Hormonaly ACADEMY

ÉDITION QUANTITATIVE ET INTERACTIVE (v2) · POUR MÉDECINS DIPLÔMÉS

Thérapies par GLP-1 et Incrétines

Mécanismes d'action, utilisation clinique et cadre juridique

Ouvrage clinique gradué par niveau de preuve réunissant 18 planches vectorielles natives et 3 synthèses quantitatives à l'échelle des essais : pharmacologie des récepteurs, forest plots cardiorénaux avec intervalles HKSJ et de prédiction, rapports d'effet DT2 vs non-DT2, préservation maigre en DXA, taux annualisés face à la NOIAN et valeurs E, 4 algorithmes cliniques sourcés, pipeline et prix mondiaux.

● Édition Interactive v2 · 18 Planches & Synthèses

Ouvrir le répertoire des 18 planches →

GLP-1 · 7-36 amide

HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGR

Fady Hannah-Shmouni, MD FRCPC
Endocrinologue et généticien biochimiste

MONOGRAPHIE DE PREUVES · ÉDITION CLINIQUE QUANTITATIVE ET INTERACTIVE (v2)

Thérapies par GLP-1 et Incrétines

Mécanismes d'action, utilisation clinique et cadre juridique

Référence interactive graduée par niveau de preuve destinée aux médecins diplômés, vérifiée jusqu'au 11 novembre 2026. Comprend 18 planches vectorielles et 3 synthèses quantitatives : synthèse cardiorénale à effets aléatoires avec ajustement Hartung–Knapp–Sidik–Jonkman et intervalles de prédiction à 95 % (MA-1), synthèse exploratoire du rapport des effets thérapeutiques entre cohortes DT2 et non-DT2 (MA-3), mise à l'échelle contextuelle des taux annualisés face à la NOIAN avec valeurs E de VanderWeele–Ding (STAT-5), préservation maigre en DXA, seuils de réponse, pipeline avancé, tarification mondiale et 4 algorithmes cliniques sourcés. Document éducatif de raisonnement clinique — ne constitue ni un avis médical individuel ni un protocole d'usage hors AMM.

Fady Hannah-Shmouni, MD FRCPC
Endocrinologue et généticien biochimiste

ÉDITION QUANTITATIVE ET INTERACTIVE (v2) · VÉRIFIÉE JUSQU'AU 11 NOVEMBRE 2026

Hormonaly Academy · 2026

Sommaire

Répertoire visuel, méta-analytique et algorithmique (18 planches vectorielles) 3
Comment utiliser cet ouvrage 5
Les thérapies incrétiniques en un coup d'œil 8
Algorithme 1 · Sélection thérapeutique guidée par les comorbidités et le phénotype 12

PARTIE 01 · FONDEMENTS 13

B 1 Le système incrétine : GLP-1, GIP et glucagon 14
Les récepteurs des incrétines et du glucagon en un coup d'œil 27
B 2 Histoire et développement des thérapies à base d'incrétines 28
Thérapies à base d'incrétines : molécules, classes et premières approbations 35
A 3 Pharmacologie des molécules approuvées 37
Les formulations en un coup d'œil 52

PARTIE 02 · PRATIQUE CLINIQUE 56

A 4 Prise en charge de l'obésité (et génétique de la réponse) 57
Perte pondérale selon la molécule et la dose dans les essais de phase 3 sur l'obésité 79
5 Au-delà de l'obésité : l'expansion des indications 81
Les indications au-delà de l'obésité en un coup d'œil 103
B 6 Relations dose-réponse selon les pathologies 106
Relation dose-réponse par molécule 120
C 7 Microdosage 122
Posologies homologuées : titration contre entretien 130
B 8 Arrêt du traitement, mortalité, reprise pondérale et stratégie 131
Poursuite, arrêt et résultats cliniques post-sevrage 147
B 9 Relais thérapeutique et traitement séquentiel 149
Algorithme 2 · Protocole d'oubli de dose, de relais et d'entretien oral 159
Scénarios de relais thérapeutique et considérations pratiques 160
A 10 Effets indésirables, surveillance et contre-indications 163
Algorithme 3 · Escalade digestive, signaux d'alerte et voies aériennes 187
Calendrier de surveillance des traitements par agonistes du GLP-1 et co-agonistes GIP/GLP 188

CONTENTS · SUITE

Matrice des spécialités de sémaglutide 192
11 Le cerveau : récompense, addiction et cognition 194
Cerveau et comportement : synthèse des preuves en un coup d'œil 216
12 Risque oncologique et prise en charge du cancer 220
Critères oncologiques sous traitement incrétinique : état des preuves 239

PARTIE 03 · MOLÉCULES ET PIPELINE 243

13 Rétatrutide : le triple agoniste GIP/GLP-1/glucagon 244
Preuves cliniques du rétatrutide en un coup d'œil 256
14 Le pipeline clinique de nouvelle génération 259
Le pipeline des incrétines et traitements adjuvants en un coup d'œil (2026) 280

PARTIE 04 · CADRE JURIDIQUE ET EXERCICE 283

15 Préparations magistrales, « usage exclusif pour la recherche » et marché gris 284
Algorithme 4 · Légalité des produits, règles 503A/503B et marché gris 301
Chronologie des pénuries et des préparations pharmaceutiques, 2022 à 2026 302
16 Accès mondial, tarification et médicaments génériques 305
Expiration des brevets du sémaglutide et arrivée des génériques 324

ANNEXE A · COMPLÉMENTS ET GLP-1 ENDOGÈNE 326

Compléments et GLP-1 endogène en un coup d'œil 351
Compléments : principales mises en garde 355

ANNEXE B · MATRICE CLINIQUE ET GLOSSAIRE DES ESSAIS 357

Matrice clinique de sélection selon les comorbidités 359
Glossaire général des acronymes d'essais cliniques 363

À PROPOS 372

À propos de l'auteur 372
À propos de cette monographie 375

SUITE QUANTITATIVE ET INTERACTIVE · 18 PLANCHES VECTORIELLES ET 3 SYNTHÈSES QUANTITATIVES

Répertoire visuel et interactif des planches

Sélectionnez tout algorithme clinique, schéma, synthèse quantitative ou planche d'essai pour y accéder directement.

ALGORITHMES DÉCISIONNELS INTERACTIFS (4 · AVEC BADGES DE SOURCE ÉPISTÉMIQUE)

ALG 1 — Sélection guidée par les comorbidités et le phénotype — p. 12 →
Contrôle CMT/NEM2 par formulation · règle individualisée en pancréatite · SELECT, FLOW, SAOS, MASH

ALG 2 — Gestion des oublis de dose, relais et entretien oral — p. 159 →
Règles FDA d'oubli unique vs pauses prolongées · conversion intra-séma vs inter-molécules

ALG 3 — Escalade digestive, urgences d'organes et voies aériennes périopératoires — p. 187 →
Prévention IRA · règle ACG/IAP ≥2 sur 3 en pancréatite · NOIAN FDA 9 nov. 2026 · POCUS/ISR 2024

ALG 4 — Vérification des préparations, produits 'Research-Use-Only' et marché gris — p. 301 →
Contrôle NDA/BLA · relais sécurisé des produits RUO/sels · règles 503A/503B et arrêt OFA v. FDA

SCHÉMAS MÉCANISTIQUES ET PHARMACOCINÉTIQUES (2)

FIG 1.1 — Architecture des récepteurs intestin–cerveau–îlots–tissu adipeux–foie — p. 26 →
Sécrétion endogène des cellules L/K/α, clairance DPP-4 et carte organique GLP-1R / GIPR / GCGR

FIG 3.1 — Demi-vie d'élimination et protraction structurale selon les molécules — p. 51 →
Échelle logarithmique de t½ (1–2 min GLP-1 natif à 21 j MariTide) · acylation, SNAC, petite molécule et Fc

SYNTHÈSES QUANTITATIVES ET PLANCHES DE SENSIBILITÉ AUX BIAIS (3)

FIG 5.1 — Critères cardiorénaux et synthèse à effets aléatoires MA-1 — p. 88 →
MACE-3 homologué CV FDA HR 0,85 (k=5, N=49 792 ; HKSJ 0,78–0,91 ; IP 0,78–0,92) et pool rénal HR 0,77

FIG 6.2 — Dissociation exposition-réponse et synthèse exploratoire MA-3 RoTE — p. 115 →
Plateau d'HbA1c vs pente poids/dysesthésies + 7 paires DT2 ÷ non-DT2 RoTE 0,64 (N=20 160 ; écologique)

FIG 10.1 — Mise à l'échelle des taux annualisés vs NOIAN et valeurs E STAT-5 — p. 181 →
Différences FLOW/SELECT/SOUL pour 100k pa vs excès +2,6 de NOIAN (contextuel) + valeurs E

Suite page suivante : 9 planches d'efficacité, composition corporelle, pipeline et tarification →

VISUAL & INTERACTIVE PLATE DIRECTORY · SUITE

OBÉSITÉ, DISTRIBUTION DES RÉPONDEURS, COMPOSITION CORPORELLE ET SEVRAGE (6)

FIG 4.1 Comparaison de la perte pondérale dans les essais obésité de phase 3 p. 60 →
STEP 1, STEP UP (7,2 mg), OASIS 4, SURMOUNT-1, ATTAIN-1, SURMOUNT-5 et TRIUMPH-1 (-3,9 % pbo)

FIG 4.2 Seuils catégoriels de réponse pondérale et hétérogénéité p. 64 →
Seuils ≥5 % / ≥10 % / ≥15 % / ≥20 % / ≥30 % + facteurs DT2, sexe, génétique GLP1R et observance

FIG 4.3 Partition de la composition corporelle en DXA et préservation maigre p. 67 →
~74–75 % masse grasse vs ~25–26 % maigre (SURMOUNT-1 DXA) + ECR BELIEVE, T-REx, DMO et QUALITY

FIG 6.1 Courbes dose–réponse intra-essai à travers 5 ECR p. 109 →
SURMOUNT-1, ATTAIN-1, STEP UP, rétatrutide phase 2 et phase 3 TRIUMPH-1

FIG 8.1 Trajectoire pondérale après poursuite contre arrêt du traitement p. 137 →
Sevrage randomisé dans STEP 4 et SURMOUNT-4 contre extension observationnelle de STEP 1

FIG 11.1 Estimations de rapport pour les addictions et la cognition selon le schéma p. 201 →
Essais randomisés contre cohortes observationnelles non causales sur échelle logarithmique

TRIPLE AGONISTE, PIPELINE AVANCÉ ET ACCÈS MONDIAL (3)

FIG 13.1 Variation pondérale par dose sous rétatrutide expérimental p. 249 →
Estimand de schéma thérapeutique à 80 semaines dans TRIUMPH-1 (sans diabète) et TRIUMPH-2 (DT2)

FIG 14.1 Matrice du pipeline avancé incrétines, amyline et glucagon p. 279 →
CagriSema REDEFINE, amycrétine, pétrélintide, éloralintide, MariTide, survodutide et aléniglipron

FIG 16.1 Cascade tarifaire américaine et écart mondial d'accès à l'horizon 2030 p. 323 →
1 028–1 349 $ WAC → 245–299 $ MFN / 274 $ MFP CMS → 2,3–11,7 $ plancher générique + 1,1 Md obésité

Comment utiliser cet ouvrage

Structure des chapitres, signification des niveaux de preuve et limites de cet ouvrage de référence.

STRUCTURE DE CHAQUE CHAPITRE

- Un énoncé synthétique de l'idée clinique directrice en une ligne, suivi d'un texte analytique précis appuyé par des citations intégrées au fil du texte [1].
- Des puces de preuve indiquent la nature des données soutenant chaque affirmation : études humaines, sources réglementaires ou données mécanistiques.
- Une cote alphabétique (de A à D) évalue la solidité des preuves cliniques pour l'indication précise décrite — et non l'élégance du mécanisme biologique.
- Les encadrés POINT CLÉ résument l'essentiel pour la pratique ; une liste de Références clôt chaque chapitre.
- Les boutons interactifs en haut de chaque page mènent directement au Sommaire, aux Planches et Algorithmes, à la Matrice Sémaglutide, à la Matrice des Comorbidités et au Glossaire.

SIGNIFICATION DES NIVEAUX DE PREUVE

NIVEAU	SIGNIFICATION
A	Essais contrôlés randomisés concordants ou méta-analyses dans l'indication mentionnée.
B	Un seul essai contrôlé randomisé de haute qualité, essais de moindre qualité méthodologique ou données observationnelles robustes.
C	Données limitées ; plausibilité mécanistique appuyée par des études de faible effectif ou non contrôlées.
D	Niveau très faible : données précliniques, in vitro ou anecdotiques uniquement.

COMMENT UTILISER CET OUVRAGE · SUITE

CHAMP D'APPLICATION ET AVERTISSEMENT

Les thérapies à base d'incrétines sont approuvées dans le diabète de type 2 et, de plus en plus, dans l'obésité ainsi que dans un éventail croissant d'indications cardiométaboliques, rénales et liées au sommeil ; toutefois, elles font également l'objet, à grande échelle, de préparations magistrales, de ventes sous la mention « usage exclusif pour la recherche », de microdosage, d'associations empiriques (« stacking ») et de prescriptions hors AMM. Cet ouvrage précise les domaines où les preuves sont solides (perte pondérale et contrôle glycémique ; événements cardiovasculaires, rénaux et apnée obstructive du sommeil pour certaines molécules), ceux où elles sont faibles ou absentes (microdosage, nombreux usages hors AMM, majorité des combinaisons peptidiques), ainsi que les molécules et indications encore expérimentales. Les niveaux de preuve reflètent les données cliniques relatives à l'indication précise étudiée, et non le statut réglementaire ni la plausibilité biologique ; un filet vertical chaud dans la marge gauche signale les contre-indications, les interdictions légales et les statuts non approuvés. Cet ouvrage s'adresse à la médecine de l'adulte ; pour les indications pédiatriques (par exemple Wegovy injectable à partir de 12 ans), consulter le résumé des caractéristiques du produit (RCP).

Ce document constitue un contenu éducatif destiné aux médecins diplômés et un outil d'appui au raisonnement clinique. Il ne saurait constituer un avis médical individuel, n'établit aucune relation médecin-patient et ne remplace ni l'avis d'un spécialiste ni les recommandations officielles de bonne pratique. Les autorisations de mise sur le marché, le statut des pénuries et des préparations magistrales ainsi que les données du pipeline clinique évoluent rapidement et diffèrent selon les pays ; les informations présentées ici sont arrêtées à l'année 2026. Il convient de vérifier les sources nationales en vigueur et de contrôler chaque référence et chaque posologie au regard de la littérature primaire et du RCP actualisé avant toute prescription.

COMMENT UTILISER CET OUVRAGE · SUITE

AVANT DE COMMENCER

Distinguez systématiquement trois catégories tout au long de cet ouvrage : les indications et posologies approuvées par la FDA (issues du RCP en vigueur), les utilisations hors AMM étayées par des essais cliniques, et les produits expérimentaux ou non approuvés. L'ouvrage ne fournit de schémas posologiques de prescription que pour les indications approuvées. Les doses étudiées dans un cadre hors AMM ou expérimental ne sont mentionnées que lorsqu'elles sont nécessaires à la description des données probantes et sont explicitement identifiées comme des paramètres d'essais cliniques, et non comme des recommandations posologiques.

Les thérapies incrétiniques en un coup d'œil

Synthèse des données essentielles de la monographie.

DOMAINE	SYNTHÈSE
Classes pharmacologiques	Agonistes des récepteurs du GLP-1 (les agents peptidiques exénatide, lixisénatide, liraglutide, dulaglutide et sémaglutide, ainsi que l'agoniste oral non peptidique orforglipron) ; le double agoniste GIP/GLP-1 tirzépatide ; et le triple agoniste expérimental GIP/GLP-1/glucagon rétatrutide.
Principales molécules approuvées	Exénatide, liraglutide (y compris les génériques américains), dulaglutide, sémaglutide (voie sous-cutanée ; comprimés oraux Rybelsus et Ozempic, non interchangeables mg pour mg, dans le diabète de type 2 ; Wegovy injectable et Wegovy comprimés à 25 mg pour la gestion du poids), tirzépatide (Mounjaro, Zepbound) et orforglipron oral (Foundayo, approuvé en avril 2026).
Indications principales	Diabète de type 2 et gestion chronique du poids. Pour certaines molécules, données arrêtées à novembre 2026 : réduction du risque cardiovasculaire (sémaglutide SC et oral ; liraglutide ; dulaglutide ; tirzépatide dans le diabète de type 2, Mounjaro, août 2026), maladie rénale chronique associée au diabète de type 2 (sémaglutide SC, FLOW), apnée obstructive du sommeil modérée à sévère chez l'adulte vivant avec une obésité (tirzépatide, Zepbound) et MASH non cirrhotique avec fibrose F2 à F3 (Wegovy injectable, approbation accélérée). L'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée associée à l'obésité (STEP-HFpEF, SUMMIT), l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs symptomatique dans le diabète de type 2 (STRIDE) et la gonarthrose associée à l'obésité (STEP 9 ; rétatrutide expérimental TRIUMPH-4) disposent d'essais de phase 3 positifs sans indication autonome approuvée par la FDA.