2026.

2.1.2. Rôle des agonistes du GLP-1 dans le métabolisme glucidique

Le rôle principal des analogues du GLP-1 est d'amplifier la sécrétion d'insuline en réponse à une prise alimentaire (85). Sécrété par les cellules entéroendocrines L localisées dans l'iléon distal et le colon, le GLP-1 est produit à partir du gène du pro glucagon. Alors qu'à jeun les concentrations plasmatiques sont très faibles, elles augmentent rapidement après l'ingestion de nutriments. La sécrétion est dépendante de la taille du repas, de sa complexité nutritionnelle et de la vitesse de vidange gastrique. Les repas riches et complexes activent plus fortement les cellules L que les petites charges glucidiques absorbées rapidement.

2.1.2.1. Effet incrétine et régulation de la sécrétion d'insuline

Le GLP-1 exerce un puissant effet insulinothrope glucose-dépendant : il stimule la sécrétion d'insuline quand la glycémie dépasse 5,5 mmol/L (soit 1,0 g/L), évitant tout risque d'hypoglycémie.

Il exerce son activité en se fixant sur son récepteur (GLP-1R), couplé à la protéine G et largement exprimé dans les îlots pancréatiques, le cœur, le tractus gastro-intestinal, les reins ainsi que plusieurs régions cérébrales (86). La liaison du GLP-1 à son récepteur provoque l'activation de l'adénylate cyclase *via* une protéine G stimulatrice qui entraîne la formation d'adénosine monophosphate cyclique qui à son tour va entraîner l'activation de plusieurs voies de signalisation.

Au total, l'effet insulinothrope commun du GLP-1 et du GIP est responsable d'environ 60% de l'insuline sécrétée après un repas chez l'Homme, ce qui souligne leur rôle important dans l'homéostasie du glucose post-prandial.

Les données pharmacodynamiques du RCP de l'Ozempic® confirment ces effets physiologiques : le sémaglutide réduit le glucose à jeun de 22%, le glucose postprandial de 37% et la concentration de glucose moyenne sur 24h de 22%. De plus, il réduit la glycémie à jeun dès la première dose.

2.1.2.2. Effets trophiques sur les cellules β pancréatiques

Outre ses effets fonctionnels, le GLP-1 exerce une influence trophique et protectrice sur les cellules β pancréatiques (87). Il stimule leur prolifération et favorise la néogénèse à partir de cellule progénitrices issues de l'épithélium du canal pancréatique. En comparaison avec le placebo, le sémaglutide a multiplié la réponse insulinothrope de première et deuxième phase respectivement par trois et par deux.

Le GLP-1 favorise également la différenciation de certaines lignées cellulaires en cellules endocrines sécrétrices d'insuline. En parallèle, il inhibe l'apoptose des cellules β , contribuant à préserver la masse fonctionnelle pancréatique.

Étant donné que le nombre de cellule β est maintenu dans un équilibre entre apoptose et prolifération, cela suggère que le GLP-1 pourrait jouer un rôle clé dans la prévention de la dégénérescence des cellules β observée dans le diabète de type 1 et surtout de type 2.

2.1.2.3. Inhibition de la sécrétion de glucagon et contrôle hépatique de la glycémie

Le GLP-1 réduit les concentrations de glucagon à jeun et post prandiales, contribuant à diminuer néoglucogénèse hépatique et à améliorer la régulation glycémique post-prandiale (88). Ce mécanisme n'est pas seulement médié par l'augmentation

concomitante d'insuline : en effet, elle persiste chez des patients atteints de diabète de type 1 dépourvus de fonctions β cellulaires. Chez ces patients, le sémaglutide réduit le glucagon à jeun de 8 à 21%, la réponse post-prandiale de sécrétion de glucagon de 14-15% et la concentration moyenne de glucagon sur 24h de 12%. Ainsi, le GLP-1 contribue à la baisse de la glycémie par une double action : stimulation de sécrétion de l'insuline et inhibition de celle du glucagon.

2.1.2.4. Effets digestifs et ralentissement de la vidange gastrique

Le GLP-1 agit également sur le tractus gastro-intestinal, où il inhibe la sécrétion digestive induite par les repas et la sécrétion acide induite par la gastrine, ainsi que la vidange gastrique et la sécrétion pancréatique (88). Toutes ces actions sur les fonctions gastriques sont médiées par les voies vagues afférentes.

Ces effets digestifs participent à la régulation glycémique en réduisant la vitesse d'augmentation de la glycémie après le repas ainsi qu'à l'induction de la satiété, jouant un rôle essentiel dans la réduction de la prise alimentaire.

2.1.2.5. Effets centraux : régulation de l'appétit et de la satiété

Les récepteurs du GLP-1 sont largement exprimés dans le système nerveux central, en particulier dans le noyau arqué et d'autres régions hypothalamiques impliquées dans la régulation de la prise alimentaire (86). Après sa libération intestinale, le GLP-1 active différentes fibres afférentes vagues, transmettant un signal de satiété au cerveau.

Chez l'homme, des perfusions intraveineuses de GLP-1 entraînent une diminution dose-dépendante de la faim et une augmentation de la satiété. En comparaison avec le placebo, le sémaglutide a diminué de 18 à 35 % l'apport énergétique de 3 repas consécutifs (89). Cette constatation a été appuyée par une suppression de l'appétit induite par le sémaglutide à jeun et en phase postprandiale, un meilleur contrôle de l'alimentation, une diminution des envies alimentaires et une préférence relativement réduite pour les aliments à haute teneur en graisse.

2.1.2.6. Effets cardiovasculaires et métaboliques périphériques

Le GLP-1 exerce également des effets extra-pancréatiques de manière multifactorielle. Les récepteurs sont également exprimés dans le cœur, le système vasculaire, le système immunitaire et les reins.

Le sémaglutide exerce des effets bénéfiques indirects par la diminution de la concentration en lipides plasmatiques, la baisse de la pression artérielle systolique et la réduction de l'inflammation (89). Il aurait également des actions sur le

développement de l'athérosclérose en empêchant la progression de la plaque aortique en réduisant son inflammation. En comparaison avec le placebo, le sémaglutide a diminué de 12% les concentrations de triglycérides et de 21% celles de cholestérol VLDL (Lipoprotéines de très basse densité). La réponse postprandiale des triglycérides et du cholestérol VLDL à un repas à haute teneur en graisse a été réduite quant à elle de plus de 40%.

Des effets bénéfiques sur la fonction rénale ont également été constatés (90). Les analogues du GLP-1 contribuent notamment à réduire l'albuminurie et pourraient ralentir la progression de la néphropathie diabétique. Ces effets semblent liés à plusieurs mécanismes, dont la diminution de l'inflammation et du stress oxydatif, l'amélioration de la fonction endothéliale ainsi que des effets sur la régulation du sodium.

Les différentes actions du GLP-1, à la fois métaboliques et centrales, illustrent son rôle clé dans l'homéostasie énergétique, synthétisé dans la figure 4 ci-dessous.

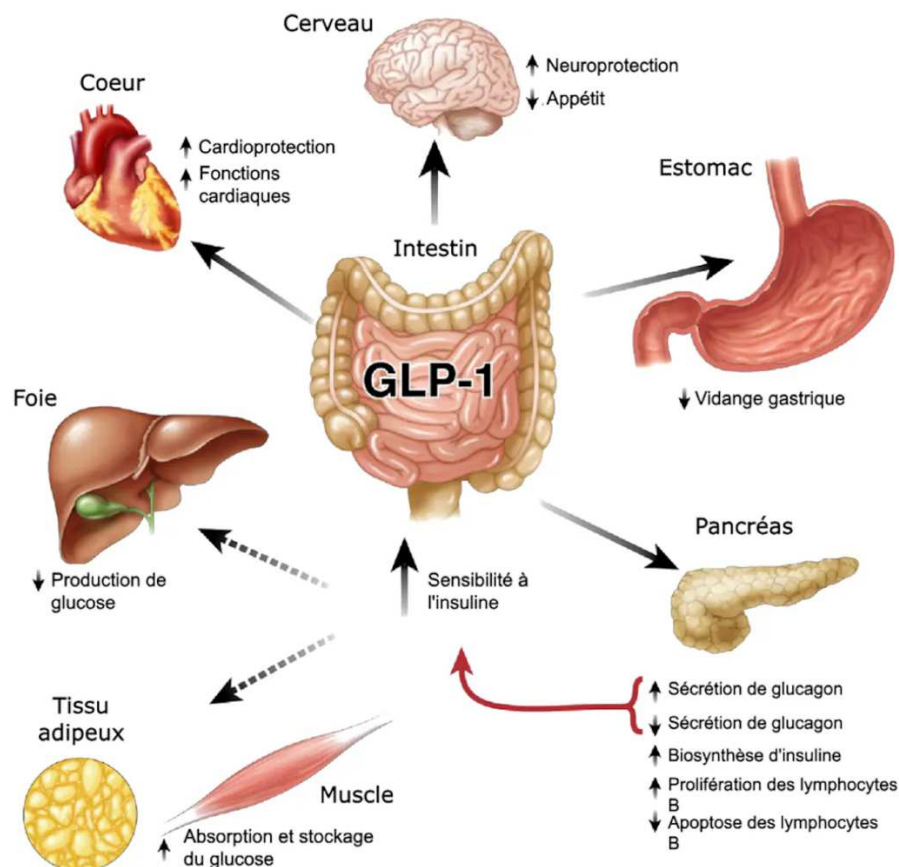


Figure 4 : Effets physiologiques du GLP-1 sur les différents organes (91)

2.1.2.7. Implication physiopathologique dans l'obésité et le diabète

L'amélioration du contrôle glycémique, la réduction de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaire, la perte de poids et la réduction du risque de progression de la maladie rénale chronique font partie intégrante du traitement du diabète de type 2.

Le diabète de type 2 est caractérisé par un effet incrétine fortement réduit ou absent, contribuant à une sécrétion inappropriée d'insuline (92). Si la sécrétion du GIP est conservée, son effet insulinothèque est quasiment aboli alors que celui du GLP-1 est préservé. Il est possible, grâce à des perfusions de GLP-1, de normaliser la sécrétion d'insuline par le glucose et de normaliser la glycémie.

Le traitement par analogues du GLP-1 entraîne une diminution cliniquement et statistiquement significative de l'HbA1c et du poids corporel, supérieure au placebo et persistante jusqu'à deux ans (89).

2.1.3. Focus sur le Sémaglutide

Le Sémaglutide dans le traitement du surpoids et de l'obésité : une revue (93)

Le programme STEP (Semaglutide Treatment Effect in People with obesity) regroupe une série d'essais cliniques de phase III ayant évalué l'efficacité, la sécurité et la tolérance du Sémaglutide 2,4mg (Wegovy®) administré à une fréquence hebdomadaire par voie sous-cutanée chez des adultes en surpoids ou obèses, avec ou sans comorbidités métaboliques.

Les six essais présentés dans cette revue de littérature sont les suivants :

- STEP 1 (étude pivot de grande envergure) : perte de poids
- STEP 2 : perte de poids chez les patients atteints de diabète de type 2
- STEP 3 : perte de poids associée à une thérapie comportementale intensive
- STEP 4 : effet de la poursuite ou de l'arrêt du sémaglutide sur le maintien de la perte de poids
- STEP 5 : maintien du poids sur 104 semaines de traitement

Il y a en plus, l'essai STEP 6, qui a évalué l'effet du sémaglutide par rapport à un placebo sur la gestion du poids chez 401 adultes d'Asie de l'Est souffrant d'obésité avec ou sans diabète de type 2 et l'essai STEP 8 qui est une comparaison directe du sémaglutide et du liraglutide.

Lors de l'étude STEP 1, 1961 candidats ont été répartis de manière aléatoire en 2 groupes. L'un des deux groupes recevait du sémaglutide 2,4mg par voie sous-cutanée une fois par semaine tandis que l'autre recevait un placebo pendant 68 semaines. A la fin de cette période, les traitements ont été suspendus et une période de suivi sans traitement a été menée. Une perte de poids allant de 14,9% à 17,4% a été démontrée

pour le sémaglutide contre une perte nettement plus faible (de 2,4% à 5%) pour le placebo.

Ce résultat s'accompagne d'une amélioration des facteurs de risques cardiovasculaires, et métaboliques. Toutefois, une perte de poids supérieure à 10% permet d'obtenir des améliorations supplémentaires de ces paramètres ainsi qu'une rémission du diabète de type 2 et des événements cardiovasculaires.

L'étude STEP 2 conduite chez des patients atteints de diabète de type 2 a confirmé l'efficacité du sémaglutide, bien que la perte de poids y soit plus modérée que dans la population non diabétique. Néanmoins, cette étude a mis en évidence une amélioration des paramètres glycémiques, comprenant les taux d'HbA1c, la glycémie à jeun et la réduction du recours aux antidiabétiques oraux concomitants.

Dans l'étude STEP 3, l'effet du sémaglutide 2,4mg a été évalué en association avec une thérapie comportementale intensive et un régime initial hypocalorique de substitution. La perte de poids moyenne était de 16% contre seulement 5,7% dans le groupe placebo, soulignant la synergie de l'association du traitement médicamenteux et de l'accompagnement comportemental. Cependant, une intervention sur le mode de vie moins intensive a été utilisée dans les autres études STEP et les pertes de poids étaient plutôt similaires. Cela suggère qu'une approche intensive n'apporte pas de perte de poids supplémentaire significative.

L'étude STEP 4 s'est focalisée sur le maintien de la perte de poids après 20 semaines de traitement actif. L'arrêt du sémaglutide a entraîné une reprise pondérale moyenne de +6,9% en 48 semaines même si l'intervention sur le mode de vie était maintenue, tandis que la poursuite du traitement a permis de maintenir une réduction pondérale de -7,9%.

L'objectif de l'étude STEP 5 était d'analyser la durabilité de la perte pondérale sur une durée de deux ans ainsi que l'absence de nouveaux signaux de sécurité à long terme, renforçant la place du sémaglutide dans une stratégie de traitement prolongé de l'obésité. La perte de poids moyenne était de 15,2% (versus 2,6% avec le placebo).

L'étude STEP 6 ressemble fortement à STEP 1 mais elle a été menée auprès de 401 adultes d'Asie de l'Est et elle a montré une efficacité similaire malgré des différences ethniques, de morphologie corporelle et de comorbidités.

Enfin, l'étude STEP 8 est la première comparaison directe du sémaglutide avec un autre médicament de l'obésité dans le cadre d'un essai contrôlé randomisé. Comparé au liraglutide (Victoza®) 3mg, le sémaglutide 2,4mg a démontré une efficacité supérieure tout en offrant un mode d'administration plus pratique (avec une injection hebdomadaire plutôt que quotidienne) et une meilleure tolérance.

Les effets indésirables observés du sémaglutide étaient principalement des effets gastro-intestinaux (nausées, diarrhées, constipation), le plus souvent transitoires et d'intensité légère à modérée. Dans les études 1 à 7, ils ont tout de même conduit au plus grand nombre d'arrêts de traitement chez les patients des groupes sémaglutide comparativement aux groupes placebo, mais globalement peu de participants ont interrompu le traitement pour cette raison (4,5% dans l'étude STEP 1 versus 0,8% avec le placebo).

2.2. Mésusage à visée esthétique

2.2.1. Engouement croissant pour des solutions de perte de poids rapide

Initialement développés pour la prise en charge du diabète de type 2, les agonistes du GLP-1 ont rapidement dépassé leur indication première pour s'imposer comme de nouvelles références en matière de perte de poids à visée esthétique. Ce changement d'usage témoigne de la médicalisation d'un objectif esthétique largement répandu et même valorisé, dans un contexte où la minceur est perçue comme attractive et comme modèle de réussite.

Ce phénomène se traduit par une utilisation massive et en dehors du cadre de l'AMM de ces molécules. L'utilisation hors indication de l'Ozempic® à des fins esthétiques est de plus en plus médiatisée et promue sur des communautés de réseaux sociaux, touchant ainsi les plus jeunes. L'évolution chronologique de ces usages illustre une dynamique d'adhésion croissante, une hausse constante des signalements s'observe au fil du temps avec un pic en 2024. Une analyse via Google Trends (outil de recherche en ligne qui analyse la popularité des recherches sur le web sur une période donnée) (94) confirme une croissance exponentielle des recherches mondiales du terme « Ozempic® » entre 2019 et 2023. L'augmentation de l'intérêt pour l'Ozempic® se reflète dans l'évolution du volume de recherches associées à ce terme sur internet, présentée dans la figure suivante.

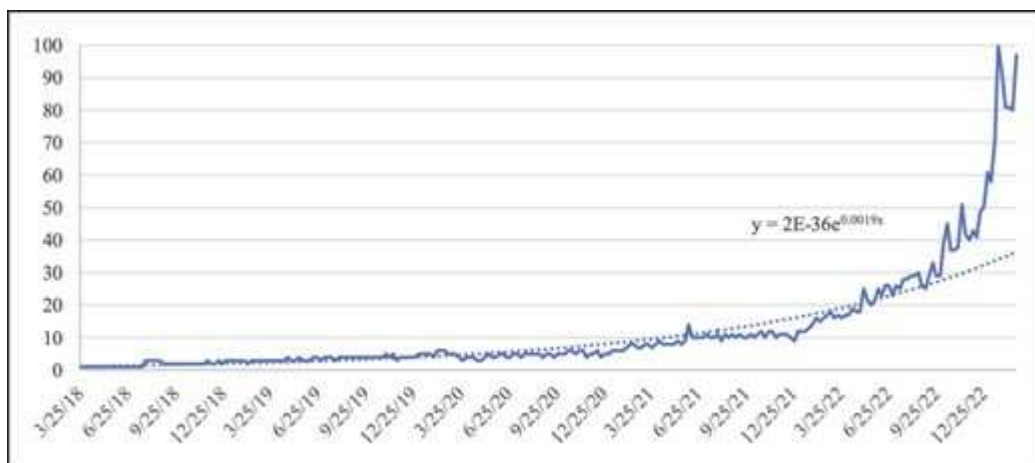


Figure 5 : Volume de recherche relatif du terme « Ozempic » — mars 2018 à février 2023 (Etats-Unis) (94)

D'autres molécules sont ensuite apparues sur le marché : le Wegovy® (contenant le même principe actif que l'Ozempic®, mais à un dosage plus élevé) ou le Mounjaro® (associant analogue du GLP-1 et du GIP). Ces médicaments, indiqués dans le traitement de l'obésité, ont montré des efficacités supérieures à l'Ozempic®. Pourtant ce dernier reste la molécule la plus recherchée et son volume de recherche relatif (autrement dit le nombre de requêtes effectuées pour un mot-clé sur une période de temps définie) a augmenté de manière encore plus exponentielle. L'intérêt pour ces différentes molécules peut être observé à travers la comparaison du volume de recherche des termes Ozempic®, Wegovy® et Mounjaro® représenté dans la figure ci-dessous.

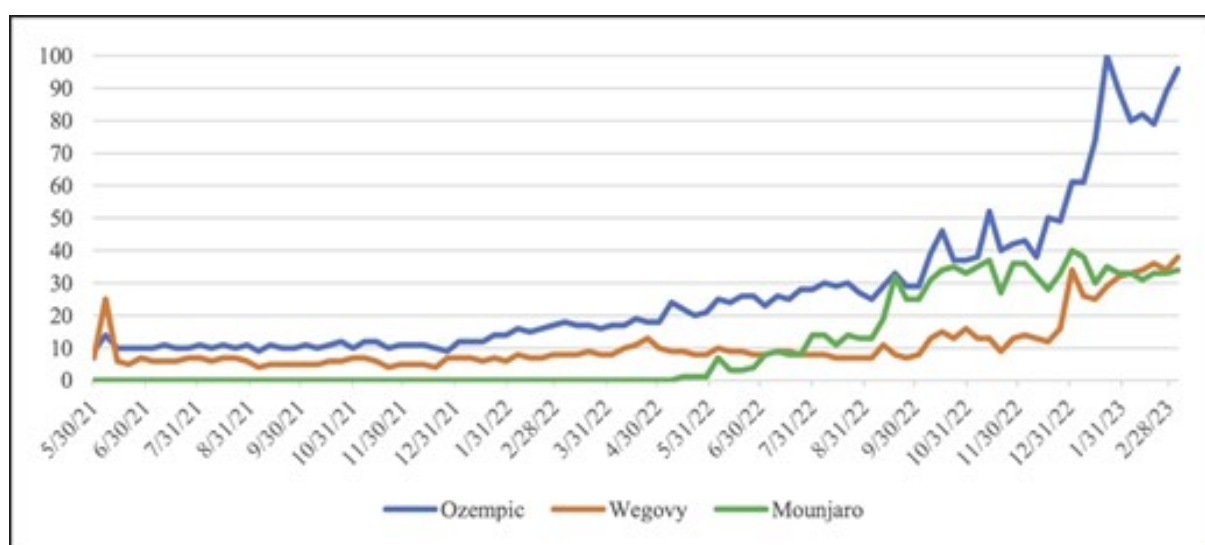


Figure 6 : Volume de recherche relatif de « Ozempic » vs « Wegovy » vs. « Mounjaro » — juin 2021 à février 2023. (94)

Cette popularité grandissante ne peut être dissociée du rôle amplificateur des médias, des réseaux sociaux ainsi que des personnalités publiques qui contribuent fortement à la banalisation et parfois même à l'incitation de l'usage des agonistes du GLP-1 comme outil esthétique.

2.2.2. Influence des célébrités et des réseaux sociaux

Le succès fulgurant des agonistes du GLP-1 repose largement sur un phénomène social et médiatique. Les publications et déclarations des célébrités, influenceurs et médias contribuent fortement à la diffusion et à l'adoption de ces nouvelles tendances esthétiques. La visibilité de certains témoignages participe très fortement à la normalisation de ce mésusage. Elon Musk a lui-même publiquement déclaré sur Twitter avoir utilisé le sémaglutide pour perdre du poids : « *Jeûne + Ozempic/Wegovy + pas de nourriture savoureuse à proximité.* » (94). Une autre déclaration publique particulièrement remarquée fut celle de l'animateur Jimmy Kimmel lors de la cérémonie des Oscars en 2023 où il plaisanta ouvertement sur la généralisation de l'usage d'Ozempic® parmi les invités : « *Tout le monde est magnifique. Quand je regarde autour de moi, je ne peux m'empêcher de me demander : "Ozempic est-il fait pour moi ?" ».*

Cette exposition médiatique est décuplée sur les réseaux sociaux, où le hashtag « #Ozempic » cumule près de 690 millions de vues sur TikTok® et plus de 50 000 publications Instagram®, souvent accompagnées par des images « avant/après » illustrant des pertes de poids spectaculaires, le tout associé à un algorithme qui rend ces témoignages encore plus visibles. Dans un environnement où les corps sont constamment scrutés et comparés, ces témoignages créent un biais de perception sur le statut du médicament qui apparaît comme accessible et inoffensif.

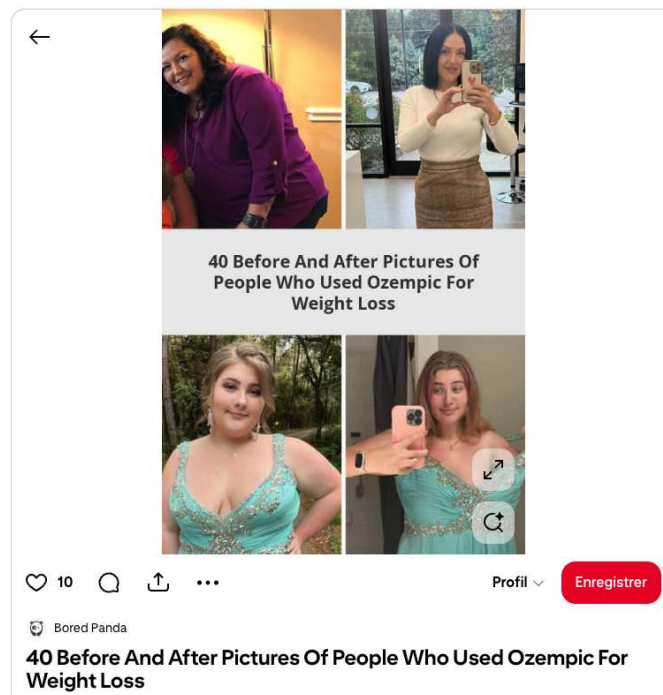


Figure 7 : Exemples de contenus « avant / après » diffusés sur internet autour du #ozempic (95)

2.3. Risques et effets secondaires

2.3.1. Effets indésirables connus du médicament

Le profil de tolérance du sémaglutide, décrit dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et confirmé par des essais cliniques de phase IIIa (essais SUSTAIN et PIONEER), repose sur un ensemble d'effets indésirables désormais bien connus.

2.3.1.1. Troubles gastro-intestinaux

Les troubles gastro-intestinaux constituent les réactions indésirables les plus fréquentes et typiques de la classe pharmacologique. D'après le RCP, 17 à 20% des patients ont eu des nausées, 12 à 13% des diarrhées et 6,5 à 8,5% des vomissements (96). Ces données ont été confirmées par les essais de phase IIIa qui estiment la survenue d'effets indésirables gastro-intestinaux à 41,9%. Ces effets apparaissaient majoritairement en début de traitement ou lors de l'escalade de dose, les analyses exposition-réponse ont mis en évidence une relation entre la dose et la survenue de ces effets. Ces manifestations, bien que majoritairement légères à modérées, transitoires et rarement graves, demeurent la première cause d'arrêt prématuré du traitement, en particulier au cours des premiers mois.

Dans un contexte de mésusage, ces effets indésirables pourraient survenir de manière plus précoce et plus marquée, notamment en raison de schémas d'utilisation non

conformes aux recommandations : par exemple des initiations à des doses plus élevées ou une escalade posologique trop rapide. L'absence de suivi médical pourrait ainsi majorer la fréquence et l'intensité de ces troubles.

Parmi les troubles gastro-intestinaux rapportés avec les analogues du GLP-1, la gastroparésie constitue un effet indésirable rare mais potentiellement grave (97). Le ralentissement de la vidange gastrique est un effet connu de ces médicaments, participant à leur efficacité sur la satiété. Dans de rares cas, cet effet peut évoluer vers une gastroparésie, caractérisée par un retard marqué de la vidange de l'estomac. Le rapport national de pharmacovigilance a rapporté deux cas graves sous Ozempic® et Wegovy®, associant nausées, vomissements persistants et douleurs abdominales, ayant nécessité une prise en charge hospitalière. Ce risque, susceptible d'entraîner des complications sévères, justifie une vigilance particulière, notamment chez les patients présentant des antécédents digestifs.

2.3.1.2. Troubles métaboliques

Les effets pancréatiques et métaboliques figurent également parmi les principaux points de vigilance. Les taux sériques moyens de lipase et d'amylase ont augmenté par rapport aux valeurs initiales avec l'administration de sémaglutide. Des cas isolés de pancréatite aiguë ont même été observés avec une fréquence comparable entre le sémaglutide et les autres analogues du GLP-1 (environ 0,3 à 0,5%) (89). Le RCP recommande d'interrompre le traitement en cas de suspicion de pancréatite et de ne pas le réintroduire si le diagnostic est confirmé.

Les hypoglycémies, quant à elles, surviennent principalement en association avec l'insuline ou les sulfamides hypoglycémisants. Peu d'épisodes ont été observés en association avec d'autres antidiabétiques oraux et aucun épisode d'hypoglycémie sévère n'a été observé lorsque le sémaglutide était utilisé en monothérapie (89). Les études SUSTAIN et PIONEER confirment ces données avec un taux d'hypoglycémie sévère de 0,4%.

Sur le plan hépatobiliaire, plusieurs études ont mis en évidence un léger surrisque d'évènements hépatobiliaires, principalement de cholélithiase. Dans le programme SUSTAIN, ces effets étaient plus fréquents qu'avec les comparateurs (1,3% contre 0,7%). L'incidence cumulée de ces effets indésirables a continué d'augmenter tout au long des essais de phase IIIa pour le sémaglutide sous-cutané. Néanmoins, les évènements graves restent rares dans l'ensemble des essais.

2.3.1.3. Atteintes oculaires

Les effets oculaires décrits dans le RCP et confirmés par l'essai SUSTAIN-6 représentent un autre point de vigilance. Un risque accru de complications de la

rétinopathie diabétique a été observé chez plus de patients traités par sémaglutide comparé à ceux sous placebo. Cela a été observé chez des patients insulino-traités et avec une rétinopathie diabétique préexistante. Cependant, cette évaluation n'a été réalisée que dans l'essai d'évaluation des résultats cardiovasculaires.

Plus récemment, le RCP expose un possible risque de neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique (NOIAN), bien que cela reste assez rare (89).

D'autres effets indésirables sont mentionnés dans le RCP mais leur gravité et leurs fréquences sont moindres. L'incidence de l'arrêt du traitement lié aux effets indésirables était respectivement de 6,1 et 8,7% chez des patients recevant du sémaglutide dosé à 0,5 et 1 mg contre 1,5% pour le groupe placebo. Les événements indésirables à l'origine des arrêts de traitement étaient généralement de nature gastro-intestinale.

3. Effets indésirables liés au mésusage

Le mésusage des analogues du GLP-1, en particulier lorsqu'ils sont utilisés hors AMM et sans encadrement médical adapté, expose à un ensemble d'effets indésirables qui peuvent être rapprochés, mais aussi parfois distingués, de ceux observés dans un cadre thérapeutique. Si ces médicaments présentent un rapport bénéfice-risque favorable dans leurs indications officielles, leur utilisation détournée à des fins de perte de poids rapide tend à amplifier certains risques et à en faire émerger de nouveaux, notamment en lien avec la vitesse de la perte pondérable et l'absence de suivi médical.

3.1. Majoration des effets indésirables connus

Tout d'abord, les personnes utilisant des analogues du GLP-1 hors indication sont exposées aux mêmes risques et effets indésirables que ceux rapportés lors des traitements conformes à l'AMM et décrits dans le RCP, mais dans un contexte moins sécurisé.

Dans un cadre médical, les effets indésirables liés aux phases d'initiation et d'augmentation de dose sont généralement anticipés par une titration progressive des doses et un suivi rapproché (98). En revanche, en situation de mésusage, l'absence d'ajustement ou l'utilisation de doses inadaptées peut conduire à une majoration de ces effets indésirables.

Par ailleurs, des effets indésirables plus rares mais potentiellement graves, comme la pancréatite aiguë ou les hypoglycémies (notamment en cas d'association avec d'autres antidiabétiques), sont insuffisamment perçus. En effet, bien que la déclaration à la pharmacovigilance soit obligatoire en cas d'effet indésirable grave, certains

patients ne le font probablement pas, puisque cela survient dans un contexte de mésusage. Les professionnels de santé qui les prennent en charge dans le cadre de ces complications ne procèdent pas non plus à la déclaration car ils n'ont sans doute pas connaissance de ce mésusage.

3.2. Perte de poids rapide et phénomène de rebond pondéral

L'arrêt du traitement, en particulier lorsqu'il intervient après une perte de poids significative obtenue rapidement, s'accompagne quasi systématiquement d'un effet rebond pondéral. Les données des essais cliniques, notamment l'étude STEP 4, démontrent que cette reprise de poids progressive mais importante survient à l'arrêt de la molécule, indépendamment du maintien ou non des mesures hygiéno-diététiques et des modifications comportementales. Cela met en évidence le caractère chronique de la maladie et la dépendance biologique à l'effet thérapeutique de la molécule.

Une étude observationnelle a évalué l'évolution du poids corporel ainsi que les facteurs de risques cardiométaboliques sur une période de 52 semaines suivant l'arrêt de l'administration hebdomadaire de sémaglutide 2,4 mg, en parallèle de l'arrêt d'une intervention sur le mode de vie. Au cours de cet essai, l'administration de sémaglutide une fois par semaines associée à une intervention structurée sur le mode de vie avait permis d'obtenir une réduction du poids corporel significative par rapport au placebo. Après l'interruption du traitement et de l'accompagnement comportemental, les participants ont repris en moyenne les deux tiers de leur perte de poids initiale.

3.3. Émergence de nouveaux effets indésirables

L'utilisation croissante des analogues du GLP-1 a vu émerger de nouveaux phénomènes indésirables spécifiques ou nouvellement médiatisés, dont le plus emblématique est le « visage Ozempic® » largement relayé sur les réseaux sociaux et repris par les dermatologues et médecins esthétiques (99).

Ce terme décrit un ensemble de modifications esthétiques observées chez des patients ayant perdu du poids rapidement sous traitement. Les signes cliniques les plus fréquents sont un visage apparaissant plus creusé, des joues moins pleines, une perte de fermeté et des rides plus marquées (100). Contrairement au vieillissement physiologique progressif, ces changements surviennent de manière rapide, parallèlement à la perte de poids.

Ainsi, le « visage Ozempic® » apparaît comme la conséquence esthétique d'un amaigrissement rapide plutôt qu'un effet indésirable du médicament. Néanmoins, cela soulève quand même des enjeux en termes d'information des patients et d'encadrement des usages détournés.

D'autres complications ont également été repérées dans les déclarations de pharmacovigilance (97). Parmi elles, un cas d'alopecie a été rapportée, probablement liée à la perte de poids rapide induite par le traitement. Plus préoccupant, le ralentissement important de la vidange gastrique provoqué par ces médicaments peut favoriser la survenue d'une pneumopathie d'inhalation lors d'une anesthésie générale ou d'une forte sédation. En effet, la persistance d'aliments dans l'estomac augmente le risque de régurgitation et d'inhalation pulmonaire. Cette complication potentiellement grave fait actuellement l'objet d'une surveillance renforcée et nécessite une vigilance particulière chez les patients devant être opérés.

Par ailleurs, l'ensemble des effets indésirables potentiels liés à ces traitements n'est probablement pas encore entièrement connu, d'une part en raison de la sous-déclaration inhérente aux systèmes de pharmacovigilance, et d'autre part avec le recul encore relativement limité depuis leur mise sur le marché et leur diffusion récente à large échelle.

Si les analogues du GLP-1 constituent un exemple de mésusage médicamenteux dans un objectif de perte de poids, d'autres médicaments peuvent également être détournés afin de favoriser la prise de poids. Le cas de la Périactine® sera pris comme exemple afin d'illustrer ce phénomène.

4. Cyproheptadine (Périactine®) : un antihistaminique détourné à visée de prise de poids

4.1. Présentation et mécanisme d'action

4.1.1. Antihistaminique H1 avec effet orexigène

La cyproheptadine, commercialisée sous le nom de Périactine®, est un antihistaminique H1 de première génération, commercialisé pour la première fois dans les années 1960 par le laboratoire Merck. Initialement, la cyproheptadine était indiquée chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans dans le traitement symptomatique des manifestations allergiques (rhinite, conjonctivite, urticaire) (70). Elle se caractérise par une triple activité antihistaminique, anticholinergique et adrénolytique centrale, responsable de ses effets thérapeutiques ainsi que de ses effets indésirables.

Dans les premières années suivant sa mise sur le marché, des effets sur la stimulation de l'appétit ainsi qu'une prise de poids significative ont été observés (101). D'abord considérés comme indésirables, ces effets secondaires ont rapidement suscité un intérêt thérapeutique en particulier chez les patients dénutris ou en retard staturo-pondéral. La cyproheptadine a donc progressivement été utilisée comme agent orexigène. Bien que cette indication ait été retirée de l'AMM en France en 1994, elle demeure autorisée dans certains pays (notamment les Etats-Unis).

4.1.2. Mécanisme d'action

La cyproheptadine agit principalement par antagonisme sur les récepteurs histaminiques H1 du système nerveux central. L'histamine joue un rôle de neuromodulateur impliqué dans la vigilance, le sommeil et la régulation de la satiété.

Les récepteurs H1 à l'histamine sont présents dans certaines zones clé du cerveau, notamment dans l'hypothalamus et plus précisément dans le noyau ventromédian et le noyau paraventriculaire (102). Ces zones sont impliquées dans le contrôle de la prise alimentaire.

Une étude a démontré le rôle de ces deux zones dans le contrôle de la prise alimentaire en injectant de la chlorphéniramine (antihistaminique de première génération bloquant les récepteurs H1, comme la cyproheptadine), directement dans le troisième ventricule cérébral (à proximité de l'hypothalamus), chez des rats. Ainsi, après cette injection, les rats se sont mis à manger spontanément, de manière fréquente et persistante. Cet effet, dose-dépendant, n'induisait pas de soif particulière et n'était pas accompagné de somnolence, confirmant le rôle central du système histaminergique dans la régulation de la faim.

Les taux d'histamine cérébrale varient naturellement au cours de la journée. Ils sont élevés en période de veille (début de journée) et plus faibles en période nocturne. Dans l'étude, l'effet orexigène (stimulant de l'appétit) du blocage des récepteurs H1 n'était observé que lorsque les niveaux d'histamine étaient naturellement élevés. C'est-à-dire que le blocage du système histaminergique ne provoque la faim que s'il y a une activité histaminergique importante à inhiber (102).

Autrement dit, lorsque l'histamine agit dans le noyau ventromédian de l'hypothalamus pour freiner la prise alimentaire, c'est l'effet satiété. Or, quand les récepteurs H1 sont bloqués, l'effet inhibiteur disparaît, le cerveau perd le signal de satiété donc la prise alimentaire augmente.

Outre son effet antihistaminique, la cyproheptadine possède également un effet antagoniste sur les récepteurs sérotoninergiques (en particulier sur les récepteurs 5HT₂), ce qui contribue à la stimulation de l'appétit (71).

En effet, bien que la sérotonine soit surnommée « l'hormone du bonheur » grâce à ses effets sur la régulation de l'humeur, elle se fixe sur plus de 15 récepteurs différents, qu'ils soient inducteurs ou inhibiteurs, ce qui élargit son champ d'action. Elle agit notamment dans l'alternance veille-sommeil, la perception de la douleur, la thermorégulation, la vigilance ainsi que la régulation de l'appétit (103).

Le rôle de la sérotonine dans la régulation de la prise alimentaire est bien établi (104). En général, les systèmes sérotoninergiques centraux inhibent les comportements

alimentaires chez les animaux et l'épuisement de la sérotonine induit une hyperphagie et une prise de poids corporel chez les rongeurs. C'est précisément ce mécanisme qui explique l'effet de la cyproheptadine : en agissant comme un antagoniste des récepteurs sérotoninergiques, elle bloque l'action anorexigène naturelle de la sérotonine, ce qui stimule l'appétit et favorise la prise de poids.

4.1.3. Indications thérapeutiques (allergies, anorexie)

Initialement, la cyproheptadine était indiquée chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans, dans le traitement symptomatique des manifestations allergiques (rhinite, conjonctivite, urticaire). Lors des études, les investigateurs ont noté comme effets secondaires une augmentation significative de l'appétit, du poids corporel et de la croissance linéaire (105).

Au cours des cinquante dernières années, de nombreuses études ont exploré l'intérêt de la cyproheptadine en tant que stimulant de l'appétit chez des patients dénutris et/ou en insuffisance pondérale, présentant diverses pathologies telles que le cancer, des maladies métaboliques, un retard staturo-pondéral, la malnutrition, l'infection par le VIH, l'anorexie mentale ou encore la mucoviscidose (105).

Toutefois, les utilisations de la cyproheptadine ne se limitent pas à celles définies par son AMM. Une diversification de ses usages a en effet été décrite dans la littérature scientifique. L'ensemble de ses indications, qu'elles soient dans le cadre de l'AMM ou non, est présenté dans le tableau 5 ci-dessous.

Tableau 5 : Indications d'utilisation de la cyproheptadine dans la revue de la littérature PRISMA (101)

Indications d'utilisation de la cyproheptadine	Publications n (%)
Effet orexigène	45 (26,3)
Maladies endocriniennes (maladie de Cushing, syndrome de Nelson, hypopituitarisme, acromégalie, hyperparathyroïdie)	31 (18,1)
Maladies neuropsychiques (autisme, schizophrénie, prophylaxie des effets indésirables des neuroleptiques, cauchemars, trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité)	14 (8,2)
Dermatologiques (urticaire, prurit, mastocytose, acanthosis nigricans)	14 (8,2)
Accidentel	13 (7,6)
Anorgasmie	10 (5,8)
Études expérimentales sur des sujets adultes ou enfants en bonne santé	8 (4,7)
Troubles digestifs fonctionnels (douleurs abdominales récurrentes, syndrome des vomissements cycliques, dyspepsie)	7 (4)
Maladies musculaires	6 (3,5)
Prophylaxie de la migraine	5 (2,9)
syndrome carcinoïde	5 (2,9)
syndrome sérotoninergique	5 (2,9)
Divers : angine de Prinzmetal, maladies parasitaires, blépharospasme, syndrome de vasoconstriction cérébrale	5 (2,9)
Maladies allergiques (rhinite allergique, rhume des foins, asthme)	3 (1,7)

4.2. Usage détourné à des fins de prise de poids

L'usage de la cyproheptadine à des fins orexigènes a été autorisé dès sa commercialisation en France dans les années 70 mais cette indication est retirée en 1994 en raison d'un rapport bénéfice/risque jugé défavorable (71). Malgré cette suppression, son utilisation hors indication s'est poursuivie et a même connu un regain ces dernières années. Cela constitue aujourd'hui une préoccupation de santé publique.

Le principe de ce détournement consiste à consommer la cyproheptadine à des fins esthétiques. Le but étant de prendre du poids en ciblant certaines parties du corps et de modifier la silhouette selon des standards corporels valorisant des formes « rondes ». Cette tendance a été largement relayée sur les réseaux sociaux par la diffusion de vidéos et témoignages vantant les effets miraculeux de ce médicament, sans évoquer les effets indésirables et les risques associés à cette pratique (106). Certaines personnes allant même jusqu'à proposer la vente de ces produits, en dehors du circuit pharmaceutique.

4.2.1. Étude observationnelle menée à Kinshasa

A Kinshasa (en République démocratique du Congo), un phénomène socioculturel récent désigné sous le terme de « phénomène C4 » a pris de l'ampleur ces dernières années (107). Il s'est développé autour de l'usage de la cyproheptadine, commercialisée localement sous le nom de C4. Largement promue dans la population générale pour ses effets orexigènes et son fort potentiel à induire une prise de poids, elle est utilisée dans le but d'obtenir une apparence corporelle dite « ronde », valorisée dans certaines cultures. Cependant, la cyproheptadine est trop souvent présentée et délivrée comme un simple stimulant de l'appétit, en dehors de toute prescription ou cadre médical. Cet usage inapproprié est à l'origine d'une utilisation abusive. Il est susceptible d'entraîner une prise de poids abusive et non contrôlée, voire une obésité iatrogène.

Une étude transversale a été menée dans deux quartiers de Kinshasa, sur une période de 4 mois. Au total, 499 participants âgés de 13 à 55 ans ont été sélectionnés et interrogés à l'aide d'un questionnaire, sur leur utilisation de cyproheptadine. Le questionnaire comprenait trois parties. La première ayant pour but de recueillir les caractéristiques socio-démographiques des participants, c'est-à-dire le sexe, l'âge, le niveau d'éducation et l'état civil. La deuxième partie concernait les modalités d'utilisation de la cyproheptadine, incluant la durée et fréquence d'utilisation, les raisons d'utilisation, les sources de recommandation, les méthodes d'approvisionnement, le mode d'administration ainsi que les médicaments utilisés conjointement avec la cyproheptadine. La troisième partie évaluait la connaissance des effets secondaires et la satisfaction des utilisateurs.

Dans cette étude, « l'abus de cyproheptadine est défini comme son utilisation pour prendre du poids et avoir une apparence physique ronde et non pour une allergie, une véritable anorexie, une malnutrition sévère ou une cachexie ».

Parmi les 499 participants, figuraient 352 femmes et 147 hommes. La majorité des participants utilisaient ou avaient utilisé au cours des six derniers mois la cyproheptadine dans le but de stimuler l'appétit. L'analyse a mis en évidence une association significative entre l'abus de cyproheptadine et certaines variables sociodémographiques. Ainsi, l'abus était significativement associé au sexe, les femmes consommant d'avantage que les hommes (respectivement 88,9% contre 34,7%), et à l'âge (les 13-19 ans ont déclaré un usage plus fréquent (77,8%) que les 36-55 ans (43,5%)). Concernant le niveau d'éducation, les participants sans formation scolaire (94,9%) rapportaient une utilisation plus importante que ceux ayant un niveau d'études plus élevé (65,4%). Enfin, le statut matrimonial influençait également la consommation, 67,7% des personnes mariées déclaraient une utilisation de cyproheptadine contre 79,3% des personnes qui n'ont jamais été mariées.

Concernant la durée et fréquence d'utilisation, environ la moitié a déclaré prendre de la cyproheptadine pendant plus de 12 mois et 69% en prenaient quotidiennement.

Le tableau ci-dessous décrit l'utilisation de la cyproheptadine selon les principales caractéristiques sociodémographiques de l'échantillon étudié.

Tableau 6 : Utilisation de la cyproheptadine et caractéristiques des échantillons, n (%) (107)

Variables	Utilisation de la cyproheptadine n = 499		p
	Utilisateurs (n = 364)	Non-utilisateurs (n = 135)	
Sexe			<0,001 ^a
Mâle	51 (34,7)	96 (65,3)	
Femelle	313 (88,9)	39 (11,1)	
Total	364 (72,9)	135 (29,1)	
Âge (années)			<0,001 ^a
13–19	147 (77,8)	42 (22,2)	
20–24	70 (82,4)	15 (17,6)	
25–35	120 (73,6)	43 (26,4)	
36–55	27 (43,5)	35 (56,5)	
niveau d'enseignement le plus élevé			0,008 ^a
Aucune éducation, préscolaire	37 (94,9)	2 (5,1)	
Primaire	118 (75,6)	38 (24,4)	
Secondaire	192 (69,1)	86 (30,9)	
Plus haut	17 (65,4)	9 (34,6)	
État civil actuel			0,018 ^a
Jamais marié	165 (79,3)	43 (20,7)	
Actuellement marié(e)	176 (67,7)	84 (32,3)	
Auparavant, jamais mariée	23 (74,2)	8 (25,8)	
Âge (moyenne ± écart-type)	Utilisateurs (n = 364)	Non-utilisateurs (n = 135)	p
Mâle	23,88 ± 7,91	29,64 ± 12,42	0,003 ^b
Femelle	23,70 ± 8,98	23,74 ± 6,37	0,975 ^b

un du
test Chi²

Pour ce qui est relatif aux motifs et sources de recommandations ainsi que les méthodes d'approvisionnement, 78% des utilisateurs utilisaient la cyproheptadine dans un objectif de prise de poids. Les sources desquelles émanaient les recommandations d'utilisation étaient en majorité les amis (48%) et les médias (42,3%). L'auto-prescription était la méthode d'approvisionnement la plus courante (92,6% des cas), tandis que seulement 7,4% des consommateurs ont déclaré avoir utilisé une prescription médicale.

Le tableau ci-dessous décrit les modalités d'utilisation de la cyproheptadine, notamment les sources de recommandation, les objectifs d'utilisation, les modes d'administration et les conditions d'approvisionnement.

Tableau 7 : Caractéristiques de l'utilisation de la cyproheptadine (107)

Sources de recommandation de l'utilisation de la cyproheptadine (n = 364)	
Amis	175 (48,1)
Médias/auto-lecture	154 (42,3)
Parents	84 (23,1)
camarades de classe	50 (13,7)
Personnel de santé / pharmaciens	47 (12,9)
Collègues	17 (4,7)
Autres sources	41 (11,2)
Motifs d'utilisation de la cyproheptadine (n = 364)	
Anorexie	80 (22,0)
Pour prendre du poids	284 (78,0)
Mode d'administration (n = 364)	
Oral	215 (59,1)
Anal	149 (40,9)
Fréquence d'utilisation (n = 364)	
Tous les jours	251 (69,0)
Hebdomadaire	45 (12,4)
Deux fois par semaine	7 (1,9)
Trois fois par semaine	8 (2,2)
Deux fois par mois	14 (3,8)
Rarement	39 (10,7)
Durée d'utilisation (mois) (n = 364)	
< 1	17 (4,7)
1-3	48 (13,2)
4-6	45 (12,4)
7-12	70 (19,2)
> 12	184 (50,5)
Méthodes d'approvisionnement (n = 364)	
ordonnance médicale	27 (7,4)
Automédication	337 (92,6)
Associer la cyproheptadine à d'autres médicaments	225 (61,8)
Médicaments associés à la cyproheptadine (n = 225)	
Dexaméthasone	197 (87,6)
Vitamines	28 (12,4)

4.2.2. Recours à la cyproheptadine pour une prise de poids rapide et visibilité sur les réseaux sociaux

En France, un mésusage croissant de la cyproheptadine à des fins esthétiques a été signalé. Dès 2022, l'ANSM alertait sur une utilisation non conforme de ce médicament pour ses effets orexigènes dans le but d'induire une prise de poids et une augmentation des formes corporelles. Cette utilisation détournée, souvent motivée par la recherche d'une silhouette plus volumineuse, notamment au niveau des fesses et de la poitrine, est largement mise en avant par des influenceuses. De nombreux témoignages publiés sur internet et sur les réseaux sociaux (Instagram®, YouTube®,

TikTok®) illustrent ce phénomène, montrant des jeunes femmes qui affirment avoir pris plusieurs kilos en peu de temps grâce à la Périactine®, souvent sans avis médical et sur la base de recommandations peu fiables.

Face à cette banalisation de l'usage des médicaments, l'ANSM a rappelé en janvier 2022 les risques associés à un usage non conforme de la cyproheptadine en insistant sur les effets indésirables principaux tels que la somnolence, la baisse de la vigilance, la rétention urinaire, la constipation, les palpitations cardiaques ou la mydriase (108).

Cependant, malgré les mises en gardes et les campagnes d'informations menées par les autorités sanitaires, les situations de mésusages ont persisté. La Périactine®, qui était auparavant disponible sans ordonnance, a ainsi fait l'objet d'un renforcement de ses conditions d'accès. En conséquence, l'ANSM a décidé en juin 2024 d'inscrire la Périactine® sur liste I des substances vénéneuses, rendant sa dispensation soumise à prescription obligatoire dès le 10 juillet 2024 (109). La déclaration de ce changement de statut a été diffusée par l'ANSM à travers des mentions ne laissant aucun doute sur les raisons de cette évolution : « *Dans la continuité de nos actions en faveur du bon usage du médicament et afin d'empêcher son détournement pour la prise de poids à des fins esthétiques, nous faisons évoluer les conditions de prescription et de délivrance de la cyproheptadine (Périactine® 4mg). À compter du 10/07/2024, ce médicament ne sera accessible que sur ordonnance (liste I).* »

4.2.3. Données internationales et état des lieux

Si le problème de mésusage de la cyproheptadine retient l'attention des autorités sanitaires françaises depuis quelques années, il s'inscrit dans une dynamique beaucoup plus large et transfrontalière. En effet, l'usage de cette molécule sous toutes les formes possibles est observé dans plusieurs pays où il se développe de manière similaire.

Aux Etats-Unis, ce fléau ne porte par le nom de Périactine® (dont la présentation est en comprimés) mais d'Apetamin®, commercialisée sous la forme d'un sirop (110). Ce dernier n'étant pas approuvé par la FDA, il est fabriqué à l'étranger puis importé illégalement aux Etats-Unis. Malgré les restrictions imposées à son importation, ce produit continue de circuler via les plateformes sociales et de faux sites marchands.

La FDA, par le biais des rapports d'événements indésirables de pharmacovigilance et de la littérature, a recensé plusieurs événements indésirables liés à la consommation d'Apetamin® incluant des troubles du système nerveux, cardiaque, hépatique ; un cas d'hépatite auto-immune après six semaines de prise quotidienne d'Apetamin® a même été recensé.

De plus, les autorités estiment que les chiffres sont bien en-dessous de la réalité et que le nombre réel de consommateurs ayant subi des effets indésirables est bien plus élevé, en raison d'une sous-déclaration liée au mode d'obtention du produit, hors du circuit médical et pharmaceutique.

Le Royaume-Uni n'est pas épargné par ce problème. Bien que la vente d'Apetamin® soit illégale, une enquête menée par la BBC a révélé que ce produit continuait d'être vendu dans certains commerces physiques et en ligne et qu'il faisait l'objet d'une promotion active sur les réseaux sociaux (111). Face à ce constat, le système de santé publique du Royaume-Uni (National Health Service (NHS) England) a demandé aux plateformes sociales, en particulier Instagram®, de sévir à l'intention des comptes vendant ce médicament non autorisé et dangereux.

Dans une lettre ouverte, les dirigeants du NHS se disent préoccupés par la promotion de la cyproheptadine et son impact sur la santé physique et mentale (112). Ils dénoncent également un laxisme et une réponse jugée insuffisante face à la prolifération des comptes vantant ou vendant les effets de ce médicament. En réponse au documentaire de BBC Three *Dangerous Curves*, Instagram® a annoncé avoir supprimé les comptes concernés cependant, le NHS affirme avoir découvert que beaucoup de ces profils sont encore actifs.

Les autorités sanitaires britanniques alertent également sur les risques de répercussions physiques et psychologiques liés à ce mésusage, soulignant le rôle central des réseaux sociaux dans la diffusion d'un idéal corporel et la promotion de méthodes incertaines pour l'atteindre.

4.3. Risques et effets indésirables

4.3.1. Effets sédatifs et somnolence

Grâce à ses propriétés antihistaminiques, anticholinergiques, antiadrénergiques et antisérotoninergiques, la cyproheptadine expose à de nombreux effets indésirables, dont la fréquence et la gravité peuvent être majorées en cas de mauvaise utilisation. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés concernent le système nerveux central avec : sédation, somnolence, vertiges, troubles de l'équilibre, confusion, agitation, hallucinations et, dans les cas les plus sévères, convulsions ou coma (113). Ces effets s'expliquent par le passage de la molécule à travers la barrière hémato-encéphalique, caractéristique des antihistaminiques de première génération. Les effets périphériques anticholinergiques sont également fréquents et incluent une sécheresse des muqueuses, une constipation, une mydriase et une rétention urinaire.

Certains effets indésirables plus rares mais potentiellement graves ont été décrits, notamment des réactions allergiques (urticaire, érythème, œdème, choc

anaphylactique), des anomalies hématologiques (leucopénie, neutropénie, agranulocytose) ainsi que des atteintes hépatiques, pouvant aller jusqu'à l'insuffisance hépatique aiguë.

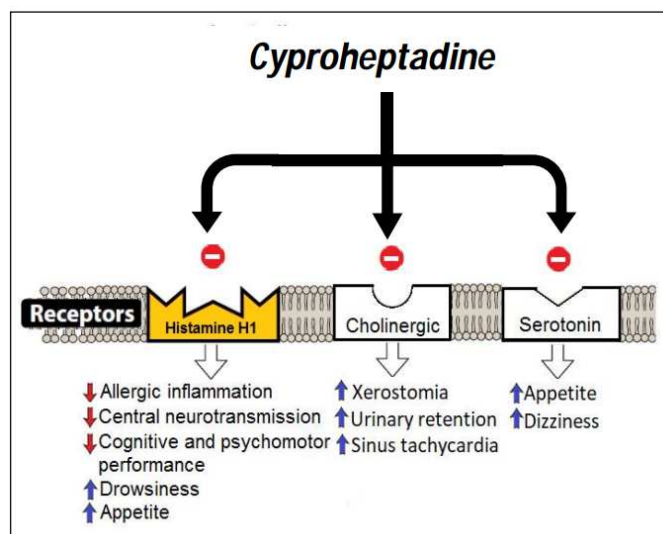


Figure 8 : Implications pharmacologiques de la cyproheptadine : antagonisme des récepteurs et conséquences cliniques (114)

Les données issues de la base française de pharmacovigilance sur une période de 36 ans rapportent 93 effets indésirables imputables à la cyproheptadine (Figure 9), avec un délai médian d'apparition de 10 jours après l'initiation du traitement. Parmi ceux-ci, 40,8% étaient des manifestations neurologiques, 16,1% des atteintes hépatiques, 10,7% des troubles hémodynamiques, 10,7% des anomalies hématologiques et 8,6% des atteintes dermatologiques. Cela confirme la prédominance des effets neurologiques.

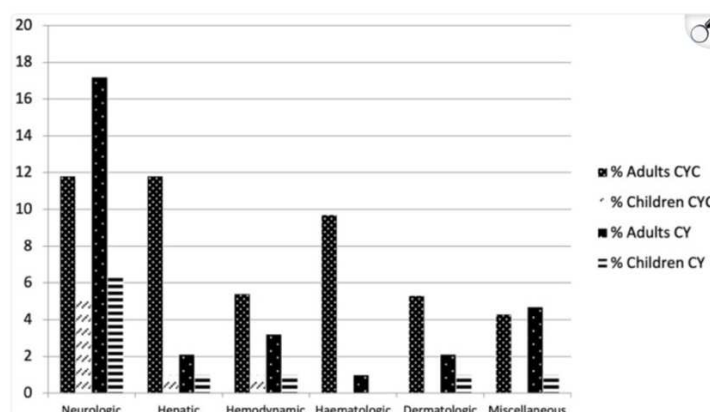


Figure 9 : Effets indésirables de la cyproheptadine chez les adultes et les enfants dans la base de données française de pharmacovigilance, avec la cyproheptadine (CY) en monothérapie ou avec des médicaments concomitants (CYC) (les données sont en pourcentage de 93 EI) (101)

En situation de surdosage, les patients présentent classiquement un syndrome anticholinergique aigu qui apparaît quelques heures après l'ingestion, associant des manifestations centrales et périphériques : confusion, agitation, hallucinations visuelles et auditives, tachycardie, sécheresse cutanéomuqueuse, troubles urinaires et digestifs.

Des cas pédiatriques ont mis en évidence la survenue de manifestations sévères après ingestion de doses importantes. Parmi ces cas, nous avons l'exemple d'une fillette de 5 ans, sans antécédents médicaux qui a présenté une incontinence urinaire, une ataxie, une confusion et des hallucinations visuelles et auditives (115). L'ingestion de 15 à 20 comprimés de cyproheptadine 4 mg était suspectée.

« À son arrivée, l'examen clinique a révélé une tension artérielle de 111/89mmHg, une fréquence cardiaque de 140 battements par minute, une fréquence respiratoire de 26 respirations par minute, une température axillaire de 36,1 °C (97 °F) et une saturation en oxygène de 100 % à l'air ambiant. L'examen physique a également révélé une désorientation spatio-temporelle. De plus, elle a continué à présenter des hallucinations visuelles et auditives pendant son hospitalisation. La muqueuse buccale et les aisselles étaient sèches.

Le dosage de la cyproheptadine, effectué environ 12 heures après l'exposition, était de 0,054 mg/L (intervalle thérapeutique : 0,02 – 0,1 mg/L), confirmant le surdosage. »

Des formes extrêmes ont été rapportées, incluant des comas profonds prolongés, nécessitant une prise en charge en soins intensifs avec ventilation mécanique et soutien hémodynamique. Aucun antidote n'existe à ce jour. Toutefois, il s'agissait d'une ingestion intentionnelle de 25 comprimés de cyproheptadine 4 mg soit 100 mg, lors d'une tentative de suicide (114).

Bien que la cyproheptadine soit globalement considérée comme un médicament relativement sûr dans son cadre d'utilisation réglementaire, les données de pharmacovigilance et les cas cliniques soulignent que son mésusage, notamment à des fins orexigènes hors indication médicale, expose à un risque accru d'effets indésirables neurologiques, anticholinergiques et hépatiques potentiellement graves.

4.3.2. Risques métaboliques (prise de poids incontrôlée, troubles hormonaux)

L'utilisation détournée de la Périactine® à des fins de prise de poids repose sur ses propriétés orexigènes, entraînant une stimulation de l'appétit et une augmentation des apports alimentaires. Cette stimulation peut conduire à une prise de poids significative, parfois rapide et difficile à contrôler, en particulier en cas d'utilisation prolongée ou en automédication.

Plusieurs études ont ainsi montré que la cyproheptadine favorise l'augmentation de l'IMC et peut exposer les utilisateurs à un risque accru de surpoids et d'obésité (107).

Or, l'obésité constitue un facteur de risque majeur de nombreuses pathologies métaboliques, notamment le diabète de type 2, les dyslipidémies et les maladies cardiovasculaires.

Ainsi, au-delà des effets indésirables propres au médicament, le mésusage de la Périactine® expose à des conséquences métaboliques potentiellement graves, liées à une prise de poids non maîtrisée.

5. Conséquences globales du détournement de ces médicaments

5.1. Ruptures de stock pour les patients diabétiques et déséquilibre métabolique

Les difficultés d'approvisionnement en médicaments représentent aujourd'hui un enjeu important pour les systèmes de santé car elles peuvent compromettre la continuité des traitements et la prise en charge des patients. Selon le code de santé publique, une tension d'approvisionnement signifie que les stocks de médicaments sont disponibles mais que les quantités sont insuffisantes pour couvrir les besoins et peut aboutir à une rupture, elle-même définie comme l'impossibilité de fabriquer ou d'exploiter un médicament (116). En France, les analogues du GLP-1 ont été particulièrement concernés par ces difficultés ces dernières années, touchant l'ensemble de la classe thérapeutique mais plus particulièrement l'Ozempic® et le Trulicity® (ces 2 spécialités ayant l'avantage de ne nécessiter qu'une injection hebdomadaire et non quotidienne) (72). Cette situation s'inscrit également dans un contexte d'augmentation importante de la demande, liée à l'utilisation croissante de ces traitements à des fins de perte de poids en dehors de leurs indications légales.

Ces tensions d'approvisionnement ont eu des répercussions majeures sur la prise en charge des certains groupes de patients, notamment ceux atteints de diabète de type 2, pour qui la continuité du traitement par analogues du GLP-1 constitue un élément essentiel de leur équilibre métabolique.

Plusieurs instances scientifiques telles que l'EMA ou l'Association Américaine du Diabète (ADA) ont alerté sur les risques métaboliques et la déstabilisation glycémique liés à un changement de traitement imposé. L'ADA a publié un rapport spécial expliquant les alternatives possibles pour remédier aux pénuries en donnant des conseils pratiques aux professionnels de santé pour la prise en charge de leurs patients (117). Généralement, l'idée était de switcher vers d'autres analogues du GLP-1 ou de changer de classe thérapeutique en optant pour des inhibiteurs de DPP-4 ou des inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (SGLT2). Toutefois, des études ultérieures ont montré que le changement de traitement antidiabétique est associé à une baisse du contrôle glycémique.

Une étude rétrospective a été réalisée sur une cohorte australienne, des patients sont passés du Dulaglutide à des inhibiteurs de la DPP-4 ou du SGLT2, à une combinaison

des deux ou même sans médicament (117). Tous les patients ont connu une augmentation significative de leur glycémie, à l'exception de ceux ayant reçu les doubles inhibiteurs DPP-4 / SGLT2, ainsi qu'une augmentation significative des taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c).

Ces études, bien que peu nombreuses, soulignent l'incapacité de certaines alternatives à compenser les bénéfices métaboliques apportés par les analogues du GLP-1.

Les conséquences à plus long terme de cette variation glycémique peuvent favoriser le risque de complications micro et macrovasculaires, l'accroissement de la morbidité et de la mortalité chez les patients diabétiques.

5.2. Augmentation de la disponibilité de médicaments falsifiés

Au-delà des conséquences métaboliques chez les patients diabétiques, les pénuries prolongées d'agonistes du GLP-1 ont entraîné l'émergence et la prolifération de médicaments falsifiés circulant sur des marchés parallèles.

Néanmoins, des interrogations concernant la sécurité et qualité des formulations se posent, en particulier quand les composants sont issus de sources peu fiables. Les patients qui consomment ces médicaments achetés sur le marché noir s'exposent à des risques importants : traitements de qualité inférieure, accès retardé aux médicaments optimaux, effets secondaires inattendus, contamination microbiologique, mésusage ainsi que de possibles poursuites judiciaires.

Face à ces préoccupations, certaines études ont cherché à évaluer la qualité et la sécurité des produits à base de sémaglutide disponibles sur internet en dehors du circuit pharmaceutique réglementé. Une étude de surveillance du marché et d'analyse du contenu a notamment évalué les caractéristiques et la composition de ces produits vendus sans ordonnance.

Analyse multifactorielle de la qualité et de la sécurité des produits à base de sémaglutide vendus en ligne sans ordonnance : étude de surveillance du marché, d'analyse du contenu et d'évaluation des achats de produits (118)

L'étude a été menée en trois phases : (1) surveillance du marché Web et analyse du contenu des produits à base de sémaglutide proposés à la vente en ligne, de juillet à septembre 2023 ; (2) réalisation d'une série d'achats tests ciblés d'août à septembre 2023 ; et (3) réalisation d'une série de tests d'évaluation de la qualité pharmaceutique.

Après analyse des 1080 liens extraits des moteurs de recherche, 317 d'entre eux appartenaient à des pharmacies en ligne. Parmi ces liens, 183 (57,7%) redirigeaient

les utilisateurs vers des pharmacies légales et 134 (42,3%) les redirigeaient vers 59 pharmacies en ligne illégales et des sites de vente divers. La légitimité de ces 59 pharmacies en ligne a été vérifiée en utilisant la base de données Safe Pharmacy de l'association nationale des ordres de pharmaciens. 28 des 59 (47%) pharmacies ont été identifiées comme non recommandées et les 31 restantes (53%) n'étaient pas répertoriées dans la base de données. Cette analyse souligne la difficulté pour les organisations de maintenir un registre complet et à jour des pharmacies illégales en ligne.

Bien qu'une multitude de sites frauduleux existent, la présence de quelques sites suffit à donner de l'ampleur au trafic. Une analyse de données de trafic web pour la période de juillet à septembre 2023 a révélé que les 30 principaux domaines de pharmacies illégales cumulaient 4,7 millions de visites. La majeure partie du trafic est concentrée sur les 5 premiers sites web qui représentent à eux seuls plus de 58% des visites.²

Afin d'évaluer les risques et de mettre en évidence les problèmes potentiels associés, six sites de vendeurs en ligne classés comme illégitimes ont été étudiés en testant un produit sur chacun d'entre eux. Tous proposaient du sémaglutide injectable en vente directe sans ordonnance et surtout à des prix particulièrement bas, trois d'entre eux le vendaient sous forme lyophilisée à reconstituer et les trois autres le proposaient en stylos injecteurs. Si les flacons de poudre lyophilisée ont bien été livrés, ce n'est pas le cas des stylos injecteurs en raison de pratiques frauduleuses de non livraison ou d'escroquerie aux frais de douanes.

Pour chaque flacon, des tests évaluant la stérilité et la contamination microbiologique ont été réalisés en respectant les normes des pharmacopées européenne et américaine.

Tous les flacons achetés ont été considérés comme probablement non conformes et contrefaits, l'inspection visuelle ayant révélé une non-conformité sur plus de la moitié des critères d'évaluation. Ces divergences reposaient entre autres sur la teneur en sémaglutide des échantillons dépassant largement les quantités indiquées sur l'étiquette (de 28,56 à 38,69%), sur la présence d'endotoxines ainsi qu'une pureté mesurée significativement faible, variant entre 7,7% et 14,37% et s'écartaient des 99% annoncés par les fabricants sur les étiquettes produits.

Cette analyse démontre que la prolifération de sémaglutide (et des autres médicaments) contrefait constitue un sérieux problème de santé publique, combinant un risque toxicologique, une perte de confiance dans le circuit pharmaceutique et des dérives économiques importantes.

Au-delà des aspects analytiques, cette étude met en évidence la présence d'un véritable écosystème favorisant la circulation de produits contrefaits. Des sites

frauduleux avancent plusieurs arguments : la disponibilité sans ordonnance, des photos d'utilisateurs « avant/après » montrant une perte de poids spectaculaire et rapide ainsi que des messages encourageant vivement l'utilisation hors indication de ces médicaments. L'analyse de plateformes illicites telles que « SOS Pharmacie France » (qui usurpe les codes d'une officine réglementée) ou « Filomed » (qui cible l'acheteur par un marketing agressif sur les injections minceur) illustre parfaitement cette stratégie de contournement des circuits légaux.

5.3. Impact économique et enjeux réglementaires

Le mésusage médicamenteux constitue un enjeu économique majeur pour le système de santé français, dont l'ampleur reste probablement sous-estimée. En France, le coût global des prescriptions et utilisations non conformes pourrait dépasser les 10 milliards d'euros par an, en intégrant non seulement les remboursements injustifiés de médicaments, mais également les consultations médicales, les examens complémentaires ainsi que les conséquences de la iatrogénie évitable (hospitalisations, séquelles...) (119). Les effets indésirables médicamenteux contribuent largement à cette charge : ils seraient responsables d'environ 3 à 4% des hospitalisations, pour un coût estimé à 1,3 milliard d'euros par an en France, dont une part non négligeable est évitable.

Dans ce contexte, les analogues du GLP-1 illustrent particulièrement les tensions économiques liées au mésusage. Ces médicaments figurent parmi les traitements coûteux pour l'Assurance maladie, avec par exemple près de 296 millions d'euros de remboursement juste pour l'Ozempic® en 2025 pour environ 475 000 patients (120). Or, une part de ces prescriptions s'écartent des indications remboursables, ce qui a conduit les autorités sanitaires à renforcer le cadre réglementaire de délivrance en conditionnant le remboursement à la justification de l'indication thérapeutique. D'ailleurs, l'Assurance maladie annonce dix fois moins de mésusage depuis cette mise en place.

Alors que ces molécules peuvent faire l'objet d'un remboursement par l'Assurance maladie, ce n'est pas, jusqu'au 15 juin 2026, le cas de médicaments spécifiquement indiqués dans la prise en charge de l'obésité, comme le sémaglutide à forte dose (Wegovy®) et le tirzépate (Mounjaro®) qui affichent des prix nettement plus élevés, pouvant atteindre 300€ par mois (121). Cette différence de coût de remboursement constitue un facteur favorisant les détournements d'usage.

L'exemple des analogues du GLP-1 et de la cyproheptadine met en évidence que le mésusage médicamenteux à visée de modification du poids ne se limite pas à une molécule ou à une indication particulière, mais s'inscrit dans une dynamique plus large, portée par des attentes sociales fortes et une banalisation de l'usage des médicaments. Qu'il s'agisse de perte ou de prise de poids, ces pratiques reposent sur

des logiques similaires et exposent à des risques souvent sous-estimés, tant pour les patients que pour le système de santé. Dans ce contexte, la question du rôle des professionnels de santé, et en particulier du pharmacien d'officine, apparaît centrale. En première ligne dans l'accès au médicament, il constitue un acteur clé dans la détection, la prévention et la limitation de ces usages détournés.

PARTIE III : LE RÔLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LA LUTTE CONTRE LE MESUSAGE ET DETOURNEMENT DES MEDICAMENTS

Acteurs de première ligne du système de santé, les pharmaciens d'officine occupent une place centrale dans l'accès aux soins de la population. Comme ils sont accessibles immédiatement et sans rendez-vous et sur des amplitudes horaires larges, ils sont l'une des principales portes d'entrée dans le parcours de soins. Cette disponibilité repose en partie sur un maillage territorial dense, qui limite les inégalités géographiques d'accès aux soins, autant en zone urbaine que rurale.

Professionnel de santé qualifié et spécialiste du médicament, le pharmacien bénéficie d'une formation initiale complète et régulièrement actualisée par le développement professionnel continu, accompagné d'une extension progressive de ses missions.

Sa proximité avec la population se traduit par une fréquentation quotidienne importante, permettant un suivi global des patients via la dispensation de leurs traitements, les conseils de santé, la prévention... Dans un contexte de tensions sur l'offre et l'accessibilité des soins, le pharmacien devient donc un professionnel de confiance capable de contribuer à la bonne prise en charge des soins et à la sécurisation du parcours de santé des patients. De ce fait, il a un rôle important dans le repérage et la prévention des comportements suspects ou à risque dans l'usage médicamenteux.

1. Décisions des autorités sanitaires pour encadrer la dispensation de ces médicaments

1.1. Cadre réglementaire

1.1.1. Réglementations applicables aux analogues GLP-1

La popularité grandissante de l'utilisation des analogues du GLP-1 dans une utilisation hors AMM a fortement contribué à l'arrivée de tensions d'approvisionnement et de pénuries de ces médicaments à l'échelle mondiale. Au cours de l'année 2022, les ventes du laboratoire NovoNordisk® (commercialisant l'Ozempic®) ont augmenté de 37% rien qu'en Amérique du Nord, tendance suivie dans d'autres pays. Cette demande a conduit à un déficit de disponibilité pour les patients bénéficiant d'une indication médicale validée, générant d'importantes pénuries sur le marché international.

Dans ce contexte de pression mondiale sur la chaîne d'approvisionnement, les autorités sanitaires françaises ont dû agir :

- Actualisation du 08/12/2023 : le laboratoire NovoNordisk® a annoncé suspendre l'approvisionnement d'Ozempic® 0,25 mg (dose d'initiation) en ville et en milieu hospitalier à partir de début décembre 2023 et au moins jusqu'à la

fin du premier trimestre 2024 et que des tensions d'approvisionnement sont attendues sur toute l'année 2024.

- 12/12/2023 : l'ANSM annonce la création d'un comité scientifique temporaire pour analyser l'usage des analogues du GLP-1 (122).
- Actualisation du 10/09/2024 : L'approvisionnement pour les dosages d'Ozempic® 0,25 mg, de Victoza® 6 mg/mL reprend progressivement. Dans l'attente d'une reprise d'approvisionnement normal, les initiations de traitement peuvent reprendre pour ces deux médicaments en se conformant aux recommandations du comité scientifique temporaire (CST) du 14 mars 2024 (123).
- 01/02/2025 : un formulaire d'accompagnement à la prescription délivré par le prescripteur est obligatoire afin de garantir la conformité de la prescription des analogues du GLP-1 avec leurs indications remboursables. Le remboursement de certains médicaments (Ozempic®, Victoza®, Trulicity®) est désormais conditionné à la présentation de ce justificatif (124).
- Actualisation du 05/06/2025 : Ozempic® et Victoza® sont de nouveau disponibles en raison de la fin des tensions d'approvisionnement. Les initiations de traitement peuvent reprendre pour tous les patients.
- Élargissement des conditions de prescription et de délivrance : auparavant à prescription initiale par un spécialiste en endocrinologie, diabétologie-nutrition ou par un médecin compétent en nutrition, à partir du 23 juin 2025, ces médicaments, disponibles uniquement sur ordonnance, pourront être prescrits par tout médecin selon les modalités prévues par l'AMM (125). Ces modalités d'élargissement du droit de prescription vont à l'encontre de la maîtrise de l'usage hors AMM. Seuls les pharmaciens peuvent vraiment juger de l'usage hors AMM ou non.

1.1.2. Réglementation relative à la cyproheptadine

Dans la continuité des actions menées par l'ANSM en faveur du bon usage du médicament et dans le but de limiter le détournement de la cyproheptadine à des fins esthétiques, les médicaments à base de cyproheptadine seront dispensés uniquement sur ordonnance.

« Nous avons donc décidé de classer la cyproheptadine sur la liste I des substances vénéneuses. A compter du 10/07/2024, tout médicament contenant de la cyproheptadine ne pourra être dispensé que sur prescription médicale. » (126).

En effet, malgré les mesures d'informations mises en place depuis 2022, l'utilisation en dehors du cadre thérapeutique ne s'est pas arrêtée. La persistance de ces usages détournés et les risques associés conduisent les autorités sanitaires à renforcer le

cadre réglementaire en restreignant l'accès à ce médicament afin d'en prévenir le mésusage.

A ce jour, il existe peu de données chiffrées publiques permettant d'évaluer précisément l'évolution de la consommation de cyproheptadine en France avant et après son passage sur prescription obligatoire. En effet, la consommation de Périactine® ne peut être estimée à partir des données de remboursement de l'Assurance maladie, dans la mesure où elle n'est pas remboursée, ce qui limite l'accès à des données de dispensation fiables à l'échelle nationale.

Ainsi, en l'absence de données de consommation, et en raison du manque de recul suffisant depuis l'instauration des restrictions (moins de 2 ans), l'évaluation de l'efficacité de cette mesure reste limitée.

2. Rôle du pharmacien d'officine dans la prévention et la détection du mésusage

2.1. Rôle de prévention et d'information

La prévention fait partie intégrante des missions du pharmacien, quel que soit son mode d'exercice, et occupe une place centrale dans l'activité de l'officine. En tant que professionnel de santé de proximité, le pharmacien intervient à tous les niveaux de la prévention, qu'elle soit primaire (en amont de la maladie), secondaire (action à un stade précoce de la maladie) ou tertiaire (action sur les complications et risques de récurrences) (127).

A l'officine, il contribue à informer et sensibiliser le public sur les facteurs de risques et les moyens de prévention, relaie les campagnes nationales de santé publique, participe à des actions de dépistage et réalise des vaccinations. Il assure également un suivi et un accompagnement des patients pour prévenir les complications des maladies chroniques, la iatrogénie médicamenteuse et les situations de mésusage, tout en assurant la promotion du bon usage du médicament. Il aide aussi en repérant les personnes à risque afin de les orienter vers une prise en charge médicale adaptée (128). Il est évident que les communications de l'ANSM, se faisant par un système de newsletter par mail ou sur le site internet, celles-ci ne peuvent pas parvenir directement aux consommateurs qui détournent ces spécialités, notamment lorsqu'il s'agit de jeunes hommes ou femmes, voire d'adolescent(e)s n'utilisant que les réseaux sociaux comme fil d'information.

L'officine représente alors un lieu privilégié de communication en matière de santé en raison des nombreux atouts: une forte proximité géographique avec plus de vingt mille pharmacies réparties sur l'ensemble du territoire, une grande accessibilité et disponibilité liée en partie aux larges plages horaires d'ouverture et des contacts quotidiens fréquents avec la population (environ 4 millions de personnes entrent dans une officine chaque jour) (128) .

Dans le cadre de comportements liés au poids, le pharmacien d'officine occupe un rôle spécifique d'accompagnement, notamment lorsque les patients expriment un désir de perte ou de prise de poids. Il peut intervenir à différents moments clés, en particulier lors de demandes de médicaments ou de compléments alimentaires présentés comme aide à la modification du poids. Ces sollicitations constituent souvent un signal d'alerte permettant d'engager une discussion plus approfondie afin de comprendre les motivations du patient et d'identifier d'éventuels comportements à risque. Ces moments d'échange sont indispensables afin d'éviter que les personnes susceptibles de procéder à un mésusage, ne s'orientent vers les sites frauduleux, à leur disposition sur internet, fournissant des médicaments de contrefaçon.

2.2. Sécurisation de l'acte de dispensation

L'acte de dispensation constitue la base du métier de pharmacien d'officine (129). Souvent perçu comme un simple acte de délivrance du médicament, il reflète en réalité un processus réglementaire complet et complexe. La dispensation ne se limite pas à la simple remise d'un produit de santé, mais vise à garantir la sécurité, l'efficacité et le bon usage du médicament selon des étapes bien définies :

- Analyse de la recevabilité administrative de l'ordonnance (vérification de la validité et la conformité réglementaire de l'ordonnance, notamment l'identité du patient, la régularité du document, la qualification du prescripteur, le respect des conditions de délivrance) ou, en l'absence de prescription, de l'évaluation de la demande d'un médicament à prescription facultative. Dans le cas des analogues du GLP-1, le pharmacien doit notamment vérifier la conformité du formulaire d'accompagnement à la prescription, que le patient doit systématiquement tenir à sa disposition.
- Analyse pharmaceutique : étape centrale de l'acte de dispensation, elle permet au pharmacien de vérifier la cohérence thérapeutique de la prescription en s'assurant de la validité des posologies, des doses, des durées de traitement ainsi que des rythmes d'administration. Elle prend également en compte l'identification de contre-indications potentielles ou d'interactions médicamenteuses / redondances thérapeutiques selon l'historique du patient.
- Suivi et réévaluation du traitement lorsqu'il s'agit de renouvellements : recueil d'informations concernant l'observance, survenue d'effets indésirables et l'efficacité perçue. Puis il peut, le cas échéant, échanger avec le prescripteur afin d'adapter la prise en charge.
- Conseil pharmaceutique : le pharmacien informe et accompagne le patient afin de favoriser le bon usage et une observance optimale. Cette mission de conseil est d'autant plus importante si le médicament est à prescription facultative. Cette étape permet notamment d'informer sur les effets indésirables éventuels, ce qui pourrait dissuader ou a minima sensibiliser les principaux concernés des médicaments concernés. Le pharmacien doit absolument se proposer de rester

à la disposition des patients, pour assurer le suivi de la tolérance des traitements, pouvant aller jusqu'à la déclaration de pharmacovigilance si nécessaire (cette dernière permettant de quantifier à la fois la fréquence des effets indésirables, mais aussi le mésusage lorsque celui-ci a lieu).

2.2.1. Détection des prescriptions suspectées et des ordonnances falsifiées

Avant toute délivrance, le pharmacien doit donc procéder à une vérification rigoureuse de l'ordonnance, afin de s'assurer que le document est valable et conforme à la réglementation en vigueur (130).

cerfa
n°60-3937

1

Identification du prescripteur
CABINET MEDICAL DU DOCTEUR CAVENTOU
 MÉDECIN GÉNÉRALISTE
 3, rue du Professeur Laguesse
 59000 Lille - FRANCE
 Tél : 03.20.00.00.00 ;
 mail : caventou@apicript.com

3

MME HUGUETTE, 71 ans
 10, rue des commentaires

N° RPPS

 10002200000

N° AM

 591100000

2

Date du jour

Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue (liste ou hors liste)
(AFFECTION EXONÉRANTE)

4	ELIQUIS 2,5 MG (Apixaban)	5	2/J
	BISOPROLOL 5 MG		1 matin et 1 soir
	LASILIX SPECIAL 500 MG (furosémide)		½ matin et ½ midi
	COLCHICINE 1 MG		½ matin et ½ soir
	FEBUXOSTAT 80 MG		1 matin
	HYDROCORTISONE 10 MG		2 matin, 1 midi et 1 à 16 h
	LANSOPRAZOLE 30 MG		1/J
	MIRTAZAPINE 15 MG		2 au coucher

QSP 1 MOIS

Prescriptions SANS RAPPORT avec l'affection de longue durée
(MALADIES INTERCURRENTES)

TRANSIPEG 5,9 G (macrogol 3350) PDRE SUSP BUV SACHET

1 le matin
7

QSP 1 MOIS

6

Dr CAVENTOU

9

8

Source : Collège des enseignants de pharmacologie, Département de pharmacie de Lille

Figure 10 : Exemple d'ordonnance et points de vigilance lors du contrôle à l'officine

- 1) Informations concernant le prescripteur : nom, spécialité, coordonnées, n°AM et n°RPPS
- 2) Date de l'ordonnance : conditionne la durée de validité → valable 1 an mais doit être présentée dans les 3 mois suivant la prescription (hors médicaments à réglementation spécifique type stupéfiants)
- 3) Informations concernant le patient : nom, prénom, si besoin âge et poids
- 4) Médicaments prescrits : désigné par le nom scientifique de la molécule qu'il contient, accolé : soit à un nom commercial créé par le laboratoire ; soit au nom du laboratoire qui vend le produit.
- 5) Description du traitement à suivre : posologie, dosage, moment de prise, durée de traitement
- 6) Signature du prescripteur
- 7) Nombre de lignes de prescription
- 8) QR code si c'est une ordonnance numérique, véhiculant un numéro unique de prescription

Une fois que les critères de validité d'une ordonnance sont maîtrisés, le pharmacien est en capacité d'identifier les situations dans lesquelles le document s'éloigne des exigences réglementaires et s'apparente à une falsification.

Une ordonnance est dite « suspecte » lorsqu'elle n'est pas la traduction d'une prescription selon les critères réglementairement admis et/ou médicalement justifiés (131). Son identification repose en grande partie sur la vigilance et l'expertise professionnelle du pharmacien d'officine.

Les principaux critères de suspicion sont (49) :

- Critères portant sur l'ordonnance dans son ensemble :
 - Vol d'ordonnances,
 - Falsification (support fabriqué sur ordinateur ; ordonnance photocopiée ou scannée),
 - Rédaction non conforme à la législation,
 - Calligraphie du prescripteur suspecte, manque d'informations (numéros d'identifications RPPS, AM et/ou FINESS), erreurs de format, absence de signature,
 - Incohérence de la prescription,
 - Ordonnance de complaisance.
- Critères portant sur le médicament :
 - Rajout du médicament,
 - Faute d'orthographe,
 - Posologie anormale ou absente,
 - Modification de la posologie, du nombre de boîtes, de la durée de traitement,

- Chevauchement.
- Critères portant sur le contexte de la demande (par exemple, refus de présentation de la carte vitale), absence de consultation médicale

2.2.2. Apport des données de l'enquête OSIAP

2.2.2.1. Typologie des ordonnances suspectes

Selon l'enquête OSIAP de 2023, la majorité des ordonnances considérées comme suspectes étaient des ordonnances simples (Figure 11) (19). Elles représentent 46,2% des déclarations. Les ordonnances sécurisées représentent 464 cas, nombre plus faible qu'en 2022. A l'inverse, les ordonnances hospitalières sont en augmentation avec 521 signalements en 2023 contre 289 en 2022.

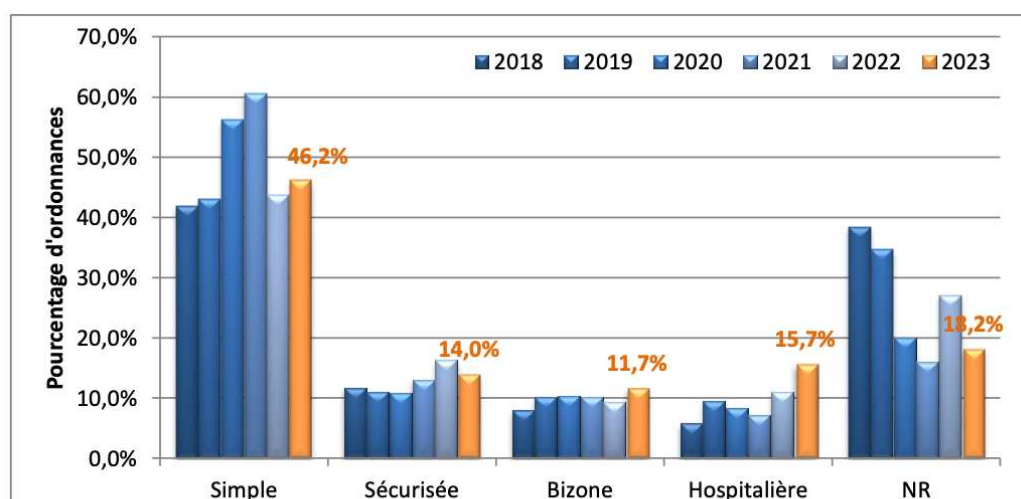


Figure 11 : Répartition des ordonnances suspectes en fonction du type d'ordonnance et évolution depuis 2018 (NR = non renseigné)(19)

Cette évolution est notamment associée à la présence d'analogues du GLP-1, fréquemment retrouvés sur les ordonnances hospitalières, comme le montre le tableau 8.

Tableau 8 : Classement des 5 médicaments les plus cités sur les ordonnances hospitalières recueillies en 2023 (19)

Rang	Médicament	ATC	Spécialité	2023 (N= 521 OSIAP)	
				Nombre de citations	Taux de citation
1	PARACETAMOL	N02BE01	DAFALGAN / DOLIPRANE / EFFERALGAN / PARACETAMOL	184	35,3%
2	SEMAGLUTIDE	A10BJ06	OZEMPIC / SEMAGLUTIDE	106	20,3%
3	DULAGLUTIDE	A10BJ05	TRULICITY	102	19,6%
4	TRAMADOL	N02AX02	CONTRAMAL / OROZAMUDOL / TAKADOL / TOPALGIC / TRAMADOL	37	7,1%
5	OSIMERTINIB	L01EB04	TAGRISSE	34	6,5%

Le tableau 8 constitue une preuve statistique du virage pris par le mésusage médicamenteux en 2023, plaçant le sémaglutide (20,3%) et le dulaglutide (19,6%) juste derrière le paracétamol dans le palmarès des ordonnances suspectes. Ces chiffres confirment que la motivation esthétique provoque aujourd’hui plus de fraudes que les médicaments addictifs comme le tramadol.

2.2.2.2. Critères de suspicion

L’analyse des critères de suspicion met en évidence que la falsification d’ordonnance reste le principal motif de signalement, retrouvé dans près de 90% des cas en 2023.

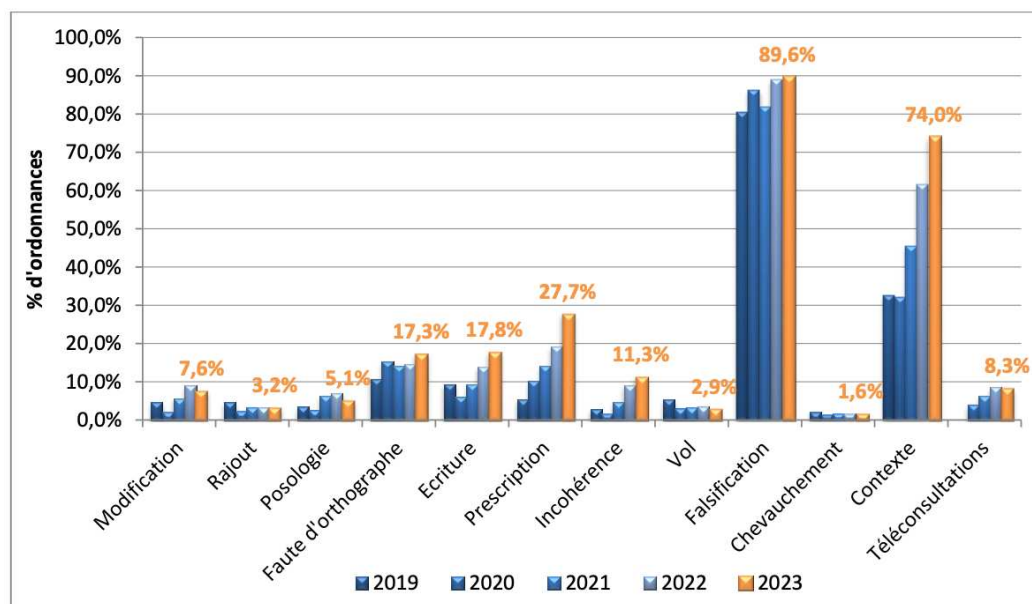


Figure 12 : Répartition des ordonnances suspectes en fonction des critères de suspicion et évolution depuis 2019 (19)

Les éléments de contexte suspect, comme le refus de présentation de la carte vitale, sont également en forte augmentation, atteignant 74% des signalements contre 61,7% l'année précédente. Les autres critères fréquemment rapportés incluent les prescriptions non conformes aux recommandations (27,7%), celles ayant une calligraphie suspecte (17,8%), et celles présentant des fautes d'orthographe (17,3%).

Les ordonnances issues de téléconsultations représentent également une part non négligeable des OSIAP avec 8,3% des signalements. Le développement de la télémédecine risque d'accentuer ce phénomène dans les prochaines années.

2.2.3. Outils d'aide à la dispensation sécurisée et à la prévention du mésusage

2.2.3.1. Carte vitale

La carte vitale constitue un outil central du parcours de soins et de la dispensation en officine (132). Son principal intérêt est de générer une feuille de soins électronique et permet au professionnel de santé de transmettre les informations de la consultation médicale directement à l'Assurance maladie, garantissant une prise en charge et le remboursement rapide des soins sans démarche supplémentaire pour le patient.

Au-delà de cet aspect purement administratif, la carte vitale joue également un rôle essentiel dans la sécurisation des délivrances ainsi que dans la lutte contre la fraude (132). En effet, elle permet l'accès à un historique de délivrance plus complet, ce qui contribue à détecter les comportements anormaux (retraits rapprochés, prescriptions multiples non coordonnées, etc.) et à limiter les risques de mésusage.

D'ailleurs, face à l'augmentation du nombre de fraudes et détournements de médicaments, l'Assurance maladie a renforcé ses conditions d'utilisation et de prise en charge. Dorénavant, sa présentation devient obligatoire pour bénéficier du tiers payant, en particulier pour certains médicaments dits « sensibles » (stupéfiants, certains antidiabétiques, des médicaments chers ou à risques) (133). Cela a été mis en place dans le but de limiter les délivrances multiples injustifiées et le trafic de médicaments en assurant une meilleure traçabilité des soins.

D'ailleurs, l'absence ou le refus de présentation de la carte vitale constitue un signal d'alerte fréquent utilisé par les personnes essayant de frauder, cherchant à éviter toute trace ou accès à leur historique. Souvent ces personnes utilisent l'excuse de la perte de leur carte vitale et présentent une simple attestation de droits pour minimiser leur mensonge.

Et surtout, la carte vitale permet l'accès et l'utilisation d'outils numériques d'aide à la dispensation comme le dossier pharmaceutique.

2.2.3.2. Dossier pharmaceutique

Le Dossier Pharmaceutique (DP) est un outil numérique sécurisé et partagé, mis en place au niveau national, qui permet aux pharmaciens d'accéder à l'historique des médicaments délivrés à un patient au cours des quatre derniers mois, quel que soit le lieu de dispensation à condition qu'il y ait eu présentation de la carte vitale (134). Il joue un rôle essentiel dans la sécurisation du parcours médicamenteux, en facilitant la prévention des erreurs, des doublons ou des interactions potentiellement dangereuses. Grâce au DP, le pharmacien peut notamment vérifier la date de la dernière délivrance, confirmer un dosage, retrouver le nom exact d'un médicament prescrit, ou détecter une redondance de traitement. Cet accès à l'information contribue ainsi à améliorer la continuité et la qualité de la prise en charge, en particulier lorsque le patient se rend dans plusieurs officines ou ne dispose pas de son ordonnance.

Au-delà de ses bénéfices cliniques, le DP constitue également un outil central dans la lutte contre la fraude médicamenteuse. Il permet en effet d'identifier plus facilement les comportements suspects, tels que les demandes répétées d'un même traitement dans des pharmacies différentes, les tentatives de délivrance de traitements à partir de prescriptions falsifiées ou périmées, ou encore les délivrances non justifiées sur une période courte. En croisant les données de dispensation, le DP offre une traçabilité accrue des médicaments sensibles, il contribue ainsi à renforcer le contrôle du circuit de dispensation, à protéger le patient des usages abusifs ou détournés et à sécuriser le rôle du pharmacien face au risque de mésusage et de trafic de médicaments.

2.2.3.3. Dossier médical partagé

Le Dossier Médical Partagé (DMP), aujourd'hui intégré à Mon espace santé, est un outil numérique sécurisé permettant de centraliser les principales données de santé d'un patient afin de favoriser la coordination et la continuité des soins (134). Il regroupe notamment les traitements en cours, les antécédents médicaux, les allergies, les résultats d'examens biologiques ainsi que les comptes rendus d'hospitalisation et de consultation. Il peut également contenir des documents médicaux tels que des courriers de professionnels de santé ou certaines prescriptions, déposés par les praticiens ou par le patient lui-même, ce qui permet d'enrichir la vision globale du parcours de soins.

Accessible aux professionnels de santé via leur carte de professionnel de santé (CPS) ou e-CPS, avec l'accord du patient, le DMP constitue un support d'aide à la décision en facilitant l'identification des traitements déjà prescrits et en limitant les risques d'interactions médicamenteuses ou de redondances.

Dans le cadre du mésusage et des fraudes, cet outil présente un intérêt particulier car il permet de repérer d'éventuelles incohérences entre les prescriptions, les délivrances et les antécédents du patient. Toutefois, son efficacité reste conditionnée par son

alimentation régulière par les professionnels de santé et par l'acceptation de son accès dont dépend le bon vouloir du patient. Il apparaît évident qu'un patient qui fait un mésusage d'analogue du GLP-1 aura tendance à refuser l'accès à son DMP aux professionnels de santé.

Le DP et « Mon espace santé » ont été largement déployés ces dernières années, avec une forte proportion de la population désormais couverte, notamment grâce à la création automatique de ces outils. On estime qu'en 2019, plus de 38 millions de personnes disposaient d'un DP actif (135) plus récemment, 98% de la population est dotée d'un carnet de santé numérique (« Mon espace santé ») dont environ un tiers est activé (136). S'ils constituent pour le pharmacien une aide et une sécurisation lors de la délivrance, leur utilisation reste incomplète et inégale selon les patients. Surtout, ces dispositifs ne prennent en compte que les médicaments délivrés dans le circuit officiel et ne permettent pas d'identifier les usages issus de circuits parallèles ou non déclarés. Bien que ces outils représentent un progrès notable, leur impact reste limité et appelle à la poursuite des efforts pour en optimiser l'utilisation.

2.2.3.4. Ordonnances numériques

L'ordonnance numérique est un autre outil mis en place pour sécuriser les délivrances. Son but premier est de dématérialiser et de sécuriser l'ensemble du circuit de prescription, c'est-à-dire entre le médecin prescripteur et le professionnel prescrit (acte infirmier, délivrance en pharmacie...) tout en améliorant la coordination des soins (137).

Rédigée directement via un logiciel d'aide à la prescription référencé Ségur, l'ordonnance comporte, en plus des informations habituelles, un QR code contenant un numéro unique de prescription. Les données liées à cette ordonnance (que ce soit de l'exécution ou de la délivrance) sont automatiquement enregistrées et peuvent être consultées par le prescripteur.

Les principaux avantages de ce fonctionnement sont de garantir l'authenticité de la prescription, empêcher toute modification frauduleuse (ajout de lignes de prescriptions, modification des posologies ou des durées de traitement), rend impossible l'émission de fausses ordonnances et limite les erreurs liées à la mauvaise lecture du traitement ou à la perte des documents papiers.

Cet outil constitue donc un outil central de sécurisation de la délivrance et de la lutte contre les fraudes.

2.3. Formation continue : une obligation de se tenir à jour

La formation du pharmacien s'inscrit dans un continuum allant de la formation initiale à la formation continue, celle-ci constituant une composante à part entière de son parcours professionnel. Le développement professionnel continu (DPC) permet à chaque pharmacien de maintenir, d'actualiser et de renforcer ses connaissances et ses compétences tout au long de sa carrière. Cela s'inscrit dans une démarche d'amélioration afin d'adapter ses pratiques à l'évolution des données scientifiques, des données thérapeutiques et des missions confiées à la profession.

Cette formation continue est une obligation triennale légale pour l'ensemble des professionnels de santé en exercice (138). Le DPC participe à la qualité, la sécurité et la pertinence de l'exercice pharmaceutique tout au long de la carrière.

La formation continue permet également au pharmacien de rester informé de l'actualité sanitaire et des évolutions des pratiques et usages des patients. En se mettant régulièrement à jour des nouveautés et tendances émergentes, le pharmacien peut, plus facilement anticiper certains comportements, repérer les situations à risque et adapter son conseil au contexte. L'intégration des informations de pharmacovigilance à ces sessions de DPC apparaît comme indispensable.

2.3.1. Être informé de l'actualité

Dans un contexte d'augmentation des usages détournés de médicaments, le pharmacien occupe une position stratégique pour reconnaître les signaux d'alarme évocateurs d'un potentiel mésusage. Cette vigilance repose sur une attention particulière aux tendances émergentes liées à la santé, où certains médicaments sont utilisés et promus comme des solutions miracles.

Afin d'anticiper et d'identifier ces phénomènes, le pharmacien doit s'inscrire dans une démarche d'information et de veille active, reposant sur le suivi des publications professionnelles ainsi que l'abonnement à des revues ou newsletters médicales (139). Il est aussi fortement recommandé de porter attention aux alertes émises par l'ASNM, qui constituent une source d'informations essentielle sur les médicaments faisant l'objet de détournements ou de mésusages massifs.

De plus, cette actualisation constante permet d'être à jour sur les nouveaux traitements disponibles sur le marché et donc de délivrer une information fiable, à jour et fondée sur des données scientifiques, tout en contribuant à la prévention des mésusages médicamenteux.

Dans le champ des médicaments impliqués dans la prise ou perte de poids, cette veille active a permis au pharmacien d'être informé en temps réel des évolutions réglementaires et des actualités concernant les conditions de prescription et de délivrance, mais également de suivre l'état des tensions d'approvisionnement, les ruptures de stocks et les annonces de reprise de disponibilité de ces traitements (129). Cette surveillance inclut aussi les décisions prises par les autorités sanitaires, telles que le renforcement de l'encadrement de certains médicaments (formulaire d'accompagnement de prescription des analogues du GLP-1) ou le passage de spécialités sur prescription obligatoire (comme la Périactine®).

Enfin, être régulièrement informé permet au pharmacien de repérer rapidement les molécules qui suscitent un intérêt croissant sur les réseaux sociaux et dans les médias, avant que leur usage détourné ne devienne répandu. En anticipant ces phénomènes, il peut alors renforcer sa vigilance lors de la dispensation, sensibiliser les patients aux risques associés et mettre en place des stratégies adaptées contribuant à sécuriser les dispensations.

L'importance de cette veille sanitaire et de la nécessité de s'informer est illustrée par une alerte de l'ANSM datant du 12/03/2026 à propos d'un usage détourné d'isotrétinoïne à des fins esthétiques et plus particulièrement pour « affiner le nez », tendance issue des réseaux sociaux (140). Or l'isotrétinoïne est un traitement indiqué dans les formes sévères d'acné et son utilisation nécessite un encadrement médical strict en raison de ses nombreux effets indésirables, dont certains possiblement graves. Cette situation souligne l'importance pour les pharmaciens de suivre régulièrement les alertes des autorités sanitaires afin de rester informé des tendances émergentes de mésusage médicamenteux.

2.4. Prévenir, relayer les informations

2.4.1. Transmission d'informations aux confrères

Afin de renforcer la lutte contre les fausses ordonnances, l'Assurance maladie a mis en place le dispositif ASAFO (Alerte Sécurisée aux Fausses Ordonnances), accessible via amelipro pour les pharmaciens (141). Ce dispositif permet de vérifier et signaler les ordonnances suspectes tout en organisant une surveillance nationale des fraudes.

En cas de doute sur l'authenticité d'une ordonnance, le pharmacien peut :

- Consulter la base ASAFO pour voir si elle a déjà été identifiée comme frauduleuse. La recherche peut s'effectuer grâce au numéro d'inscription au répertoire (NIR) du patient. Si le NIR est déjà associé à des signalements, la liste des ordonnances concernées s'affichera, accompagnée d'informations détaillées sur la déclaration.

- Déclarer un signalement. Dans ce cas, il doit renseigner les informations relatives au prescripteur, au patient ainsi qu'un scan de l'ordonnance concernée. Une fois le caractère frauduleux confirmé par la caisse d'assurance maladie, le signalement intègre la base de données ASAFO. Un mode de consultation « national » permet d'accéder à l'ensemble des signalements avérés sur le territoire français.

Pour autant, ce mode de déclaration n'empêche pas le signalement au prescripteur concerné. S'il confirme la falsification de l'ordonnance, le pharmacien ajoute la mention « fausse ordonnance authentifiée par le prescripteur » à sa déclaration.

ASAFO s'inscrit comme un dispositif complémentaire à la sécurisation de la dispensation et à la prévention du mésusage médicamenteux.

2.4.2. Signalement aux autorités sanitaires (pharmacovigilance, addictovigilance)

« La pharmacovigilance correspond à l'ensemble des activités qui concernent la surveillance, l'évaluation, la prévention et la gestion du risque d'effet indésirable résultat de l'utilisation des médicaments. Elle s'exerce en permanence, avant et après la commercialisation des médicaments. » (142).

En France, les médecins, chirurgiens-dentistes, sage-femmes et pharmaciens ont l'obligation légale de déclarer sans délai tout effet indésirable suspecté donc ils ont connaissance auprès du centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont ils dépendent.

La pharmacovigilance ne se limite pas aux effets indésirables survenant dans le cadre d'un usage conforme du médicament. Elle prend en charge également les événements liés à un surdosage, un mésusage ou usage détourné, un abus, une erreur médicamenteuse ou encore liés à des interactions médicamenteuses ainsi que les situations d'expositions particulières (professionnelles, grossesse et allaitement) (143).

Par ailleurs, les pharmaciens (ainsi que d'autres professionnels de santé), ont l'obligation de déclarer « les cas graves de pharmacodépendance, d'abus ou d'usage détourné d'une substance, plante, médicament ou autre produit mentionné à l'article R. 5132-981 dont ils ont connaissance, au centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP-A) dont ils dépendent géographiquement ».

Les déclarations s'effectuent en ligne, directement sur le portail des signalements : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/#/accueil>. Le pharmacien doit y renseigner son identité, celle du patient, la description des symptômes et les références du

médicament (nom, dosage, lot). Bien que la saisie ne prenne qu'une quinzaine de minutes, cette démarche administrative est souvent perçue comme chronophage et fastidieuse au milieu d'une journée de comptoir chargée. Cette lourdeur perçue, couplée au manque de réflexe en situation de mésusage, explique en grande partie la sous-notification des effets indésirables.

Au-delà de l'aspect déclaratif, le pharmacien occupe une place centrale dans le dispositif de pharmacovigilance en raison de sa proximité avec les patients et de son rôle clé dans la prévention du mésusage médicamenteux. Cette vigilance quotidienne contribue ainsi à limiter les dérives d'utilisation et à renforcer la sécurité des patients.

3. DISCUSSION

L'ensemble des éléments développés dans ce travail permet de mieux comprendre les mécanismes et les déterminants du mésusage médicamenteux, ainsi que ses implications en santé publique. Toutefois, leur interprétation doit être nuancée en raison des limites liées à leur évaluation, notamment la sous-déclaration du phénomène et les biais associés aux données issues du circuit officiel de prescription et de délivrance. Ces limites soulignent la difficulté à appréhender avec précision l'ampleur réelle du mésusage et invitent à une lecture critique des données disponibles.

Dans ce contexte, la réponse à ces pratiques repose à la fois sur l'implication des professionnels de santé de proximité, en particulier le pharmacien d'officine, et sur des actions plus globales portées par les autorités sanitaires. Par ailleurs, l'analyse des approches développées à l'international permet de mettre en perspective ces enjeux et d'enrichir la réflexion sur les stratégies mises en place.

3.1. Sous-déclaration et limite des données disponibles

Le mésusage des médicaments constitue un phénomène particulièrement complexe à mesurer. L'un des principaux obstacles à son évaluation repose sur la nature des données disponibles : la quantification du mésusage des analogues du GLP-1 et de la Périactine® repose essentiellement sur les données issues du circuit pharmaceutique officiel. Les estimations sont établies à partir des données de vente et de remboursement de l'Assurance Maladie, des données de prescription et des déclarations d'effets indésirables aux centres de pharmacovigilance.

Les données du système national des données de santé sur la période du 1^{er} octobre 2021 au 30 septembre 2022 montrent qu'environ 215 000 patients ont reçu de l'Ozempic® et que 2 185 d'entre eux sont considérés comme non diabétiques (144). Nous pouvons donc estimer un mésusage potentiel de 1% pour cette spécialité.

Les données montrent une hausse du mésusage, passant de 0,7% en mai 2022 à 1,4% en aout 2023 (Figure 13). Néanmoins, 4,5% des patients traités par analogues du GLP-1 sont en monothérapie, ce qui, hors ceux présentant une intolérance à la metformine, ne devrait pas être le cas (145). Cela implique déjà une sous-estimation, même en ayant le suivi des données du parcours pharmaceutique classique.

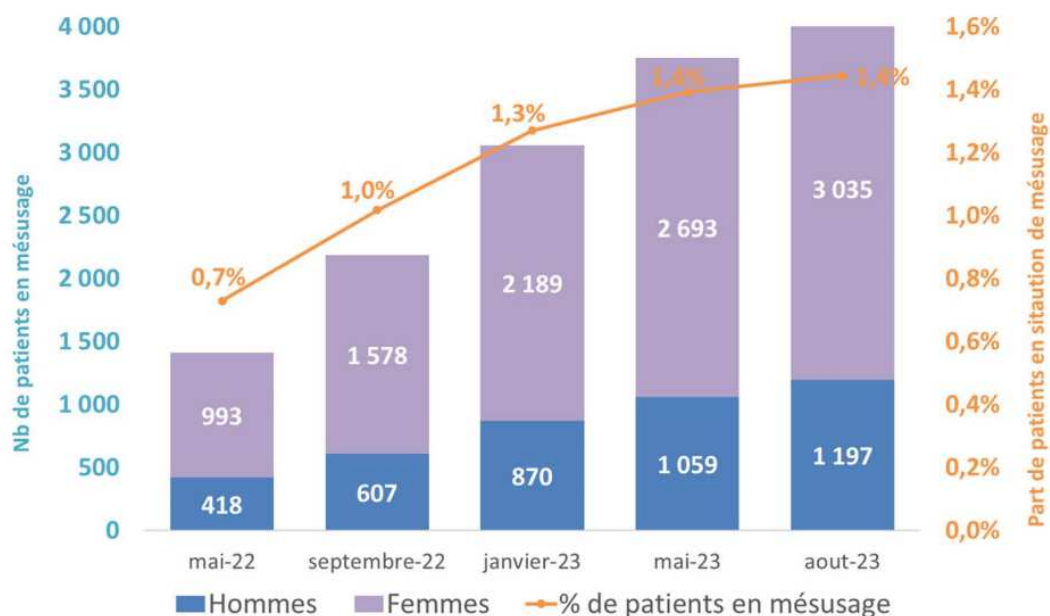


Figure 13 : Evolution des patients en situation de mésusage présumé d'Ozempic® (146)

Or, ces sources ne prennent en compte que les prescriptions traçables et ne permettent pas de capter les usages en dehors du cadre réglementaire. L'absence de données via ces canaux conduit à une sous-estimation de l'ampleur du phénomène.

Cette limite méthodologique est d'autant plus importante que les analogues du GLP-1 ont fait l'objet d'une demande croissante susceptible d'alimenter les circuits parallèles.

La situation est différente pour la cyproheptadine car le recul pour analyser son mésusage est limité en raison de son passage sur prescription médicale obligatoire récent (juin 2024). De plus, une part significative des usages antérieurs relevait d'une délivrance sans ordonnance, rendant leur traçabilité encore plus compliquée. A ce stade, l'absence de données ne signifie pas l'absence de mésusage mais reflète un manque de visibilité statistique et un délai insuffisant.

Les rapports annuels de la Direction générale des douanes et droits indirects font régulièrement état de saisies de médicaments importés illégalement (Figure 14), illustrant l'existence d'un marché hors circuit pharmaceutique traditionnel important.

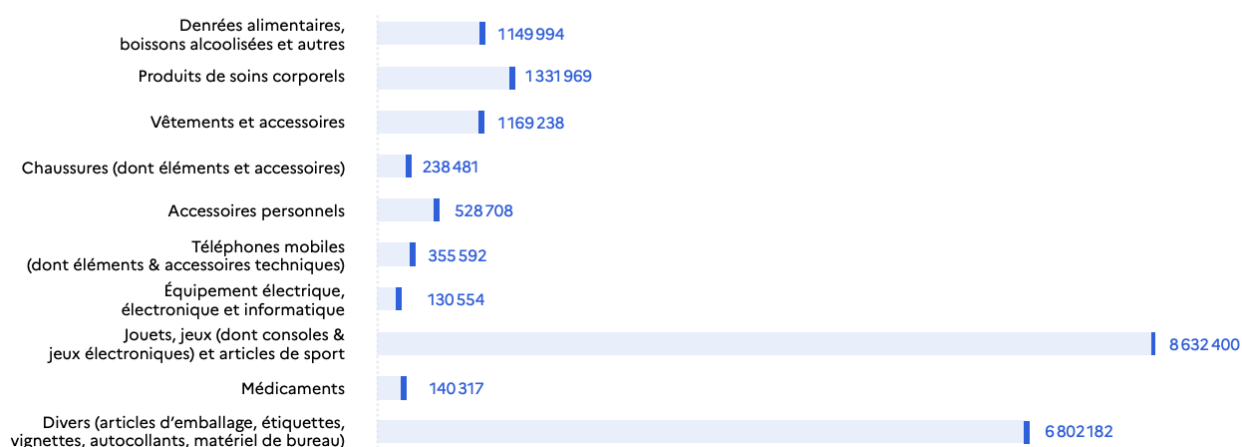


Figure 14 : Principales catégories de produits issus de la contrefaçon retirés du marché en 2023 (en nombre d'articles) (147)

Bien que ces données ne permettent pas d'isoler précisément les analogues du GLP-1 ou la cyproheptadine, elles confirment l'existence du trafic de médicaments et surtout l'augmentation du phénomène ces dernières années (Figure 15).

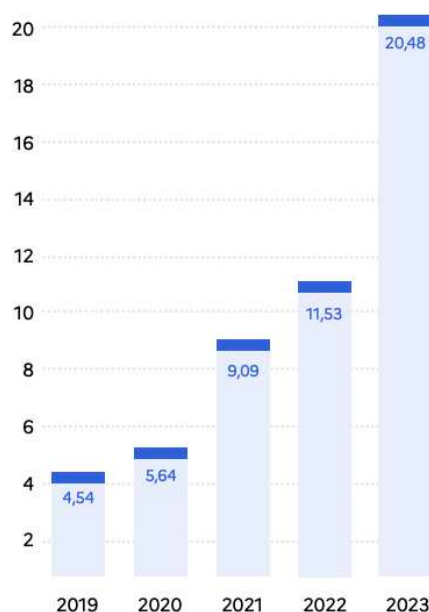


Figure 15 : Evolution du nombre d'articles issus de la contrefaçon et retirés du marché (en millions d'articles)(147)

De la même manière, la revente entre patients ou le vol de médicaments d'un membre de sa famille par une personne concernée par le mésusage demeurent difficilement quantifiables. Ces pratiques ne génèrent ni remboursement ni déclaration systématique d'effets indésirables, ce qui réduit la visibilité et la quantification du mésusage.

C'est face à ces limites que le développement des technologies numériques offre une perspective nouvelle. L'essor des réseaux sociaux, des plateformes en ligne et des sites internet modifie profondément la donne. En ouvrant un accès direct à la vie réelle des usagers, ces nouveaux outils permettent d'identifier en temps réel les tendances collectives de mésusage qui échappent aux circuits officiels. L'analyse de ces sources numériques devient alors indispensable pour détecter des signaux faibles et comprendre les raisons réelles de ces usages (148).

3.2. Réglementations appliquées en France : apports et limites, perspectives comparatives

Face au mésusage croissant, les autorités françaises ont multiplié les initiatives réglementaires dans le but de mieux encadrer la prescription et la délivrance de ces médicaments ainsi que pour réduire les usages hors indication. Cependant, malgré ces dispositifs, plusieurs limites apparaissent.

Ces dernières années, plusieurs médicaments ont fait l'objet d'un renforcement de leurs conditions de prescription et de délivrance en raison de leur mésusage croissant. C'est notamment le cas du Zolpidem (149), soumis depuis 2017 à une prescription sur ordonnance sécurisée (150) (support spécifique numéroté, mention manuscrite du dosage et de la durée de traitement en toutes lettres) et avec une durée de prescription limitée à 28 jours, non renouvelable. Les spécialités à base de codéine et le tramadol sont dorénavant soumises à une prescription sur ordonnance sécurisée, avec une durée maximale de 3 mois (151). Enfin, la Prégabaline (Lyrica) est depuis 2021 sur la liste des médicaments assimilés aux stupéfiants et donc obligatoirement prescrite sur une ordonnance sécurisée pour une durée maximale de 6 mois (152). Ces mesures illustrent la nécessité d'un encadrement réglementaire renforcé pour limiter les risques liés au mésusage tout en maintenant l'accès aux traitements.

Cependant, ce durcissement de règles ne suffit pas toujours à supprimer totalement le mésusage. Si ces mesures permettent de freiner le phénomène, elles ne l'arrêtent pas pour autant. C'est ce que confirme l'enquête OSIAP 2024 : en observant l'évolution des citations depuis 2019, on remarque que les citations restent à des niveaux élevés pour les molécules cibles (153). Par exemple, la part du tramadol a augmenté à 16,6% en 2024 et les spécialités à base de codéine occupent toujours une place importante alors que ces spécialités sont passées sur ordonnance sécurisée. Le zolpidem maintient également une présence constante avec 5,5% des citations. A l'inverse, la prégabaline continue de reculer avec 6% des citations.

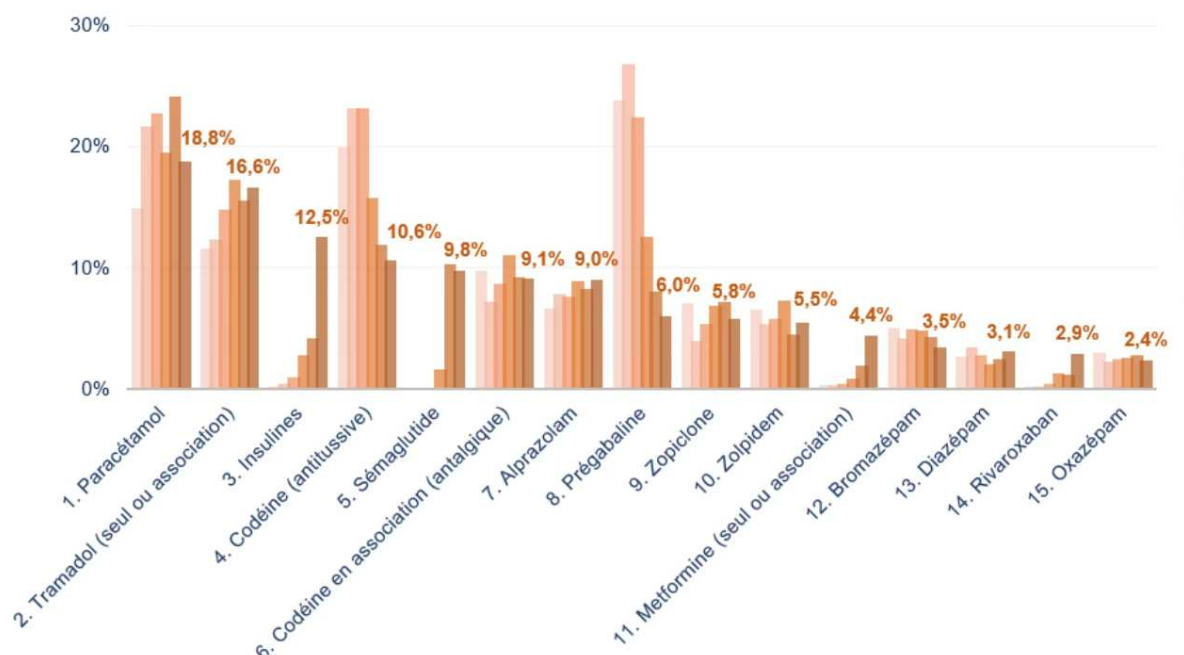


Figure 16 : Classement des médicaments les plus cités en 2024 et évolution depuis 2019 (153)

3.2.1. Développement de marchés parallèles

Tout d'abord, la réglementation repose essentiellement sur le contrôle du circuit légal du médicament, ce qui rend plus difficile la lutte contre les circuits parallèles.

Les autorités sanitaires françaises ont déjà engagé des actions pour lutter contre la vente illégale de médicaments (et surtout d'analogues du GLP-1) sur internet (154). En 2025, l'ANSM a mené une opération de police sanitaire visant plusieurs sites internet commercialisant des produits frauduleux présentés comme des analogues du GLP-1. Sept sites ont été visés par des décisions leur imposant l'arrêt immédiat de la commercialisation, de l'importation, de la promotion de ces produits ainsi que leur rappel auprès des consommateurs.

De plus, le conseil national de l'ordre des pharmaciens (CNOP) met à disposition du public une liste officielle des pharmacies françaises autorisées à vendre des médicaments en ligne (155). Cela permet donc aux patients de distinguer les sites frauduleux non autorisés. Si ce dispositif constitue un outil utile pour protéger les patients les plus naïfs, il présente toutefois une limite importante : les médicaments soumis à prescription ne peuvent pas y être obtenus sans ordonnance, ce qui conduit certains patients à se tourner volontairement vers des sites illégaux.

Dès que l'accès à un médicament est restreint, le trafic se déplace sur d'autres plateformes où la vente est possible comme Telegram®, Instagram® ou même Vinted®.

Ici, la limite est technologique : les autorités sanitaires n'ont pas de pouvoir sur les plateformes numériques étrangères.

De plus, les réactions des autorités sont souvent trop tardives et les malfaiteurs ont toujours un coup d'avance (156). Quand un site est fermé, d'autres sont ouverts dans la foulée, un jeu sans fin qui rend la traque presque impossible.

3.2.2. Enjeux liés au remboursement et à l'Assurance maladie

Une autre limite des réglementations est le coût élevé de certains médicaments. D'un côté ça constitue une barrière au mésusage mais de l'autre, il le déplace vers d'autres médicaments. En France, des médicaments comme le Wegovy® (sémaglutide) (157) ou le Mounjaro® (Tirzépatide) (158) sont commercialisés sur prescription médicale mais ne sont pas remboursés par l'Assurance maladie. Leur prix est généralement compris entre 200 et 450€ par mois à la charge du patient, ce qui est le principal frein à la consommation. Cette barrière financière limite le recours au traitement mais peut également inciter certains patients à se tourner vers des circuits illégaux. Cet obstacle va malheureusement s'annuler au moment du remboursement de ces deux spécialités à partir du 15 juin 2026. Tout comme pour les analogues du GLP-1 utilisés dans le traitement du diabète, le Mounjaro® et le Wegovy® feront sans doute l'objet d'un accès via des plateformes en ligne permettant l'achat de médicaments de contrefaçon.

Au-delà des facteurs économiques, l'évolution des modalités de consultation médicale et notamment le développement de la téléconsultation constitue un élément susceptible de favoriser certains comportements.

Le développement de la téléconsultation a facilité l'accès aux prescriptions médicales mais a également favorisé les prescriptions inappropriées. Plusieurs autorités sanitaires ont signalé que certaines plateformes de téléconsultation permettent d'obtenir des ordonnances sans évaluation clinique approfondie, conduisant à des prescriptions hors AMM (156). Ce phénomène est en partie lié à l'évolution des conditions de prescription des analogues du GLP-1 par l'ANSM qui, depuis le 23 juin 2025, autorise tout médecin à les prescrire selon les modalités prévues par l'AMM, auparavant la prescription initiale était réservée aux endocrinologues et diabétologues (159).

3.2.3. Comparaison internationale des mesures de réglementation

L'analyse des cadres réglementaires à l'étranger révèle des disparités importantes dans l'accès aux analogues du GLP-1 et à la cyproheptadine, oscillant entre encadrement strict et tolérance favorisant le mésusage.

Aux Etats-Unis :

- Analogues du GLP-1 : ils ne sont pas classés comme substances contrôlées, ce qui permet leur prescription via la télémédecine sans obligation d'examen physique préalable (160). Cette souplesse a favorisé l'essor des préparations magistrales à partir de principes actifs ou matières premières provenant souvent de fabricants étrangers dont la réglementation est insuffisante, non approuvées par la FDA. Cela signifie que l'agence sanitaire n'évalue pas leur innocuité, leur efficacité ni leur qualité avant la mise sur le marché, entraînant des graves erreurs de dosage et des hospitalisations.
 - Limites :
 - De graves problèmes liés à ces préparations magistrales ont été recensés (au 30 avril 2025, 520 signalements concernant des préparations magistrales de sémaglutide ont été dénombrés). La FDA a cessé d'autoriser la préparation de sémaglutide à partir du 22 mai 2025 (161).
 - La FDA envoie régulièrement des lettres d'avertissement aux entreprises de télémédecine contre la commercialisation illégale de préparations magistrales de GLP-1 s'intégrant dans une campagne de répression contre les publicités pharmaceutiques trompeuses (162).
- Cyproheptadine : soumise à prescription
 - Limites : elle subit un contournement massif via l'importation illégale d'Apetamin, sirop détourné sur les réseaux sociaux (163).

Au Canada :

- Analogues du GLP-1 : l'accès est obligatoirement sur ordonnance avec des restrictions de remboursement spécifiques selon les provinces (160). Par exemple depuis le 31 janvier 2024 en Ontario, l'Ozempic® est classé comme médicament à usage limité, c'est-à-dire qu'un médecin doit confirmer que le patient répond à des critères médicaux précis (161).
- Cyproheptadine : médicament soumis à prescription médicale (162).

Au Royaume-Uni :

- Analogues du GLP-1 : disponibles uniquement sur ordonnance, que ce soit via le service public (NHS) ou le secteur privé après consultation préalable avec un professionnel de santé (164).
- Cyproheptadine : disponible en pharmacie sans ordonnance (165).

3.3. Ouverture : arrivée des analogues du GLP-1 oraux et futur remboursement de Wegovy® et Mounjaro® ?

Les perspectives d'évolution de la prise en charge médicamenteuse de l'obésité, notamment avec le potentiel futur remboursement du Wegovy® et du Mounjaro®, s'inscrivent dans une dynamique prometteuse et ambivalente. En France, la haute autorité de santé a émis un avis favorable à leur remboursement mais dans un cadre particulièrement restrictif, limité aux patients présentant une obésité sévère ($\text{IMC} \geq 35 \text{ kg/m}^2$) après six mois de prise en charge nutritionnelle jugée insuffisante (perte de poids inférieure à 5%), ce périmètre est bien plus limité que celui de l'AMM qui couvre l'obésité à partir d'un $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ et le surpoids avec comorbidité à partir de 27 kg/m^2 (166). Cela s'accompagne également de recommandations concernant la prescription (167), initialement réservée aux spécialistes de l'obésité et aux structures spécialisées, même si des mesures récentes avaient pour but d'élargir l'accès à l'ensemble des médecins.

Cependant, ces modalités d'accès restreintes pourraient contribuer au maintien de ces pratiques de mésusage. En effet, ce décalage entre l'indication large de l'AMM et les critères de prescription et de remboursement pourrait inciter certains patients à se tourner vers d'autres alternatives, disponibles et remboursées.

Par ailleurs, l'émergence de formes orales d'analogues du GLP-1 constitue une évolution susceptible d'amplifier ces dynamiques. Des molécules telles que l'orforglipron ou le sémaglutide oral ont démontré, dans certains essais cliniques, une efficacité significative sur la réduction de l'HbA1c et la perte de poids, avec des résultats comparables aux formes injectables (168). L'absence d'injection pourrait favoriser l'acceptabilité et élargir encore plus le profil des utilisateurs. La simplification du mode d'administration pourrait également participer à leur banalisation.

Ainsi, bien que ces évolutions thérapeutiques représentent une avancée majeure dans la prise en charge de l'obésité et du diabète, des enjeux importants en termes de régulation et de prévention du mésusage se présentent. A plus long terme, le développement des analogues du GLP-1, surtout sous forme orale, pourrait transformer le rapport au médicament dans la prise en charge du poids. Cette évolution pose la question d'une extension de leur usage au-delà du cadre strictement médical. Dans cette situation, il est crucial que les autorités sanitaires et les professionnels de santé anticipent ces usages et supervisent leur propagation afin de garantir une utilisation sûre des traitements.

Face à des mésusages qui se développent de plus en plus en dehors des circuits de soins traditionnels, le pharmacien d'officine doit adapter ses actions de prévention. Son rôle ne se limite plus au contrôle des prescriptions au comptoir, il peut également participer à la sensibilisation du public via les réseaux sociaux, en diffusant des

informations fiables sur le bon usage des médicaments et les risques liés à leur détournement. Cette prévention pourrait aussi être renforcée par des campagnes de sensibilisation menées en officine. Ainsi, le pharmacien conserve un rôle central dans la détection, la prévention et la lutte contre le mésusage médicamenteux.

CONCLUSION

Le mésusage médicamenteux constitue aujourd'hui un enjeu majeur de santé publique, illustré de manière particulièrement marquée par l'utilisation détournée de certaines classes thérapeutiques à des fins de modification du poids corporel. A travers l'étude des analogues du GLP-1 (notamment l'Ozempic®) et de la cyproheptadine (Périactine®), ce travail met en évidence l'évolution des pratiques médicamenteuses, influencées à la fois par les progrès thérapeutiques, les attentes sociétales et les transformations du système de soins.

L'analyse des données disponibles montre que l'ampleur réelle du phénomène reste difficile à estimer, en raison de la dépendance aux données issues du circuit officiel et de l'absence de prise en compte des circuits parallèles tels que les achats en ligne ou les reventes entre particuliers. De plus, bien que les mesures réglementaires mises en place soient nécessaires, elles apparaissent parfois insuffisantes face à l'évolution rapide des modes d'accès aux médicaments et à la diffusion de ces pratiques.

L'étude des analogues du GLP-1 met en lumière un phénomène particulièrement révélateur : celui d'un médicament initialement destiné au traitement d'une pathologie chronique, progressivement associé à des enjeux sociaux et esthétiques. De la même manière, l'usage détourné de la cyproheptadine illustre comment un ancien médicament, perçu comme accessible et peu risqué, peut être réapproprié en dehors de son cadre thérapeutique. Dans les deux cas, le mésusage repose sur des facteurs multiples, incluant la banalisation du médicament, la recherche de résultats rapides et l'influence des réseaux sociaux.

Dans ce contexte, le rôle du pharmacien d'officine apparaît central. En tant que professionnel de santé de proximité, il occupe une position privilégiée pour détecter les situations à risque, informer les patients, sécuriser la dispensation et contribuer à la prévention du mésusage. Son implication dans l'éducation thérapeutique, dans l'accompagnement des patients et dans la pharmacovigilance constitue un levier essentiel pour limiter les dérives et garantir un usage approprié des médicaments.

Ainsi, le mésusage médicamenteux dépasse le cadre strictement pharmaceutique pour s'inscrire dans une problématique plus globale liant santé publique, pratiques sociales et évolution des comportements. Face à ces enjeux, une approche multidimensionnelle associant régulation, prévention et accompagnement des patients paraît indispensable pour garantir la sécurité et la pertinence des usages thérapeutiques.

BIBLIOGRAPHIE

1. Organisation mondiale de la Santé. Bureau régional de la Méditerranée orientale. OMS/EMRO [Internet]. [cité 5 mars 2026]. Utilisation rationnelle des médicaments. Disponible sur: <https://www.emro.who.int/fr/essential-medicines/strategy-rational-use/>
2. République française. Légifrance [Internet]. [cité 9 mars 2026]. Article R5121-152 du Code de la santé publique. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000028083982
3. Cracowski JL, Muller S, Anglade I. PubMed Central (PMC) [Internet]. 2022 [cité 5 mars 2026]. Prévention des risques liés à un usage inapproprié/consommation inutile des médicaments. Disponible sur: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9832316/> doi:10.1016/j.therap.2021.12.020
4. Médicaments en accès précoce – accès compassionnel | OMEDIT Nouvelle-Aquitaine Guadeloupe [Internet]. [cité 1 juin 2026]. Disponible sur: <https://www.omedit-nag.fr/medicaments-en-acces-precoc-acces-compassionnel>
5. ANSM [Internet]. [cité 5 mars 2026]. Autorisation de mise sur le marché pour les médicaments. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/page/autorisation-de-mise-sur-le-marche-pour-les-medicaments>
6. CNOP [Internet]. [cité 5 mars 2026]. Les prescriptions et délivrances hors AMM à l'officine. Disponible sur: <https://www.ordre.pharmacien.fr/je-suis/pharmacien/pharmacien/mon-exercice-professionnel/les-fiches-professionnelles/les-prescriptions-et-delivrances-hors-amm-a-l-officine>
7. La prescription et délivrance des médicaments hors AMM [Internet]. [cité 5 mars 2026]. Disponible sur: https://www.conseil-national.medecin.fr/sites/default/files/fiche_memo_prescription_et_delivrance_hors_amm.pdf
8. Collin - 1999 - Rationalité et irrationalité à l'origine du mésusage des médicaments.
9. Bagheri H, Giroud JP. Automédication et mésusage. Bull Académie Natl Médecine. 1 févr 2023;207(2):178-85. doi:10.1016/j.banm.2022.12.010
10. L'observance thérapeutique - poster patient [Internet]. [cité 11 mars 2026]. Disponible sur: https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/poster_patient_observance_format_A4_v3.pdf
11. Zhang I. Confronting Two Crises: The Effect of Mental Health Disorders on Opioid Use. Univ Mich Undergrad Res J. 21 mars 2023;16(0). doi:10.3998/umurj.3778
12. Lévy J, Thoër C. Usages des médicaments à des fins non médicales chez les adolescents et les jeunes adultes : perspectives empiriques. Drogue Santé Société. 2008;7(1):153-89. doi:10.7202/019622ar

13. Duclos M. Le dopage et ses conséquences en termes de santé individuelle et de santé publique. *Trib Santé*. 2 juill 2012;35(2):57-65. doi:10.3917/seve.035.0057
14. Carton L, Cabé N, Ménard O, Deheul S, Caous AS, Devos D, et al. Dopage cognitif chez les étudiants : un moyen chim(ér)ique de s'en mettre plein la tête ? *Thérapies*. 1 sept 2018;73(4):319-29. doi:10.1016/j.therap.2017.10.006
15. Lakhan SE, Kirchgessner A. Prescription stimulants in individuals with and without attention deficit hyperactivity disorder: misuse, cognitive impact, and adverse effects. *Brain Behav*. 2012;2(5):661-77. doi:10.1002/brb3.78
16. Recreational vs. therapeutic use of sildenafil among male users in the Republic of Kosovo. *PHARMACIA*. 1 janv 2025;72:1-8. doi:10.3897/pharmacia.72.e160933
17. Shabani D, Ibraimi Z, Qeriqi V, Zenelaj G, Bresa A. Recreational vs. therapeutic use of sildenafil among male users in the Republic of Kosovo. *Pharmacia*. 12 sept 2025;72:1-8. doi:10.3897/pharmacia.72.e160933
18. Adebajo SB. An epidemiological survey of the use of cosmetic skin lightening cosmetics among traders in Lagos, Nigeria. *West Afr J Med*. 2002;21(1):51-5. PubMed PMID: 12081345.
19. Lapeyre-Mestre M, Jouanjus E. Ordonnances Suspectes Indicateur d'Abus Possible (OSIAP) - Rapport 2023 [Internet]. Réseau français d'addictovigilance / ANSM; oct 2024. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2025/03/14/20250314-osiap-rapport-2023.pdf>
20. Alvarez C. Le Médiateur, un scandale sanitaire. *Novethic* [Internet]. [cité 8 mars 2026]. Disponible sur: <https://www.novethic.fr/lexique/detail/mediator.html>
21. Borch-Jacobsen M. Libération [Internet]. [cité 8 mars 2026]. Le «Fen-Phen», l'autre scandale de Servier en Amérique. Disponible sur: https://www.liberation.fr/societe/2011/02/18/le-fen-phen-l-autre-scandale-de-servier-en-amerique_715715/
22. Asia Hameed Saddam, Majid Abdulwahab Maatook, Mahmood Thamer Altemimi. Epidemiological and Socio-demographic Characters of Glucocorticoids Misuse among Premenopausal Women in Thi-Qar, Southern Iraq. *Univ Thi-Qar J Sci*. 29 avr 2023;10(1(SI)):54-61. doi:10.32792/utq/utjsci/v10i1(SI).966
23. Echos de Pharmacovigilance n°41 [Internet]. [cité 8 mars 2026]. Disponible sur: <https://www.rfcrpv.fr/wp-content/uploads/2023/07/Echos-de-Pharmacovigilance-n%C2%B041.pdf>
24. Costentin J. Détournement de médicaments à des fins toxicomaniaques. *Bull Académie Natl Médecine*. 1 févr 2023;207(2):171-7. doi:10.1016/j.banm.2022.11.016

25. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Evaluation des risques liés à l'utilisation de produits de santé à des fins d'amaigrissement [Internet]. ANSM; juill 2015. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/03/05/rapport-amaigrissement-2015-07072015.pdf>
26. Papageorgiou A, Fisher C, Cross D. "Why don't I look like her?" How adolescent girls view social media and its connection to body image. *BMC Womens Health*. 27 juin 2022;22(1):261. doi:10.1186/s12905-022-01845-4
27. Centre national de la recherche scientifique (CNRS). CNRS Le journal [Internet]. [cité 8 mars 2026]. Sommes-nous tous égaux face au poids ? Disponible sur: <https://lejournel.cnrs.fr/nos-blogs/dialogues-economiques/sommes-nous-tous-egaux-face-au-poids>
28. Pol T de S. Obésité, normes et inégalités sociales. *J Psychol*. 4 oct 2013;311(8):19-22. doi:10.3917/jdp.311.0019
29. Scodellaro C, Shon JLPK, Legleye S. Troubles dans les rapports sociaux : le cas de l'anorexie et de la boulimie. *Rev Fr Sociol*. 5 avr 2017;58(1):7-40. doi:10.3917/rfs.581.0007
30. Ordre des psychologues du Québec. Ordre des psychologues du Québec [Internet]. 2019 [cité 8 mars 2026]. L'image corporelle, quand tout le monde s'en mêle : l'impact de la stigmatisation liée au poids. Disponible sur: <https://www.ordrepsy.qc.ca/-/l-image-corporelle-quand-tout-le-monde-s-en-me-le-l-impact-de-la-stigmatisation-liee-au-poids>
31. Suhag K, Rauniyar S. Social Media Effects Regarding Eating Disorders and Body Image in Young Adolescents. *Cureus*. avr 2024;16(4):e58674. doi:10.7759/cureus.58674 PubMed PMID: 38770510; PubMed Central PMCID: PMC11103119.
32. Holland G, Tiggemann M. A systematic review of the impact of the use of social networking sites on body image and disordered eating outcomes. *Body Image*. 1 juin 2016;17:100-10. doi:10.1016/j.bodyim.2016.02.008
33. Lanoye A, Grenga A, Leahey TM, LaRose JG. Motivation for weight loss and association with outcomes in a lifestyle intervention: comparing emerging adults to middle aged adults. *Obes Sci Pract*. 4 déc 2018;5(1):15-20. doi:10.1002/osp4.313 PubMed PMID: 30847223; PubMed Central PMCID: PMC6381300.
34. Paitraud D. VIDAL [Internet]. 2023 [cité 8 mars 2026]. Usage détourné d'OZEMPIC (séماغlutide) : la France renforce la surveillance. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/30111-usage-detourne-d-ozempic-semaglutide-la-france-renforce-la-surveillance.html>
35. Milhet M. Les médicaments détournés de leur usage médical par les jeunes : une revue de la littérature. *Psychotropes*. 2017;23(3):105-23. doi:10.3917/psyt.233.0105

36. CNOP [Internet]. [cité 8 mars 2026]. L'activité de vente en ligne de médicaments à usage humain. Disponible sur: <https://www.ordre.pharmacien.fr/je-suis/pharmacien/pharmacien/mon-exercice-professionnel/les-fiches-professionnelles/l-activite-de-vente-en-ligne-de-medicaments-a-usage-humain>
37. CNOP [Internet]. [cité 9 mars 2026]. La vente en ligne de médicaments. Disponible sur: <https://www.ordre.pharmacien.fr/je-suis/pharmacien/je-suis-pharmacien-titulaire-d-officine/mon-exercice-professionnel/la-vente-en-ligne-de-medicaments>
38. CNOP [Internet]. [cité 8 mars 2026]. Rechercher un site de vente en ligne autorisé à vendre des médicaments. Disponible sur: <https://www.ordre.pharmacien.fr/je-suis/patient-grand-public/rechercher-un-site-de-vente-en-ligne-autorise-a-vendre-des-medicaments>
39. CNOP [Internet]. [cité 8 mars 2026]. Les sites autorisés de vente en ligne de médicaments. Disponible sur: <https://www.ordre.pharmacien.fr/je-suis/patient-grand-public/les-sites-autorises-de-vente-en-ligne-de-medicaments>
40. ARS Auvergne-Rhône-Alpes. Comment acheter en ligne des médicaments en toute sécurité ? [Internet]. 2025 [cité 9 mars 2026]. Disponible sur: <https://www.auvergne-rhone-alpes.ars.sante.fr/comment-acheter-en-ligne-des-medicaments-en-toute-securite>
41. Moureaud C, Hertig J, Dong Y, Muraro IS, Alhabash S. Purchase of prescription medicines via social media: A survey-based study of prevalence, risk perceptions, and motivations. *Health Policy*. 1 nov 2021;125(11):1421-9. doi:10.1016/j.healthpol.2021.09.007
42. Shah N, Li J, Mackey TK. An Unsupervised Machine Learning Approach for the Detection and Characterization of Illicit Drug-dealing Comments and Interactions on Instagram. *Subst Abuse*. 2022;43(1):273-7. doi:10.1080/08897077.2021.1941508 PubMed PMID: 34214410; PubMed Central PMCID: PMC9675406.
43. Social Media Sites: The New Wild West for Illegal Online Pharmacies. National Association of Boards of Pharmacy [Internet]. [cité 8 mars 2026]. Disponible sur: <https://nabp.pharmacy/news/news-releases/social-media-sites-the-new-wild-west-for-illegal-online-pharmacies/>
44. Ministère de la Santé, de la Famille, de l'Autonomie et des Personnes handicapées. Santé.gouv.fr [Internet]. [cité 9 mars 2026]. Vente en ligne de médicaments. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-bon-usage-des-medicaments/article/vente-en-ligne-de-medicaments>
45. République française. Légifrance [Internet]. 2012 [cité 9 mars 2026]. Article L5111-3 du Code de la santé publique. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000026806740

46. Organisation mondiale de la Santé (OMS). OMS [Internet]. 2024 [cité 9 mars 2026]. Produits médicaux de qualité inférieure et falsifiés. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/substandard-and-falsified-medical-products>
47. Saisie d'Apetamin par la FDA et les douanes américaines [Internet]. [cité 8 mars 2026]. Disponible sur: <https://www.cbp.gov/newsroom/local-media-release/baltimore-cbp-and-fda-seize-688k-shipment-apetamin-appetite>
48. Bien lire et utiliser une ordonnance de médicaments [Internet]. [cité 9 mars 2026]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/medicaments/utiliser-recycler-medicaments/lire-ordonnance-medicaments>
49. Plaquette et définition OSIAP 2019_CEIP-A de Toulouse [Internet]. [cité 5 juin 2026]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/03/26/definition-et-identification-dune-ordonnance-suspecte-enquete-osiap.pdf>
50. Falsifications d'ordonnances & pratiques addictives. Généralistes et Addictions HdF [Internet]. 4 juin 2024 [cité 30 mars 2026]. Disponible sur: <https://gahdf.fr/2024/06/04/falsifications-dordonnances-pratiques-addictives/>
51. CNOP [Internet]. [cité 2 avr 2026]. Cahier thématique n°7 - Abus, usage « récréatif », addiction, dopage... La lutte contre le mésusage du médicament. Disponible sur: <https://www.ordre.pharmacien.fr/les-communications/focus-sur/les-cahiers-thematiques/cahier-thematique-n-7-abus-usage-recreatif-addiction-dopage-la-lutte-contre-le-mesusage-du-medicament2>
52. Le Quotidien du Pharmacien [Internet]. [cité 9 mars 2026]. Comment repérer une ordonnance volée. Disponible sur: <http://www.lequotidiendupharmacien.fr/exercice-pro/justice/comment-reperer-une-ordonnance-volee>
53. CNOP [Internet]. [cité 9 mars 2026]. Dispensation de médicaments sur la base d'une ordonnance étrangère hors Union Européenne. Disponible sur: <https://www.ordre.pharmacien.fr/je-suis/pharmacien/pharmacien/mon-exercice-professionnel/les-fiches-professionnelles/dispensation-de-medicaments-sur-la-base-d-une-ordonnance-etrangere-hors-union-europeenne>
54. CNOP [Internet]. [cité 9 mars 2026]. Ordonnance en provenance de l'étranger : comment l'aborder, la dispenser ? Disponible sur: <https://www.ordre.pharmacien.fr/les-communications/focus-sur/les-actualites/ordonnance-en-provenance-de-l-etranger-comment-l-aborder-la-dispenser>
55. Dispenser une ordonnance étrangère, mode d'emploi. Le Moniteur des pharmacies [Internet]. 18 juill 2024 [cité 9 mars 2026]. Disponible sur: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/legislation/dispensation/dispenser-une-ordonnance-etrangere-mode-demploi>

56. Université de Finlande orientale. uef.fi [Internet]. 2025 [cité 14 mars 2026].
L'ordonnance électronique transfrontalière est perçue comme un moyen d'améliorer l'accès aux médicaments ; des outils de conseil aux patients sont nécessaires pour améliorer la sécurité des médicaments | Université de Finlande orientale. Disponible sur: <https://www.uef.fi/en/article/cross-border-eprescription-is-perceived-to-improve-access-to-medicines-tools-are-needed-for-patient>
57. Delga C, Megnin Y, Oustric S, Laurent C, Pauly L, Vergez JP, et al. Pression de prescription : étude pilote en médecine générale. *Thérapies*. 1 nov 2003;58(6):513-7. doi:10.2515/therapie:2003083
58. Cohen PA, Goday A, Swann JP. The Return of Rainbow Diet Pills. *Am J Public Health*. sept 2012;102(9):1676-86. doi:10.2105/AJPH.2012.300655 PubMed PMID: 22813089; PubMed Central PMCID: PMC3482033.
59. Manuels MSD pour le grand public [Internet]. [cité 27 mars 2026]. Stéroïdes anabolisants - Problèmes de santé de l'homme. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/problèmes-de-santé-de-l-homme/biologie-du-système-reproducteur-masculin/stéroïdes-anabolisants>
60. Histoire du dopage dans le sport | Blog | Gallica [Internet]. [cité 27 mars 2026]. Disponible sur: <https://gallica.bnf.fr/accueil/fr/html/histoire-du-dopage-dans-le-sport>
61. Cheung BMY, Cheung TT, Samaranayake NR. Safety of antiobesity drugs. *Ther Adv Drug Saf*. 1 août 2013;4(4):171-81. doi:10.1177/2042098613489721
62. VIDAL [Internet]. [cité 16 mars 2026]. Rimonabant : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/rimonabant-22836.html>
63. Sam AH, Salem V, Ghattei MA. Rimonabant: From RIO to Ban. *J Obes*. 2011;2011:432607. doi:10.1155/2011/432607 PubMed PMID: 21773005; PubMed Central PMCID: PMC3136184.
64. L'échec des antagonistes cannabinoïdes suggère une nouvelle piste de traitement de la dépression, estiment des chercheurs [Internet]. [cité 16 mars 2026]. Disponible sur: https://www.apmnews.com/freestory/10/188132/https%3A%2F%2Fwww.apmnews.com%2Flibre_story%3Fobjet%3D188132
65. VIDAL. [vidal.fr](https://www.vidal.fr) [Internet]. [cité 16 mars 2026]. Benfluorex : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/benfluorex-6165.html>
66. Prescrire Rédaction. Désastre du Mediator® : beaucoup de temps perdu et de vies gâchées. *Rev Prescrire*. oct 2019;39(432):782-4.

67. Décision du 12 avril 2012 relative aux préparations magistrales contenant certaines substances - Legifrance [Internet]. [cité 16 mars 2026]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000025990732>
68. Korsia-Meffre S. VIDAL [Internet]. 2012 [cité 16 mars 2026]. Préparations amaigrissantes : de nouvelles règles. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/18243-preparations-amaigrissantes-de-nouvelles-regles.html>
69. Prescrire [Internet]. [cité 4 juin 2026]. Médicaments à visée amaigrissante : au moins ne pas nuire ! (Décembre 2012). Disponible sur: <https://www.prescrire.org/politiques-de-sante/medicaments-a-visee-amaigrissante-au-moins-ne-pas-nuire-decembre-2012>
70. VIDAL. Vidal.fr [Internet]. 2013 [cité 12 mars 2026]. Cyproheptadine : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/cyproheptadine-15552.html>
71. Mésusage d'un anti-histaminique H1, cyproheptadine (periacetine®) pour la prise de poids [Internet]. [cité 12 mars 2026]. Disponible sur: <https://sfpt-fr.org/pharmacofact-blog/1808-f010-mesusage-dun-anti-histaminique-h1,-cyproheptadine-periacetine-pour-la-prise-de-poids>
72. ANSM [Internet]. [cité 13 mars 2026]. 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>
73. Schlienger JL. Histoire des incrétines : Du chien brun au monstre de Gila. Médecine Mal Métaboliques. 1 mai 2016;10(3):285-90. doi:10.1016/S1957-2557(16)30071-2
74. Holst JJ. The Physiology of Glucagon-like Peptide 1. Physiol Rev. oct 2007;87(4):1409-39. doi:10.1152/physrev.00034.2006
75. Drugs.com [Internet]. [cité 13 mars 2026]. Byetta (exenatide) FDA Approval History. Disponible sur: <https://www.drugs.com/history/byetta.html>
76. Byetta 10µg - Base de Données Publique des Médicaments [Internet]. [cité 13 mars 2026]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/medicament/69937274/extrait#tab-fiche-info>
77. Victoza 6mg - Base de Données Publique des Médicaments [Internet]. [cité 13 mars 2026]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/medicament/62645506/extrait>
78. Trulicity 1,5mg - Base de Données Publique des Médicaments [Internet]. [cité 13 mars 2026]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/medicament/63787647/extrait>

79. Drugs.com [Internet]. [cité 13 mars 2026]. Saxenda (liraglutide) FDA Approval History. Disponible sur: <https://www.drugs.com/history/saxenda.html>
80. Drugs.com [Internet]. [cité 13 mars 2026]. Ozempic (semaglutide) FDA Approval History. Disponible sur: <https://www.drugs.com/history/ozempic.html>
81. Ozempic 1mg - Base de Données Publique des Médicaments [Internet]. [cité 13 mars 2026]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/medicament/63210923/extrait>
82. Drugs.com [Internet]. [cité 13 mars 2026]. Wegovy (semaglutide) FDA Approval History. Disponible sur: <https://www.drugs.com/history/wegovy.html>
83. Suivi de l'utilisation de Wegovy® dans le cadre de son accès précoce | L'Assurance Maladie [Internet]. 2024 [cité 13 mars 2026]. Disponible sur: <https://www.assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/2024-wegovy-obesite-utilisation-acces-precoce>
84. Mounjaro 2,5mg - Base de Données Publique des Médicaments [Internet]. [cité 13 mars 2026]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/medicament/60830260/extrait>
85. Philippe J. Rôle et place des analogues du GLP-1 dans le traitement du diabète de type 2. *Rev Med Suisse*. 3 juin 2009;206(22):1260-5. doi:0.53738/REVMED.2009.5.206.1260
86. Holst JJ, Gromada J. Role of incretin hormones in the regulation of insulin secretion in diabetic and nondiabetic humans. *Am J Physiol-Endocrinol Metab*. août 2004;287(2):E199-206. doi:10.1152/ajpendo.00545.2003
87. Egan JM, Bulotta A, Hui H, Perfetti R. GLP-1 receptor agonists are growth and differentiation factors for pancreatic islet beta cells. *Diabetes Metab Res Rev*. 2003;19(2):115-23. doi:10.1002/dmrr.357
88. Wettergren A, Schjoldager B, Mortensen PE, Myhre J, Christiansen J, Holst JJ. Truncated GLP-1 (proglucagon 78–107-amide) inhibits gastric and pancreatic functions in man. *Dig Dis Sci*. 1 avr 1993;38(4):665-73. doi:10.1007/BF01316798
89. Ozempic, INN-semaglutide [Internet]. [cité 12 mars 2026]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/ozempic-epar-product-information_fr.pdf
90. Joseph J. Effect of Ozempic on Diabetic Nephropathy: A Case Report. *Cureus*. 17(7):e87416. doi:10.7759/cureus.87416 PubMed PMID: 40772213; PubMed Central PMCID: PMC12326341.
91. Radio-Canada. La longue histoire scientifique des médicaments pour la perte de poids [Internet]. Radio-Canada.ca; [cité 4 juin 2026]. Disponible sur:

<https://ici.radio-canada.ca/recit-numerique/6926/glp1-semaglutide-wegovy-ozempic-histoire-medicaments-obesite-poids>

92. Alfaris N, Waldrop S, Johnson V, Boaventura B, Kendrick K, Stanford FC. GLP-1 single, dual, and triple receptor agonists for treating type 2 diabetes and obesity: a narrative review. *eClinicalMedicine*. 1 sept 2024;75:102782.
doi:10.1016/j.eclinm.2024.102782
93. Bergmann NC, Davies MJ, Lingvay I, Knop FK. Semaglutide for the treatment of overweight and obesity: A review. *Diabetes Obes Metab*. janv 2023;25(1):18-35.
doi:10.1111/dom.14863 PubMed PMID: 36254579; PubMed Central PMCID: PMC10092086.
94. Han SH, Safeek R, Ockerman K, Trieu N, Mars P, Klenke A, et al. Public Interest in the Off-Label Use of Glucagon-like Peptide 1 Agonists (Ozempic) for Cosmetic Weight Loss: A Google Trends Analysis. *Aesthet Surg J*. 1 janv 2024;44(1):60-7.
doi:10.1093/asj/sjad211
95. Pinterest [Internet]. [cité 5 juin 2026]. 40 Before And After Pictures Of People Who Used Ozempic For Weight Loss. Disponible sur:
<https://fr.pinterest.com/pin/150307706315566515/>
96. Ozempic, INN-semaglutide [Internet]. [cité 26 mars 2026]. Disponible sur:
https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/ozempic-epar-product-information_fr.pdf
97. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Enquête nationale sur les effets indésirables associés aux agonistes du récepteur du glucagon-like peptide-1 (GLP-1) [Internet]. 2024 [cité 4 juin 2026]. Disponible sur:
<https://ansm.sante.fr/uploads/2026/01/30/2024-01-30-rapport-1-enquete-pv-analogues-glp-1.pdf>
98. Wan J, Ferrari C, Tadros M. GLP-1RA Essentials in Gastroenterology: Side Effect Management, Precautions for Endoscopy and Applications for Gastrointestinal Disease Treatment. *Gastroenterol Insights*. mars 2024;15(1):191-212.
doi:10.3390/gastroent15010014
99. Natural Weight Loss or « Ozempic Face »: Demystifying A Social Media Phenomenon. *JDDonline - Journal of Drugs in Dermatology* [Internet]. [cité 9 mars 2026]. Disponible sur: <https://jddonline.com/articles/ozempic-face-or-natural-weight-loss-demystifying-a-social-media-phenomenon-S1545961624P7613X/>
100. Ozempic face : causes, effets et solutions après une perte de poids rapide | Clinique des Champs-Élysées [Internet]. [cité 9 mars 2026]. Disponible sur:
<https://www.crpce.com/poids-et-nutrition/medicaments-obesite/ozempic-face>
101. Bertrand V, Massy N, Vegas N, Gras V, Chalouhi C, Tivolacci MP, et al. Safety of Cyproheptadine, an Orexigenic Drug. Analysis of the French National

Pharmacovigilance Data-Base and Systematic Review. Front Pediatr. 29 sept 2021;9. doi:10.3389/fped.2021.712413

102. Sakata T, Ookuma K, Fukagawa K, Fujimoto K, Yoshimatsu H, Shiraishi T, et al. Blocage du récepteur H1 de l'histamine dans l'hypothalamus ventromédian du rat et induction de l'appétit. Brain Res. 16 févr 1988;441(1):403-7. doi:10.1016/0006-8993(88)91423-0
103. Institut du Cerveau. Institut du Cerveau [Internet]. [cité 12 mars 2026]. Qu'est-ce que la sérotonine ? Disponible sur: <https://institutducerveau.org/lexique/serotonine>
104. Yabut JM, Crane JD, Green AE, Keating DJ, Khan WI, Steinberg GR. Emerging Roles for Serotonin in Regulating Metabolism: New Implications for an Ancient Molecule. Endocr Rev. 1 août 2019;40(4):1092-107. doi:10.1210/er.2018-00283
105. Harrison ME, Norris ML, Robinson A, Spettigue W, Morrissey M, Isserlin L. Use of cyproheptadine to stimulate appetite and body weight gain: A systematic review. Appetite. 1 juin 2019;137:62-72. doi:10.1016/j.appet.2019.02.012
106. Ouest-France. santé.ouest-france.fr [Internet]. 2024 [cité 12 mars 2026]. Periactine : quel est ce médicament qui ne sera bientôt plus vendu sans ordonnance ? Disponible sur: <https://sante.ouest-france.fr/sante/medicaments/periactine-quel-est-ce-medicament-qui-ne-sera-bientot-plus-vendu-sans-ordonnance-0577095a-3469-11ef-8462-4d5d263c07bc>
107. Lulebo AM, Bavuidibo CD, Mafuta EM, Ndelo JD, Mputu LCM, Kabundji DM, et al. The misuse of Cyproheptadine: a non-communicable disease risk behaviour in Kinshasa population, Democratic Republic of Congo. Subst Abuse Treat Prev Policy. 9 févr 2016;11:7. doi:10.1186/s13011-016-0051-8 PubMed PMID: 26860431; PubMed Central PMCID: PMC4748556.
108. ANSM [Internet]. [cité 9 mars 2026]. Information de sécurité - Periactine 4 mg (cyproheptadine) : ri. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/periactine-4-mg-cyproheptadine-risques-lies-a-lutilisation-non-conforme-comme-orexigene-a-des-fins-esthetiques>
109. ANSM [Internet]. [cité 9 mars 2026]. Actualité - À compter du 10/07/2024 la cyproheptadine (Périactine 4mg) sera dispensée uniquement sur ordonnance. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/a-compter-du-10-07-2024-la-cyproheptadine-periactine-4mg-sera-dispensee-uniquement-sur-ordonnance>
110. Commissioner O of the. Apetamin — An Illegally Imported Weight Gain, Figure Augmentation Product. FDA [Internet]. 1 déc 2026 [cité 9 mars 2026]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/consumers/apetamin-illegally-imported-weight-gain-figure-augmentation-product>
111. BBC News. Apetamin : Instagram criticised over weight gain drug [Internet]. 2021 [cité 9 mars 2026]. Disponible sur: <https://www.bbc.com/news/health-56930654>

112. National Health Service (NHS England). Lettre de la NHS adressée à Adam Mosseri, CEO d'Instagram [Lettre] [Internet]. 2021. Disponible sur: <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2021/05/letter-to-adam-mosseri-from-NHSEI-30-april-2021.pdf>
113. Périactine 4mg - Base de Données Publique des Médicaments [Internet]. [cité 9 mars 2026]. Disponible sur: https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/medicament/67231270/extrait#4.8._Effets_ind%C3%A9sirables
114. Smaoui A, Zouari F, Dlensi D, Smaoui M, Khalifa AB. CYPROHEPTADINE INTOXICATION : A CASE OF DEEP PROLONGED COMA INTOXICATION A LA CYPROHEPTADINE : UN CAS DE COMA PROFOND PROLONGE.
115. McGovern T, McNamee J, Marcus S, Kashani J. When Too Much Is Enough: Pediatric Cyproheptadine Overdose with Confirmatory Level. Clin Pract Cases Emerg Med. 6 juill 2017;1(3):205-7. doi:10.5811/cpcem.2017.2.33313 PubMed PMID: 29849323; PubMed Central PMCID: PMC5965171.
116. République française. Légifrance [Internet]. 2024 [cité 13 mars 2026]. Article R5124-49-1 du Code de la santé publique. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000050772534
117. Altabas V, Orlović Z, Baretić M. Addressing the Shortage of GLP-1 RA and Dual GIP/GLP-1 RA-Based Therapies—A Systematic Review. Diabetology. juin 2025;6(6):52. doi:10.3390/diabetology6060052
118. Ashraf AR, Mackey TK, Vida RG, Kulcsár G, Schmidt J, Balázs O, et al. Multifactor Quality and Safety Analysis of Semaglutide Products Sold by Online Sellers Without a Prescription: Market Surveillance, Content Analysis, and Product Purchase Evaluation Study. J Med Internet Res. 7 nov 2024;26:e65440. doi:10.2196/65440 PubMed PMID: 39509151; PubMed Central PMCID: PMC11582493.
119. Bégaud B, Costagliola D. Rapport sur la surveillance et la promotion du bon usage du médicament en France [Internet]. 2013. Disponible sur: https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Begaud_Costagliola.pdf
120. Bonin S. Ozempic : 10 fois moins de mésusage avec le dispositif d'aide à la prescription des médecins, se félicite l'Assurance maladie | Egora [Internet]. 2026 [cité 19 mars 2026]. Disponible sur: <https://www.egora.fr/actus-pro/vie-conventionnelle/ozempic-10-fois-moins-de-mesusage-avec-le-dispositif-daide-la>
121. Qare. GLP-1 : Tout savoir sur le nouveau dispositif de prescription [Qare] [Internet]. [cité 19 mars 2026]. Disponible sur: <https://www.qare.fr/sante/glp-1-prescription/>
122. creation-dun-comite-scientifique-temporaire-pour-analyser-lusage-des-analogues-du-glp-1.pdf [Internet]. [cité 5 mars 2026]. Disponible sur: <https://www.pharmacovigilance->

iledefrance.fr/files/editeur/Alertes/Documents%20PDF/Commun/PDF_2024/creation-dun-comite-scientifique-temporaire-pour-analyser-lusage-des-analogues-du-glp-1.pdf

123. ANSM [Internet]. [cité 5 mars 2026]. Actualité - Diabète de type 2 et tensions d'approvisionnement en aGLP-1 : perspectives d'évolution de la situation et des recommandations. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/diabete-de-type-2-et-tensions-dapprovisionnement-en-aglp-1-perspectives-devolution-de-la-situation-et-des-recommandations>
124. Paitraud D. VIDAL [Internet]. 2025 [cité 4 juin 2026]. OZEMPIC, VICTOZA, TRULICITY : un nouveau dispositif de prescription à partir du 1er février 2025. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/31144-ozempic-victoza-trulicity-un-nouveau-dispositif-de-prescription-a-partir-du-1er-fevrier-2025.html>
125. Meddispar - Analogues du GLP-1 indiqués dans le traitement de l'obésité : l'ANSM fait évoluer leurs conditions de prescription et de délivrance [Internet]. [cité 23 mars 2026]. Disponible sur: <https://www.meddispar.fr/Actualites/2025/Analogues-du-GLP-1-indiques-dans-le-traitement-de-l-obesite-l-ANSM-fait-evoluer-leurs-conditions-de-prescription-et-de-delivrance>
126. ANSM [Internet]. [cité 5 mars 2026]. Actualité - À compter du 10/07/2024 la cyproheptadine (Périactine 4mg) sera dispensée uniquement sur ordonnance. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/a-compter-du-10-07-2024-la-cyproheptadine-periactine-4mg-sera-dispensee-uniquement-sur-ordonnance>
127. APMSL. Les actions de prévention | APMSL - Association pour le développement de l'exercice coordonné pluriprofessionnel en Pays de la Loire [Internet]. [cité 5 mars 2026]. Disponible sur: <https://www.apmsl.fr/ressources/exercice-coordonne/actions/actions-de-prevention>
128. Comité d'éducation sanitaire et sociale de la pharmacie française (CESPHARM). CESPHARM [Internet]. [cité 5 mars 2026]. Rôle du pharmacien. Disponible sur: <https://www.cespharm.fr/prevention-sante/L-education-pour-la-sante/role-du-pharmacien>
129. Bonnes pratiques de dispensation des médicaments - Ordre national des pharmaciens, version juillet 2021 [Internet]. [cité 5 mars 2026]. Disponible sur: <https://www.ordre.pharmacien.fr/mediatheque/fichiers/documents-pages/bonnes-pratiques-de-dispensation-des-medicaments>
130. Bien lire et utiliser une ordonnance de médicaments [Internet]. [cité 5 mars 2026]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/medicaments/utiliser-recycler-medicaments/lire-ordonnance-medicaments>
131. Averty M. Comment gérer les fausses ordonnances en pharmacie ? 3S Santé [Internet]. 12 avr 2024 [cité 5 mars 2026]. Disponible sur: <https://www.3ssante.com/gerer-les-faussees-ordonnances-en-pharmacie/>

132. Direction de l'information légale et administrative (DILA). Service-Public.fr [Internet]. [cité 5 mars 2026]. Carte Vitale. Disponible sur: <https://www.service-public.gouv.fr/particuliers/vosdroits/F265>
133. Direction de l'information légale et administrative (DILA). Service-Public.fr [Internet]. 2025 [cité 5 mars 2026]. La carte Vitale désormais indispensable pour bénéficier du tiers-payant. Disponible sur: <https://www.service-public.gouv.fr/particuliers/actualites/A18365>
134. Caisse nationale de l'Assurance Maladie (CNAM). ameli.fr [Internet]. 2025 [cité 5 mars 2026]. Le Dossier Médical Partagé (DMP) en pratique. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/medecin/sante-prevention/dmp-et-mon-espace-sante/dmp-en-pratique>
135. Rapport public annuel 2020 - Le dossier pharmaceutique : un outil au service de la santé publique [Internet]. [cité 1 juin 2026]. Disponible sur: <https://www.ccomptes.fr/sites/default/files/2023-10/20200225-03-Tomell-dossier-pharmaceutique.pdf>
136. Agence du Numérique en Santé [Internet]. [cité 4 juin 2026]. Les chiffres clés des partages et échanges de données de santé. Disponible sur: <https://esante.gouv.fr/segur/transparence>
137. Ordonnance numérique : un service qui facilite les échanges et le suivi des patients [Internet]. [cité 5 mars 2026]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/medecin/exercice-liberal/regles-de-prescription-et-formalites/ordonnance-numerique>
138. CNOP [Internet]. [cité 5 mars 2026]. DPC : Comment respecter mon obligation triennale pour la période 2020-2022 ? Disponible sur: <https://www.ordre.pharmacien.fr/les-communications/focus-sur/les-actualites/dpc-comment-respecter-mon-obligation-triennale-pour-la-periode-2020-2022>
139. La veille scientifique et réglementaire : un nouveau mémo pour vous guider [Internet]. [cité 13 mars 2026]. Disponible sur: <https://www.demarchequalityoffice.fr/newsletters/la-veille-scientifique-et-reglementaire-un-nouveau-memo-pour-vous-guider>
140. ANSM [Internet]. [cité 13 mars 2026]. Actualité - Usages détournés de l'isotrétinoïne à des fins esthétiques : l'ANSM alerte sur des risques importants. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/usages-detournes-de-lisotretinoine-a-des-fins-esthetiques-lansm-alerte-sur-des-risques-importants>
141. ASAFO-PHARMA : Mode opératoire pharmaciens d'officine - janv 2025 [Internet]. [cité 13 mars 2026]. Disponible sur: https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/ASAFO-PHARMA_mode_emploi_officine_janv-2025.pdf

142. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). ANSM [Internet]. 2022 [cité 5 mars 2026]. Bonnes pratiques de pharmacovigilance. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/reference/bonnes-pratiques-de-pharmacovigilance>
143. Bonnes pratiques de pharmacovigilance.
144. Assurance Maladie (CNAM), ANSM. ameli.fr [Internet]. 2023 [cité 5 mars 2026]. Ozempic (sémaglutide) : un médicament à utiliser uniquement dans le traitement du diabète de type 2. Disponible sur: <https://www.assurance-maladie.ameli.fr/presse/2023-03-01-cp-ansm-cnam-semaglutide>
145. PDF [Internet]. [cité 5 mars 2026]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2024/11/26/20240604-cr-cst-aglp-1.pdf>
146. Qualité - pertinence des soins : Document support sur les médicaments, l'Assurance maladie [Internet]. [cité 5 mars 2026]. Disponible sur: <https://www.fmffpro.org/wp-content/uploads/2023/11/Support-qualite-pertinence-sur-le-medicament-VF.pdf>
147. Direction générale des douanes et droits indirects (DGDDI). Bilan annuel de la douane 2023 [Internet]. Direction générale des douanes et droits indirects; 2023. Disponible sur: <https://www.douane.gouv.fr/sites/default/files/2024-05/09/bilan-annuel-de-la-douane-2023.pdf>
148. Herrera L. La pharmacovigilance, un rempart face au mésusage médicamenteux à des fins esthétiques ? Étude de cas des analogues du GLP-1, de la cyproheptadine et des stéroïdes anabolisants [Thèse d'exercice] [Internet]. Université de Lille; 2025 [cité 15 juin 2026]. Disponible sur: https://pepite-depot.univ-lille.fr/LIBRE/Th_Pharma/2025/2025ULILE236.pdf
149. Meddispar - Renforcement des conditions de prescription et de délivrance du Zolpidem par voie orale à compter du 10 avril 2017 [Internet]. [cité 4 juin 2026]. Disponible sur: <https://www.meddispar.fr/Actualites/2017/Renforcement-des-conditions-de-prescription-et-de-delivrance-du-Zolpidem-par-voie-orale-a-compter-du-10-avril-2017>
150. Gérer mes ordonnances - Conseil national de l'Ordre des médecins [Internet]. 2019 [cité 1 juin 2026]. Disponible sur: <https://www.conseil-national.medecin.fr/medecin/exercice/gerer-ordonnances>
151. Meddispar - Tramadol et codéine : les nouvelles règles de prescription et délivrance entrent en vigueur le 1er mars 2025 [Internet]. [cité 1 juin 2026]. Disponible sur: <https://www.meddispar.fr/Actualites/2025/Tramadol-et-codeine-les-nouvelles-regles-de-prescription-et-delivrance-entrent-en-vigueur-le-1er-mars-2025>
152. CNOP [Internet]. [cité 1 juin 2026]. Prégabaline (LYRICA et génériques) : restrictions de prescription / délivrance. Disponible sur:

<https://www.ordre.pharmacien.fr/les-communications/focus-sur/les-actualites/pregabaline-lyrica-et-generiques-restrictions-de-prescription-delivrance>

153. CEIP-Addictovigilance. Resultats nationaux de l'enquête OSIAP 2024 [Internet]. 2024 [cité 1 juin 2026]. Disponible sur: https://addictovigilance.fr/wp-content/uploads/2025/11/Resultats-nationaux-de-lenquete-OSIAP-2024_vf.pdf
154. Paitraud D. VIDAL [Internet]. 2025 [cité 5 mars 2026]. Lutte contre la vente illégale des aGLP1 : sept sites visés par une action de police sanitaire. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/37112-lutte-contre-la-vente-illegale-des-aglp-1-sept-sites-vises-par-une-action-de-police-sanitaire.html>
155. CNOP [Internet]. [cité 5 mars 2026]. Les sites autorisés de vente en ligne de médicaments. Disponible sur: <https://www.ordre.pharmacien.fr/je-suis/patient-grand-public/les-sites-autorises-de-vente-en-ligne-de-medicaments>
156. Medscape [Internet]. [cité 5 mars 2026]. Trafic en ligne d'analogues du GLP-1 : la lutte s'organise. Disponible sur: <https://francais.medscape.com/viewarticle/trafic-ligne-danalogues-du-glp-1-lutte-sorganise-2025a1000qb3>
157. VIDAL. vidal.fr [Internet]. 2025 [cité 5 mars 2026]. WEGOVY. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/wegovy-107521.html>
158. VIDAL. vidal.fr [Internet]. 2024 [cité 5 mars 2026]. MOUNJARO KWIKPEN. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/mounjaro-kwikpen-115324.html>
159. Meddispar - Analogues du GLP-1 indiqués dans le traitement de l'obésité : l'ANSM fait évoluer leurs conditions de prescription et de délivrance [Internet]. [cité 5 mars 2026]. Disponible sur: <https://www.meddispar.fr/Actualites/2025/Analogues-du-GLP-1-indiques-dans-le-traitement-de-l-obesite-l-ANSM-fait-evoluer-leurs-conditions-de-prescription-et-de-delivrance>
160. Klarity Health, Inc [Internet]. 2026 [cité 5 mars 2026]. Is Telehealth Allowed To Prescribe Wegovy In New York? Disponible sur: <https://test.d2ysjydukc4efk.amplifyapp.com/post/is-telehealth-allowed-to-prescribe-wegovy-in-new-york>
161. Ryan DA. GLP-1 Telehealth Providers: How Online Weight Loss Injections Work. GLP-1 Journal [Internet]. 13 janv 2026 [cité 5 mars 2026]. Disponible sur: <https://glp1journal.org/glp-1-telehealth-providers/>
162. Commissioner O of the. FDA [Internet]. FDA; 2026 [cité 5 mars 2026]. FDA Warns 30 Telehealth Companies Against Illegal Marketing of Compounded GLP-1s. Disponible sur: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-warns-30-telehealth-companies-against-illegal-marketing-compounded-glp-1s>
163. Commissioner O of the. Apetamin — An Illegally Imported Weight Gain, Figure Augmentation Product. FDA [Internet]. 1 déc 2026 [cité 5 mars 2026]. Disponible sur:

<https://www.fda.gov/consumers/apetamin-illegally-imported-weight-gain-figure-augmentation-product>

164. GOV.UK [Internet]. [cité 5 mars 2026]. GLP-1 medicines for weight loss and diabetes: what you need to know. Disponible sur:
<https://www.gov.uk/government/publications/glp-1-medicines-for-weight-loss-and-diabetes-what-you-need-to-know/glp-1-medicines-for-weight-loss-and-diabetes-what-you-need-to-know>
165. Drugs.com [Internet]. [cité 2 avr 2026]. PERIACTIN 4MG TABLETS. Disponible sur:
<https://www.drugs.com/uk/periactin-4mg-tablets-leaflet.html>
166. Mounjaro : un intérêt thérapeutique confirmé par la HAS. Le Moniteur des pharmacies [Internet]. 10 déc 2025 [cité 23 mars 2026]. Disponible sur:
<https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/therapeutique/medicaments/mieux-delivrer/mounjaro-un-interet-therapeutique-confirme-par-la-has>
167. Le Quotidien du Pharmacien [Internet]. [cité 23 mars 2026]. Remboursement de Wegovy et Mounjaro : y aura-t-il des patients prioritaires ? Disponible sur:
<http://www.lequotidiendupharmacien.fr/exercice-pro/remboursement-de-wegovy-et-mounjaro-y-aura-t-il-des-patients-prioritaires>
168. Le Quotidien du Pharmacien [Internet]. [cité 23 mars 2026]. Un premier analogue du GLP-1 par voie orale fait ses preuves. Disponible sur:
<http://www.lequotidiendupharmacien.fr/exercice-pro/un-premier-analogue-du-glp-1-par-voie-orale-fait-ses-preuves>

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

Nom : RITAINE
Prénom : Jeanne

Titre de la thèse :

Mésusage médicamenteux à visée de perte ou prise de poids et iatrogénie associée, état des lieux de la littérature et rôle du pharmacien d'officine

Mots-clés :

Mésusage médicamenteux, iatrogénie, modalités, causes, accompagnement pharmaceutique, pharmacovigilance

Résumé :

Le mésusage médicamenteux à des fins esthétiques (prise ou perte de poids) constitue un problème de santé publique, largement amplifié par les réseaux sociaux. Cette dynamique est analysée à travers deux spécialités : l'analogue du GLP-1 (sémaglutide/Ozempic®) pour la perte de poids et la cyproheptadine (Périactine®) pour la prise de poids.

Utilisés sans contrôle médical, ces traitements exposent à des risques iatrogènes sévères et entraînent parfois des ruptures de stocks au détriment des patients prioritaires. Face à ces dérives, les autorités ont durci l'accès à ces médicaments, la cyproheptadine est passée sur liste I (prescription obligatoire) en juillet 2024 et le sémaglutide nécessite un formulaire d'accompagnement à la prescription depuis février 2025.

Malheureusement, le renforcement de ces conditions de dispensation a pour effet d'encourager le développement de marchés parallèles, proposant des médicaments accessibles plus facilement en dépit des sécurités imposées par les étapes de prescription, ou même des qualités pharmaceutiques à travers les médicaments de contrefaçon. Dans ce contexte, le pharmacien d'officine joue un rôle central dans la prévention du mésusage et la sécurisation de la dispensation, en assurant à la fois l'information des patients, la sensibilisation aux risques et le signalement des situations à risque et des effets indésirables.

Membres du jury :

Président : Docteur Anne GARAT, Maître de Conférences des Universités - Praticien Hospitalier – Département de Pharmacie, Université de Lille et CHU de Lille.

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

Membres(s) : Mathieu MASURE, Pharmacien titulaire – Pharmacie du Pavé de Lille, Wasquehal