



Diabète

Analogues des récepteurs GLP-1 : toujours plus prescrits, mais sous surveillance

Mathilde Escaith, Véronique Kälin, Simona Agostini-Ferrier

Le diabète touche environ 525 000 personnes en Suisse : 90 % d'entre elles présentent un diabète de type 2 et 10 % un diabète de type 1 [1,2]. **Près de la moitié des personnes vivant avec le diabète sont en situation d'obésité [3].** Les analogues des récepteurs GLP-1 constituent aujourd'hui un traitement de première ligne du diabète de type 2 avec risque cardiovasculaire, ainsi qu'en cas de surpoids [4]. Leur succès est notamment lié à leur capacité à favoriser une perte de poids significative, parfois plus marquée que leur effet hypoglycémiant, ce qui a largement contribué à leur médiatisation. Cette popularité s'accompagne toutefois de défis : leurs effets indésirables à long terme restent encore peu connus, ce qui a conduit l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé en France (ANSM) à mettre en place une surveillance renforcée des risques potentiels de cette classe thérapeutique [5].

Le premier analogue des récepteurs GLP-1 ou analogue GLP-1 (ag GLP), l'exénatide, a été commercialisé en 2006 [6]. Depuis, quatre autres molécules (liraglutide, dulaglutide, sémaglutide, lixisénatide) ont été enregistrées en Suisse. Les ag GLP sont de plus en plus fréquemment présents dans les plans de traitement des patients diabétiques de type 2. Ils occupent une place de choix dans l'arsenal thérapeutique. En effet, selon les dernières recommandations de la Société Suisse d'Endocrinologie et de Diabétologie (SGED/SSED) rédigées en 2023, les ag GLP sont désormais considérés comme un traitement de première ligne en association avec la metformine pour les patients adultes présentant un diabète de type 2 et un risque cardiovasculaire élevé à très élevé [4]. La caisse-maladie Helsana a noté depuis 2021 une augmentation de 25 % du nombre d'emballages délivrés d'Ozempic® (sémaglutide) [7]. Cette tendance devrait perdurer, soutenue par l'élargissement des indications des nouveaux traitements.

Actuellement, les ag GLP sont remboursés uniquement pour les patients présentant un indice de masse corporelle (IMC) $\geq 28 \text{ kg/m}^2$ au moment de l'initiation, ce qui limite leur prescription [8].

1. Aspects théoriques de la classe thérapeutique

Pharmacologie et place des ag GLP

Les ag GLP contrôlent la glycémie tout en favorisant la perte pondérale, en imitant les incrétines endogènes au niveau du pancréas, de l'estomac et du cerveau. Ils ralentissent la vidange gastrique, réduisent la sécrétion de glucagon et stimulent la sécrétion glucose-dépendante d'insuline. Ils augmentent également la satiété en agissant sur l'hypothalamus [9].

Ces traitements améliorent les glycémies pré- et post-prandiales tout en limitant le risque d'hypoglycémie. Parmi les bénéfices cliniques, on observe une perte de poids de 2 à 6 kg, ainsi qu'une baisse de la tension artérielle et de la dyslipidémie [9–11]. Les ag GLP contribuent aussi à réduire les événements cardiaques et ischémiques, et ils ont montré un potentiel néphroprotecteur [4,12,13].

Contrairement à d'autres classes thérapeutiques, ils ne nécessitent pas d'ajustement posologique en cas d'insuffisance rénale, sauf pour le Bydureon® (exénatide) qui n'est pas indiqué en cas de débit de filtration glomérulaire $< 30 \text{ ml/min}$. Les

indications concernent principalement les adultes, hormis Victoza® (liraglutide) et Trulicity® (dulaglutide) qui sont autorisés dès 10 ans [14].

Sept spécialités sont disponibles en Suisse (voir tableaux 1 et 2), en mono-préparations d'ag GLP ou en association avec une insuline lente. Six d'entre elles sont injectables et une option sous forme orale existe pour le sémaglutide [14].

Remboursement

Tous les ag GLP, en mono-préparations ou combinés avec des insulines, présentent des limitations de remboursement propres à chaque spécialité. Voici quelques exemples de limitations qu'il est possible de retrouver dans les monographies [8] :

- En monothérapie chez les patients présentant une contre-indication ou une intolérance avérée à la metformine.
- En association avec de la metformine et/ou une sulfonylurée, avec une insuline basale ou un inhibiteur du SGLT2 (et thiazolidinédone pour Bydureon®).
- Pour toutes les spécialités, un IMC d'au moins 28 au moment de l'initiation du traitement (le remboursement se poursuit même lorsque l'IMC passe en dessous de 28).
- Pour Ozempic® : 1 mg/semaine maximum, malgré un dosage maximal de 2 mg/semaine indiqué dans la monographie.

Profil de sécurité et gestion

Les interactions médicamenteuses des ag GLP sont rares. La principale interaction concerne un possible ralentissement de l'absorption d'autres médicaments en raison de la vidange gastrique retardée [11,15]. L'impact de cette interaction va varier d'un médicament à l'autre et il n'est pas toujours bien connu. Les patients doivent donc être informés qu'un délai d'action prolongé peut être perçu. Aucune modification de traitement ne semble cependant nécessaire [14].

Les comprimés de sémaglutide (Rybelsus®) contiennent un excipient (salcaproprate de sodium) susceptible d'augmenter l'absorption d'autres médicaments. Il est conseillé d'administrer le sémaglutide oral séparément des autres médicaments (attendre minimum 30 minutes). Une augmentation de la concentration sérique de lévothyroxine a pu être constatée en cas de prise simultanée avec le sémaglutide oral [14,15].

À l'heure actuelle, les ag GLP présentent un profil de tolérance globalement favorable. Les effets indésirables les plus fréquents sont gastro-intestinaux – nausées, vomissements et diarrhées – le plus souvent transitoires et dose-dépendants [7,10,16-18]. Leur sécurité cardiovasculaire et rénale est bien documentée, soutenant leur utilisation croissante dans le diabète de type 2.

En outre, plusieurs avis de pharmacovigilance récents rapportent un risque accru

d'aspiration pulmonaire ou de fausse route lors d'anesthésie générale ou de sédation profonde chez des patients traités par ag GLP. Ce phénomène s'explique par le retard de vidange gastrique induit par ces traitements. Le PRAC (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) et l'Agence européenne des médicaments (EMA) recommandent désormais d'interrompre temporairement le traitement avant toute anesthésie programmée et de renforcer la surveillance post-opératoire chez les patients à risque [19].

Les effets indésirables graves signalés (pancréatites, cancers thyroïdiens, idées suicidaires) n'apparaissent pas de manière systématique dans les méta-analyses [12,17]. Une incidence accrue de troubles biliaires a été observée, surtout chez les patients obèses [17,20]. L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé en France (ANSM) a suggéré que les ruptures d'approvisionnement fréquentes ces derniers mois pourraient expliquer le faible taux d'effets graves recensés. Ainsi, le lien entre les ag GLP et les pancréatites, les occlusions intestinales, les gastroparésies ou encore un risque accru de neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique sont encore en cours d'analyse [5,19].

Des données récentes ont mis en évidence que la perte de poids induite par les ag GLP n'est pas exclusivement liée à une réduction de la masse grasse : 25 à 30 % de la perte pondérale correspond à une diminution de la masse maigre, incluant le tissu musculaire [12]. Cette observation souligne l'importance d'un suivi nutritionnel individualisé et d'un programme d'activité physique adapté afin de limiter le risque de sarcopénie et de préserver la fonction musculaire au cours du traitement.

Les ag GLP sont déconseillés en cas de grossesse et d'allaitement. Au Royaume-Uni, il est recommandé aux patientes en âge de procréer d'avoir une méthode de contraception efficace lors de l'instauration du traitement. De plus, les substances à longue demi-vie ont une période d'élimination de plusieurs semaines. Ainsi, un délai d'attente entre l'arrêt de l'ag GLP et la grossesse est recommandé pour le sémaglutide (2 mois, injectable et comprimé) et l'exénatide (3 mois). Le liraglutide doit simplement être arrêté en cas de désir de grossesse car son élimination est plus rapide [16,21].

Tableau 1. Mono-préparations d'ag GLP disponibles en Suisse [14]

Principe actif	Dulaglutide	Exénatide	Liraglutide	Sémaglutide
Spécialités et dispositifs disponibles	Trulicity® stylo prérempli	Bydureon BCise® auto-injecteur	Victoza® stylo prérempli	Ozempic® stylo prérempli
Voie d'administration	sous-cutanée	sous-cutanée	sous-cutanée	sous-cutanée orale
Fréquence d'administration	hebdomadaire	hebdomadaire	quotidienne	hebdomadaire quotidienne
Aiguilles fournies	oui	oui	non	oui –

Tableau 2. Préparations combinées d'ag GLP disponibles en Suisse [14]

Principes actifs	Lixisénatide + insuline glargin	Liraglutide + insuline dégludec
Spécialités et dispositifs disponibles	Suliqua® stylo prérempli	Xultophy® stylo prérempli
Voie d'administration	sous-cutanée	sous-cutanée
Fréquence d'administration	quotidienne	quotidienne
Aiguilles fournies	non	non

2. Délivrer le traitement en pharmacie: conseils pratiques

Première délivrance: à quoi penser?

Conseils non pharmacologiques

Les débuts de traitement peuvent provoquer des effets gastro-intestinaux, ce qui justifie une titration progressive par palier mensuel. Toutefois, même à faibles dosages, les symptômes peuvent persister. En prévention, ou en cas de survenue d'effets indésirables gastro-intestinaux, les conseils diététiques suivants peuvent être donnés: par exemple, fractionner ou diminuer la taille des repas, manger lentement, s'arrêter dès qu'on est rassasié, éviter une activité physique immédiatement après le repas [18]. Pour éviter les diarrhées ou les nausées, les aliments gras devraient être limités voire éliminés selon l'intensité des symptômes. Les fritures devraient être supprimées au profit des cuissons au four ou à la vapeur. En cas de diarrhées, les aliments riches en fibres peuvent être diminués et à l'inverse, en cas de constipation, ils peuvent être augmentés en y joignant des activités physiques adaptées pour stimuler le transit intestinal [3,22].

Chaque initiation de traitement doit s'accompagner d'une modification de l'hygiène de vie et un suivi diététique est recommandé [3]. Parmi les traitements anti-diabétiques, les ag GLP permettent la plus grande perte de poids, mais en raison de la perte de masse maigre, il est important que les patients adaptent leur alimentation afin de préserver cette masse maigre. Par exemple, dans les cas où les portions alimentaires sont divisées par deux après le début de traitement, les sources de protéines et les féculents ne doivent pas être négligées [3,22].

L'hydratation est également essentielle: 1,5 à 2 litres de liquide clair (p.ex. eau, tisane, etc.) par jour, à ajuster selon les comorbidités [3,22].

Utilisation des dispositifs (voie sous-cutanée)

Les formes injectables d'ag GLP doivent être conservées au réfrigérateur. Le stylo en cours d'utilisation peut être gardé à température ambiante, pour autant que celle-ci ne dépasse pas 25 °C. Les sites d'injection sont les zones usuelles recommandées pour une administration sous-cutanée (par

exemple, face antérieure de la cuisse, haut du bras, abdomen) [14].

La fréquence d'administration, notamment hebdomadaire, des formes injectables peut induire des oubli de doses. En cas d'oubli, chaque spécialité a son propre schéma de rattrapage (voir tableau 3). Pour toutes les spécialités, la dose suivant l'oubli doit être prise à l'heure et au jour habituel. Une modification de la planification n'est pas nécessaire [14].

S'il y a plus d'un oubli de dose, il est possible qu'un titrage soit à nouveau nécessaire. Par exemple, l'*American Diabetes Association* (ADA) propose pour les patients prenant du sémaglutide (Ozempic®) 1 mg une fois par semaine [23] les schémas suivants:

- Si trois ou quatre doses sont manquées: une reprise du sémaglutide à 0,5 mg par semaine.
- Si cinq doses ou plus sont manquées: une réintroduction à 0,25 mg par semaine.

Il est donc important de contacter le prescripteur dans ces cas-là, et de définir le schéma de traitement avec le patient.

Remarque concernant la voie orale (administration quotidienne): il n'est

pas nécessaire de rattraper la dose oubliée de sémaglutide (Rybelsus®) comprimés [14,23].

Rupture d'approvisionnement, effets indésirables ou effet clinique insuffisant: quelles alternatives?

La médiatisation massive des ag GLP pour la perte de poids, notamment sur les réseaux sociaux, a conduit à une augmentation rapide et non anticipée de la demande, entraînant des ruptures d'approvisionnement prolongées en Suisse et à l'étranger [24]. Ces tensions logistiques ont parfois détourné ces médicaments de leur indication première – le diabète de type 2 – et incitent les autorités de santé à renforcer la surveillance de leur utilisation et de leur distribution. Depuis plusieurs années, la délivrance des ag GLP en pharmacie est rythmée par les ruptures d'approvisionnement. Plusieurs stratégies pour pallier ces problèmes sont possibles, dont le switch thérapeutique. Officiellement, il n'existe pas d'équivalence de doses entre les différents ag GLP car aucune étude de comparaison directe n'a été réalisée. Sur la base des études disponibles, l'ADA a élaboré des propositions d'équivalence de doses qui sont disponibles dans le tableau 4 [23].

Tableau 3. Schéma de rattrapage en cas d'oubli d'une dose (voie sous-cutanée) [14]

Spécialité (fréquence d'administration)	Schéma de rattrapage
Bydureon® (hebdomadaire)	Rattrapage immédiat de la dose oubliée pour autant qu'il y ait minimum 3 jours d'intervalle avec la dose suivante. Sinon, la dose oubliée ne doit pas être prise.
Victoza® (quotidienne)	Ne pas rattraper la dose oubliée.
Trulicity® (hebdomadaire)	Rattrapage immédiat de la dose oubliée pour autant qu'il y ait minimum 3 jours d'intervalle avec la dose suivante. Sinon, la dose oubliée ne doit pas être prise.
Ozempic® (hebdomadaire)	Rattrapage de la dose dans les 5 jours suivant l'oubli.
Suliqua® (quotidienne)	Rattrapage dans l'heure précédant le repas suivant.
Xultophy® (quotidienne)	Rattrapage immédiat pour autant qu'il y ait minimum 8 heures d'intervalle avec la dose suivante.

Tableau 4. Doses comparatives d'ag GLP suggérées par l'*American Diabetes Association* [23]

DCI (spécialité)	Voie et fréquence d'administration	Comparaison des dosages			
Liraglutide (Victoza® ou Xultophy®)	SC quotidienne	0,6 mg	1,2 mg	1,8 mg	
Lixisénatide (Suliqua®)	SC quotidienne	10 µg	20 µg		
Exénatide (Bydureon®)	SC hebdomadaire			2 mg	
Dulaglutide (Trulicity®)	SC hebdomadaire		0,75 mg	1,5 mg	3 mg
Sémaglutide (Ozempic®)	SC hebdomadaire		0,25 mg	0,5 mg	1 mg
Sémaglutide (Rybelsus®)	PO quotidienne	3 mg	7 mg	14 mg	2 mg



Si le changement de spécialité concerne une prise quotidienne, le nouveau traitement devra être initié le lendemain de la dernière prise. Dans le cas des spécialités prises de manière hebdomadaire, l'initiation du nouveau traitement s'effectuera sept jours après la dernière prise. Cependant, la bonne tolérance à un ag GLP n'induit pas une tolérance similaire aux autres ag GLP [23].

Fin de traitement

Les effets indésirables, les ruptures d'approvisionnement et la non-atteinte des cibles thérapeutiques peuvent entraîner des arrêts de traitement. Par exemple, aux Etats-Unis, on estime qu'environ 45 % des patients diabétiques arrêtent spontanément leur traitement [25].

Les études publiées se concentrent pour le moment sur les arrêts de traitement dans le contexte de la perte de poids. Une recommandation qui émane de ces études est que l'arrêt des ag GLP devrait être progressif et s'accompagner d'une approche interdisciplinaire (diététique, activité sportive, etc.) [26]. En effet, l'interruption d'un traitement de sémaglutide a entraîné non seulement la reprise du poids perdu (retour rapide de l'appétit et des fringales), mais aussi une dégradation des valeurs glycémiques, de la tension artérielle et du cholestérol. Les effets sur les risques cardiovasculaires ne sont cependant pas encore connus. Additionnellement, la reprise de poids après arrêt du sémaglutide ne compense pas la perte en masse maigre qui peut avoir lieu pendant le traitement. Ceci induit une modification de la composition corporelle que le patient doit prendre en compte (risque accru de sarcopénie, par exemple). Les mesures non-pharmacologiques semblent donc importantes et doivent être renforcées lorsqu'une envie d'arrêt de traitement est manifestée [25,26].

et les ruptures d'approvisionnement, démeurent des défis majeurs. Cette classe thérapeutique fait l'objet d'une surveillance active de l'ANSM, ce qui souligne l'importance pour les pharmaciens d'être particulièrement réactifs en matière de pharmacovigilance.

Il apparaît également que ces médicaments exercent un effet sur le système nerveux central, modulant la relation à la nourriture et le plaisir associé à la consommation alimentaire. Cet aspect ne doit pas être négligé lors de la délivrance au comptoir et peut constituer un point de discussion avec le patient, afin de prévenir les arrêts de traitement volontaires, souvent sous-estimés et aux conséquences non négligeables. ■

Adresse de correspondance

Simona Agostini-Ferrier, Pharmacienne cheffe adjointe
Unisanté, Secteur Pharmacie Unité Officine
Rue du Bugnon 44, 1011 Lausanne
Courriel: simona.agostini-ferrier@unisante.ch

Références

- [1] Diabète Suisse – À propos du diabète : A propos du diabète – Association Suisse du Diabète, consulté en août 2025.
- [2] Guideline Diabète – Réseau Medix : Diabète, consulté en août 2025.
- [3] Pabion C, Pigolet-Marti A, Zanchi A, Borloz S. Prise en charge nutritionnelle du diabète de type 2 avec les agonistes GLP-1 et du GLP-1/GIP. Rev Med Suisse 2025; 920:1106-1111.
- [4] Gastaldi G, Lucchini B, Thalmann S, Alder S, Brändle M, Wiesli P, et al. Recommandations de la Société Suisse d'Endocrinologie et de Diabétologie (SGED-SSED) pour le traitement du diabète de type 2. 2023.
- [5] ANSM Actualité – Analogues du GLP-1 : point sur la surveillance des effets indésirables graves et mésusages. <https://ansm.sante.fr/actualites/analogue-du-glp-1-point-sur-la-surveillance-des-effets-indesirables-graves-et-mesusages>
- [6] Swissmedic. Byetta®(exénatide) : <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/fr/home/humanarzneimittel/authorisations/new-medicines/byetta--injektionsloesung--0-25-mg-ml-exenatide-.html>
- [7] Rapport sur les médicaments 2024. Helsana Report : <https://reports.helsana.ch/fr/medicaments2024/>
- [8] Liste des spécialités (LS) – aperçu : <https://listedespecialites.ch/>
- [9] Association Belge du diabète. Que sont les analogues du GLP-1 ? <https://www.diabete.be/vivre-le-diabete-3/suivi-au-quotidien-18/les-analogues-du-glp-1-600>
- [10] Gariani K. Analogues du GLP-1 en 2019 : pour qui et comment ? Rev Med Suisse 2019; 653:1117-1123.
- [11] Agonistes des récepteurs au GLP1 : <https://pharmacomedicale.org/medicaments-par-specialites/item/agonistes-du-recepteur-glp1>
- [12] Jornayaz F R. Analogues du GLP-1 dans le traitement du diabète de type 2 et de l'obésité : la panacée ? Rev Med Suisse 2025; 920: 1103-1104.
- [13] Lamine F, Chtiou H, Zanchi A. Agonistes du GLP-1 : quatrième pilier de la néphroprotection dans le diabète de type 2. Rev Med Suisse 2025; 920:1117-1120.
- [14] AIPS – Bydureon®, Victoza®, Trulicity®, Ozempic®, Rybelsus®, Suliqua®, Xultophy®, <https://www.swissmedicinfo.ch/?Lang=FR>, consulté en septembre 2025
- [15] CBIP | Analogues du GLP-1 (incrétinomimétiques) <https://www.cbip.be/fr/chapters/6?frag=4440>
- [16] GOV.UK. GLP-1 medicines for weight loss and diabetes: what you need to know : <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>
- [17] Glucagon-like peptide 1-based therapies for the treatment of type 2 diabetes mellitus: <https://www.uptodate.com/contents/glucagon-like-peptide-1-based-therapies-for-the-treatment-of-type-2-diabetes-mellitus>
- [18] ELS LC. Harvard Health. GLP-1 diabetes and weight-loss drug side effects : <https://www.health.harvard.edu/staying-healthy/glp-1-diabetes-and-weight-loss-drug-side-effects-ozempic-face-and-more>
- [19] ANSM. Actualité – Retour d'information sur le PRAC de juillet 2024 (8-11 juillet). <https://ansm.sante.fr/actualites/retour-dinformation-sur-le-prac-de-juillet-2024-8-11-juillet>
- [20] He L, Wang J, Ping F, Yang N, Huang J, Li Y, et al. Association of GLP-1 Receptor Agonist Use With Risk of Gallbladder and Biliary Diseases. JAMA Intern Med 2022; 182(5):513-519
- [21] Patient-information-GLP-1-agonists-and-contraception.pdf: Patient-information-GLP-1-agonists-and-contraception.pdf (version février 2025)
- [22] I Am Taking a GLP-1 Weight-Loss Medication – What Should I Know? | Lifestyle Behaviors | JAMA Internal Medicine | JAMA Network <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2836527>
- [23] Special Report: Potential Strategies for Addressing GLP-1 and Dual GLP-1/GIP Receptor Agonist Shortages | Clinical Diabetes | American Diabetes Association <https://diabetesjournals.org/clinical/article/41/3/467/148676/Special-Report-Potential-Strategies-for-Addressing>
- [24] Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 5-8 May 2025 | European Medicines Agency (EMA) Search | European Medicines Agency (EMA)
- [25] Khan SS, Ndumele CE, Kazi DS. Discontinuation of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists. JAMA 2025; 333(2):113-114
- [26] Correia JC, Sader J, Gariani K, Pataky Z. Gestion de l'arrêt des GLP-1 : comment accompagner une transition en toute sérénité. Rev Med Suisse 2025; 910:527-530

3. Conclusion

Les ag GLP améliorent la glycémie, le poids, la tension artérielle et la dyslipidémie, avec des bénéfices cardiovasculaires démontrés. Cependant, les effets indésirables, seulement partiellement élucidés,