

Agonistes du GLP1: quelques considérations pharmaco-pratiques

L. Martinet, M. Savet-Demichelis, J. Beney, Institut Central des Hôpitaux, Hôpital du Valais, Sion

Les analogues du glucagon-like peptide-1 (aGLP1), sur le marché depuis une dizaine d'années comme antidiabétiques, ont vu leur indication s'élargir à l'obésité. En 2022 le premier double agoniste du glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) et du GLP1 a été commercialisé. L'utilisation de ces produits est en forte croissance : leur chiffre d'affaire mondial a été estimé à 24.4 milliards de dollars avec un taux de croissance annuel d'environ 10%.

Mode action

Les aGLP1/GIP agissent comme des incrétines endogènes qui assurent le contrôle glycémique. Elles ralentissent la vidange gastrique, diminuent la sécrétion du glucagon par les cellules α du pancréas, et stimulent la sécrétion glucose-dépendante d'insuline par les cellules β . Elles agissent aussi au niveau de l'hypothalamus en augmentant la satiété. L'ensemble de ces actions participe au contrôle glycémique et à la perte de poids.

Voies d'administration

Comme les aGLP1/GIP sont des peptides, ils sont dégradés dans l'estomac et se présentent donc sous forme injectable par voie sous cutanée. L'ajout d'un excipient (salcaprozate sodium) au sémaglutide le protège de la dégradation enzymatique et acide ce qui lui permet de faire exception. Ce dernier est ainsi également disponible en comprimé qui doit être pris 30 minutes avant un repas, avec un grand verre d'eau.

[Scanner le QR-code pour tableau des aGLP1 / GIP disponibles en Suisse.](#)



Remboursement dans le traitement du diabète de type 2 (état mars 2025)

Les aGLP1 sont remboursés uniquement pour les patients dont le BMI est $\geq 28 \text{ kg/m}^2$ en association avec la metformine, les sulfonurées ou l'insuline basale lorsque ces derniers médicaments n'ont pas permis un contrôle glycémique adéquat. Le sémaglutide est également remboursé en monothérapie si la metformine n'est pas tolérée ou est contre-indiquée. Enfin, le tirzépate (double agoniste GLP1/GIP) n'est pas pris en charge par l'assurance de base à ce jour.

Remboursement dans le traitement de l'obésité (état mars 2025)

Le traitement doit être prescrit par un spécialiste et nécessite une garantie de prise en charge. Il est remboursé aux conditions suivantes : patients dont l'IMC est $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ ou patients dont l'IMC est $\geq 28 \text{ kg/m}^2$ avec une ou plusieurs comorbidités liées au poids. Le maintien du remboursement est conditionné par un suivi de l'effet sur le poids à 4 mois puis tous les 6 mois.

Durée de remboursement

Dans le cas du diabète 2, il n'y a pas de durée maximale. En revanche, dans le cadre de l'obésité, la prise en charge est limitée à 3 ans (à ce jour) bien que les études montrent une reprise de poids à l'arrêt du traitement.

Les conditions et la durée de remboursement diffèrent entre l'obésité et le diabète de type 2.

Effets indésirables

Les effets indésirables les plus courants sont digestifs : nausées, vomissements, diarrhées. Ceci nécessite une introduction progressive et une attention aux modalités de prise alimentaire, par exemple, alimentation fractionnée.

Une méta-analyse de 2022 a mis en évidence une augmentation du risque de maladies de la vésicule biliaire ou des voies biliaires, en particulier lorsque les aGLP1 sont utilisés à des doses plus élevées, pendant des durées plus longues et pour la perte de poids (1). Un risque augmenté de cancer pancréatique n'a pas été démontré mais une augmentation des pancréatites en lien avec des lithiases biliaires est observée.

En 2024, des alertes sont apparues sur le risque d'augmentation de dépression et idées suicidaires sans que le lien avec la prise d'aGLP1 ne soit établi à ce jour. En janvier 2025, l'EMA a entamé un examen des médicaments contenant du sémaglutide pour évaluer un risque d'apparition de névrite optique. Une surveillance des glandes thyroïdiennes est recommandée 1 à 2 fois par année en raison d'une éventuelle association entre utilisation d'aGLP1 et augmentation du risque de cancer de la thyroïde.

Suspension avant une anesthésie ?

Etant donné le ralentissement de la vidange gastrique, des questions au sujet d'une augmentation du risque de bronchoaspiration au décours d'une anesthésie ont émergé. Suite à des notifications spontanées de cas, certaines sociétés d'anesthésie ont suggéré une suspension des aGLP1 pour une durée calculée en fonction du temps d'élimination plasmatique du médicament avant l'intervention. Toutefois, une étude récente n'a pas confirmé une augmentation du risque de pneumonie d'aspiration chez les patients sous aGLP1. En l'état actuel des données, le rapport bénéfice/risque de cette pratique doit être soigneusement évalué (2).

Changements entre molécules ou voies d'administration

Différentes raisons peuvent motiver un changement entre molécules. S'il est dû à un effet indésirable gastro-intestinal, il est recommandé d'attendre la résolution des symptômes puis d'introduire le nouvel aGLP1 à la posologie la plus faible avec une augmentation très progressive de la dose. Dans les autres situations, un passage à une dose équivalente est possible (3).

Lors d'une transition de la forme per os à la forme sous-cutanée, la première dose sous-cutanée doit être administrée le lendemain de la dernière dose orale quotidienne.

La transition d'une forme sous cutanée hebdomadaire à la forme orale peut se faire dans un intervalle de 1 à 7 jours après la dernière administration sous-cutanée.

Tout changement doit être discuté avec le patient et lui être expliqué pour éviter une erreur médicamenteuse (par exemple, prise concomitante d'une injection sous-cutanée et de comprimés) ou une erreur de posologie.

Tensions approvisionnements

Ces derniers mois, les pharmacies ont rencontré de nombreuses difficultés d'approvisionnement relayées dans les médias.

Ces tensions s'expliquent par les bons résultats obtenus sur la perte de poids. D'une part, la demande mondiale du traitement de l'obésité est en constante augmentation, d'autre part, l'action coupe-faim et la perte de poids « facile » qu'elle entraîne ont été plébiscités par les influenceurs sur les réseaux sociaux. L'« Ozempic Face » (relâchement de la peau) apparu dans les médias est le marqueur de cette utilisation abusive chez certaines célébrités.

Conclusion

De par leur efficacité dans la régulation de la glycémie et la réduction du poids, les aGLP1 ont bouleversé les modalités de prise en charge des patients. De nombreuses études évaluent l'intérêt de cette classe thérapeutique sur les complications du diabète ou de l'obésité ainsi que dans d'autres indications. Ceci pourrait conduire à un accroissement de leur utilisation. Par ailleurs, leur forte médiatisation augmente le mésusage. Les tensions d'approvisionnement ont limité leur utilisation ces derniers mois ; il est probable que les déclarations d'effets indésirables augmentent lorsque ces difficultés prendront fin. Une surveillance attentive des données de pharmacovigilance est donc nécessaire.

Que ce soit pour le traitement du diabète, ou dans le contexte de l'obésité, la prise en charge doit intégrer le patient, être multidisciplinaire, mettre l'accent sur une alimentation équilibrée diversifiée avec restriction calorique modérée, une activité physique et une modification du comportement afin de maximiser les chances de réussite du traitement.

Littérature

- [1] He L, Wang J, Ping F, Yang N, Huang J, Li Y, Xu L, Li W, Zhang H. Association of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Use With Risk of Gallbladder and Biliary Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. JAMA Intern Med. 2022 May 1;182(5):513-519.
- [2] Chen YH, Zink T, Chen YW, Nin DZ, Talmo CT, Hollenbeck BL, Grant AR, Niu R, Chang DC, Smith EL. Postoperative Aspiration Pneumonia Among Adults Using GLP-1 Receptor Agonists. JAMA Netw Open. 2025 Mar 3;8(3):e250081.
- [3] Almandoz JP, Lingvay I, Morales J, Campos C. Switching Between Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists: Rationale and Practical Guidance. Clin Diabetes Publ Am Diabetes Assoc. oct 2020;38(4):390-402.

Personne de contact

Dr Johnny Beney, PD

johnny.beney@hopitalvs.ch

Les principaux effets indésirables des aGLP1 sont digestifs. Une surveillance étroite des effets indésirables et de la pharmacovigilance est cruciale en raison de l'augmentation de l'utilisation et des tensions d'approvisionnement.