

RAPPORT D'ENQUETE DE PHARMACOVIGILANCE

ENQUETE NATIONALE SUR LES EFFETS INDESIRABLES ASSOCIES AUX AGONISTES DU RECEPTEUR DU GLUCAGON-LIKE PEPTIDE 1 (GLP-1) (Rapport n°2)

DCI, SPECIALITES® commercialisées sur la période de l'enquête

Dulaglutide : TRULICITY® 0,75 mg – 1,5 mg – 3 mg – 4,5 mg, solutions injectables en stylos préremplis

Sémaglutide : OZEMPIC® 0,25 mg – 0,5 mg – 1 mg, solutions injectables en stylos préremplis

WEGOVY® 0,25 mg – 0,5 mg – 1 mg – 1,7 mg – 2,4 mg, FlexTouch solutions injectables en stylos préremplis

Liraglutide : SAXENDA® 6 mg/ml, solution injectable en stylo prérempli

VICTOZA® 6 mg/ml, solution injectable en stylo prérempli

Liraglutide et Insuline degludec : XULTOPHY® 100 unités/ml + 3,6 mg/ml, solution injectable

Tirzépatide : MOUNJARO® 2,5 mg/dose KwikPen – 5 mg/dose KwikPen – 7,5 mg/dose KwikPen – 10 mg, solutions injectables en stylos préremplis

LABORATOIRES

Eli Lilly Nederland BV (TRULICITY® MOUNJARO®)

Novo Nordisk A/S (SAXENDA®, VICTOZA®, XULTOPHY®, OZEMPIC®, WEGOVY®)

Référence de l'enquête	E_PV-2023-00980
Date d'ouverture de l'enquête	22/03/2023 (sous sa forme élargie à toute la classe pharmacologique)
CRPV rapporteurs	Montpellier Limoges
Nom des experts rapporteurs*	[REDACTED] [REDACTED]
CRPV relecteur	N/A
Nom de l'expert relecteur *	N/A
Nom de l'expert coordonnateur*	N/A
Nom du ou des laboratoires	Titulaires / Exploitants des spécialités commercialisées - Novo Nordisk A/S/ Novo Nordisk Courbevoie (exploitant pour OZEMPIC, SAXENDA, VICTOZA, XULTOPHY), Novo Nordisk Puteaux (exploitant pour WEGOVY) - Eli Lilly Nederland BV / Lilly France Neuilly sur Seine
Date(s) du ou des rapports précédents +/- présentation en CSP Surveillance et Pharmacovigilance (Formation restreinte Expertise)	Rapport n°1 (dulaglutide, sémaglutide, liraglutide, liraglutide-insuline degludec, exénatide) Date de rendu : 30/11/2023 Présentation en CSP : 30/01/2024
Période couverte par le rapport	Du 01/08/2023 au 31/01/2025

TABLE DES MATIERES

1.	RESUME	5
2.	INTRODUCTION.....	8
3.	GENERALITES SUR LES AGONISTES DU RECEPTEUR DU GLP-1.....	15
3.1.	Données de pharmacologie	15
3.1.1.	Données de pharmacodynamie	15
3.1.2.	Données pharmacocinétiques.....	16
3.1.3.	Population cible, indication(s) et posologie.....	20
3.2.	Avis de la HAS	20
3.3.	Recommandations des sociétés savantes.....	20
4.	CONTEXTE/OBJECTIFS/PERIMETRES	21
5.	METHODES	22
5.1.	Données issues des Centre Régionaux de Pharmacovigilance	22
5.2.	Données des laboratoires	22
5.3.	Données de vente	22
5.4.	Données de la littérature	22
5.5.	VigiBase	22
5.6.	Données de détection automatisée des signaux (DAS)	23
5.7.	Données des PGR	23
5.8.	Données des PSURs	23
6.	RESULTATS	24
6.1.	Données au niveau mondial.....	24
6.1.1.	Données générales des derniers PGR/PSURs	24
6.1.2.	Modifications de sécurité par rapport aux informations de sécurité de référence, nouveaux signaux de sécurité.....	28
6.1.3.	Données générales de VigiBase	28
6.1.4.	Données issues des essais cliniques.....	31
6.1.5.	Données de la littérature	31
6.2.	Données en France.....	31
6.2.1.	Chiffres de vente – Données d'exposition	31
6.2.2.	Présentation générale des cas notifiés depuis le début du suivi	31
6.2.3.	Présentation quantitative des cas graves notifiés (laboratoire et CRPV)	34
6.2.4.	Description des cas graves	36
6.2.5.	Description des décès rapportés sur la période du 01/08/2023 au 31/01/2025	38
6.2.6.	Description des cas marquants transmis à l'ANSM sur la période du 01/08/2025 au 03/03/2025	39
6.2.7.	Effets d'intérêt identifiés dans la méthodologie ou au fil de la transmission des cas marquants au CRPV rapporteur.....	43
7.	ANALYSE DETAILLEE ET DISCUSSION DES EFFETS D'INTERET	44
7.1.	Utilisation au cours de la grossesse ou de l'allaitement et troubles de la fertilité	44
7.2.	Utilisation hors-AMM/mésusage pour perte pondérale.....	62

7.3.	Gastroparésies et pneumopathies d'inhalation.....	78
7.4.	Interactions médicamenteuses pharmacocinétiques	89
7.5.	Cancers thyroïdiens	102
7.6.	Neuropathies optiques ischémiques antérieures non artéritiques	110
7.7.	Carences	116
7.8.	Panniculites mésentériques	123
7.9.	Pemphigoïdes bulleuses	125
7.10.	Réactions d'hypersensibilité et angioœdèmes	128
7.11.	Comportements suicidaires/syndrome dépressif	134
7.12.	Urolithiases.....	150
7.13.	Cytolyses hépatiques	154
8.	CONCLUSIONS DES RAPPORTEURS	166
9.	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	169
10.	ANNEXES	188
10.1.	Chiffres de vente – Données d'exposition	188
10.2.	Avis de la HAS	190

ABREVIATIONS

AMM – Autorisation de Mise sur le Marché
AR-GLP-1 – Agoniste du récepteur Rdu Glucagon-Like Peptide-1
ASMR – Amélioration du Service Médical Rendu
BNPV – Base Nationale de Pharmacovigilance
CKD – Chronic Kidney Disease
DAS – Détection Automatisée des Signaux
DFG – Débit de Filtration Glomérulaire
DPP-4 – Dipeptidyl Peptidase 4
DRESS – Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques
DT1 – Diabète de type 1
DT2 – Diabète de type 2
eGFR – Estimated Glomerular Filtration Rate
EI – Effet indésirable
EMA – European Medicines Agency
EPITT – European Pharmacovigilance Issues Tracking Tool
EU – European Union
FDA – Food and Drug Administration
GIP – Glucose-dependent insulinotropic polypeptide
GLP-1 – Glucagon-Like Peptide 1
HAS – Haute Autorité de Santé
HbA1c – Hémoglobine glyquée A1c
ICSR – Individual Case Safety Report
iDDP-4 – Inhibiteur(s) de la dipeptidyl peptidase 4
IMC – Indice de Masse Corporelle
iSGLT-2 – Inhibiteur(s) du co-transporteur de sodium-glucose de type 2
MedDRA – Medical Dictionary for Regulatory Activities
NA/ – Non attribuable, non renseigné
NOIAN – Neuropathie Optique Ischémique Antérieure Non artéritique
PA – Patient-année
PASS – Post Authorisation Safety Study
PBRER – Periodic Benefit-Risk Evaluation Report
PGR – Plan de Gestion de Risque
PRAC – Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
PSUR – Periodic Safety Update Report
PSUSA / PSUSA AR – Periodic Safety Update Single Assessment /Assessment Report
PT – Preferred Term
RCP – Résumé des Caractéristiques du Produit
RMP – Risk Management Plan
SFO – Société Française d'Ophtalmologie
SGLT-2 – Co-transporteur de sodium-glucose de type 2
SMR – Service Médical Rendu
SNDS – Système National Des Données de Santé
SOC – System Organ Class
T2DM – Type 2 Diabetes Mellitus
TTO – Time to Onset
US – United States
WHO – World Health Organization

1. RESUME

Introduction

Les agonistes du récepteur du glucagon-like-peptide-1 (AR-GLP-1) sont indiqués dans le traitement du diabète de type 2 (insuffisamment contrôlé, en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique). Certains, comme le liraglutide, le sémaglutide et le tirzépatide (co-agoniste des récepteurs GLP-1 et GIP) sont également indiqués dans le traitement de l'obésité sous certaines conditions. En 2022, l'ANSM a mis en place un suivi national renforcé de pharmacovigilance regroupant l'ensemble des enquêtes nationales de pharmacovigilance portant sur différents AR-GLP-1 en une enquête élargie à toute la classe pharmacologique. Cette enquête a pour objectif le suivi de la sécurité des AR-GLP-1 centré sur les cas d'effets indésirables (EI) en lien avec des problématiques de sécurité identifiées, y compris dans un contexte de mésusage. Le présent rapport est le 2ème rapport de cette enquête élargie.

Méthodes

L'enquête comprenait l'analyse ciblée des cas d'effets indésirables graves d'intérêt rapportés avec les spécialités commercialisées TRULICITY (dulaglutide), VICTOZA, SAXENDA (liraglutide), XULTOPHY (liraglutide + insuline degludec), OZEMPIC, WEGOVY (sémaglutide) et MOUNJARO (tirzépatide) codées en suspect ou interaction et enregistrés par les laboratoires titulaires des AMM ou enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV). Ce rapport présente de façon générale les effets indésirables rapportés avec ces AR-GLP-1 depuis leur première commercialisation en France et détaille les effets rapportés pendant la période couverte par ce rapport du 01/08/2023 au 31/01/2025. Une revue des cas marquants (y compris hors période pour les cas de grossesse) et de la littérature disponible a été effectuée. Les EI d'intérêt identifiés dans la méthodologie ou au fil de la transmission des cas marquants au CRPV rapporteur étaient l'utilisation au cours de la grossesse ou de l'allaitement et les troubles de la fertilité, le mésusage pour perte pondérale, les gastroparésies et pneumopathies d'inhalation, les interactions médicamenteuses pharmacocinétiques, les cancers thyroïdiens, les neuropathies optiques ischémiques antérieures non artéritiques (NOIAN), les carences, les panniculites mésentériques, les pemphigoïdes bulleuses, les réactions d'hypersensibilité et angioédèmes, les comportements suicidaires et syndromes dépressifs, les urolithiases et les cytolyses hépatiques. Les calculs des taux de notification ont été réalisés à partir des données d'exposition fournies par les laboratoires titulaires des AMM en unités dispensées. Les données générales des derniers plans de gestion des risques (PGR) en vigueur et PSURs évalués au niveau européen (y compris les rapports d'évaluation du PRAC, comité pour l'évaluation des risques en matière de PV) ont été également prises en compte dans l'analyse.

Principaux résultats et discussion

Du 01/08/2023 au 31/01/2025, l'exposition à un AR-GLP-1 inclus dans cette enquête est estimée à 532 768 personnes-années, dont █% pour TRULICITY et █% pour OZEMPIC. Sur cette période l'incidence des notifications était de 0,7 cas graves pour 1000 personnes-années. Depuis le début de commercialisation des AR-GLP-1 inclus dans cette enquête, 1 607 cas graves ont été notifiés en France dont 65 décès. Parmi l'ensemble des cas graves, 376 cas dont 19 décès ont été rapportés sur la dernière période de l'enquête.

Sur la période cumulée, les patients présentant un cas grave avaient une moyenne d'âge de 59,3 ans (écart-type 14,1 ans) et le sexe ratio H/F était de 1,1. TRULICITY comptait pour 34,1% des cas graves, suivi par OZEMPIC 28,6%, VICTOZA 25,2%, WEGOVY 5,9%, XULTOPHY 3,6% et SAXENDA 2,6%. Dans 8,7% des cas (n=140), l'indication renseignée était le contrôle du poids. Les classes de systèmes d'organes (SOC) les plus représentées parmi les effets graves étaient les affections gastro-intestinales (48,4%), les troubles généraux et anomalies au site d'administration (6,2%) et les troubles du métabolisme et de la nutrition (5,3%). L'analyse des cas graves d'intérêt rapportait : 15 cas (0,9% des cas graves) en lien avec une utilisation au cours de la grossesse (n=14) ou de l'allaitement (n=1), 1 trouble de la fertilité (0,1%), 12 gastroparésies (0,7%), 4 pneumopathies d'inhalation (0,2%), 4

interactions médicamenteuses (0,2%), 4 cancers thyroïdiens (0,2%), 10 neuropathies optiques ischémiques antérieures non artéritiques (NOIAN) (0,6%), 6 cas de carence grave (0,4%) incluant un cas d'encéphalopathie de Gayet-Wernicke et un cas d'anémie par carence martiale, 4 panniculites mésentériques (0,2%), 2 pemphigoïdes bulleuses (0,1%), 5 réactions d'hypersensibilité (0,3%), 16 angioœdèmes (1,0%), 17 comportements suicidaires (1,1%), 46 dépressions (2,9%), 6 urolithiases (0,4%) et 16 cytolyses hépatiques (1,0%).

Depuis le début du suivi, sur 36 cas d'effet indésirables rapportés en lien avec un mésusage (défini comme une utilisation d'AR-GLP-1 en dehors d'une indication de diabète de type 2 ou d'obésité ou ne respectant pas les modalités d'administration), 25 sont graves. Les effets les plus rapportés sont les effets gastrointestinaux, notamment les vomissements. On retrouve également un iléus paralytique, une hypoglycémie sévère avec coma après administration d'un produit falsifié et trois pancréatites aiguës survenues chez des patientes jeunes sans facteurs de risque identifiables, dont une présentant seulement un surpoids modéré. Les effets en lien avec un mésusage sont survenus en l'absence d'escalade de dose (dose forte d'emblée) ou dans un contexte d'usage non encadré médicalement. Parmi ces 36 cas, 22 concernent une situation où le médicament a été obtenu en dehors d'un circuit médical officiel (via un proche, la famille, à l'étranger), et 18 rapportent une dose initiale trop élevée. Il est noté une augmentation du nombre de cas de mésusage rapportés ces dernières années : 30 cas sur la période du deuxième rapport d'enquête dont plus de la moitié des cas (19) en 2024.

Conclusions

Les rapporteurs identifient plusieurs signaux potentiels de sécurité nécessitant des mesures de prévention ou une surveillance renforcée :

- L'utilisation au cours de la grossesse ou de l'allaitement et les troubles de la fertilité : il n'a pas été retenu de signal sur un risque tératogène, ni sur un risque pour la fertilité qui ont été identifiés dans le premier rapport. Cependant, la surveillance de l'utilisation des AR-GLP-1 au cours de la grossesse ou de l'allaitement se poursuit.
- Les cancers thyroïdiens : Il s'agit d'un signal potentiel identifié dans le précédent rapport. Deux nouvelles méta-analyses d'essais cliniques publiées en 2025 (Silverii et al ; Duchemin et al) renforcent l'hypothèse d'un surrisque sous AR-GLP-1, non confirmé à ce jour par le PRAC*. Ces résultats seront partagés au niveau européen.
- Les interactions médicamenteuses : Il s'agit d'un nouveau signal potentiel. Les AR-GLP-1 peuvent altérer la pharmacocinétique de médicaments concomitants : pour les contraceptifs oraux, les rapporteurs recommandent de choisir une méthode contraceptive non orale ou mixte, une surveillance adaptée est indispensable pour les anticoagulants et les hormones thyroïdiennes, et des recommandations générales pourraient être émises pour la surveillance des médicaments à index thérapeutique étroit ou avec des EI dose-dépendants.
- Les carences : Il s'agit d'un nouveau signal. Les modifications quantitatives et qualitatives de l'apport alimentaire associées aux AR-GLP-1 peuvent exposer à des carences graves (notamment en fer, en vitamines). Ces risques ainsi que leurs complications nécessitent une surveillance nutritionnelle et une supplémentation adaptée des patients.

Les signaux potentiels de sécurité identifiés dans le précédent rapport qui sont désormais clôturés :

- Les panniculites mésentériques ;
- les pemphigoïdes bulleuses ;
- les comportements suicidaires ;
- les syndromes dépressifs.

Les événements à surveiller remontés qui apparaissent dans ce rapport sont :

- Les urolithiases (voies urinaires et rein) ;
- les atteintes hépatiques médicamenteuses dont notamment les cytolyses hépatiques (néphrolithiases avec dulaglutide et sémaglutide ; affections hépatiques, attendues pour liraglutide).

Concernant les signaux de sécurités déjà confirmés et listés dans le RCP :

- les réactions d'hypersensibilité (anaphylaxie, angioédèmes) : les mises à jour de l'information produit sont proposées pour mieux mettre en garde sur ces risques et harmoniser l'information ;
- La perte de cheveux : une harmonisation des informations produits est proposé à l'instar de WEGOVY pour toutes les spécialités à base de sémaglutide ;
- Les gastroparésies et le risque de pneumopathie d'inhalation : les rapporteurs proposent que des recommandations claires pour la gestion péri-opératoire des patients sous AR-GLP-1 soient établies en lien avec les sociétés savantes concernées ;
- Les neuropathies optiques ischémiques antérieures non artéritiques (NOIAN) : les RCP/notices (mises en garde et EI) des spécialités à base de sémaglutide sont en cours d'implémentation.

Concernant le mésusage, déjà identifié dans le premier rapport, de nombreux cas graves sont évitables. Les rapporteurs rappellent que le rapport bénéfices/risques est défavorable chez les patients ne présentant pas de diabète de type 2, d'obésité ou de surpoids avec comorbidités.

En conclusion, les données analysées confirment la nécessité de maintenir une surveillance renforcée des AR-GLP-1. Les rapporteurs recommandent la poursuite de l'enquête nationale avec un recentrage sur certains axes prioritaires : mésusage, grossesse/fertilité, interactions, carences et hépatotoxicité.

* <https://ansm.sante.fr/actualites/retour-dinformation-sur-le-prac-de-novembre-2023-23-26-octobre>

2. INTRODUCTION

Tableau 1 : Généralités sur les spécialités commercialisées concernées par l'enquête nationale

Nom commercial	TRULICITY®	VICTOZA®	XULTOPHY®	SAXENDA®	OZEMPIC®	WEGOVY®	MOUNJARO®
DCI	Dulaglutide	Liraglutide	Liraglutide + insuline degludec	Liraglutide	Sémaglutide	Sémaglutide	Tirzépatide
Classe ATC	A10BJ05	A10BJ02	A10AE56	A10BJ02	A10BJ06	A10BJ06	A10BX16
Excipient(s) à effet notoire	Essentiellement sans sodium	Pas d'EEN notifié	Essentiellement sans sodium	Pas d'EEN notifié	Essentiellement sans sodium	Essentiellement sans sodium	alcool benzylique, essentiellement sans sodium
Forme pharmaceutique et dosage	Solution injectable en stylo prérempli. 1 ml de solution contient 6 mg de liraglutide. Un stylo prérempli contient 18 mg de liraglutide dans 3 ml. Chaque stylo contient 3 ml de solution, délivrant 30 doses de 0,6 mg, 15 doses de 1,2 mg ou 10 doses de 1,8 mg.	Solution injectable en stylo prérempli. 1 ml de solution contient 100 unités d'insuline degludec et 3,6 mg de liraglutide.	Solution injectable en stylo prérempli. 1 ml de solution contient 6 mg de liraglutide. Un stylo prérempli contient 18 mg de liraglutide dans 3 ml.	Solution injectable en stylo prérempli. 1 ml de solution contient 6 mg de liraglutide. Un stylo prérempli contient 18 mg de liraglutide dans 3 ml.	Solution injectable en stylo prérempli. Dosage : 0,25 mg – 0,5 mg – 1 mg – 1,7 mg -2,4 mg Un ml de solution contient 1,34 mg de sémaglutide pour les formes à 0,25, 0,5 et 1 mg.	Solution injectable en stylo prérempli Dosage : 0,25 mg – 0,5 mg – 1 mg – 1,7 mg -2,4 mg Stylo prérempli, dose unique	Solution injectable en stylo prérempli Dosage : 2,5 mg – 5 mg – 7,5 mg – 10 mg -12,5 mg – 15 mg Stylo prérempli, dose unique

Nom commercial	TRULICITY®	VICTOZA®	XULTOPHY®	SAXENDA®	OZEMPIC®	WEGOVY®	MOUNJARO®
		Boîte de 2 stylos de 3 ml	300 unités d'insuline dégludec et 10,8 mg de liraglutide. Une dose unitaire contient 1 unité d'insuline dégludec et 0,036 mg de liraglutide	doses de 0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg et 3,0 mg. Boîte de 3 stylos de 3 ml	Un ml de solution contient 2,68 mg de sémaglutide pour la forme 2 mg.		Flacon unidose Stylo pré-rempli (KwikPen), multidose
Classe pharmacologique	Analogue du récepteur du glucagon-like-peptide-1 (GLP-1), hypoglycémiants parentéraux sauf insulines	Analogue du récepteur duglucagon-like-peptide-1 (GLP-1), hypoglycémiants parentéraux sauf insulines, insulines	Agoniste du récepteur du glucagon-like-peptide-1 (GLP-1), hypoglycémiants parentéraux sauf insulines, insulines	Analogue du récepteur du glucagon-like-peptide-1 (GLP-1), anorexigènes centraux	Analogue du récepteur duglucagon-like-peptide-1 (GLP-1), hypoglycémiants parentéraux sauf insulines	Analogue du récepteur duglucagon-like-peptide-1 (GLP-1), anorexigènes centraux	Analogue du récepteur du glucagon-like peptide-1 (GLP-1), analogues du récepteur du peptide insulinoïde dépendant du glucose (GIP), hypoglycémiants parentéraux sauf insulines
Indication(s)	Chez les patients de 10 ans et plus pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en	Chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés de 10 ans et plus pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé pour	Chez les adultes pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé pour	Adulte : « est indiqué[e] en complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de	Chez les adultes pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité	Chez les adultes, en complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité	<u>Diabète de type 2 :</u> chez les adultes pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment

Nom commercial	TRULICITY®	VICTOZA®	XULTOPHY®	SAXENDA®	OZEMPIC®	WEGOVY®	MOUNJARO®
	<p>complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique :</p> <ul style="list-style-type: none"> - en monothérapie, quand l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance ou de contre-indications. - en association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète. 	<p>contrôlé en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique :</p> <ul style="list-style-type: none"> • en monothérapie, quand l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance ou d'une contre-indication • en association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète. 	<p>améliorer le contrôle glycémique en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique en association avec d'autres médicaments par voie orale destinés au traitement du diabète</p>	<p>l'activité physique dans le contrôle du poids, notamment pour la perte de poids et le maintien du poids chez les patients adultes avec un indice de masse corporelle (IMC) initial :</p> <ul style="list-style-type: none"> • $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (obésité), ou • $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ et $< 30 \text{ kg/m}^2$ (surpoids) en présence d'au moins un facteur de comorbidité lié au poids tel qu'une dysglycémie (prédiabète ou diabète de type 2), une hypertension artérielle, une dyslipidémie, un syndrome d'apnée 	<p>régime alimentaire et d'une activité physique [afin d'améliorer le contrôle glycémique] :</p> <ul style="list-style-type: none"> - en monothérapie, quand l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance ou de contre-indications - en association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète. 	<p>physique dans le contrôle du poids, notamment pour la perte de poids et le maintien du poids, chez des adultes avec un indice de masse corporelle (IMC) initial de :</p> <ul style="list-style-type: none"> • $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (obésité), ou • $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ et $< 30 \text{ kg/m}^2$ (surpoids) en présence d'au moins un facteur de comorbidité lié au poids tel qu'une dysglycémie (prédiabète ou diabète de type 2), une hypertension artérielle, une dyslipidémie, un syndrome d'apnée obstructive du sommeil ou une maladie cardiovasculaire 	<p>contrôle en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique :</p> <ul style="list-style-type: none"> • en monothérapie, quand l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance ou de contre-indications. • en association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète <p><u>Contrôle du poids :</u> complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique dans le contrôle du</p>

Nom commercial	TRULICITY®	VICTOZA®	XULTOPHY®	SAXENDA®	OZEMPIC®	WEGOVY®	MOUNJARO®
				<p>obstructive du sommeil. »</p> <p>Adolescent (≥12 ans) : « peut être utilisé en complément d'une alimentation saine et d'une augmentation de l'activité physique dans le contrôle du poids chez des patients adolescents à partir de 12 ans ayant:</p> <ul style="list-style-type: none"> • une obésité (correspondant à un IMC ≥30kg/m² chez les adultes selon les seuils internationaux)* et • un poids corporel supérieur à 60kg. » 		<p>Adolescent (≥12 ans) : en complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique dans le contrôle du poids chez des adolescents âgés de 12 ans et plus avec :</p> <ul style="list-style-type: none"> • une obésité* et • un poids corporel supérieur à 60 kg 	<p>poids, notamment pour la perte de poids et le maintien du poids, chez des adultes avec un indice de masse corporelle (IMC) initial :</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 30 kg/m² (obésité) ou • ≥ 27 kg/m² et < 30 kg/m² (surpoids) en présence d'au moins un facteur de comorbidité lié au poids (par exemple, une hypertension artérielle, une dyslipidémie, un syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil, une maladie cardiovasculaire, un prédiabète ou un diabète de type 2).

Nom commercial	TRULICITY®	VICTOZA®	XULTOPHY®	SAXENDA®	OZEMPIC®	WEGOVY®	MOUNJARO®
Condition de prescription et de délivrance (France)	LISTE I	LISTE I	LISTE I	LISTE I	LISTE I	LISTE I	LISTE I
Procédure d'enregistrement (pays rapporteur et corapporteur si procédure européenne)	Procédure centralisée européenne (rapporteur UK, Corapporteur Allemagne)	Procédure centralisée (rapporteur Pays-Bas, corapporteur Danemark)	Procédure centralisée (rapporteur Pays-Bas, corapporteur Danemark)	Procédure centralisée (rapporteur Allemagne, corapporteur Suède)			
PSUR : EURD list (oui/non) Si oui : - pays rapporteur - prochaine DLP - fréquence de soumission	oui Italie 18/09/2027 triennale	oui Pays-Bas 31/12/2026 triennale	oui Pays-Bas 30/09/2025 triennale	oui Pays-Bas 31/12/2026 triennale	oui Suède 31/05/2025 annuelle	oui Suède 31/05/2025 annuelle	oui Suède 13/05/2025 annuelle
Titulaire d'AMM / Exploitant	Eli Lilly Nederland BV	Novo Nordisk A/S	Novo Nordisk A/S	Novo Nordisk A/S	Novo Nordisk A/S	Novo Nordisk A/S	Eli Lilly Nederland BV
Date d'obtention de l'AMM	21 novembre 2014 (TRULICITY 0,75 mg, solution injectable en stylo prérempli ; TRULICITY 1,5 mg, solution	30/06/2009	18/09/2014	23/03/2015	08/02/2018 (OZEMPIC 0,25 mg, solution injectable en stylo prérempli ; OZEMPIC 0,5 mg, solution injectable en stylo prérempli ;	06/01/2022	15/09/2022 (MOUNJARO 2,5-5-7,5-10-12,5-15 mg, solutions injectables en styls préremplis)

Nom commercial	TRULICITY®	VICTOZA®	XULTOPHY®	SAXENDA®	OZEMPIC®	WEGOVY®	MOUNJARO®
	injectable en stylo pré-rempli) 18/11/2020 (TRULICITY 3 mg, solution injectable en stylo pré-rempli ; TRULICITY 4,5 mg, solution injectable en stylo pré-rempli)				OZEMPIC 1 mg, solution injectable en stylo pré-rempli) 11/01/2022 (OZEMPIC 2 mg, solution injectable en stylo pré-rempli)		19/04/2024 (MOUNJARO 2,5-7,5-10-12,5-15 mg/dose KwikPen solutions injectables en stylos pré-remplis)
Date de commercialisation en France	11/01/2016 (TRULICITY 0,75 mg, solution injectable en stylo pré-rempli ; TRULICITY 1,5 mg, solution injectable en stylo pré-rempli) 01/09/2021 (TRULICITY 3 mg, solution injectable en stylo pré-rempli; TRULICITY 4,5 mg, solution injectable en stylo pré-rempli)	22/03/2010	09/09/2016	02/03/2021	17/04/2019 (OZEMPIC 2 mg, solution injectable en stylo pré-rempli non commercialisé)	25/09/2024	06/11/2024 (MOUNJARO 2,5-5 mg/dose KwikPen solutions injectables en stylos pré-remplis) 11/02/2025 (MOUNJARO 7,5-10 mg/dose KwikPen solution injectables en stylos pré-remplis ;
Pays en Europe commercialisant	94 countries including those in	Adulte: Europe (including the EU, Norway, Switzerland	74 pays avec une AMM, disponible dans	Adulte: Europe (including the EU, Norway,	>80 pays, Europe (including the	Asia (UAE, Japan, Israel), Europe	57 countries, including those in the EU, the US,

Nom commercial	TRULICITY®	VICTOZA®	XULTOPHY®	SAXENDA®	OZEMPIC®	WEGOVY®	MOUNJARO®
la (les) spécialité(s)	the EU, the US, Canada, Australia, Japan, and Switzerland.	and the UK), Canada, Brazil, Mexico, China Japan, Russia, Argentina, Saudi Arabia, Australia and the US. Enfant de 1 à ans et plus : EU, US, Argentina, Saudi Arabia, Switzerland, UK, Canada, Brazil, and Russia	46 pays (EU, Russian Federation and US)	Switzerland and the UK), Brazil, Canada, Republic of Korea, Saudi Arabia, Australia, Israel and the US Adolescent de 12 ans et plus : EU, US, Brazil, Argentina, Saudi Arabia, Chile, Switzerland, UK, Canada, Republic of Korea and South Africa.	EU, Norway, Switzerland and the UK),	(Germany, Spain, Switzerland, Iceland, Norway, UK), North America (the US), South America (Brazil)	Canada, Australia, Japan, Switzerland, and China region

3. GENERALITES SUR LES AGONISTES DU RECEPTEUR DU GLP-1

3.1. Données de pharmacologie

3.1.1. Données de pharmacodynamie

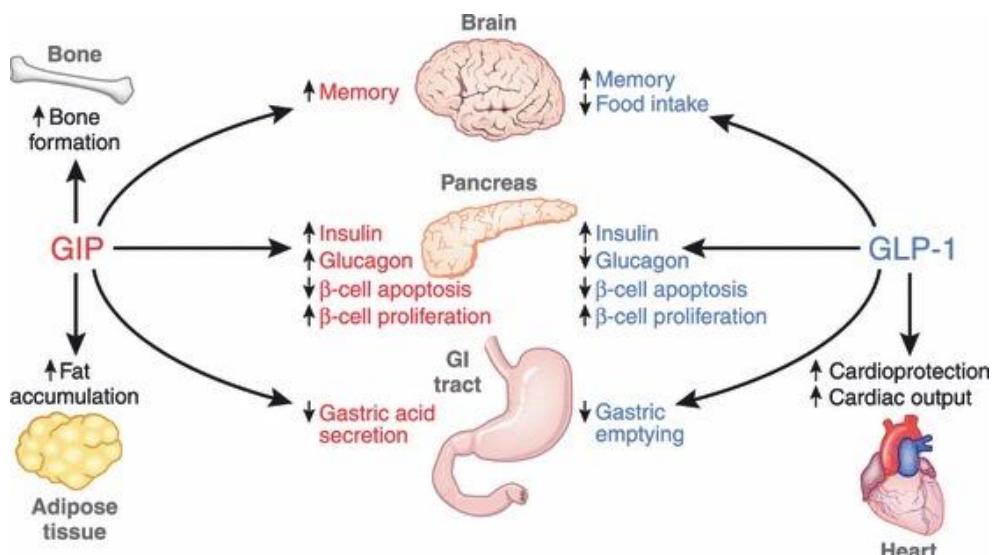


Figure 1. Cibles et actions principales des incrétines GLP-1 et GIP [1].

Le GIP (Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide) est sécrété par les cellules K du duodénum et du jéjunum, tandis que le GLP-1 (Glucagon-Like Peptide-1) est produit par les cellules L de l'iléon et du côlon. Leur sécrétion est principalement stimulée par l'absorption de glucose et d'acides gras.

Au niveau pancréatique, les deux hormones augmentent l'AMPc dans les cellules β , ce qui potentialise la sécrétion d'insuline en réponse au glucose. Elles favorisent également la prolifération des cellules β , inhibent leur apoptose et contribuent à l'augmentation de la masse β -cellulaire. La costimulation par GLP-1 et GIP exerce un effet synergique sur la réponse insulinique.

Au-delà de l'effet sur la réponse insulinique, les incrétines modulent également la sécrétion de glucagon, réduisent la motilité et la sécrétion acide gastrique et stimulent la satiété.

Le GLP-1 et le GIP natifs ont une demi-vie de quelques minutes en raison de leur dégradation rapide par la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) et de leur clairance rénale. Les agonistes des récepteurs du GLP-1 (AR-GLP-1) sont résistants à la DPP-4, ce qui prolonge leurs effets incrétinomimétiques sur le contrôle glycémique et la perte de poids. Le tirzépatide est un co-agoniste des récepteurs du GLP-1 et du GIP.

Les AR-GLP-1 (tirzépatide inclus) améliorent le contrôle glycémique en abaissant les concentrations de glucose à jeun et postprandiales chez les patients ayant un diabète de type 2. Ils réduisent le poids corporel et la masse grasse corporelle par une diminution de l'apport alimentaire grâce à une augmentation de la sensation de satiété et de rassasiement et en réduisant l'intensité des envies alimentaires et les préférences pour les aliments riches en sucres et en graisses.

3.1.2. Données pharmacocinétiques

Tableau 2. Données pharmacocinétiques

Nom commercial	TRULICITY®	SAXENDA®	VICTOZA®	XULTOPHY®	OZEMPIC®	WEGOVY®	MOUNJARO®
DCI	Dulaglutide	Liraglutide	Liraglutide	Liraglutide + insuline degludec	Sémaglutide	Sémaglutide	Tirzépatide
Concentrations plasmatiques maximales (C _{max})	48 heures, 114 ng/mL après plusieurs injections sous-cutanées de doses de 1,5 mg de dulaglutide chez des patients ayant un diabète de type 2	11 heures	11 heures	11 heures	1 à 3 jours	Non précisé	8 à 72 heures
Concentrations plasmatiques totales (ASC)	14 000 ng/mL après plusieurs injections sous-cutanées de doses de 1,5 mg de dulaglutide chez des patients ayant un diabète de type 2 Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre ont été atteintes 2 à 4 semaines après l'administration hebdomadaire de dulaglutide (1,5 mg). Les expositions après administration	La concentration moyenne du liraglutide à l'état d'équilibre (ASC _{1/24}) était d'environ 31 nmol/l chez les patients obèses (IMC de 30 à 40 kg/m ²) après l'administration de 3 mg de liraglutide. L'exposition au liraglutide a augmenté proportionnellement à la dose.	La concentration moyenne du liraglutide à l'état d'équilibre (ASC _{1/24}) était d'environ 31 nmol/l chez les patients obèses (IMC de 30 à 40 kg/m ²) après l'administration de 3 mg de liraglutide. L'exposition au liraglutide a augmenté proportionnellement à la dose.	La concentration moyenne du liraglutide à l'état d'équilibre (ASC _{1/24}) était d'environ 31 nmol/l chez les patients obèses (IMC de 30 à 40 kg/m ²) après l'administration de 3 mg de liraglutide. L'exposition au liraglutide a augmenté proportionnellement à la dose.	Chez les patients diabétiques de type 2, les concentrations moyennes à l'état d'équilibre après administration sous-cutanée de 0,5 mg et 1 mg de sémaglutide étaient d'environ 16 nmol/l et 30 nmol/l, respectivement. Dans l'étude comparant le sémaglutide de 1 mg et de 2 mg, les concentrations moyennes à l'état d'équilibre étaient de 27 nmol/l et de 54	La concentration moyenne de sémaglutide à l'état d'équilibre après une administration sous-cutanée de la dose d'entretien de sémaglutide était environ 75 nmol/l chez les patients en surpoids (IMC ≥ 27 kg/m ² à < 30 kg/m ²) ou souffrant d'obésité (IMC ≥ 30 kg/m ²) d'après des données issues d'études de phase 3a, dans lesquelles 90% des	L'exposition à l'état d'équilibre est atteinte après 4 semaines en administration hebdomadaire. L'exposition au tirzépatide augmente de manière proportionnelle à la dose. Une exposition similaire a été obtenue avec une administration sous-cutanée de tirzépatide dans l'abdomen, la cuisse ou le haut du bras.

Nom commercial	TRULICITY®	SAXENDA®	VICTOZA®	XULTOPHY®	OZEMPIC®	WEGOVY®	MOUNJARO®
	sous-cutanée de doses uniques de dulaglutide (1,5 mg) dans l'abdomen, la cuisse ou le haut du bras ont été comparables. Sur la gamme des doses allant de 0,75 mg à 4,5 mg, l'augmentation de la concentration de dulaglutide était approximativement proportionnelle.				nmol/l, respectivement. L'exposition au sémaglutide a augmenté de manière dose-proportionnelle pour des doses de 0,5 mg, 1 mg et 2 mg. Une exposition similaire a été obtenue avec une administration sous-cutanée de sémaglutide dans l'abdomen, la cuisse ou le haut du bras.	patients avaient des concentrations moyennes comprises entre 51 nmol/l et 110 nmol/l. L'exposition au sémaglutide à l'état d'équilibre a augmenté proportionnellement à la dose entre 0,25 mg et 2,4 mg une fois par semaine. L'exposition à l'état d'équilibre était stable au fil du temps, et a été évaluée jusqu'à la semaine 68. Une exposition similaire a été obtenue avec une administration sous-cutanée de sémaglutide dans l'abdomen, la cuisse ou le haut du bras	
Biodisponibilité	La biodisponibilité moyenne absolue du dulaglutide après l'administration sous-cutanée de doses uniques de 1,5 mg et de 0,75 mg a été respectivement de 47% et 65%. Les	La biodisponibilité absolue du liraglutide après administration sous-cutanée est d'environ 55%. Le liraglutide se lie largement aux protéines plasmatiques (> 98%).	La biodisponibilité absolue du liraglutide après administration sous-cutanée est d'environ 55%. Le liraglutide se lie largement aux protéines plasmatiques (> 98%).	La biodisponibilité absolue du liraglutide après administration sous-cutanée est d'environ 55%. Le liraglutide se lie largement aux protéines plasmatiques (> 98%).	La biodisponibilité absolue du sémaglutide par voie sous-cutanée était de 89%. Le sémaglutide était fortement lié à l'albumine plasmatique (> 99%).	La biodisponibilité absolue du sémaglutide était de 89%. Le sémaglutide était fortement lié à l'albumine plasmatique (> 99%).	La biodisponibilité absolue du tirzépatide par voie sous-cutanée était de 80%. Le tirzépatide est fortement lié à l'albumine plasmatique (99%).

Nom commercial	TRULICITY®	SAXENDA®	VICTOZA®	XULTOPHY®	OZEMPIC®	WEGOVY®	MOUNJARO®
	biodisponibilités absolues des doses 3 mg et 4,5 mg ont été estimées similaires à celles du 1,5 mg même si elles n'ont pas été spécifiquement étudiées. Le volume de distribution central apparent a été de 3,09 L en moyenne et le volume de distribution périphérique apparent a été de 5,98 L en moyenne.						
Métabolisme	Le dulaglutide est supposé être dégradé en différents acides aminés qui le composent par les voies cataboliques générales des protéines.	Le liraglutide est métabolisé par voie endogène de la même manière que les grosses protéines et aucun organe en particulier n'a été identifié comme voie d'élimination principale	Le liraglutide est métabolisé par voie endogène de la même manière que les grosses protéines et aucun organe en particulier n'a été identifié comme voie d'élimination principale	Le liraglutide est métabolisé par voie endogène de la même manière que les grosses protéines et aucun organe en particulier n'a été identifié comme voie d'élimination principale	Le sémaglutide est fortement métabolisé par clivage protéolytique de la chaîne peptidique et bêta-oxydation séquentielle de la chaîne latérale des acides gras. L'enzyme endopeptidase neutre (EPN) interviendrait dans le métabolisme du sémaglutide.	Le sémaglutide est fortement métabolisé par clivage protéolytique de la chaîne peptidique et bêta-oxydation séquentielle de la chaîne latérale d'acides gras. L'enzyme endopeptidase neutre (EPN) interviendrait dans le métabolisme du sémaglutide.	Le tirzépatide est métabolisé par clivage protéolytique de la chaîne peptidique, bêta-oxydation du fragment diacide gras en C20 et hydrolyse des amides.

Nom commercial	TRULICITY®	SAXENDA®	VICTOZA®	XULTOPHY®	OZEMPIC®	WEGOVY®	MOUNJARO®
Clairance	Clairance moyenne : 0,142 L/h	clairance moyenne : environ 0,9 à 1,4 l/h.	clairance moyenne : environ 0,9 à 1,4 l/h.	clairance moyenne liraglutide : environ 0,9 à 1,4 l/h.	Clairance moyenne : 0,05 l/h.	Clairance moyenne : 0,05 l/h.	La clairance apparente moyenne du tirzépatide dans la population est d'environ 0,06 L/h
Demi-vie d'élimination	5 jours	environ 13 heures	environ 13 heures	demi-vie de l'insuline dégludec : environ 25 heures et celle du liraglutide : environ 13 heures	environ 1 semaine	environ 1 semaine, ce qui permet de l'administrer par voie sous-cutanée une fois par semaine	environ 5 jours, ce qui permet de l'administrer une fois par semaine

3.1.3. Population cible, indication(s) et posologie

Tableau 3. Populations cibles, indications et posologies des AR-GLP-1

Nom commercial	DCI	Indications (classe clinique)	Populations cibles	Posologies
TRULICITY®	Dulaglutide	diabète de type 2	adultes et enfants de 10 ans et plus	0,75 ou 1,5 mg par semaine, dose max 4,5 mg par semaine (adulte) et dose max 1,5 mg pour enfants
SAXENDA®	Liraglutide	obésité (contrôle du poids)	adultes et adolescents de 12 ans et plus*	0,6 mg à 3,0 mg par paliers de 0,6 mg par semaine
VICTOZA®	Liraglutide	diabète de type 2	adultes et enfants de 10 ans et plus	1,2 à 1,8 mg/jour en 1 injection (dose initiale: 0,6 mg/jour pendant 1 semaine)
XULTOPHY®	Liraglutide + insuline degludec	diabète de type 2	adultes	Dose unitaire contient 1 unité d'insuline degludec et 0,036 mg de liraglutide, ajustement de la dose en fonction de la glycémie
OZEMPIC®	Sémaglutide	diabète de type 2	adultes	0,5 à 2 mg/semaine en 1 injection (dose initiale: 0,25 mg/semaine pendant 4 semaines)
WEGOVY®	Sémaglutide	obésité (contrôle du poids)	adultes et adolescents de 12 ans et plus	0,25 mg à 2,4 mg, dose d'entretien 2,4 mg à atteindre en 16 semaines à partir de la dose initiale de à 0,25 mg
MOUNJARO®	Tirzépatide	diabète de type 2 et obésité (contrôle du poids)**	adultes	2,5 mg à 15 mg, par palier de 2,5 mg par mois

* une extension d'indication chez l'enfant à partir de 6 ans jusqu'à moins de 12 ans est en cours d'approbation par la Commission européenne (CHMP de mai 2025)¹

** une extension d'indication dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique avec fraction d'éjection préservée (HFpEF) chez l'adulte avec obésité, est en cours (CHMP de mai 2025)²

3.2. Avis de la HAS

Cf. Annexes 10.2

3.3. Recommandations des sociétés savantes

Les dernières recommandations de la Société Française de Diabétologie concernant les stratégies d'utilisation des traitements anti-hyperglycémiants dans le diabète de type 2 ont été publiées en 2023.³

¹ <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-committee-medicinal-products-human-use-chmp-19-22-may-2025> ; <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/variation/saxenda>

² https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-5-8-may-2025_en.pdf ; https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-meeting-19-22-may-2025_en.pdf

³ <https://www.sfdiabete.org/sites/www.sfdiabete.org/files/files/ressources/1-s2.0-s1957255723002298-main.pdf>

4. CONTEXTE/OBJECTIFS/PERIMETRES

Après discussion avec les CRPV rapporteurs dans le cadre de la réunion méthodologique de l'enquête nationale relative au dulaglutide (TRULICITY) du 14/12/2022, l'ANSM a été décidé de regrouper l'ensemble des enquêtes nationales de pharmacovigilance portant sur différents agonistes du récepteur du GLP-1 (sémaglutide/ WEGOVY, liraglutide/SAXENDA, dulaglutide/TRULICITY) en une enquête élargie à toute la classe pharmacologique, portant sur le suivi de la sécurité y compris les cas de mésusage/hors AMM des agonistes du récepteur du GLP-1 (à base de dulaglutide, sémaglutide, liraglutide et associations, exénatide) et, à la suite de sa commercialisation en France, du co-agoniste des récepteurs GLP-1 et GIP (pour les spécialités à base de tirzépatide), indiqués dans le diabète de type 2 et/ou l'obésité. Cette enquête comprend notamment des focus sur les cas graves en lien avec des problématiques de sécurité identifiées dans les précédents rapports d'enquêtes, PSUSA/signal européens, PGR de ces produits et lors de la remontée de cas marquants.

Le premier rapport d'enquête nationale de pharmacovigilance relative aux AR-GLP-1 a été présenté au Comité scientifique permanent (CSP) de surveillance et pharmacovigilance – Formation restreinte expertise lors de la séance du 30 janvier 2024.⁴ La conclusion du CSP était la suivante : « Les membres du CSP sont favorables à la poursuite du suivi national recentré sur certains focus spécifiques : mésusage pour perte pondérale, grossesse/fertilité, angioœdème, pemphigoïde bulleuse, cancers thyroïdiens, urolithiases, effets oculaires ainsi que pneumopathies d'inhalation et comportements suicidaire selon les conclusions et suites données aux signaux analysés par l'EMA. »

Les problématiques de sécurité identifiées en tant qu'EI d'intérêt dans la méthodologie ou au fil de la transmission des cas marquants au CRPV rapporteur sont les suivantes :

- Utilisation au cours de la grossesse ou de l'allaitement
- Troubles de la fertilité
- Utilisation hors-AMM/mésusage pour perte pondérale
- Gastroparésies et pneumopathies d'inhalation
- Interactions médicamenteuses pharmacocinétiques
- Cancers thyroïdiens
- Neuropathies optiques ischémiques antérieures non artéritiques
- Carences
- Panniculites mésentériques
- Pemphigoïdes bulleuses
- Réactions d'hypersensibilité, angioœdèmes
- Comportements suicidaires et syndromes dépressifs
- Urolithiases
- Cytolyses hépatiques

⁴ <https://ansm.sante.fr/evenements/comite-scientifique-permanent-pharmaco-surveillance-et-bon-usage-formation-restreinte-expertise-et-bon-usage-2>

5. METHODES

5.1. Données issues des Centre Régionaux de Pharmacovigilance

Le présent rapport détaille les effets indésirables graves d'intérêt déclarés aux CRPV avec les spécialités TRULICITY®, OZEMPIC®, WEGOVY®, SAXENDA®, VICTOZA®, XULTOPHY® et MOUNJARO®. Les cas graves correspondants sont ceux dont l'imputabilité OMS a été codée en suspect ou interaction et enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) depuis leur commercialisation en France jusqu'au 31/01/2025 (inclus), identifiés à partir d'une requête des cas français effectuée par les CRPV rapporteurs sur la plateforme VigiBase.

Les descriptions statistiques générales concernent tous les cas depuis la commercialisation des différentes spécialités mais l'analyse individuelle des cas concerne plus spécifiquement les nouveaux cas rapportés depuis la fin de la période de suivi de la dernière enquête (31/07/2023), soit du 01/08/2023 au 31/01/2025.

Les cas envoyés à l'ANSM selon la procédure des cas marquants ont également été analysés.

Les données ANSM (cas issus de la BNPV et listing récapitulatif des cas marquants) ont été reçues le 05/03/2025.

Pour certains cas, le centre régional de pharmacovigilance concerné a été contacté directement par les rapporteurs pour obtenir des informations complémentaires.

5.2. Données des laboratoires

Le présent rapport présente les effets indésirables graves d'intérêt incluant les cas graves dont l'imputabilité OMS a été codée en suspect ou interaction et enregistrés par les firmes Eli Lilly pour TRULICITY® et MOUNJARO® et Novo Nordisk pour SAXENDA®, VICTOZA®, XULTOPHY®, OZEMPIC® et WEGOVY® jusqu'au 31/01/2025 (inclus).

Les descriptions statistiques générales concernent tous les cas depuis la commercialisation des différentes spécialités identifiés à partir d'une requête des cas français effectuée par les CRPV rapporteurs sur la plateforme VigiBase mais l'analyse individuelle des cas concerne plus spécifiquement les nouveaux cas rapportés depuis la fin de la période de suivi de la dernière enquête (31/07/2023), soit du 01/08/2023 au 31/01/2025.

5.3. Données de vente

Les données de vente, fournies par les laboratoires sur la période du 01/08/2023 au 31/01/2025 en unités dispensées, ont été utilisées pour calculer l'exposition et le dénominateur du taux de notification, et sont présentées en annexe 10.1 du présent rapport.

5.4. Données de la littérature

Ce rapport présente, les éléments bibliographiques disponibles sur les effets indésirables de la classe des agonistes du récepteur du GLP-1. Les recherches bibliographiques ont été réalisées sur la base de données Medline jusqu'au 11/07/2025.

5.5. VigiBase

Les données de pharmacovigilance au niveau mondial ont été extraites de la base de données de pharmacovigilance VigiBase via la plateforme Vigilyze⁵ ⁶ par les CRPV rapporteurs le 9 avril 2025 via une requête visant l'ensemble des cas graves rapportés avec l'ensemble des AR-GLP-1 (ATC A10BJ Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogues).

Pour les données de pharmacovigilance au niveau national, la compatibilité du formatage des bases de données ne permettant pas la compilation des données provenant de plusieurs laboratoires et de l'ANSM, les CRPV rapporteurs ont utilisé pour le présent rapport les données de VigiBase pour les cas rapportés en France, incluant les cas issus de la BNPV et des bases de PV des laboratoires, à partir d'une extraction réalisée par l'Uppsala Monitoring Center (*custom searches*) le 10 mars 2025 incluant l'ensemble des cas graves et non graves rapportés avec les agonistes du récepteur du GLP-1 concernés dans ce rapport jusqu'au 31/01/2025.

5.6. Données de détection automatisée des signaux (DAS)

Les données de détection automatisée du signal sur la BNPV transmises le 05/03/2025 par l'ANSM aux CRPV rapporteurs n'ont pas été analysées. Le cas échéant, les résultats des analyses de disproportionnalité issus de la plateforme Vigilyze ou de la littérature ont été intégrés à l'analyse des signaux.

5.7. Données des PGR

Les dernières versions des plans de gestion des risques (PGR), transmises par l'ANSM et les laboratoires concernés aux CRPV rapporteurs le 07/03/2025, ont été prises en compte dans l'analyse.

Tableau 4. Versions des plans de gestion des risques (PGR)

Spécialités	DCI	Versions date des PGR
TRULICITY®	Dulaglutide	7.2, 22/11/2022
SAXENDA®	Liraglutide	33.0, 21/12/2022
VICTOZA®		
XULTOPHY®	Liraglutide + insuline degludec	9.0, 25/09/2019
OZEMPIC ®		
WEGOVY®	Sémaglutide	9.1, 04/10/2024
MOUNJARO®	Tirzépatide	2.1, 03/03/2023

5.8. Données des PSURs

Les données générales des derniers PSURs-PBRERs soumis par les laboratoires titulaires des AMM d'AR-GLP-1 et évalués au niveau européen, ainsi que les rapports d'évaluation du PRAC transmis le 04/03/2025 par l'ANSM aux CRPV rapporteurs, ont également été pris en compte dans l'analyse.

⁵ <https://vigilyze.who-umc.org/>

⁶ Lindquist M. VigiBase, the WHO Global ICSR Database System: Basic Facts. Drug Information Journal. 2008;42(5):409-19.(1), and the UMC webpage for more updated information.

6. RESULTATS

6.1. Données au niveau mondial

6.1.1. Données générales des derniers PGR/PSURs

Les données des PGR/PSUR concernant les effets d'intérêt identifiés sont, le cas échéant, détaillées dans la discussion concernant chacun des effets d'intérêt identifiés.

Les risques importants identifiés et potentiels, informations manquantes et activités additionnelles de pharmacovigilance indiqués dans les PGR en vigueur, sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau 5. Risques importants identifiés et potentiels, informations manquantes et activités additionnelles de PV dans les PGR des spécialités des agonistes du récepteur du GLP-1 commercialisés en France, sur la période du 01/08/2023 au 31/01/2025

Nom commercial	TRULICITY®	SAXENDA®	VICTOZA®	XULTOPHY®	OZEMPIC®	WEGOVY®	MOUNJARO®
DCI	Dulaglutide		Liraglutide	Liraglutide + insuline degludec		Sémaglutide	Tirzépatide
RMP	7.2	33.0		9.0	9.1		2.1
Important Identified Risk	None		None	None	• <i>Diabetic retinopathy complications (only for patients with T2D)</i>		None
Important Potential Risk	• Thyroid C-cell tumours • Pancreatic malignancy		• Neoplasms (including melanoma) • Medullary thyroid cancer (C-cell carcinogenicity) • Pancreatic cancer	• Medullary thyroid cancer • Neoplasms • Pancreatic cancer • Medication errors, including errors with transfer from injectable diabetes therapy	• Pancreatic cancer • Medullary thyroid cancer		• Medullary thyroid cancer • Pancreatic malignancy • Diabetic retinopathy complications
Missing Information	None		None	• Transfer from basal insulin <20 units or >50 units	• Pregnancy • Lactation (only for semaglutide s.c. for T2D and semaglutide s.c. for WM) • Patients with severe hepatic impairment		• Use in pregnancy and lactation
Additional PV activities	• H9X-MC-B001 “Medullary Thyroid Carcinoma (MTC) Surveillance Study” To determine the annual incidence of MTC in the US and to identify any possible increase related to the introduction of long-acting GLP-1 RAs,	• NN2211-3965 “Medullary Thyroid Carcinoma surveillance study: a case series registry (MTC- 22341)” Objectives: - to systematically monitor the annual incidence of MTC in the US through North American		• Educational material for HCPs in the EU (aRMM / Medication errors, including errors with transfer from injectable diabetes therapy) ⁷	• Study NN9535-4352 “Long-term effects of semaglutide on diabetic retinopathy in participants with T2D” (FOCUS) using validated and standardised ophthalmic assessments. Results from the study will be relevant also for the ongoing evaluation of the risk for semaglutide s.c. 2.4 mg for WM in patients with T2D. <u>Milestones:</u> <u>Semaglutide s.c. for T2D:</u>		• I8F-MC-B013: A “Medullary Thyroid Carcinoma database linkage study” to estimate (1) the incidence of medullary thyroid carcinoma among patients who are exposed to GLP-1 RAs and the GIP/GLP-1 RA tirzepatide, as compared to an unexposed matched comparator cohort

Nom commercial	TRULICITY®	SAXENDA®	VICTOZA®	XULTOPHY®	OZEMPIC®	WEGOVY®	MOUNJARO®
	<p>including dulaglutide, into the US market. This study addresses the important potential risk of MTC observed in rodents across all GLP-1 agonists.</p> <p>Milestones: Estimated submission of study report: 31/03/2032</p> <ul style="list-style-type: none"> • H9X-MC-B013 "Dulaglutide Retrospective Study" To estimate the incidence rates of events of interest among patients with T2DM treated with dulaglutide compared to other second-line anti-diabetes medications and long-acting GLP-1 RAs compared to other second-line anti-diabetes medications. It will address the safety concerns of pancreatic and thyroid cancers. <p>Milestones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Protocol outline submission: 28/06/2019 - Submission of study protocol: 22/04/2021 - Estimated submission of final study report: 31/12/2030 	<p>Association of Central Cancer Registries (NAACCR) to identify any possible increase related to the introduction of long-acting GLP-1 RAs into the US market</p> <ul style="list-style-type: none"> - to establish a registry of incident cases of MTC in adults in the US in order to characterise their medical histories and possible risk factors, including history of treatment with long-acting GLP-1 RAs <p>Milestones: Final study report submission: 15 Sep 2026</p>			<p>Approved with procedure EMEA/H/C/004174/MEA/003.1 Final study report submission: February 2028</p> <ul style="list-style-type: none"> • Study NN9535-4447 "Epidemiological assessment of the risk for pancreatic cancer associated with the use of semaglutide in patients with T2D" – A cohort study based on Nordic registry data Results from the study will also be relevant for the ongoing evaluation of the risk for semaglutide s.c. 2.4 mg for WM. <p>Milestones:</p> <p>Semaglutide s.c. for T2D: Approved with procedure EMEA/H/C/004174/MEA/002 Final study report submission: March 2026</p> <p>Oral semaglutide for T2D: Approved with procedure EMEA/H/C/004953/MEA/002 Final study report submission: March 2026</p> <ul style="list-style-type: none"> • Study MTC-22341 "Medullary Thyroid Carcinoma Surveillance Study: a Case-Series Registry" The MTC registry is an FDA post-marketing requirement for long-acting GLP-1 RA products. <p>Milestones:</p> <p>Semaglutide s.c. for T2D: PAM procedure: Ozempic MEA 005 Final study report submission: December 2033</p> <p>Oral semaglutide for T2D: PAM procedure: Rybelsus MEA 001 Final study report submission: February 2037</p> <p>Semaglutide s.c. 2.4 mg for weight management:</p>	<p>using incidence rate ratios and 95% CIs.</p> <ul style="list-style-type: none"> (2) - systematically monitor the annual incidence of MTC in adults (18 years of age and older) in the US for identification of any possible increase related to the introduction of GLP-1 RAs and the GIP/GLP-1 RA tirzepatide, into the US market, and - characterise patients exposed to GLP-1 RAs and the GIP/GLP-1 RA tirzepatide, and unexposed matched comparator cohorts using demographic characteristics and other clinical characteristics, selected prescription medications dispensed during the baseline period, and duration of GLP-1 RA (including GIP/GLP-1 RA) use. <p>Milestones: Draft protocol outline submitted to on 20 January 2023.⁸</p> <ul style="list-style-type: none"> • I8F-MC-B011: "Tirzepatide Pancreatic Malignancy Study" a retrospective non-interventional cohort study to <p>(1) - estimate the incidence rate of pancreatic cancer among new users of tirzepatide</p> <ul style="list-style-type: none"> - compare the incidence rate of pancreatic cancer among new users of tirzepatide to patients who are new users of other incretin-based therapies, and - compare the incidence rate of pancreatic cancer among new users of tirzepatide to patients 	

⁸ https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-meeting-2-5-june-2025_en.pdf

Nom commercial	TRULICITY®	SAXENDA®	VICTOZA®	XULTOPHY®	OZEMPIC ®	WEGOVY®	MOUNJARO®
					<p><i>PAM procedure: to be determined</i> <i>Final study report submission: February 2039</i></p>	<p>who are new users of non-incretin-based therapies (2) describe baseline characteristics (including demographics, lifestyle variables, medical conditions, medications) among patients who are new users of tirzepatide and patients who are new users of other incretin-based therapies and non-incretin-based therapies.</p> <p>Milestones: Draft protocol outline submitted to on 20 January 2023.⁹</p> <ul style="list-style-type: none"> • Retinopathy addendum to SURPASS-CVOT (I8F-MC-GPGN) to be performed in addition to all procedures required by Protocol I8F-MC-GPGN or any subsequent amendments to that protocol. <p>Objectives:</p> <ul style="list-style-type: none"> - to compare the effect of tirzepatide dose up to 15 mg QW with dulaglutide 1.5 mg QW on DR progression. - to assess the safety of tirzepatide dose up to 15 mg QW when compared with dulaglutide 1.5 mg QW on DR <p>Milestones: Estimated submission of study report: Within 6 months after CSR approval (estimated CSR approval: 04/01/2025)</p>	

⁹ https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-13-16-january-2025_en.pdf

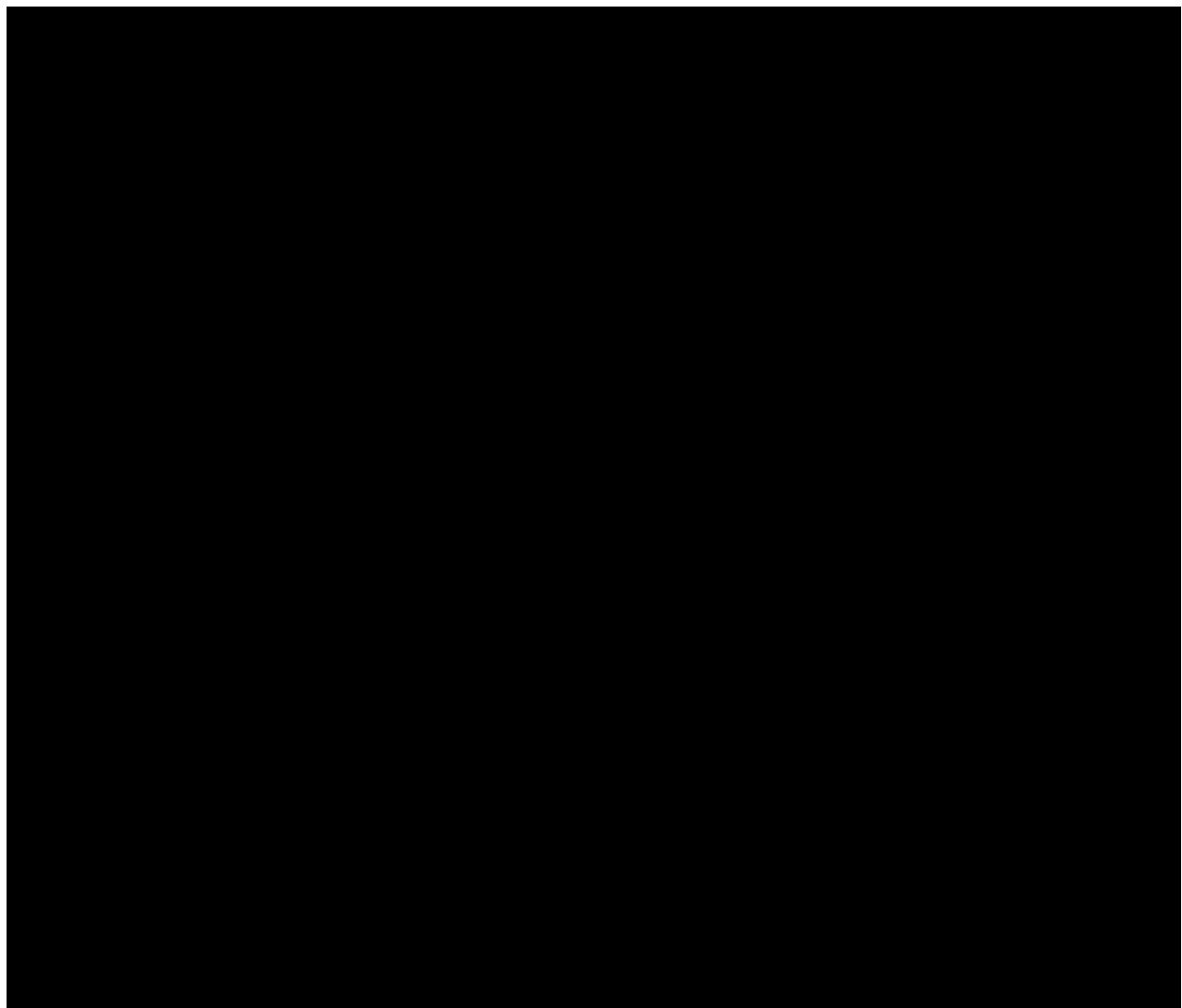
6.1.2. Modifications de sécurité par rapport aux informations de sécurité de référence, nouveaux signaux de sécurité

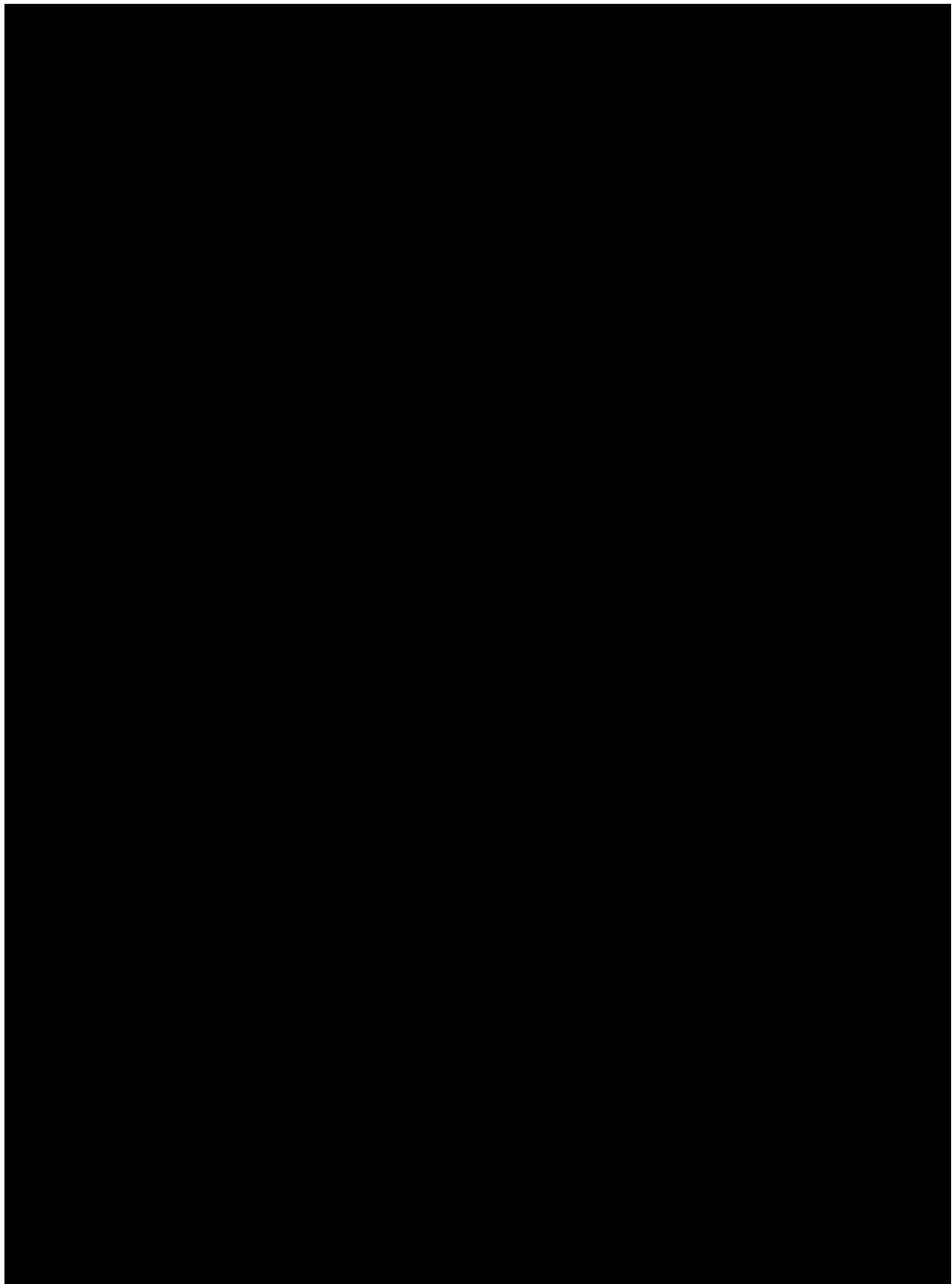
Les modifications de sécurité par rapport aux informations de sécurité de référence (Résumés des caractéristiques du produit) et les nouveaux signaux de sécurité ont été analysés par l'ANSM et les CRPV rapporteurs pour chaque spécialité afin de constituer, en accord avec l'ANSM, la liste des effets indésirables d'intérêt de ce rapport.

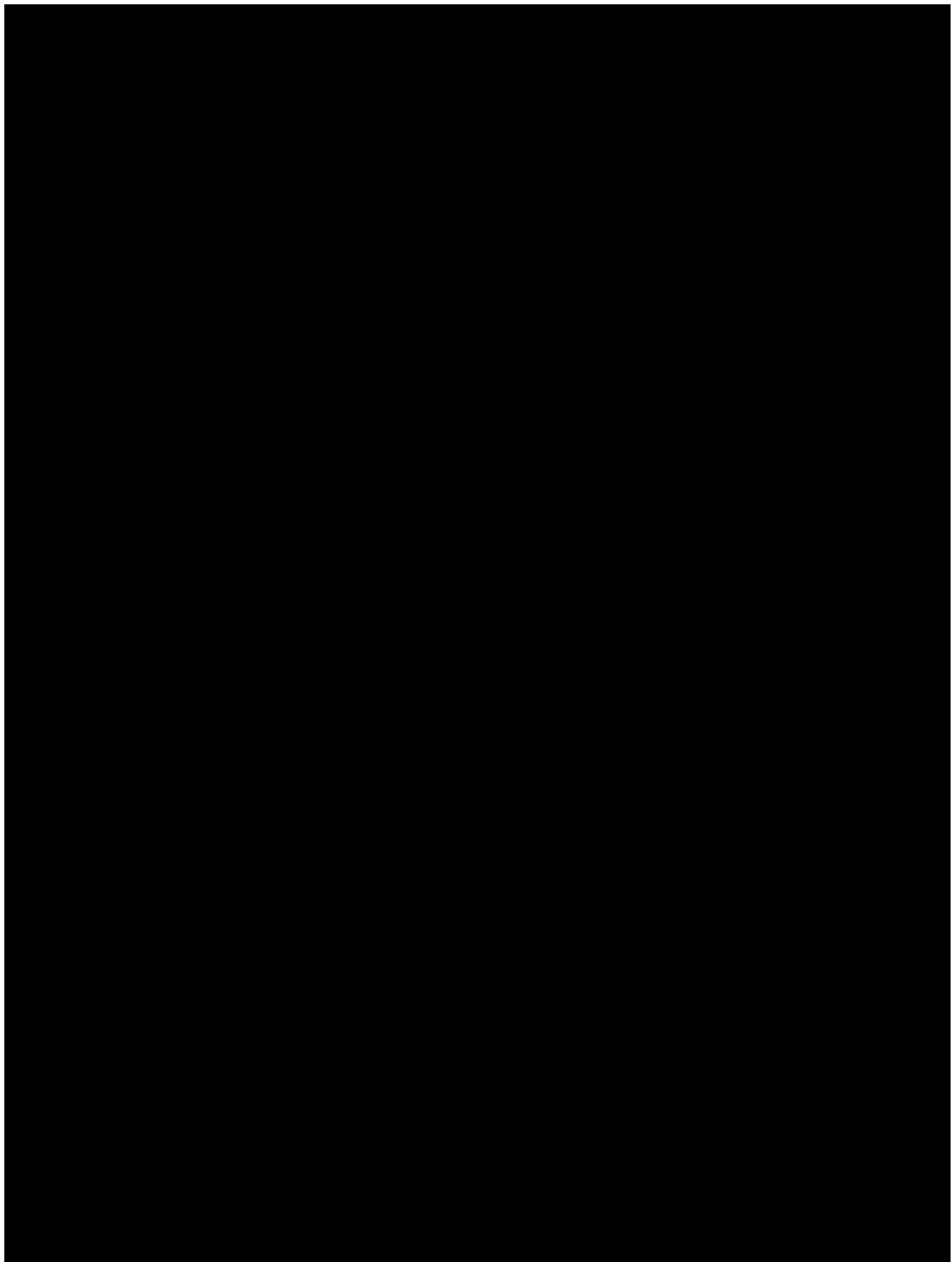
6.1.3. Données générales de VigiBase

Le nombre de cas graves cumulés rapportés avec les AR-GLP-1 au niveau mondial était 61 103.

Figure 2. Caractéristiques des cas graves rapportés avec les AR-GLP-1 au niveau mondial







6.1.4. Données issues des essais cliniques

Les données issues des essais cliniques rapportés dans la littérature ou des documents réglementaires (RCP, PSUR) concernant les effets d'intérêt identifiés sont, le cas échéant, présentées dans la partie de la discussion concernant chacun des effets d'intérêt identifiés.

6.1.5. Données de la littérature

Les données issues de la littérature concernant les effets d'intérêt identifiés sont, le cas échéant, présentées dans la partie de la discussion concernant chacun des effets d'intérêt identifiés.

6.2. Données en France

6.2.1. Chiffres de vente – Données d'exposition

Les chiffres de ventes en tant que données relevant du secret industriel figurent en Annexe 1 du rapport.

6.2.2. Présentation générale des cas notifiés depuis le début du suivi

L'analyse des EI graves a porté sur l'ensemble des cas graves rapportés depuis le début du suivi, soit 1607 cas graves. Parmi l'ensemble des cas graves, 376 cas ont été rapportés sur la dernière période de suivi (du 01/08/2023 au 31/01/2025).

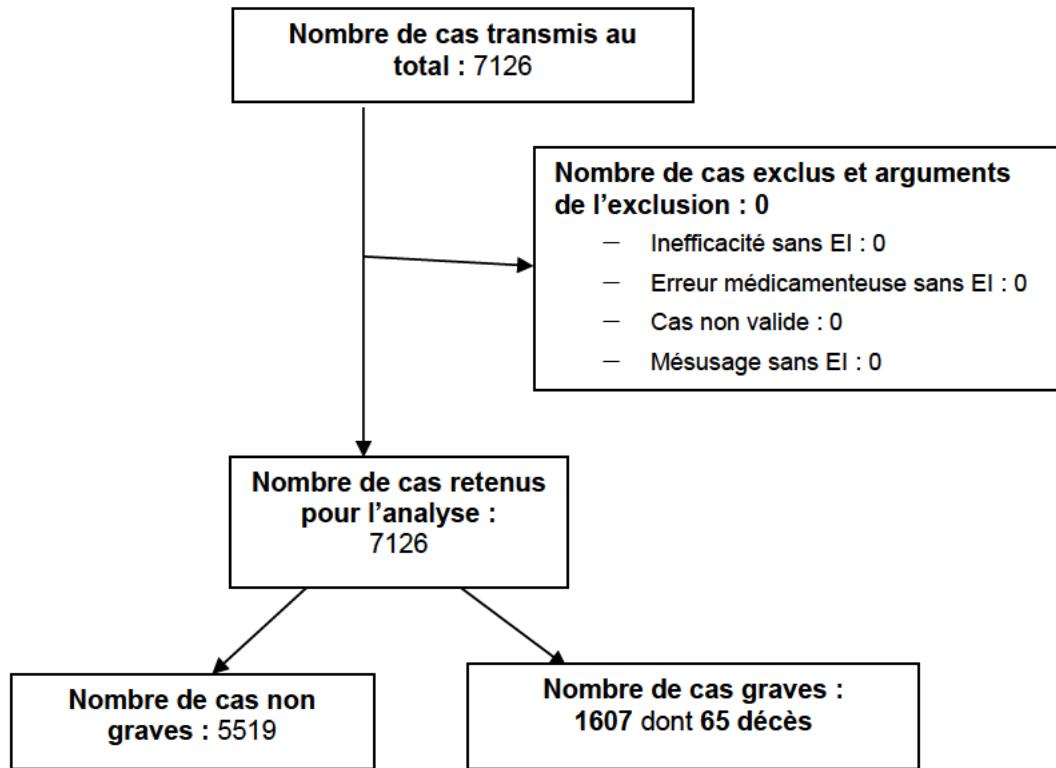
6.2.2.1. Tableau 6. Présentation générale des cas

	CRPV	Laboratoire(s)	Total
Nombre de cas totaux reçus	2005	5121	7126
Nombre de doublons ^a			
Nombre de cas exclus de l'analyse (non graves)	1042	4477	5519
Nombre de cas analysés	963	644	1607
- Nombre de cas médicalement confirmés ^b	902	553	1455
- Nombre de cas non médicalement confirmés	61	91	152
- Nombre de cas graves	963	644	1607
- Nombre de cas de décès	38	27	65
- Nombre d'EI	1936	2494	4430
Patients présentant un cas grave	963	644	1607
Age moyen ± écart type	58,8 14,3	60,3 13,5	59,3 14,1
Groupe d'âge			
1. 0-17	12 0,0	0,0	12 0,0
2. 18-44	124 0,1	63 0,1	187 0,1
3. 45-64	423 0,4	177 0,3	600 0,4
4. 65-74	237 0,2	120 0,2	357 0,2
5. 75+	101 0,1	57 0,1	158 0,1
(vide)	66 0,1	227 0,4	293 0,2
Total général	963 1,0	644 1,0	1607 1,0
Sexe			
F	490 0,5	284 0,4	774 0,5
M	470 0,5	347 0,5	817 0,5
(vide)	3 0,0	13 0,0	16 0,0
Total	963 1,0	644 1,0	1607 1,0

^a La recherche de doublon n'a pas été réalisée car les données ont été extraites de VigiBase sur une base de données dédoublonnée par l'algorithme VigiMatch

^b La variable « médicalement confirmé » n'étant pas exploitable dans la base de données utilisée car insuffisamment renseignée, cette variable a été substituée par la variable indiquant que le cas a été rapporté par un professionnel de santé comme proxy du cas médicallement confirmé.

6.2.2.2. Logigramme



6.2.2.3. Incidence des cas et EI notifiés

Le nombre total de personnes-années exposées depuis le début de la période pour tous les AR-GLP-1 n'a pas pu être calculé avec précision. Ont uniquement été fournies par les laboratoires les données de vente depuis février 2023 à janvier 2025. Le calcul d'incidence ci-dessous a été réalisé à partir uniquement des cas rapportés du 01/08/2023 au 31/01/2025.

Tableau 7. Incidence des notifications (du 01/08/2023 au 31/01/2025, sur 532 768 patients-années)

	Incidence des notifications (/1000 PA)
Cas totaux	3,4
Cas graves	0,7
EI totaux	12,1
EI graves	2,1

6.2.3. Présentation quantitative des cas graves notifiés (laboratoire et CRPV)

On retrouve 1607 cas d'EI graves.

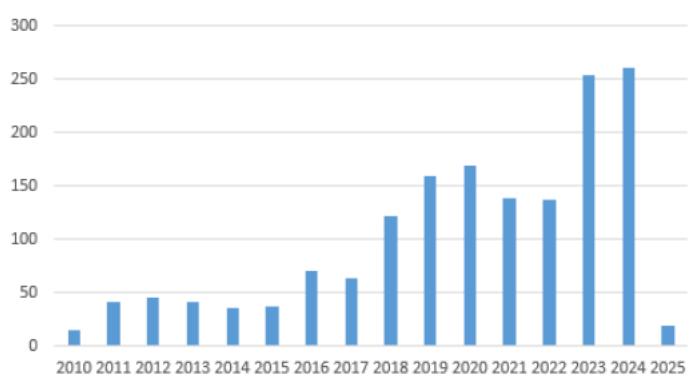
Tableau 8. Répartition des cas graves selon le SOC principal

SOC	N	%
<i>Gastrointestinal disorders</i>	777	48,4%
<i>General disorders and administration site conditions</i>	99	6,2%
<i>Metabolism and nutrition disorders</i>	85	5,3%
<i>Injury, poisoning and procedural complications</i>	74	4,6%
<i>Hepatobiliary disorders</i>	70	4,4%
<i>Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)</i>	69	4,3%
<i>Skin and subcutaneous tissue disorders</i>	62	3,9%
<i>Cardiac disorders</i>	58	3,6%
<i>Investigations</i>	54	3,4%
<i>Eye disorders</i>	51	3,2%
<i>Nervous system disorders</i>	38	2,4%
<i>Renal and urinary disorders</i>	30	1,9%
<i>Infections and infestations</i>	23	1,4%
<i>Musculoskeletal and connective tissue disorders</i>	18	1,1%
<i>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</i>	15	0,9%
<i>Psychiatric disorders</i>	15	0,9%
<i>Blood and lymphatic system disorders</i>	15	0,9%
<i>Ear and labyrinth disorders</i>	13	0,8%
<i>Immune system disorders</i>	8	0,5%
<i>Endocrine disorders</i>	8	0,5%
<i>Vascular disorders</i>	7	0,4%
<i>Product issues</i>	5	0,3%
<i>Pregnancy, puerperium and perinatal conditions</i>	4	0,2%
<i>Congenital, familial and genetic disorders</i>	4	0,2%
<i>Reproductive system and breast disorders</i>	3	0,2%
<i>Surgical and medical procedures</i>	2	0,1%
Total général	1607	100,0%

6.2.4. Description des cas graves

Tableau 9. Caractéristiques des 1607 cas graves déclarés depuis le début du suivi

Caractéristiques		
Source (n,%)		
CRPV	963	59,9%
Laboratoires	644	40,1%
Année (n,%)		
2010	15	0,9%
2011	41	2,6%
2012	45	2,8%
2013	41	2,6%
2014	36	2,2%
2015	37	2,3%
2016	70	4,4%
2017	64	4,0%
2018	122	7,6%
2019	159	9,9%
2020	169	10,5%
2021	138	8,6%
2022	137	8,5%
2023	254	15,8%
2024	260	16,2%
2025	19	1,2%
Fatal (n,%)	65	4,0%
Notificateur (n,%)		
Non PDS	152	9,5%
PDS	1455	90,5%
Age classe (n,%)		
0-17	12	0,9%
18-44	187	14,2%
45-64	600	45,7%
65-74	357	27,2%
75+	158	12,0%
Age (moy, std)	59,3	14,1
Genre (n,%)		
Femme	774	48,6%
Homme	817	51,4%
Sex ratio H/F	1,06	
Indication (n,%)		
Contrôle du poids	140	8,7%
Diabète de type 2	1467	91,3%



Mésusage pour contrôle du poids (n,%)	25	1,6%
Médicament (n,%)		
Trulicity	34,1%	
Ozempic	28,6%	
Victoza	25,2%	
Wegovy	5,9%	
Xultophy	3,6%	
Saxenda	2,6%	
Dechallenge positif (n,%)	707	44,0%
Rechallenge positif (n,%)	17	1,1%

MedDRA HLT (20 premiers) (n,%)			
<i>Acute and chronic pancreatitis</i>	388	24,1%	
<i>Diarrhoea (excl infective)</i>	96	6,0%	
<i>Nausea and vomiting symptoms</i>	93	5,8%	
<i>Gastrointestinal and abdominal pains (excl oral and throat)</i>	79	4,9%	
<i>Pancreatic neoplasms malignant (excl islet cell and carcinoid)</i>	35	2,2%	
<i>Asthenic conditions</i>	30	1,9%	
<i>Gastrointestinal atonic and hypomotility disorders NEC</i>	30	1,9%	
<i>Hepatocellular damage and hepatitis NEC</i>	30	1,9%	
<i>Gastrointestinal disorders NEC</i>	26	1,6%	
<i>Cholecystitis and cholelithiasis</i>	25	1,6%	
<i>Hypoglycaemic conditions NEC</i>	24	1,5%	
<i>Digestive enzymes</i>	23	1,4%	
<i>Renal failure and impairment</i>	21	1,3%	
<i>Injection site reactions</i>	19	1,2%	
<i>Rate and rhythm disorders NEC</i>	18	1,1%	
<i>Physical examination procedures and organ system status</i>	17	1,1%	
<i>Medication errors, product use errors and issues NEC</i>	14	0,9%	
<i>Off label uses</i>	14	0,9%	
<i>General signs and symptoms NEC</i>	14	0,9%	
<i>Metabolic acidoses (excl diabetic acidoses)</i>	14	0,9%	

6.2.5. Description des décès rapportés sur la période du 01/08/2023 au 31/01/2025

Sur la période du rapport n°2, on compte 19 décès.

Les décès sont plus détaillés dans la section du rapport d'enquête correspondant à l'effet d'intérêt.

Tableau 10. Caractéristiques des décès survenus sur la période d'étude (du 01/08/2023 au 31/01/2025)

N° cas	Nom médicament	DCI	Année	Age (an)	Sexe	Indication	Effets indésirables
	Trulicity Ozempic Wegovy	Dulaglutide Sémaglutide Sémaglutide			M	DNID, obésité	Choc septique sur cholécystite, adénocarcinome pancréatique
	Trulicity	Dulaglutide			M	DNID	Arrêt cardio- respiratoire
	Trulicity	Dulaglutide			M	DNID	Dépression aiguë, refus alimentaire, malnutrition
	Trulicity	Dulaglutide			M	DNID	Obstruction intestinale
	Victoza Ozempic	Liraglutide Sémaglutide			M	inconnue	Tumeur maligne de la queue du pancréas
	Liraglutide Ozempic	Liraglutide Sémaglutide			F	DNID	Cancer pancréatique
	Wegovy	Sémaglutide			M	inconnue	Sepsis postcure de hernie inguinale
	Ozempic	Sémaglutide			F	DNID	Acidose lactique, insuffisance rénale aiguë
	Wegovy	Sémaglutide			M	DNID	Adénocarcinome pancréatique métastatique
	Wegovy	Sémaglutide			F	Obésité	Dissection aortique
	Wegovy	Sémaglutide			F	Obésité morbide	Embolie pulmonaire
	Ozempic	Sémaglutide			M	DNID	Malformations multiples
	Ozempic	Sémaglutide			F	DNID	Pancréatite aiguë
	Ozempic	Sémaglutide			F	Perte de poids	Colite, déshydratation
	Ozempic	Sémaglutide			M	DNID	Décès soudain dans un contexte de diarrées, vomissements
	Wegovy	Sémaglutide			M	Obésité morbide	Décès soudain
	Ozempic	Sémaglutide			M	DNID	Choc septique sur cellulite
	Ozempic	Sémaglutide			M	inconnue	Décès de cause inconnue, masse hépatique
	Ozempic	Sémaglutide			F	inconnue	Décès accidentel

6.2.6. Description des cas marquants transmis à l'ANSM sur la période du 01/08/2025 au 03/03/2025

Au total, 32 cas marquants ont été transmis à l'ANSM depuis la fin du rapport n°1 jusqu'au 03/03/2025. Les cas marquants sont, le cas échéant, plus détaillés dans la section du rapport d'enquête correspondant à l'effet d'intérêt.

6.2.6.1. Cas marquants considérés comme effets d'intérêt analysés dans ce rapport

Cas marquants de mésusage pour perte pondérale / hors AMM / erreurs :

- [REDACTED] - WEGOVY - **EMM** : Vomissements - Anorexie - Cétose - Gastroparésie - Erreur de médicament administré - Ressemblance visuelle du nom de médicament
- [REDACTED] - [REDACTED] - OZEMPIC - **EMM** / 2 cas d'erreur avec surdosage avec OZEMPIC en remplacement de TRULICITY en raison de **rupture de stock**
- [REDACTED] - OZEMPIC - Acidocétose diabétique (DT1) – **mésusage** pour perte pondérale -
- [REDACTED] - OZEMPIC - **Mésusage** intentionnel de médicament - Perte de poids - Vomissements - Douleurs abdominales
- [REDACTED] - OZEMPIC - Anorexie - Vomissements - Hypoglycémie - Hypokaliémie après **mésusage**
- [REDACTED] - OZEMPIC - Iléus paralytique - **Mésusage**
- [REDACTED] - TRULICITY - Pancréatite aiguë - **Mésusage** intentionnel
 - o Cf. section spécifique

Cas marquants d'affections ophthalmologiques :

- [REDACTED] - OZEMPIC - **œdème maculaire**
- [REDACTED] - OZEMPIC - **neuropathie optique ischémique antérieure (NOIA)** non artéritique
- [REDACTED] - OZEMPIC - **NOIA**
- [REDACTED] - OZEMPIC - **(NOIA) non artéritique**
- [REDACTED] - OZEMPIC - **(NOIA) non artéritique**
 - o Cf. section spécifique

Cas marquants d'affections psychiatriques :

- [REDACTED] - SAXENDA - **Troubles dépressifs - Idées suicidaires** - Asthénie
- [REDACTED] - TRULICITY - **Idées suicidaires**
- [REDACTED] - TRULICITY - **Dépression aiguë** - Malnutrition protéino-énergétique - Perte de poids - Décès
- [REDACTED] - TRULICITY - **Idées suicidaires**
- [REDACTED] - TRULICITY - **Angoisses - Anxiété**
 - o Cf. section spécifique

Cas marquants de troubles intestinaux :

- [REDACTED] - OZEMPIC - 2 cas de **panniculite mésentérique** - [REDACTED] -
CSP : 05/12/2023
 - o Ces cas marquants ont suggéré une analyse spécifique : Cf. section spécifique

Cas marquants de cytolysé hépatique :

- [REDACTED] - VICTOZA - **cytolysé hépatique à 15N** - [REDACTED] - CSP : 11/03/2025

- [REDACTED] - OZEMPIC - **cytolyse hépatique** - [REDACTED] - CSP : 08/04/2025

- Ces cas marquants ont suggéré une analyse spécifique : Cf. section spécifique

Autres cas marquants :

- [REDACTED] - TRULICITY - **Pneumopathie d'inhalation**
 - Cf. section spécifique
- [REDACTED] - OZEMPIC - **Mort fœtale in utero** - Oligoamnios - Exposition maternelle durant le premier trimestre de la grossesse
 - Cf. section spécifique
- [REDACTED] - WEGOVY - **Encéphalopathie de Gayet-Wernicke**
 - Cf. section spécifique

Autres cas marquants

Cas marquants de troubles inflammatoires coliques :

- [REDACTED] - TRULICITY - **Diverticulite**
 - Femme de [REDACTED] ans aux antécédents de diverticulose avec épisode de diverticulite habituellement au rythme d'un épisode tous les [REDACTED] à [REDACTED] ans qui présente après augmentation de la posologie de TRULICITY pour un diabète de type 2 à 3mg/semaine un épisode de diverticulite. Après une nouvelle augmentation de posologie à 4.5 mg, il est noté une récidive de 2 épisodes en 2 mois. Le rôle du médicament est évoqué, la posologie est diminuée à 3 mg/semaine.
 - Commentaire : Facteurs confondants, cas non retenu
- [REDACTED] - OZEMPIC - **Colite** - Décès
 - Femme, [REDACTED] ans
 - Antécédent : DT2, bypass en [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], dyslipidémie, [REDACTED]
 - Dès l'introduction d'Ozempic en [REDACTED] (il n'est pas précisé s'il y a eu augmentation progressive des doses), survenue de diarrhées, vomissements, colite avec perte de poids de [REDACTED] kg qui malgré l'arrêt du traitement (maximum 6 injection d'Ozempic au total) n'évoluent pas favorablement avec diarrhées fluctuantes, survenue d'une hyponatrémie, d'une déshydratation, dénutrition (perte de [REDACTED] kg en [REDACTED] [REDACTED])
 - Décès suite à un choc hypovolémique dans un contexte notamment d'hypokaliémie sur diarrhées
 - Hypothèse des cliniciens : choc hypovolémique sur diarrhées attribuées à la prise d'Ozempic, choc septique sans germe
 - Commentaires :
 - [REDACTED]
 - [REDACTED].
 - Aucune infirmation dans les PSURs et RCP, bibliographie hétérogène
 - Signal non retenu
 - L'analyse des autres cas français de colite (n=9) ne permet pas d'identifier un signal :
 - [REDACTED] – TRULICITY – Colite – TTO : 16 j - autre med. suspect - C1S1B1
 - [REDACTED] – VICTOZA – Colite - H [REDACTED] - TTO : 1829 j - autre med. suspect - C1S1B1
 - [REDACTED] – VICTOZA – Poussée de rectocolite sur RCH depuis 6 ans – H [REDACTED] – C2S1B1
 - [REDACTED] – TRULICITY – Rectocolite hémorragique – H [REDACTED] - TTO : 15 jours - Dechallenge : positif - traité par Fivasa 800. Guérison.
 - [REDACTED] – WEGOVY – Sigmoïdite - F [REDACTED] ans - TTO : 723 jours - C1SB1
 - [REDACTED] – TRULICITY – Sigmoïdite – H [REDACTED] - Dechallenge positif – non documenté

- [REDACTED] – VICTOZA – Colite ischémique sur terrain artéritique sévère - facteurs confondants
- [REDACTED] – TRULICITY – Rectocolite ulcéратive – H [REDACTED] – TTO 1 an - autre med. suspect - C1S1B1
- [REDACTED] – TRULICITY – Rectocolite ulcéreuse - Cas non retrouvé
- Le CRPV rapportant ce cas proposait d'étudier le profil de tolérance chez les patients ayant bénéficié d'une chirurgie bariatrique :
 - La recherche sur les antécédents bariatriques est impossible à effectuer avec les données disponibles

Cas marquants de cancers digestifs :

- [REDACTED] - **OZEMPIC - tumeur de la tête du pancréas** - [REDACTED] - CSP : 09/01/2024
 - Patiente de 75 ans, diabétique de type 2, 2 ans et huit mois après l'initiation d'un traitement par OZEMPIC® 1 mg / semaine, mise en évidence d'une tumeur du pancréas avec dilatation des voies biliaires, sans franche cholestase biologique, état général conservé avec un amaigrissement limité à 2kg. Écho-endoscopie : tumeur de 9 cm de la tête du pancréas de stade usT3N1 non résecable. CPRE avec pose d'une prothèse biliaire couverte. Résultats histologiques : tumeur neuro-endocrine bien différenciée de grade 1. Patiente non rétablie.
- [REDACTED] - **OZEMPIC - cancer du pancréas** - [REDACTED] - CSP : 11/03/2025
 - Cancer pancréatique métastatique chez un patient de 51 ans avec DT2, obésité, antécédents d'alcoolotabagisme. Prise d'Ozempic depuis 11 mois.
 - Commentaire : Le signal sur les cas de cancers pancréatiques n'a pas été retrouvé lors de méta-analyses d'essais cliniques, ni dans les études pharmaco-épidémiologiques menées sur cette question. Le lien potentiel repose sur une hypothèse mécanistique et un signal dans les bases de pharmacovigilance.
- [REDACTED] - **TRULICITY - cholangiocarcinome** - [REDACTED] - CSP : 11/03/2025
 - Patient sous traitement par Dulaglutide depuis 2 ans. Diagnostic de cholangiocarcinome sur douleurs abdominales de la fosse droite.
- [REDACTED] - **WEGOVY - cholangiocarcinome** - [REDACTED] - CSP : 08/04/2025
 - Découverte d'un cholangiocarcinome 18 mois environ après l'introduction de WEGOVY chez un patient de [REDACTED] ans.
 - Commentaire : Le signal européen récent sur des cas de cholangiocarcinome sous AR-GLP-1 n'a pas été confirmé (recommandation du PRAC de juin 2019 : PV de routine)¹⁰ à ce jour mais justifie un suivi de PV accru sur le sujet.

Autres cas marquants :

- [REDACTED] - **TRULICITY + atorvastatine/ezétimibe (LIPTRUZET) - rhabdomyolyse** – Dechallenge positif - [REDACTED] - CSP : 09/01/2024
 - Introduction le [REDACTED] d'un traitement par TRULICITY 0,75 mg. Dans les suites apparition d'une grande fatigue. Le [REDACTED] (à 8 mois) augmentation de TRULICITY à 1,5 mg. Le mois suivant, aggravation de la fatigue avec sensation de faiblesse dans les jambes et signe du tabouret. Puis aggravation avec apparition d'une faiblesse musculaire dans les bras.
 - [REDACTED] : découverte d'une anomalie des transaminases.

¹⁰ https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-11-14-june-2019_en.pdf

- [REDACTED] : découverte d'une rhabdomyolyse avec des CPK à [REDACTED] UI/l sans altération de la fonction rénale. Patiente est hospitalisée pour bilan le [REDACTED]. Le LIPTRUZET est d'abord arrêté le [REDACTED], mais sans résolution. Puis TRULICITY est arrêté le [REDACTED], en raison de la perte de [REDACTED] kg en 1 an depuis son introduction. Régression dans les suites de la rhabdomyolyse, mais introduction dans le même temps d'une corticothérapie. Les sérologies virales sont négatives. L'immunoblot myosite est négatif sauf pour les anticorps anti PM-Scl 100, très faiblement positif. En cours d'amélioration.
- Commentaire : présence de facteurs confondants

- [REDACTED] - SAXENDA - effet rebond - [REDACTED] - CSP : 17/09/2024

- Patiente de [REDACTED] ans qui a présenté un effet rebond à l'arrêt du traitement par SAXENDA avec prise de poids progressive jusqu'à [REDACTED] kg, craving alimentaire [REDACTED].
- Commentaire : effet connu

- [REDACTED] - OZEMPIC - chute de cheveux - Perte de poids - [REDACTED] - CSP : 18/02/2025

- Survenue d'une perte de cheveux très importante environ 4 mois après le début d'un traitement par Ozempic® et 3 mois après le début de Forxiga® chez une patiente de [REDACTED] ans aussi traitée par Metformine pour un diabète, et qui a perdu [REDACTED] kg a priori en 9 mois. Médicaments poursuivis. Persistance de la chute de cheveux 5 mois après.
- La perte de cheveux n'est pas listée dans la rubrique 4.8 du RCP d'Ozempic® or cet effet est indiqué en 4.8 du RCP de Wegovy® qui contient aussi du Sémaglutide (indication différente ; maximum 2,4 mg/semaine pour Wegovy® et 2 mg/semaine pour Ozempic®) : la perte de cheveux y est indiquée comme un effet fréquent, et il est aussi précisé dans la même rubrique qu'une perte de cheveux a été rapportée chez 2,5% des patients traités par Sémaglutide et chez 1,0% des patients traités par placebo. Les événements étaient principalement d'intensité légère et la plupart des patients se sont rétablis lors de la poursuite du traitement. La perte de cheveux était plus souvent rapportée chez les patients présentant une plus grande perte de poids ($\geq 20\%$).
- Commentaire : une harmonisation des RCP/notices de sémaglutide avec ajout de « perte de cheveux » à l'instar de WEGOVY pour OZEMPIC et RYBELSUS n'a pas été retenue après évaluation par le PRAC de janvier 2025 (données insuffisantes pour conclure à un lien de causalité).

6.2.7. Effets d'intérêt identifiés dans la méthodologie ou au fil de la transmission des cas marquants au CRPV rapporteur

L'analyse des effets d'intérêt identifiés ne repose que sur les cas graves.

Tableau 11. Nombre de cas graves d'intérêt et focus étudiés

EIG d'intérêt	Nombre de cas	Proportion par rapport au nombre cumulé total de cas graves
Utilisation au cours de la grossesse ou de l'allaitement	15 (dont 8 sur la période)	0,9%
Troubles de la fertilité	1	0,1%
Mésusage pour perte pondérale	25	1,6%
Gastroparésies	12	0,7%
Pneumopathies d'inhalation	4	0,2%
Interactions médicamenteuses	4	0,2%
Cancers thyroïdiens	4	0,2%
Neuropathies optiques ischémiques antérieures non artéritiques	10	0,6%
Carences	6	0,4%
Panniculites mésentériques	4	0,2%
Pemphigoïdes bulleuses	2	0,1%
Réactions d'hypersensibilité	5	0,3%
Angioœdèmes	16	1,0%
Comportements suicidaires	17 (dont 10 sur la période)	1,1%
Dépressions	46 (dont 20 sur la période)	2,9%
Urolithiases	6	0,4%
Cytolyses hépatiques	16	1,0%

7. ANALYSE DETAILLEE ET DISCUSSION DES EFFETS D'INTERET

7.1. Utilisation au cours de la grossesse ou de l'allaitement et troubles de la fertilité

Dans le premier rapport, 7 cas d'exposition pendant la grossesse avaient été identifiés : 3 cas avec sémaglutide et 4 cas avec liraglutide. Deux cas de malformations avaient été décrits :

- Un syndrome polymétabolique avec fente labiale conduisant à un avortement thérapeutique à [] sous liraglutide/metformine (durée d'exposition au liraglutide inconnue)
- Une malformation cardiaque avec communication interventriculaire et sténose pulmonaire (pas d'évolution connue) sous sémaglutide chez une patiente de [] ans diabétique (exposition au sémaglutide pendant [] [fin embryogénèse cardiaque []]).

Il y avait également un cas de souffrance fœtale avec liraglutide conduisant à une césarienne à [] et 3 cas d'avortement/accouchement prématuré avec liraglutide ou sémaglutide.

Un seul cas d'exposition pendant l'allaitement avait été identifié : enfant âgée de [] ayant présenté des vomissements en jet à plusieurs reprises alors qu'elle était allaitée par sa mère traitée par sémaglutide (WEGOVY 0,25 mg/semaine). Évolution favorable lors du sevrage de l'allaitement. Dans le RCP, il est précisé « *Le sémaglutide a été excrété dans le lait de rates allaitantes. Un risque pour l'enfant allaité ne pouvant pas être exclu, le sémaglutide ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.* ». L'enfant est donc probablement été exposé au sémaglutide et à ses effets indésirables (vomissements). Les principaux points mis en évidence dans le premier rapport :

- Fréquence d'exposition pendant la grossesse ou l'allaitement faible, exemple pour liraglutide : 0,00094%
- Pour certaines malformations et avortement spontané, le diabète est un facteur de risque important, y compris un équilibre glycémique non optimal pendant la grossesse. Toutefois, l'impact des AR-GLP-1 sur la reproduction est avérée et ceci nécessite de poursuivre la surveillance.
- Les RCP des AR-GLP-1 expliquent, de façon plus ou moins homogène et claire, l'embryotoxicité, le risque sur la fertilité, le retard de la croissance fœtale. Le RCP du sémaglutide est celui qui est le plus informatif. Une harmonisation des données dans les différents RCP des AR-GLP-1 permettrait probablement de mieux informer les prescripteurs.
- Dans les cas étudiés, les grossesses sont spontanées. On peut se poser la question de la prévention dans le sens de savoir si les femmes sont suffisamment mises en garde sur les risques des AR-GLP-1 pendant la grossesse et l'utilisation d'une contraception pendant le traitement. Seul le RCP du sémaglutide le précise clairement car il serait celui qui a montré des risques tératogènes majeurs chez l'animal (malformations viscérales et squelettiques majeures).
- Les AR-GLP-1 doivent être interrompus dès la découverte de la grossesse, comme bien mentionné dans le RCP de tous les AR-GLP-1.
- Il y a une tendance à recommander l'utilisation hors AMM dans le syndrome des ovaires polykystiques et autres troubles de la reproduction liés au diabète et à l'obésité en raison de l'amélioration du taux de grossesse. Il s'agit donc d'avoir un point de surveillance sur les risques dans cet usage.

Sur la période 2 du rapport, on compte 7 notifications concernant une complication liée à une exposition pendant la grossesse (toutes graves).

- 3 cas dulaglutide (TRULICITY)

- 4 cas sémaglutide (3 OZEMPIC, 1 WEGOVY)

Aucun cas d'exposition pendant l'allaitement a été identifié.

Aucun cas également concernant des troubles de la fertilité.

Un cas de grossesse sous contraception orale sans effet indésirable est décrit dans la section analysant les cas d'interaction médicamenteuse.

Tableau 12. Cas graves en lien avec une utilisation au cours de la grossesse

N°	Année	Médicament	Age mère	Effet indésirable	Description	Contraception associée
		Trulicity		Fausse couche précoce	<ul style="list-style-type: none"> - Antécédents maternels : DNID, traitée par TRULICITY 1,5 mg depuis 1 an et demi. - Découverte fortuite d'une grossesse à [REDACTED] arrêt du dulaglutide avec passage à insulinothérapie - A [REDACTED] : fausse couche dans un [REDACTED] 	Non connue
		Trulicity		Communication inter-auriculaire; persistance du canal artériel	<ul style="list-style-type: none"> - Antécédents maternels : DNID et surcharge pondérale - Exposition pendant le 1er trimestre de la grossesse : sitagliptine (stop [REDACTED] ; metformine (stop [REDACTED]) et dulaglutide [REDACTED]) - Enfant né à [REDACTED] avec CIA et canal artériel ouverte restrictif à [REDACTED] mois 	Non
		Trulicity		Hypotrophie, pas d'anomalie	<ul style="list-style-type: none"> - Antécédents maternels : DNID, hypertriglycéridémie, [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] - Traitement par fénofibrate, qui a été arrêté en même temps que le dulaglutide à [REDACTED]. - Accouchement d'une fille à 36 SA+3 j, hypotrophique (2.3 kg, taille 46.5 cm), APGAR 10-10-10, aucune anomalie congénitale ou néonatale à signaler 	contraception mécanique
		Ozempic		Malformations multiples	<ul style="list-style-type: none"> - Antécédents maternels : DNID, [REDACTED], obésité, [REDACTED] fausses couches - Exposition in utero par COUMADINE, OZEMPIC, CEFOTAXIME, DIFFU K, TARDYFERON, KARDEGIC, INNOHEP - Grossesse spontanée évoluant vers un syndrome polymalformatif ([REDACTED]), [REDACTED] [REDACTED] 	Non
		Ozempic		Oligoamnios ; mort fœtale in utero	<ul style="list-style-type: none"> - Antécédents maternels : DNID, obésité, [REDACTED] [REDACTED] (donc [REDACTED] fausses couches spontanées) 	Non

					<p>– [REDACTED] [REDACTED] mort fœtal in-utero, mère de [REDACTED] ans traitée par Ozempic (sémaglutide) pour un diabète et [REDACTED]</p> <ul style="list-style-type: none"> – Conception spontanée – DDG [REDACTED] – Ozempic (sémaglutide) 1mg/semaine arrêté le [REDACTED] et présent en préconceptionnel <p>[REDACTED] et présent en préconceptionnel [REDACTED] µg et présent en pré conceptionnel LEVEMIR (insuline détémir) [REDACTED] UI, arrêté le [REDACTED] LYUMJEV (insuline lispro) [REDACTED] UI, arrêté le [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] sous pompe à insuline</p>	
[REDACTED]	[REDACTED]	Ozempic	[REDACTED]	Fausse couche	<ul style="list-style-type: none"> – Antécédents maternels : <p>[REDACTED] IMC à 45,7 et DNID</p> <ul style="list-style-type: none"> – Traitements pris par la mère : OZEMPIC et [REDACTED] – Lors de sa première grossesse, en [REDACTED], la patiente avait été traitée par insulinothérapie (Abasaglar® et Novorapid®) et elle avait accouché par césarienne (programmée dans un contexte de diabète gestationnel mal équilibré et [REDACTED]). <ul style="list-style-type: none"> – Patiente ayant appris qu'elle était enceinte de [REDACTED] semaines. – [REDACTED], fausse couche [REDACTED] 	Non
[REDACTED]	[REDACTED]	Wegovy	[REDACTED]	Grossesse extra-utérine	<ul style="list-style-type: none"> – Antécédents maternels : obésité (BMI 37,9), [REDACTED] <p>[REDACTED]</p> <ul style="list-style-type: none"> – Non documenté 	Non connue

Hors période du rapport, un cas marquant a été reçu :

– [REDACTED] – MOUNJARO - grossesse inopinée

- Patiente de [REDACTED] ans, traitée par :
- MOUNJARO pour perte pondérale du [REDACTED] au [REDACTED] à la suite [REDACTED]
- [REDACTED] dans un contexte d'oligo/aménorrhée et SOPK en [REDACTED] et [REDACTED]
- Utilisation d'une contraception mécanique [REDACTED].
- Découverte d'une grossesse inopinée (DDG [REDACTED]) mais désirée [REDACTED]

- Arrêt du MOUNJARO le [REDACTED]. L'issue de la grossesse fera l'objet d'un suivi (exposition maternelle au tirzépatide avant la grossesse et durant le 1er trimestre). Jusqu'à lors, échographies normales et suivi de grossesse sans complications.
- **Commentaire** : les AR-GLP1 augmenteraient la fertilité or ici antécédents d'obésité ([REDACTED]) et SOPK associés à une fertilité diminuée ([REDACTED]).

Mention des RCP français

Dulaglutide (TRULICITY) :

Rubrique 4.6

Grossesse : Il n'existe peu ou pas de données concernant l'utilisation du dulaglutide chez la femme enceinte. Les études chez les animaux ont mis en évidence une **toxicité sur la reproduction** (voir rubrique 5.3). Par conséquent, **l'utilisation du dulaglutide n'est pas recommandée pendant la grossesse**.

Allaitement : On ignore si le dulaglutide est excrété dans le lait maternel. On ne peut exclure un risque pour le nouveau-né/nourrisson. **Le dulaglutide ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement**.

Fertilité : L'effet du dulaglutide sur la fertilité chez l'homme est inconnu. Chez le rat, aucun effet direct sur l'accouplement ou la fertilité n'a été observé après un traitement par dulaglutide (voir rubrique 5.3).

Rubrique 5.3 :

Lors d'études sur la fertilité, une diminution du nombre de corps jaunes et un allongement du cycle oestral ont été observés, à des doses associées à une diminution de la consommation d'aliments et du gain de poids corporel chez les animaux femelles ; en revanche, aucun effet sur l'indice de fertilité et la conception ou le développement embryonnaire n'a été observé. Dans les études de toxicologie de la reproduction, **des effets sur le squelette** ainsi qu'une **baisse du poids fœtal** ont été observés chez le rat et le lapin à des expositions au dulaglutide de 5 à 18 fois supérieures aux doses cliniques proposées ; en revanche, aucune malformation fœtale n'a été observée. Le traitement des rats femelles pendant toute la gestation et la lactation a entraîné des déficits de mémoire chez la progéniture femelle, à des expositions 7 fois supérieures à la dose clinique proposée. La posologie du dulaglutide chez des jeunes rats mâles et femelles n'a pas entraîné de déficits de mémoire à 38 fois la plus haute exposition humaine.

Liraglutide (VICTOZA, SAXENDA) :

Rubrique 4.6 :

Grossesse : Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation du liraglutide chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une **toxicité sur la reproduction** (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel chez l'espèce humaine n'est pas connu. **Le liraglutide ne doit pas être utilisé pendant la grossesse**, période durant laquelle il est recommandé d'utiliser de l'insuline. **En cas de projet de grossesse ou en cas de grossesse, le traitement par liraglutide devra être interrompu**.

Allaitement : On ne sait pas si le liraglutide est excrété dans le lait maternel. Les études effectuées chez l'animal ont montré que le liraglutide et les métabolites à forte homologie structurelle étaient peu transférés dans le lait. Des études non cliniques réalisées chez de jeunes rats allaités ont mis en évidence un **ralentissement de la**

croissance néonatale lié au traitement (voir rubrique 5.3). En raison du manque d'expérience, le **liraglutide ne devra pas être utilisé pendant l'allaitement**.

Fertilité : Hormis une **légère diminution du nombre d'embryons vivants**, les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

Rubrique 5.3 :

Les études effectuées chez l'animal n'ont mis en évidence aucun effet délétère direct sur la fertilité mais une légère augmentation des morts embryonnaires précoces a été observée à la dose la plus élevée. L'administration de liraglutide en milieu de gestation a entraîné une **perte de poids maternelle et une diminution de la croissance fœtale, avec des effets ambigus sur la cage thoracique chez le rat et une modification du squelette chez le lapin**. Chez les rats exposés au liraglutide, on a observé un **ralentissement de la croissance néonatale**, qui a persisté après le sevrage chez le groupe recevant des doses élevées. Il n'est pas établi si le retard de croissance des jeunes rats est imputable à une consommation de lait réduite due à un effet direct du GLP-1 ou à une baisse de la production de lait maternel induite par une réduction de l'apport calorique. Chez les rats juvéniles, le liraglutide a entraîné un **retard de la maturation sexuelle** aussi bien chez les mâles que chez les femelles à des expositions cliniques pertinentes. Ces retards n'ont pas eu d'impact sur la fertilité et la capacité de reproduction de chacun des deux sexes ou sur la capacité des femelles à maintenir une gestation.

Liraglutide/insuline degludec (XULTOPHY) :

Rubrique 4.6 :

Grossesse : Il n'y a pas d'expérience clinique concernant l'utilisation de Xultophy, de l'insuline dégludec ou du liraglutide chez la femme enceinte. **En cas de projet de grossesse ou en cas de grossesse, le traitement par Xultophy devra être interrompu**. Les études de reproduction effectuées chez l'animal avec l'insuline dégludec n'ont mis en évidence aucune différence entre l'insuline dégludec et l'insuline humaine en termes d'embryotoxicité et d'effets tératogènes. Les études effectuées chez l'animal **avec le liraglutide ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction**, voir rubrique 5.3. Le risque potentiel chez l'espèce humaine n'est pas connu.

Allaitement : Il n'y a pas d'expérience clinique concernant l'utilisation de Xultophy pendant l'allaitement. On ne sait pas si l'insuline dégludec ou le liraglutide sont excrétés dans le lait maternel. En raison du manque d'expérience, **Xultophy ne devra pas être utilisé pendant l'allaitement**. Chez les rats, l'insuline dégludec était sécrétée dans le lait ; la concentration dans le lait était plus faible que dans le plasma. Les études effectuées chez l'animal ont montré que le liraglutide et les métabolites à forte homologie structurelle étaient peu transférés dans le lait. Des études non cliniques avec le liraglutide réalisées chez de jeunes rats allaités ont mis en évidence un **ralentissement de la croissance néonatale lié au traitement** (voir rubrique 5.3).

Fertilité : Il n'y a pas d'expérience clinique sur la fertilité avec Xultophy. Les études de reproduction effectuées chez l'animal avec l'insuline dégludec n'ont mis en évidence aucun effet indésirable sur la fertilité. Hormis une **légère diminution du nombre d'embryons vivants**, les études avec le liraglutide effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères sur la fertilité.

Rubrique 5.3 :

En rapport avec liraglutide : Les études effectuées chez l'animal n'ont mis en évidence aucun effet délétère direct sur la fertilité mais une légère augmentation des morts embryonnaires précoces a été observée à la dose la plus élevée. L'administration de liraglutide en milieu de gestation a entraîné une **perte de poids maternelle et une diminution de la croissance fœtale, avec des effets ambigus sur la cage thoracique chez le rat et une modification du squelette chez le lapin**. Chez les rats exposés au liraglutide, on a observé un **ralentissement de la croissance néonatale**, qui a persisté après le sevrage chez le groupe recevant des doses élevées. Il n'est pas établi si le retard de croissance des jeunes rats est imputable à une consommation de lait réduite due à un effet direct du GLP-1 ou à une baisse de la production de lait maternel induite par une réduction de l'apport calorique.

Sémaglutide (OZEMPIC et WEGOVY) :

Rubrique 4.6

Femmes en âge de procréer : **L'utilisation d'une contraception pendant le traitement** par sémaglutide est recommandée chez les femmes en âge de procréer.

Grossesse : Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Il existe des données limitées sur l'utilisation du sémaglutide chez la femme enceinte. Le sémaglutide ne doit donc pas être utilisé pendant la grossesse. **En cas de projet de grossesse ou en cas de grossesse, le traitement par sémaglutide doit être interrompu.** Le sémaglutide doit être arrêté au moins 2 mois avant un projet de grossesse en raison de sa longue demi-vie (voir rubrique 5.2).

Allaitement : Le sémaglutide a été excrété dans le lait de rates allaitantes. Un risque pour l'enfant allaité ne pouvant être exclu, **le sémaglutide ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.**

Fertilité : L'effet du sémaglutide sur la fertilité humaine est inconnu. Le sémaglutide n'a pas affecté la fertilité des rats mâles. Chez le rat femelle, une prolongation du cycle œstrien et une faible baisse du nombre d'ovulations ont été observées à des doses associées à une réduction du poids maternel (voir rubrique 5.3).

Rubrique 5.3 :

Lors d'études de fertilité chez le rat, le sémaglutide n'a pas affecté les performances d'accouplement ni la fertilité des mâles. Chez le rat femelle, une prolongation du cycle œstrien et une faible baisse du nombre d'ovulations ont été observées à des doses associées à une réduction du poids maternel. Lors d'études du développement embryofœtal chez le rat, le sémaglutide a entraîné une **embryotoxicité** à des expositions inférieures aux niveaux cliniquement significatifs. Le sémaglutide a entraîné une **nette réduction du poids maternel et une diminution de la croissance et de la survie embryonnaires**. Chez les fœtus, des **malformations viscérales et squelettiques majeures** ont été observées, notamment des effets sur les **os longs, les côtes, les vertèbres, la queue, les vaisseaux sanguins et les ventricules cérébraux**. Des évaluations mécanistes ont indiqué que l'embryotoxicité impliquait une **anomalie médiée par les récepteurs du GLP-1 au niveau de l'apport de nutriments à l'embryon via le sac vitellin** du rat. En raison des différences d'anatomie et de fonction du sac vitellin entre les espèces, et en raison de l'absence d'expression des récepteurs du GLP-1 dans le sac vitellin des primates non humains, ce mécanisme n'est probablement pas pertinent chez l'homme. Cependant, un effet direct du sémaglutide sur le fœtus ne peut être exclu. Lors d'études de toxicité pour le développement chez **le lapin et le singe cynomolgus**, une **augmentation des fausses couches et une**

légère hausse de l'incidence des anomalies fœtales ont été observées à des expositions cliniquement significatives. Ces résultats **coïncidaient avec une nette réduction du poids maternel allant jusqu'à 16%**. Il n'est pas établi si ces effets sont liés à la réduction de consommation d'aliments par la mère en tant qu'effet direct du GLP-1. La croissance et le développement postnataux ont été évalués chez le **singe cynomolgus**. Les nourrissons étaient légèrement plus petits à la mise bas, mais ont récupéré pendant l'allaitement. Chez les jeunes rats mâles et femelles, le sémaglutide a retardé la maturation sexuelle. Ces retards n'ont eu **aucun impact sur la fertilité ou la capacité de reproduction des deux sexes, ni sur la capacité des femelles à maintenir une grossesse**.

Tirzépatide (MOUNJARO) :

Rubrique 4.6 :

Femmes en âge de procréer : Il est recommandé aux femmes en âge de procréer **d'utiliser une contraception lorsqu'elles sont traitées par tirzépatide**.

Grossesse : Il n'existe peu ou pas de données concernant l'utilisation du tirzépatide chez la femme enceinte. Les études chez les animaux ont mis en évidence une **toxicité sur la reproduction** (voir rubrique 5.3). L'utilisation du tirzépatide n'est pas recommandée pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception. **En cas de projet de grossesse ou en cas de grossesse, le traitement par tirzépatide doit être interrompu**. Le tirzépatide doit être arrêté **au moins 1 mois avant un projet de grossesse en raison de sa longue demi-vie** (voir rubrique 5.2).

Allaitement : **L'excrétion de tirzépatide dans le lait maternel est inconnue**. Un risque pour le nouveau-né/nourrisson ne peut être exclu. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir d'utiliser le tirzépatide en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité : L'effet du tirzépatide sur la fertilité chez l'homme est inconnu. Les études chez l'animal avec le tirzépatide n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs sur la fertilité (voir rubrique 5.3.).

Rubrique 5.3 :

Les études **chez l'animal** avec le tirzépatide n'ont **pas mis en évidence d'effets délétères directs sur la fertilité**.

Dans les études de reproduction **chez l'animal**, le tirzépatide a provoqué des **réductions de la croissance fœtale et des anomalies fœtales à des expositions inférieures à la DMRH, basée sur l'ASC**. Une augmentation de l'incidence des malformations externes, viscérales et squelettiques et des variations du développement viscéral et squelettique ont été observées chez les rats. Des **diminutions de la croissance fœtale** ont été observées chez les rats et les lapins. Tous les effets sur le développement se sont produits à des doses toxiques pour la mère.

Listage dans PGR

Dulaglutide (TRULICITY) RMP (version 7.2)

Reproductive and Developmental Safety: In fertility and early embryonic development studies in **male and female rats**, no adverse effects of dulaglutide **on sperm morphology, mating, fertility, conception, and embryonic survival** were observed.

High doses of dulaglutide during midgestation in pregnant rats and rabbits caused **reduced foetal growth and/or skeletal effects** in association with maternal effects (decreased maternal food intake and decreased weight gain), but there was **no evidence of foetal malformation**. High doses of dulaglutide (7-fold higher than the maximum recommended human dose of 4.5 mg/kg based on AUC) given to maternal rats **throughout pregnancy and lactation produced memory deficits** (Biel water maze) in female offspring in 1 of 2 trials.

Implications for Human Use: The potential for foetal malformations or other clinically significant adverse foetal outcomes in human use of dulaglutide did **not qualify as an important potential risk based on nonclinical findings at the time of initial authorisation**. However, the human relevance of the memory deficit findings in the offspring of maternal rats exposed to dulaglutide was unknown but considered unlikely by Eli Lilly and Company (Lilly), as the isolated findings are limited to the high-dose group in the female offspring from 1 of 2 tests on the same day in the Biel water maze. As a result, the reproducibility of this memory deficit is uncertain. Furthermore, no memory deficits were observed in either gender of offspring from maternal rats given up to 2-fold the maximum recommended human dose of 4.5 mg/week based on AUC. From a nonclinical perspective, a 4-fold exposure multiple is typically considered more than adequate for human safety. On this basis, Lilly did not consider that the rodent memory findings would have important safety implications for use in human pregnancy, also taking into account that the use of dulaglutide during pregnancy or in breastfeeding women is not recommended in the SmPC. Confirmation of memory deficits in directly dosed immature rat offspring was, nevertheless, included in the initial EU RMP as missing information to be further studied. As the development of higher central nervous system functions, including learning and memory, occur after birth in the rat (Beck *et al.* 2012), Lilly considered it highly unlikely that the memory deficits were attributable to dulaglutide exposure in utero but were more likely an effect of postnatal exposure in the milk. For this reason, a juvenile toxicity study to further evaluate memory in immature offspring directly dosed following birth was completed in the first quarter of 2015. The results of this study did not confirm the previous findings in directly dosed juvenile rats at 38-fold the maximum human exposure based on AUC, following 4.5 mg/week. As a result, this safety concern was conclusively addressed in EU RMP Version 1.7 (16 September 2015) as a prerequisite for the planned paediatric Phase 3 study.

Approximately 0.11% of women exposed to dulaglutide in clinical trials became pregnant. Although there were no clinically significant associated adverse foetal or maternal outcomes, there are insufficient data on the effects of dulaglutide on maternal and foetal health.

Since the time of the original MAA, based on PAS Study B009 and on spontaneous reporting, no safety signals or adverse maternal or foetal outcomes have arisen with regard to exposure to dulaglutide in pregnancy or during breastfeeding. Thus, and in accordance with GVP Module V (Rev 2) concepts and definitions, the '**use of dulaglutide in pregnant and breastfeeding women**' is no longer considered 'missing information'

RMP Liraglutide (version 6.1 du 04/10/2024)

laboratory
early embr
The effect
ascribed to

RMP Sémaglutide (version 33.0 du 21/12/2022)

2.7.3.4 Missing information: Pregnancy

Evidence source : Weight loss in pregnant women is reported to cause reduced neonatal birth weights, reduced placental weights and reduced umbilical cord length compared to controls, adjusted for body mass index (BMI). Nonclinical observations of foetal mortality and malformations in rats, rabbits and cynomolgus monkeys have been reported with the use of semaglutide (Table 2-5). Although the findings are considered unlikely to be of relevance to humans, a different safety profile in this population cannot be excluded. Semaglutide should therefore not be used during pregnancy. Within the semaglutide 2.4 mg for weight management clinical development programme, despite the efforts to avoid pregnancies, 37 women reported that they had conceived a child. Most of the pregnancies (29) were reported in patients treated with semaglutide 2.4 mg. In all cases, the foetuses were exposed to semaglutide for a short time until the pregnancy was discovered, and study product was discontinued. One child of a female participant exposed to semaglutide was born with a congenital anomaly of the external ear. None of the elective abortions were reported to be due to congenital anomalies. Population in need of further characterization: The exposure during pregnancy is limited and the human relevance of the nonclinical observations with semaglutide cannot be excluded. The anticipated use in this population is low based on the prescription-only status of the products and because the SmPCs clearly specifies that semaglutide should not be used in this population. Novo Nordisk will continue to monitor the population of pregnant patients in the post-marketing setting by routine pharmacovigilance activities.

2.7.3.5 Missing information: Lactation (semaglutide s.c. for T2D and semaglutide s.c. for WM)

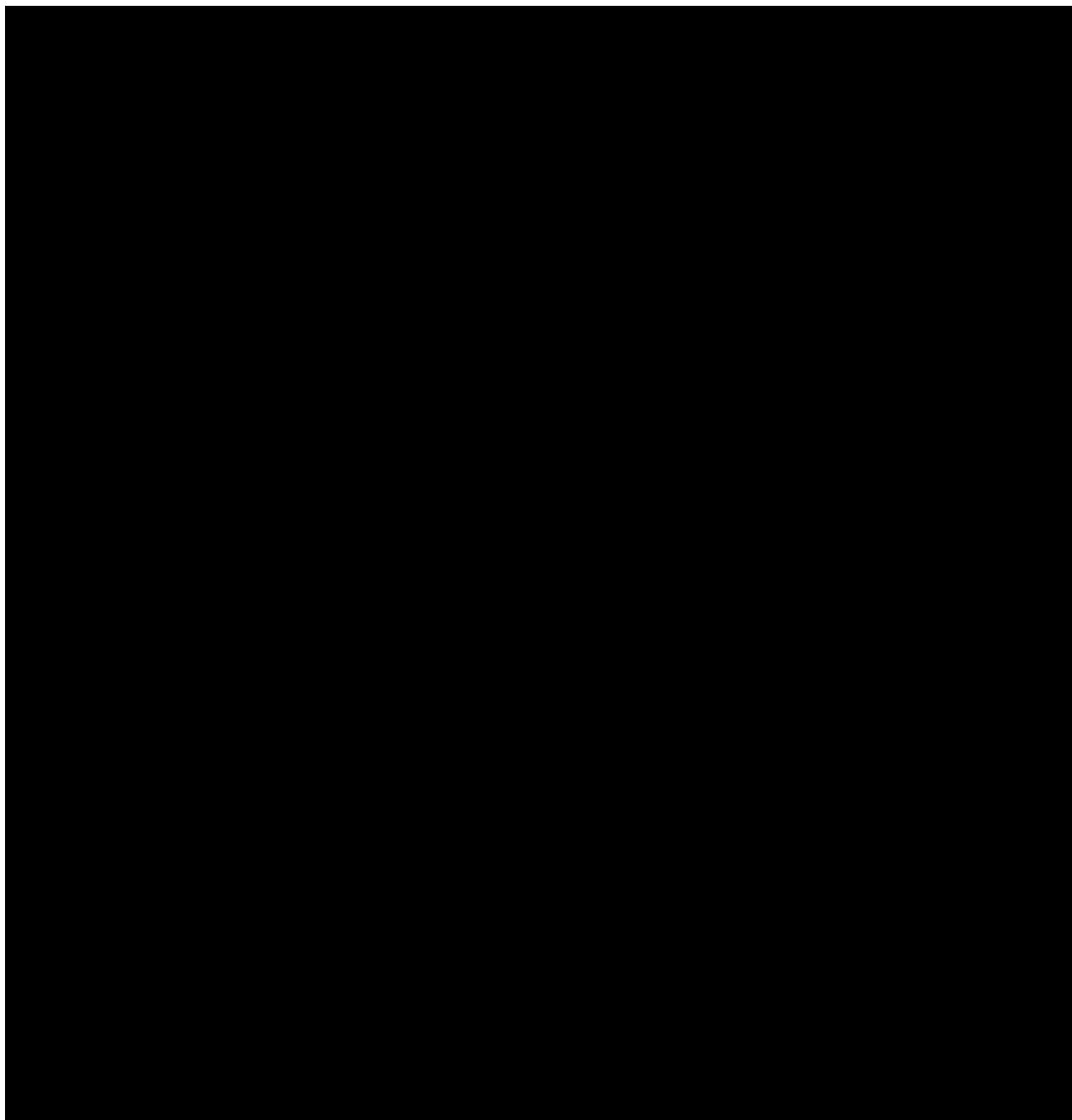
Evidence source: Semaglutide was observed in milk in lactating rats. Although the findings are considered unlikely to be of relevance to humans, a different safety profile in this population cannot be excluded. Clinical data from study NN9924-4669, conducted with oral semaglutide for T2D, shows that SNAC was present in breastmilk and some of its metabolites were excreted in breastmilk at low concentrations in lactating females following oral dosing with semaglutide. No measurable concentrations of semaglutide were found in breastmilk of lactating females. No dedicated studies have been conducted to investigate semaglutide concentrations in breastmilk upon

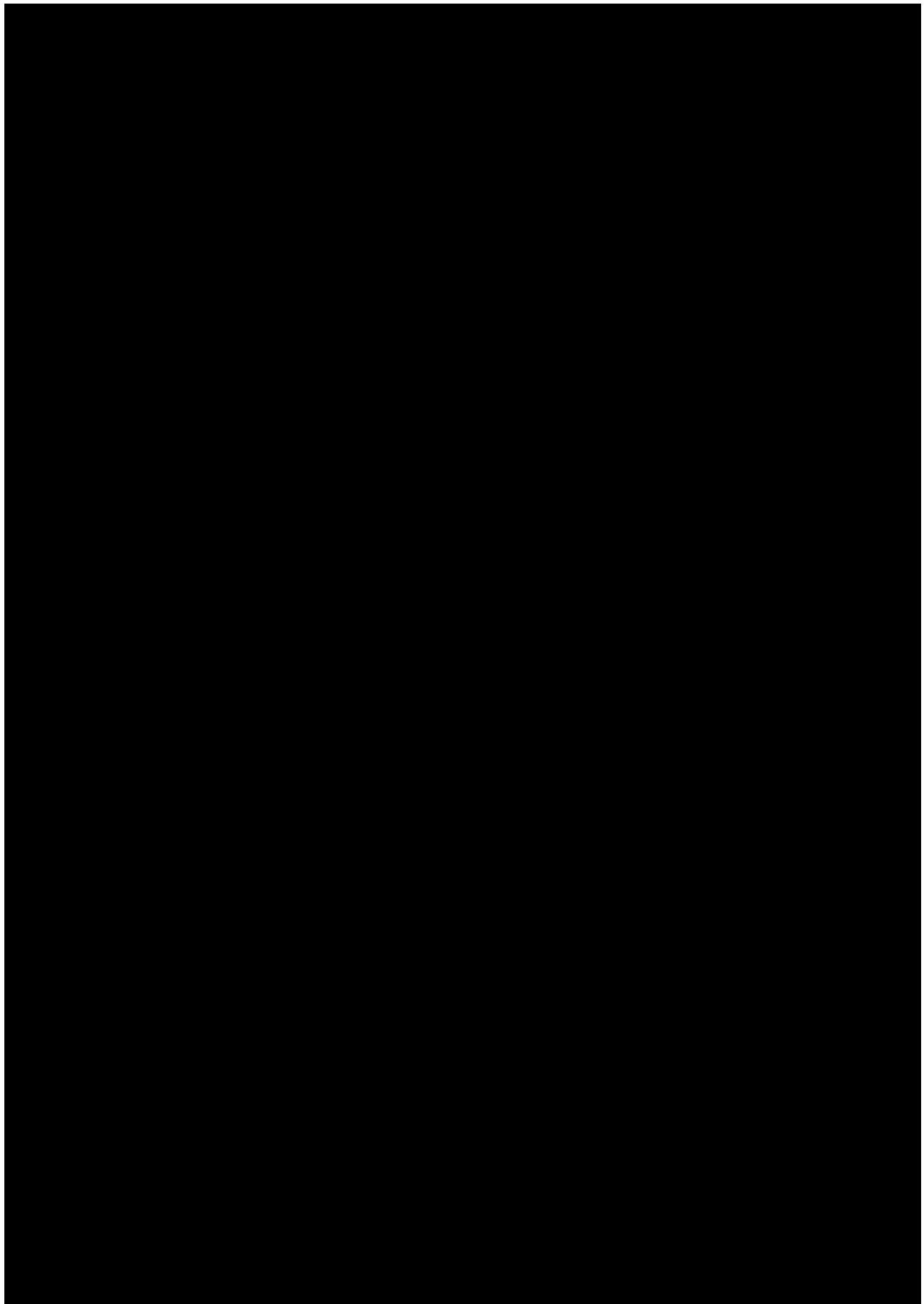
subcutaneous dosing. Semaglutide should not be used in this population during breast-feeding.

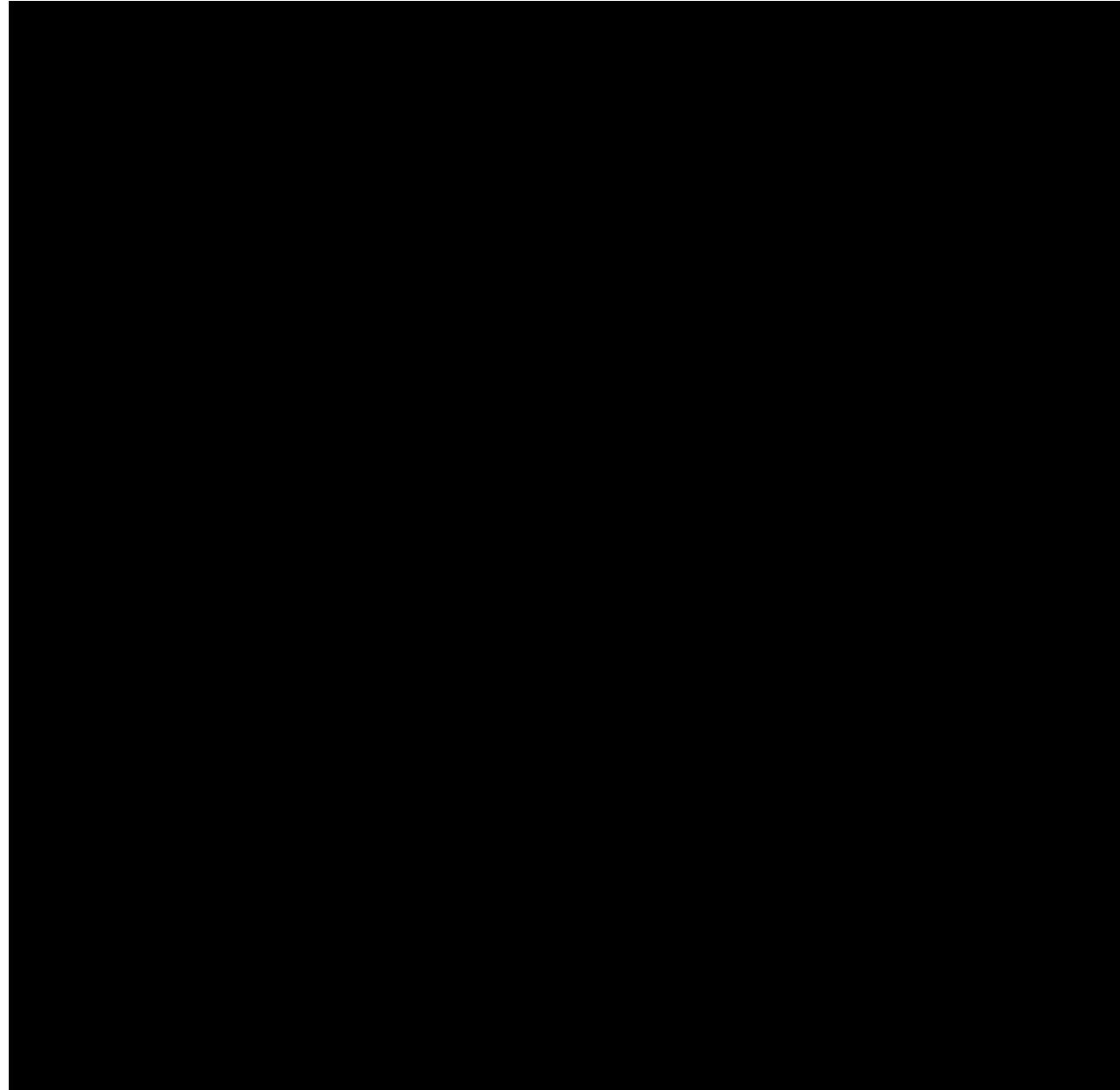
Population in need of further characterization: The exposure during breast-feeding is limited and the human relevance of the nonclinical observations with semaglutide cannot be excluded.

The anticipated use in this population is low based on the prescription-only status of the products and because the SmPCs clearly specifies that semaglutide should not be used in this population. Novo Nordisk will continue to monitor the population of lactating patients in the post-marketing setting by routine pharmacovigilance activities.

Analyse des PSURs







Analyse de la littérature

Grossesse

Passage placentaire chez l'animal et chez l'Homme

En raison du poids moléculaire élevé des AR-GLP-1, leur passage transplacentaire n'est en théorie pas attendu :

- Données de toxicologie préclinique chez la souris gravide traitée par exénatide (AR-GLP-1 utilisé dans le diabète uniquement) : molécule non retrouvée dans les tissus fœtaux ou l'utérus maternel sauf en cas d'inflammation systémique [2, 3];
- Étude *ex vivo* sur placentas humains : ratio concentration fœtale/concentration maternelle de l'éxenatide <0,017, soit un passage placentaire négligeable [4];
- Case report concernant une femme de 28 ans traitée par liraglutide et metformine pour un diabète de type 2 : concentrations de liraglutide dans le sang veineux ombilical inférieures au seuil de détection, environ 3,5 heures après la dernière prise [5].

Données animales

Les études de reprotoxicité avec les AR-GLP-1 ont retrouvé une réduction du poids et/ou de la croissance foetale, un retard d'ossification et des variantes squelettiques. Ces anomalies pourraient être associées à la diminution de l'alimentation et la réduction du poids de la mère [6].

Plus spécifiquement avec le sémaglutide, un risque accru de malformations chez le rat (anomalies vasculaires, rénales, hépatiques et squelettiques) a été observé à des doses équivalentes à celles administrées chez l'humain. Chez le lapin et le singe, les anomalies objectivées coïncidaient avec une nette réduction du poids maternel

Données humaines

Dans la littérature, quelques cas ou séries de cas d'exposition à un AR-GLP-1 durant la grossesse, au moins à T1, ont été publiés et concernent les molécules suivantes : sémaglutide (n=14) [7, 8], liraglutide (n=2) [5], dulaglutide (n=3) [9] et exénatide (n=3) [10]. Pour tous les cas, l'issue était favorable et aucune malformation majeure n'a été identifiée. A noter, une prise de poids de 35 kg durant la grossesse observée chez une mère après l'arrêt du traitement par sémaglutide à 3 SA, alors qu'elle avait perdu 27 kg durant le traitement. L'enfant a présenté une macrosomie sans signe de diabète gestationnel. Concernant les autres anomalies observées, il s'agissait de malformations dites mineures : une communication intra-auriculaire spontanément résolutive et une légère pyélectasie rénale bilatérale ont été retrouvées chez 2 enfants respectivement exposés à l'exénatide et au dulaglutide.

Par ailleurs, une étude de cohorte observationnelle portant sur 51 826 patientes enceintes diabétiques, dont 15148 patientes traitées par antidiabétiques, a comparé l'évolution de la grossesse de 5 078 (34%) femmes sous insuline (groupe contrôle), à celle de 7 440 (50%) sous metformine seule, 1 352 (9,0%) sous sulfamides hypoglycémiants, 687 (4,5%) sous inhibiteurs de la DPP-4, 938 (6,2%) sous AR-GLP-1 et 335 (2,2%) sous inhibiteurs SGLT2 [11]. La définition de l'exposition était la délivrance d'au moins un antidiabétique dans les 90 jours précédant la date des dernières règles et jusqu'à la fin du premier trimestre de grossesse. Pour les enfants exposés *in utero* aux AR-GLP-1, la prévalence de malformations majeures était de 8,2% avec un risque relatif ajusté (RRa) estimé à 0,95 [IC95% 0,72-1,26] en comparaison à l'insuline et celle des malformations cardiaques de 3,2% avec un RRa estimé à 0,68 [IC95% 0,42-1,12]. Il n'y avait donc pas d'augmentation de risque par rapport aux autres médicaments utilisés comme comparateurs. Une analyse de sensibilité a été réalisée en restreignant les données aux prescriptions au cours du premier trimestre uniquement, soit 461 avec un AR-GLP-1 et retrouve des résultats similaires.

Les principales limites de cette étude sont toutefois à souligner :

- Un effectif exposé au cours de l'embryogénèse encore insuffisant ;
- Des informations provenant de bases de données de remboursement, ne permettant pas de s'assurer d'une exposition effective pendant la période à risque, exposant à un biais de classification ;
- Des difficultés à déterminer d'éventuels facteurs de confusion : la sévérité du diabète, les co-prescriptions et les changements de prescriptions durant la grossesse ;
- L'exclusion des morts *in utero* et grossesses arrêtées, exposant à un biais de sélection.

Malgré ces limites, il s'agit de la plus grosse cohorte actuellement publiée. Cette étude est cependant centrée sur les sujets diabétiques.

Une étude de cohorte a été menée d'après des données d'un centre d'information chargé de répondre aux interrogations des femmes et des soignants au cours de la grossesse, dans 4 pays européens et en Israël [12]. Les enfants de 168 femmes enceintes exposées à un AR-GLP-1 atteintes de diabète ou en situation d'obésité et exposées au premier trimestre de la grossesse, ont été comparées aux enfants de 156 femmes diabétiques traitées avec un

antidiabétique autre qu'un AR-GLP-1 et à 163 femmes en situation d'obésité ou de surpoids comparées selon leur indice de masse corporelle (IMC). Le médicament, débuté avant la conception chez 9 femmes sur 10, a été arrêté au début de la grossesse (médiane 5 semaines, entre 2 et 40 semaines). Le risque de malformations est apparu du même ordre de grandeur qu'il y ait eu ou non exposition aux AR-GLP-1, en cas de diabète RR=0.98 (IC95 0.16 - 5.82) ou d'obésité RR=0.54 (95% CI, 0.11 to 2,75). Il en a été de même pour le risque d'avortement spontané. Mais l'étude manque de puissance statistique.

Une étude dans le centre du Danemark ne montre pas d'augmentation du risque de malformations majeures parmi les grossesses exposées au sémaglutide (n=32) par rapport aux grossesses exposées à l'insuline (n=547) ou non exposées (n=103 843) [13].

Enfin, une étude de cohorte observationnelle prospective en collaboration avec des membres du réseau européen ENTIS (*European Network of Teratology Information Services*) est en cours pour évaluer les risques associés à l'utilisation d'AR-GLP-1 pendant la grossesse. Les comparateurs sont un groupe de femmes diabétiques exposées à des antidiabétiques autres, et un autre groupe de patientes en surpoids ou obèses exposées à des médicaments non tératogènes. Des résultats préliminaires sur 173 femmes enceintes ne révèlent pas d'augmentation significative du taux de malformation majeure ou du risque de perte de grossesse [14].

Fertilité féminine

Le diabète et l'obésité sont associés à des troubles de la fertilité, en partie parce que l'obésité supprime l'axe hypothalamo--hypophysio-gonadique, interférant ainsi avec la fonction ovarienne, le taux d'ovulation et la réceptivité de l'endomètre [15]. L'obésité peut être aussi à l'origine du syndrome des ovaires polykystiques secondaire. En outre, l'obésité et l'inflammation liée au diabète sont impliquées dans le dérèglement des principaux mécanismes moléculaires qui régulent l'activité biologique normale du système reproducteur, ce qui a un impact négatif sur les tissus reproducteurs [15].

Le GLP-1 module l'activité des neurones GnRH hypothalamiques. Ainsi, dans la période proche de la conception potentielle, un niveau accru de GLP-1 ainsi qu'une réactivité hypothalamique accrue au GLP-1, caractérisée par une augmentation de l'ARNm du récepteur GLP-1, semblent fournir un signal permisif pour soutenir la fertilité lorsque l'homéostasie métabolique est adéquate. La stimulation des neurones à GnRH par le GLP-1 est probablement médiée par la modulation des entrées Gabaergiques présynaptiques et par les neurones Kiss-1 [16].

L'impact du GLP-1 au niveau de l'hypophyse semble être principalement médié indirectement par la stimulation hypothalamique de la libération de GnRH. Dans les modèles précliniques, le GLP-1 induit systématiquement une augmentation de la libération de LH. Dans une étude clinique, une administration aiguë de GLP-1 n'a pas eu d'effet sur le profil de libération de LH, tandis qu'une autre étude clinique a rapporté que la LH était significativement augmentée par une exposition chronique au AR-GLP-1 [16].

Le récepteur GLP-1 est exprimé dans les ovaires. Les cellules de la granulosa et de la thèque sécrètent des composants qui déterminent les caractéristiques biochimiques du liquide folliculaire (LF). Le LF entoure l'ovocyte et joue un rôle essentiel dans la détermination de la qualité de l'ovocyte et du potentiel de fertilité qui en découle, ainsi que dans le développement de l'embryon. Le GLP-1 a été identifié comme l'un des composants du LF chez la femme [16]. La résistance à l'insuline et le diabète dans les modèles animaux sont associés à des modifications de la structure et de la fonction de l'endomètre qui pourraient entraîner un échec de l'implantation, une perte de grossesse et une placentation défective. L'exénatide a diminué la dégénérescence histologique et la fibrose dans l'endomètre des rats diabétiques, principalement en diminuant l'inflammation et en antagonisant le stress oxydatif [17]. Étant donné que la diminution de la fibrose et de l'inflammation représente probablement un

environnement endométrial plus sensible à la grossesse et pourrait augmenter la réceptivité, l'impact des AR-GLP-1 sur l'endomètre devrait être davantage élucidé dans des conditions cliniques telles que le diabète de type 2, l'obésité et le syndrome des ovaires polykystiques. Plusieurs études cliniques démontrent le rôle des AR-GLP-1 dans la régulation du cycle menstruel.

Une récente revue de la littérature démontre l'intérêt des AR-GLP-1 dans le syndrome des ovaires polykystiques chez les patientes obèses, en particulier chez celles qui présentent une résistance à l'insuline (8 essais cliniques randomisés ont été inclus dans cette revue, 7 d'entre eux comparaient les AR-GLP-1 à la metformine et 1 comparait les AR-GLP-1 à la dapagliflozine) [18].

Fertilité masculine

Les récepteurs du GLP-1 sont présents dans les tissus reproducteurs masculins, tels que les testicules, ce qui soulève des questions quant aux implications potentielles des AR-GLP-1 sur la fertilité masculine [19]. L'interaction entre la santé métabolique et la fonction reproductive est bien établie, des conditions comme l'obésité et le diabète étant souvent liées à une réduction de la qualité du sperme et à l'infertilité masculine. En améliorant les paramètres métaboliques, les AR-GLP-1 pourraient théoriquement contribuer à de meilleurs résultats en matière de reproduction. Chez l'homme, les patients traités par le liraglutide ont présenté une augmentation significative de la testostérone sérique et une amélioration significative des paramètres spermatiques conventionnels tels que le nombre de spermatozoïdes, la motilité progressive et la morphologie normale [20]. En outre, les résultats d'un essai randomisé, en double aveugle et contrôlé ont montré qu'après une perte de poids initiale de 8 semaines, le pourcentage d'hommes souffrant d'oligozoospermie a diminué et s'est maintenu pendant un an chez les participants qui ont maintenu leur perte de poids [21]. Une autre étude portant sur des hommes en bonne santé et de poids normal n'a rapporté aucun effet négatif d'un traitement de 4 semaines avec le dulaglutide sur le désir sexuel, les niveaux d'hormones ou les paramètres spermatiques [22]. A l'inverse, une étude a rapporté l'effet négatif du liraglutide sur la qualité du sperme, qui s'est rétablie après 5 mois d'arrêt du liraglutide chez un homme de 35 ans traité par liraglutide, et réversible après plusieurs mois à l'arrêt du traitement [23]. Étant donné que la spermatogenèse est un processus continu et que les cellules germinales ont besoin de 72 jours pour achever leur maturation, et qui est très sensible aux variations biologiques, il faudrait à peu près ce temps pour retrouver une production normale de spermatozoïdes après un arrêt complet de la spermatogenèse. La Food and Drug Administration américaine a rapporté que, parmi les 11 308 personnes présentant différents effets secondaires indésirables sous liraglutide, deux d'entre elles ont signalé une diminution du nombre de spermatozoïdes [24]. Le nombre de patients ayant subi des tests de fertilité, la durée du traitement médicamenteux ou les valeurs des paramètres spermatiques avant et après le traitement au liraglutide n'étaient toutefois pas clairs.

Allaitement

Les données disponibles sont limitées aux données animales, estimant un passage dans le lait entre 8,3 et 33% des concentrations plasmatiques pour le sémaglutide et 50% pour le liraglutide [6]. Tous les AR-GLP-1 ont été associés à une réduction de la croissance fœtale et une diminution du poids lors d'exposition *in utero* en fin de gestation et pendant la période d'allaitement. Il n'a cependant pas été déterminé si cette observation était en lien avec l'exposition au médicament ou une baisse de la production de lait. Chez les singes, les nouveau-nés exposés au sémaglutide en fin de grossesse présentaient un faible poids à la naissance, qui s'est normalisé durant l'allaitement. Dans une étude sur 8 mères allaitantes qui utilisaient du sémaglutide sous-cutané à des doses allant de 0,25 à 1 mg par semaine, il a recueilli des

échantillons de lait 0, 12 et 24 heures après une dose. Aucun des échantillons ne contenait de semaglutide mesurable (<1,7 mcg/L). Les auteurs ont calculé que si le lait avait contenu du sémaglutide à la limite de détection, la dose relative pour le nourrisson n'aurait été en moyenne que de 1,12 %. Cela ne tient pas compte du fait que le médicament est mal absorbé par voie orale, avec une biodisponibilité maximale de 1 % chez l'adulte [25]. De plus, les nourrissons âgés de 4 à 23 mois, nourris au lait maternel pendant 3 à 9 semaines pendant que leurs mères prenaient du sémaglutide et qui recevaient une alimentation mixte avaient une croissance et un développement normaux.

En cas de souhait d'allaitement chez une femme traitée par un AR-GLP-1, il n'y a actuellement pas de données cliniques permettant d'en évaluer les conséquences pour le nouveau-né. Toutefois, il y avait un cas notifié dans le précédent rapport d'un enfant âgée de 10 mois ayant présenté des vomissements en jet à plusieurs reprises alors qu'elle était allaitée par sa mère traitée par sémaglutide (WEGOVY 0,25 mg/semaine), avec une évolution favorable lors du sevrage de l'allaitement, laisse supposer un passage dans le lait et une absorption digestive chez l'enfant. Il faut cependant souligner que les données pharmacocinétiques (poids moléculaire élevé, forte liaison aux protéines plasmatiques > 98%) **sont des arguments en faveur d'un passage limité dans le lait.** De plus, une destruction dans le tractus digestif de l'enfant est suggérée et la biodisponibilité orale étant minime, l'exposition d'un enfant allaité serait probablement très faible. Dans ces conditions, l'allaitement pourrait être envisageable chez une femme chez laquelle le bénéfice du traitement est clairement confirmé, en surveillant la croissance pondérale du nouveau-né.

En résumé :

Les anomalies observées dans les études animales de reprotoxicité semblent principalement liées à la toxicité observée chez les mères et les hypothèses mécanistiques chez l'animal sont difficiles à extrapoler chez l'humain.

A ce jour, les données chez la femme enceinte sont encore très limitées ; elles ne sont pas en faveur, à ce jour, d'un risque identique *chez l'Homme*.

Les AR-GLP-1 semblent favoriser la fertilité chez la femme, à l'image de ce qui est démontré dans le syndrome des ovaires polykystiques,

Quant à l'allaitement, l'exposition via le lait serait probablement infime pour supposer une toxicité directe des AR-GLP-1 chez l'enfant allaité.

Les résumés des caractéristiques du liraglutide et du sémaglutide indiquent de ne pas les utiliser durant la grossesse et l'allaitement, avec recommandation d'un maintien d'une contraception jusqu'à 2 mois après l'arrêt du traitement pour le sémaglutide. Néanmoins, cela ne constitue pas une contre-indication formelle.

VigiBase (24/04/2025 – Monde)

11 cas rapportés au niveau mondial, uniquement chez les hommes

Drug:	Dulaglutide (Active ingredient), Liraglutide (Active ingredient), Semaglutide (Active ingredient), Tirzepatide (Active ingredient)
Reaction:	Examens de fertilité et autres investigations des fonctions reproductives (HLT)

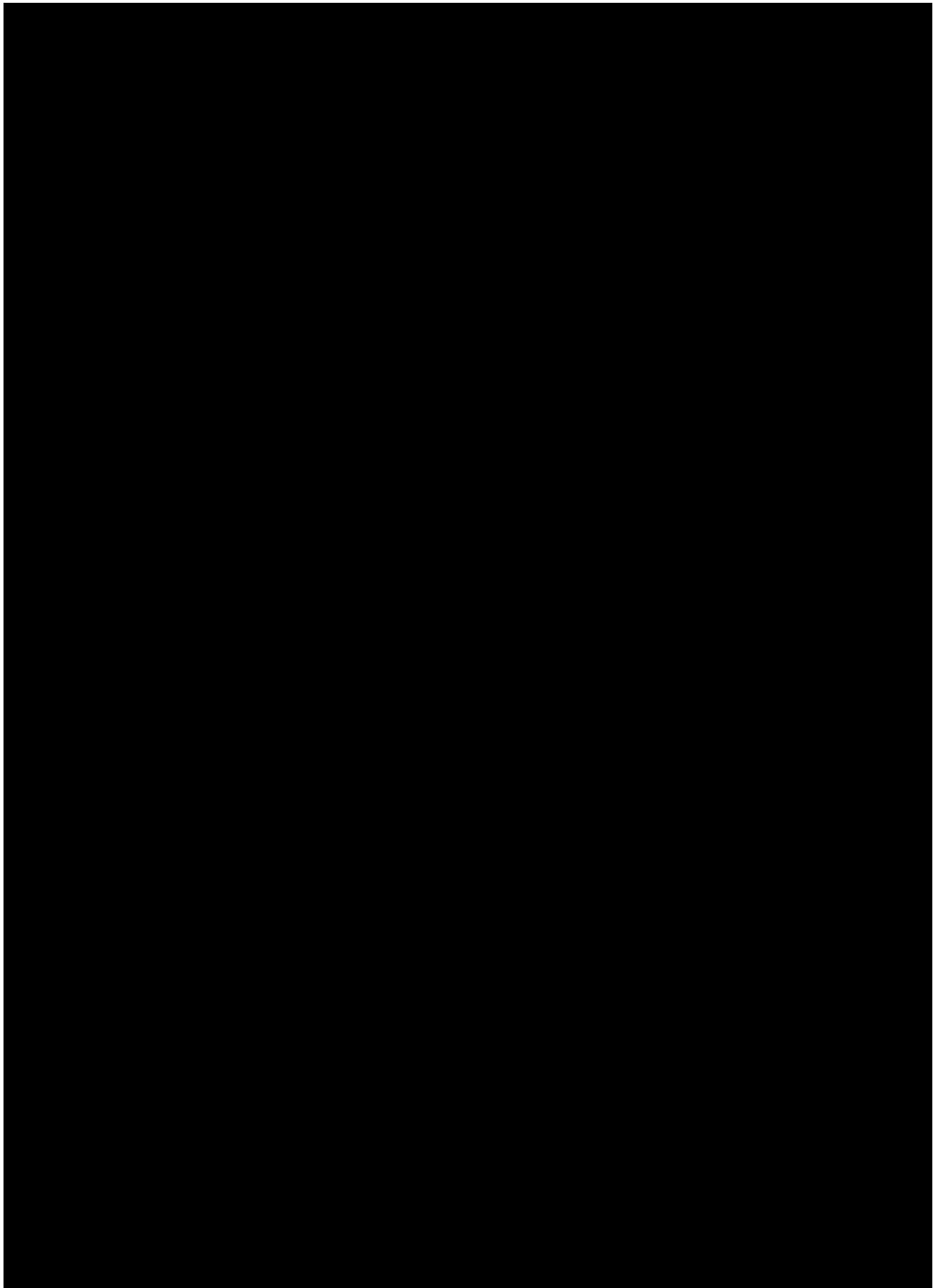




Figure 3. Caractéristiques des cas VigiBase en lien avec la fertilité et les fonctions reproductives

Conclusions :

- Risque sévère, signal non retenu
- Pour certains cas de malformations et d'avortement spontané, le diabète est un facteur de risque important, y compris un équilibre glycémique non optimal au moment de la conception et en début de grossesse. Toutefois, l'impact des AR-GLP-1 sur la reproduction chez l'animal est avérée et ceci nécessite de poursuivre la surveillance.
- Les RCP des AR-GLP-1 expliquent de façon plus ou moins homogène et claire, l'embryotoxicité, le risque sur la fertilité, le retard de la croissance fœtale. Le RCP du sémaglutide est celui qui est le plus informatif. Tous les RCP indiquent que les AR-GLP-1 doivent être interrompus dès la découverte de la grossesse.
- Seuls les RCP du sémaglutide et du tirzépatide recommandent d'utiliser une contraception pendant le traitement.

7.2. Mésusage pour perte pondérale

Contexte

- Depuis courant 2022, sur les réseaux sociaux, de nombreux posts et vidéos très populaires montrent des pertes de poids spectaculaires chez des patients non diabétiques suite à l'utilisation de sémaglutide, notamment avec la spécialité OZEMPIC, indiquée dans le diabète de type 2. Des cas de mésusage témoignant d'utilisations ou de prescriptions d'AR-GLP-1 chez des patients non diabétiques en vue d'une perte pondérale ont été signalés au réseau des CRPV.
- Le 01/03/2023, l'ANSM communiquait sur le mésusage d'OZEMPIC, rappelait que son utilisation doit être réservée au traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé et que le détournement de ce médicament pour perdre du poids a un impact direct sur sa disponibilité pour les patients diabétiques et peut causer, ou accentuer, des tensions d'approvisionnement et des effets indésirables potentiellement graves [26]. Depuis, plusieurs mises à jour de cette communication ont été réalisées.
- Un Comité scientifique temporaire (CST) sur l'analyse de l'usage des AR-GLP-1, composé de membres représentatifs des domaines de la médecine générale, de l'endocrinologie-diabétologie, de l'obésité, de la pharmacie, de la psychologie et de la sociologie ainsi que des représentants d'associations de patients ou d'usagers du système de santé, a été constitué et s'est réuni 6 fois depuis le 19/12/2023.¹¹ Suite à l'avis du CSP, il a été décidé de restreindre les conditions de prescription et délivrance de l'ensemble des AR-GLP-1 indiqués dans le traitement de l'obésité conformément au parcours de soin de la Haute autorité de santé (HAS) *i.e.* de prescrire les AR-GLP-1 indiqués dans le traitement de l'obésité aux patients ayant un indice de masse corporel (IMC) initial supérieure ou égale à 35 kg/m², âgés de moins de 65 ans. Ce médicament doit être utilisé uniquement en deuxième intention, en cas d'échec de la prise en charge nutritionnelle et en association à un régime hypocalorique et à une activité physique.¹² La prescription initiale de ces médicaments devait être réalisée par un médecin spécialiste en endocrinologie-diabétologie-nutrition ou compétent en nutrition (à savoir titulaire d'un DESC, d'une FST ou d'une VAE de nutrition), les renouvellements pouvant être réalisés par tout médecin. La prescription a été élargie à tous les médecins à partir du 23 juin 2025 dans le respect des indications de leur AMM.¹³
- Le 1er février 2025, un dispositif d'accompagnement à la prescription a été mis en place par la CNAM pour les spécialités OZEMPIC, VICTOZA et TRULICITY (initiations et premier renouvellement) dans l'objectif de réduire le mésusage et les ruptures de stock. Les prescripteurs doivent compléter un formulaire sur AMELI PRO pour confirmer la prescription et le respect des indications. Un justificatif imprimé doit être présenté par le patient à l'officine pour la délivrance et le remboursement.¹⁴

¹¹ [https://ansm.sante.fr/actualites/creation-d'un-comite-scientifique-temporaire-pour-analyser-l'usage-des-analogues-du-glp-1](https://ansm.sante.fr/actualites/creation-d-un-comite-scientifique-temporaire-pour-analyser-l-usage-des-analogues-du-glp-1)

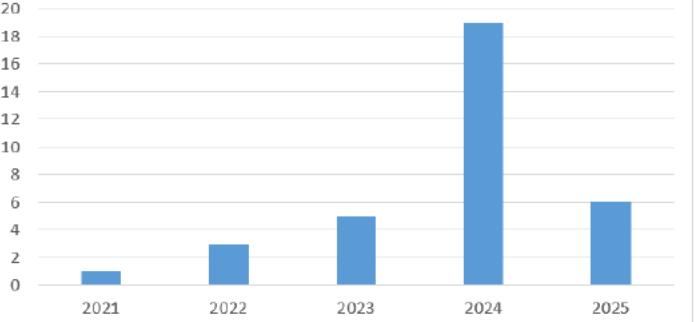
¹² <https://ansm.sante.fr/actualites/analogues-du-glp-1-et-obesite-nous-prenons-des-mesures-pour-securiser-leur-utilisation-en-france>

¹³ <https://ansm.sante.fr/actualites/analogues-du-glp-1-indiques-dans-le-traitement-de-l-obesite-lansm-fait-evoluer-leurs-conditions-de-prescription-et-de-delivrance>

¹⁴ <https://www.ameli.fr/medecin/exercice-liberal/regles-de-prescription-et-formalites/accompagnement-prescription>

Définition de l'utilisation hors-AMM/mésusage pour perte pondérale :

- Dans ce rapport, l'utilisation hors-AMM/mésusage pour perte pondérale a été défini comme une utilisation d'AR-GLP-1 (quel qu'il soit) en dehors d'une indication de diabète de type 2 ou d'obésité ou ne respectant pas les modalités d'administration. Ainsi, par exemple, l'utilisation hors-AMM d'Ozempic chez un patient obèse n'a pas été retenue comme une situation de mésusage médicalement pertinent (le sémaglutide étant par ailleurs indiqué dans l'obésité).

Problématique	Cas d'utilisation hors-AMM/mésusage pour perte pondérale														
Nombre de cas	N=36 cas pour lesquels une réelle situation de mésusage a été retenue, dont 25 graves (1,6% des cas graves totaux)														
Caractéristiques des cas	Sources CRPV 27 75% Laboratoires 9 25% Année  <table border="1"> <thead> <tr> <th>Année</th> <th>Nombre de cas</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2021</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>2022</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>2023</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>2024</td> <td>18</td> </tr> <tr> <td>2025</td> <td>6</td> </tr> </tbody> </table> Notificateur Non PdS 7 19,4% PdS 26 72,2% Inconnu 3 8,3% Gravité Non grave 10 27,8% Grave 25 69,4% Inconnu 1 Moyenne d'âge (écart-type) [min-max] : 31,7 (11,8) [11,0-60,0] Sexe Femme 30 83,3% Homme 6 16,7% AR-GLP-1 Ozempic 24 66,7% Semaglutide 3 8,3% Mounjaro 2 5,6% Trulicity 2 5,6%			Année	Nombre de cas	2021	1	2022	3	2023	5	2024	18	2025	6
Année	Nombre de cas														
2021	1														
2022	3														
2023	5														
2024	18														
2025	6														

	<table> <tbody> <tr> <td>Wegovy</td><td>2</td><td>5,6%</td></tr> <tr> <td>Victoza</td><td>1</td><td>2,8%</td></tr> <tr> <td>Saxenda</td><td>1</td><td>2,8%</td></tr> <tr> <td>Rybelsus</td><td>1</td><td>2,8%</td></tr> </tbody> </table> <table> <thead> <tr> <th colspan="3">MedDRA PT</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Vomiting</td><td>16</td><td>44,4%</td></tr> <tr> <td>Other</td><td>4</td><td>11,1%</td></tr> <tr> <td>Pancreatitis</td><td>3</td><td>8,3%</td></tr> <tr> <td>Abdominal pain</td><td>3</td><td>8,3%</td></tr> <tr> <td>Suicidal ideation</td><td>1</td><td>2,8%</td></tr> <tr> <td>Paralytic ileus</td><td>1</td><td>2,8%</td></tr> <tr> <td>Hepatitis</td><td>1</td><td>2,8%</td></tr> <tr> <td>Hypoglyc. coma</td><td>1</td><td>2,8%</td></tr> <tr> <td>Fracture</td><td>1</td><td>2,8%</td></tr> <tr> <td>Acidocetosis</td><td>1</td><td>2,8%</td></tr> <tr> <td>Vertigo</td><td>1</td><td>2,8%</td></tr> <tr> <td>Angioedema</td><td>1</td><td>2,8%</td></tr> <tr> <td>Gastroparesis</td><td>1</td><td>2,8%</td></tr> <tr> <td>Hypoglycemia</td><td>1</td><td>2,8%</td></tr> </tbody> </table> <p>Au total :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 36 cas dont 25 graves (69%) • Age moyen jeune 31,7 ans, large prédominance féminine (>80%, sex ratio F/H=5), ce qui est en rapport avec le profil de mésuseurs identifiés dans les études sur le SNDS • Augmentation du nombre de cas rapportés ces dernières années : 30 cas sur la dernière période et plus de la moitié des cas en 2024 • 2/3 des cas avec OZEMPIC, 83% avec une spécialité de sémaglutide • 44% de vomissements, 69% d'effets gastro-intestinaux • Parmi ces 36 cas, 22 (61%) concernent une situation où le médicament a été obtenu en dehors d'un circuit médical officiel (via un proche, la famille, à l'étranger), et 18 (50%) rapportent une dose initiale trop élevée 	Wegovy	2	5,6%	Victoza	1	2,8%	Saxenda	1	2,8%	Rybelsus	1	2,8%	MedDRA PT			Vomiting	16	44,4%	Other	4	11,1%	Pancreatitis	3	8,3%	Abdominal pain	3	8,3%	Suicidal ideation	1	2,8%	Paralytic ileus	1	2,8%	Hepatitis	1	2,8%	Hypoglyc. coma	1	2,8%	Fracture	1	2,8%	Acidocetosis	1	2,8%	Vertigo	1	2,8%	Angioedema	1	2,8%	Gastroparesis	1	2,8%	Hypoglycemia	1	2,8%
Wegovy	2	5,6%																																																								
Victoza	1	2,8%																																																								
Saxenda	1	2,8%																																																								
Rybelsus	1	2,8%																																																								
MedDRA PT																																																										
Vomiting	16	44,4%																																																								
Other	4	11,1%																																																								
Pancreatitis	3	8,3%																																																								
Abdominal pain	3	8,3%																																																								
Suicidal ideation	1	2,8%																																																								
Paralytic ileus	1	2,8%																																																								
Hepatitis	1	2,8%																																																								
Hypoglyc. coma	1	2,8%																																																								
Fracture	1	2,8%																																																								
Acidocetosis	1	2,8%																																																								
Vertigo	1	2,8%																																																								
Angioedema	1	2,8%																																																								
Gastroparesis	1	2,8%																																																								
Hypoglycemia	1	2,8%																																																								
Description des cas d'intérêt	<p>Effets gastro-intestinaux (n=19)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Id</th><th>AR-GLP-1 (origine)</th><th>Mésusage</th><th>Patient</th><th>Effet</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>██████████</td><td>OZEMPIC</td><td>1 mg d'emblée</td><td>Adolescent, ██████████, IMC 30,5</td><td>Vomissements sévères, PEC urgences</td></tr> <tr> <td>██████████</td><td>OZEMPIC</td><td>1 mg d'emblée</td><td>██████████</td><td>Vomissements sévères, PEC urgences</td></tr> <tr> <td>██████████</td><td>OZEMPIC</td><td>1 mg d'emblée</td><td>██████████</td><td>Vomissements sévères, PEC urgences</td></tr> <tr> <td>██████████</td><td>OZEMPIC</td><td>surpoids léger, 1 mg d'emblée</td><td>██████████</td><td>Douleur épigastrique non documentée, PEC urgences</td></tr> </tbody> </table>	Id	AR-GLP-1 (origine)	Mésusage	Patient	Effet	██████████	OZEMPIC	1 mg d'emblée	Adolescent, ██████████, IMC 30,5	Vomissements sévères, PEC urgences	██████████	OZEMPIC	1 mg d'emblée	██████████	Vomissements sévères, PEC urgences	██████████	OZEMPIC	1 mg d'emblée	██████████	Vomissements sévères, PEC urgences	██████████	OZEMPIC	surpoids léger, 1 mg d'emblée	██████████	Douleur épigastrique non documentée, PEC urgences																																
Id	AR-GLP-1 (origine)	Mésusage	Patient	Effet																																																						
██████████	OZEMPIC	1 mg d'emblée	Adolescent, ██████████, IMC 30,5	Vomissements sévères, PEC urgences																																																						
██████████	OZEMPIC	1 mg d'emblée	██████████	Vomissements sévères, PEC urgences																																																						
██████████	OZEMPIC	1 mg d'emblée	██████████	Vomissements sévères, PEC urgences																																																						
██████████	OZEMPIC	surpoids léger, 1 mg d'emblée	██████████	Douleur épigastrique non documentée, PEC urgences																																																						

	OZEMPIC [REDACTED])		H [REDACTED]	Vomissements sévères, PEC urgences
	OZEMPIC (internet)	1 mg d'emblée	F [REDACTED]	Vomissements sévères, PEC urgences
	OZEMPIC (marché noir)	1 mg d'emblée	F [REDACTED]	Vomissements sévères, PEC urgences
	OZEMPIC (Instagram)	Stylo entier d'emblée	F, âge inconnu	Vomissements sévères, PEC urgences
	OZEMPIC (père diabétique)	1 mg d'emblée	F [REDACTED]	Malaise, nausées, vertige, hospitalisation 24h
	OZEMPIC (père diabétique)	1 mg d'emblée	F [REDACTED]	Vomissements sévères
	WEGOVY (prescr. MG)	Prévention prise de poids post-sevrage tabagique	F [REDACTED]	Vomissements, diarrhées, hospitalisation
	OZEMPIC	IMC 27, 1 mg d'emblée	F [REDACTED]	Vomissements sévères
	OZEMPIC (mari diabétique)	1 mg d'emblée	F [REDACTED]	Céphalées, hypoglycémie, vomissements, tremblements, hospitalisation 1 semaine
	OZEMPIC (amie diabétique)	1 mg d'emblée	F [REDACTED]	Vomissements persistants
	OZEMPIC (amie)	IMC 22,7, 2 mg d'emblée	F [REDACTED]	Vomissements, hypoglycémie, hypokaliémie, hospitalisation 1 semaine
	SAXENDA (traitement de sa mère)	3 mg d'emblée, enfant de 11 ans	F [REDACTED]	Vomissements sévères
	OZEMPIC (mère diabétique)	0,5	F [REDACTED]	Vomissements sévères, PEC urgences
	OZEMPIC (Snapchat)	2 mg d'emblée	F [REDACTED]	Vomissements, perte de connaissance, hypoglycémie, tachycardie, angoisse, PEC urgences
	MOUNJARO [REDACTED])	IMC normal, 2,5 mg	H [REDACTED]	Douleurs abdominales, diarrhées, éructations, PEC urgences

Pancréatites (n=3)

- **[REDACTED] - TRULICITY (mésusage) - Pancréatite aiguë**
 - Femme de [REDACTED] ans, sans antécédents médicaux, IMC 25,8
 - [REDACTED] : prise d'1,5mg TRULICITY dans un but d'amaigrissement (traitement de sa mère DT2)
 - 4h après : douleurs abdominales intenses et vomissements persistants
 - Lipasémie : [REDACTED] U/L ([REDACTED]), 202 U/L ([REDACTED])
 - Diagnostic de pancréatite aiguë, hospitalisation de 4 jours
 - Évolution favorable
 - Commentaire : imputabilité très probable du dulaglutide, diagnostic de pancréatite non affirmé par TDM : réaction pancréatite grave
- **[REDACTED] - OZEMPIC (mésusage) - pancréatite aiguë lithiasique**
 - Femme de [REDACTED] ans, IMC 35 (poids : [REDACTED] kg et taille : [REDACTED] cm)
 - ANTECEDENTS : [REDACTED] – Obésité
 - TRAITEMENTS : OZEMPIC (dates, dosage et posologie inconnus), [REDACTED]
 - [REDACTED] : Hospitalisation pour épisode de douleurs épigastriques irradiantes transfixiantes et douleurs hypocondre droit irradiant dans le dos sur un abdomen qui reste souple avec vomissements répétés (depuis [REDACTED], la patiente a présenté ce type d'épisode).
 - Cytolyse hépatique à [REDACTED] N avec lipasémie à [REDACTED] N, cholestase avec bilirubine à [REDACTED] prédominance conjuguée. TDM : Diagnostic de pancréatite aiguë lithiasique.
 - [REDACTED] : Réalisation d'une cholécystectomie.
 - [REDACTED] : Sortie d'hospitalisation ([REDACTED] jours)
- **[REDACTED] - OZEMPIC (mésusage) - Pancréatite aiguë**
 - Femme de [REDACTED] ans
 - Antécédents : Aucun
 - Traitement au long cours : Aucun
 - [REDACTED] : Ozempic® 1 injection par semaine hors prescription médicale pour une perte de poids (obtention par une tierce personne). Au total 3 injections (dosages inconnus).
 - [REDACTED] : multiples vomissements sans douleurs abdominales associés, hospitalisation, diagnostic de pancréatite aiguë non sévère, leucocytose à [REDACTED] G/L et lipase [REDACTED] fois la normale. Le scanner du [REDACTED] montre la présence d'un élargissement de la glande pancréatique au niveau céphalique sans infiltration périphérique et sans collection liquidienne aiguë péri-pancréatique.
 - Évolution Biologie du [REDACTED] est normale, amélioration clinique nécessitant encore une surveillance pour reprise d'une alimentation orale efficace, prise en charge avec spécialiste TCA prévue
- Les autres cas de pancréatites sont intervenus chez des patient(e)s pour lesquelles l'indication mentionnée était une obésité mais qui présentaient également un diabète.

Autres effets d'intérêt dans un contexte de mésusage pour perte pondérale

- **[REDACTED] - WEGOVY (sémaglutide) – gastroparésie avec aphagie totale**
 - Femme de [REDACTED] ans, [REDACTED], obésité (IMC 33), [REDACTED], [REDACTED]
 - [REDACTED] : initiation de WEGOVY (objectif : perte de poids), avec titration progressive jusqu'à dose cible.
 - Problématique de mésusage potentiel : déclaration d'un prétendu contrat d'influence sur TikTok avec le laboratoire, invérifiable

	<ul style="list-style-type: none"> ○ [REDACTED] : épisodes répétés d'aphagie totale, douleurs épigastriques intenses, vomissements bilieux incoercibles, perte de poids de [REDACTED] kg ○ Trois passages aux urgences en deux semaines pour troubles digestifs majeurs. Aucun trouble organique retrouvé à l'imagerie ni à la fibroscopie (TDM normal, FOGD sans lésion). ○ Symptômes associés : constipation sévère (>4 semaines), douleurs abdominales 10/10, asthénie, palpitations, dyspnée d'effort, hypoglycémies symptomatiques ([REDACTED] g/L), cétonémie élevée ([REDACTED]). ○ Prise en charge : hydratation IV, traitement symptomatique, hospitalisation pour mise en place d'une sonde naso-gastrique (SNG) et nutrition entérale lente ○ Évolution : perte de [REDACTED] kg, aphagie persistante ○ Commentaire : gastroparésie sévère avec aphagie fonctionnelle, sans étiologie organique identifiée, médicament non arrêté, situation déclarée d'influenceuse TikTok en contrat avec le laboratoire <p>- [REDACTED] - OZEMPIC – iléus paralytique</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Homme de [REDACTED] ans qui présente à J1 après une injection d'OZEMPIC 1mg dans un but d'amaigrissement ("donné par un ami") un iléus paralytique. ○ ANTECEDENTS : Ulcère suite à une prise d'AINS en [REDACTED], Douleurs costales persistantes depuis le [REDACTED] ○ TRAITEMENT : 0 ○ [REDACTED] : Injection d'OZEMPIC 1mg d'emblée (« donné par un ami ») dans un but d'amaigrissement ○ Début des symptômes le jour-même : anorexie, vomissement de la moindre prise alimentaire, arrêt des matières et des gaz. Perte de [REDACTED] kg en 3 jours ○ [REDACTED] : consultation médecin généraliste, Suspicion d'iléus paralytique ○ BIOLOGIE : la biologie était rassurante et a notamment éliminé une pancréatite (lipasémie N). ○ Scanner injecté : [REDACTED] [REDACTED]. Mais en revanche on ne visualise pas de dilatation en amont de cette anse ; [REDACTED] Pas d'argument franc pour une occlusion intestinale. Petite distension hydro-aérique gastrique. Aspect TDM d'une probable hypotonie ○ Prise en charge : Adiaril pour la réhydratation, Vogalene, Arrêt de travail ○ EVOLUTION : Favorable, le patient avait pu se réhydrater avec du SRO et n'avait pas eu de nouveau vomissement. <p>- [REDACTED] - OZEMPIC - hypoglycémie sévère chez une adolescente</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Femme de [REDACTED] ans, sans antécédents rapportés, ○ Détourne le traitement Ozempic® 0,5 mg de sa grand-mère (1 à 2 stylos/jour pendant plusieurs semaines) ○ Présentation aux urgences avec douleurs abdominales, malaise et hypoglycémie sévère [REDACTED] hypokaliémie ([REDACTED] mmol/L) ○ Amélioration rapide après resucrage IV, orientation en soins continus, pas de récidive <p>- [REDACTED] - OZEMPIC - effets systémiques prolongés et amaigrissement sévère</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Femme de [REDACTED] ans, sans antécédents médicaux connus ni diabète, IMC 20,3 ○ Prescription d'Ozempic® 0,5 mg/sem à visée amaigrissante en [REDACTED] ○ Symptômes rapportés ([REDACTED]) : à 2 mois fracture spontanée du sternum, à 5 mois : perte pondérale importante [REDACTED] kg
--	--

	<p>en 8 mois, IMC passé de 20,3 à 16,9), asthénie, tachycardie, troubles de la mémoire, à 7 mois : éruption cutanée fluctuante</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Bilan cardiologique sans anomalie, pas d'autres médicaments ou facteurs rapportés ○ [REDACTED] ○ <u>Commentaire</u> : effets indésirables systémiques possiblement liés à une restriction énergétique excessive (amaigrissement, troubles cognitifs, fracture, asthénie). Dossier patient. Absence de suivi médical structuré. <p>- [REDACTED] - OZEMPIC - Troubles neuropsychiatriques avec dechallenge positif</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Femme de [REDACTED] ans, non diabétique, [REDACTED], IMC à 22 ○ Traitement hors AMM par Ozempic® 0,5 mg/sem. pour perte de poids ○ Médicaments concomitants : [REDACTED], zopiclone ○ Symptômes : nervosité et tremblements 4 semaines après introduction, [REDACTED] ○ Évolution favorable à l'arrêt de l'AR-GLP-1, [REDACTED] ○ <u>Commentaire</u> : cf. section correspondante sur les troubles psychiatriques <p>Autres cas (situations particulières)</p> <p>- [REDACTED] - OZEMPIC (falsifié) – Coma hypoglycémique sévère avec rhabdomyolyse et thrombose veineuse</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Homme de [REDACTED] ans ○ Antécédents : [REDACTED] ○ Traitement : injection d'Ozempic® 0,5 mg en IM hors AMM et hors circuit pharmaceutique (achat sur internet), le [REDACTED] au matin, à visée amaigrissante ○ [REDACTED] : coma hypoglycémique sévère (glycémie [REDACTED], indosable), clonies, myosis aréactif, vomissements ○ Prise en charge en réanimation : hypoglycémie résistante, [REDACTED] ○ Biologie : peptide C effondré, insulinémie basse, rhabdomyolyse (CPK [REDACTED]), insuffisance rénale modérée, [REDACTED] ○ Recherche de semaglutide négative sur prélèvement à J0 ([REDACTED]), insuline indétectable (interprétation limitée) ○ [REDACTED] ○ Tableau très évocateur d'injection de stylo falsifié contenant de l'insuline, contexte d'alerte OMS sur contrefaçons d'Ozempic® ([REDACTED]). Stylo non récupéré. ○ Évolution : amélioration, sortie de réanimation, [REDACTED] ○ <u>Commentaires</u> : <ul style="list-style-type: none"> • Alerté OMS sur les contrefaçons d'Ozempic® (octobre 2023, 19/06/2024). Alerté émise par le BfArM (Allemagne) après saisie par les douanes allemandes d'un colis contenant de l'Ozempic falsifié. Communication similaire de la MHRA (produits falsifiés potentiellement dangereux) • L'OCLAESP a été informé de ce cas français. Pas de nouvelles informations.
--	--

- [REDACTED] CM - OZEMPIC - Acidocétose diabétique – indication DT1

+ perte pondérale

- Femme de [REDACTED] ans, diabétique de type I, ayant présenté une acidocétose diabétique dans un contexte d'utilisation hors AMM d'OZEMPIC à des fins amaigrissantes.
- Arrêt d'Ozempic. Prise en charge par hydratation et insulinothérapie.
- Évolution favorable en 24 heures.
- Commentaire :

Autres cas graves d'intérêt survenu chez des patients avec diabète de type 1 (n=9) :

ReportID	Year	Patient	Drug	MeddraPT_name
[REDACTED]	[REDACTED]	M [REDACTED]	Ozempic	Cholecystostomy
[REDACTED]	[REDACTED]		Ozempic	Diabetic ketoacidosis
[REDACTED]	[REDACTED]	F [REDACTED]	Ozempic	Diabetic ketoacidosis
[REDACTED]	[REDACTED]	M [REDACTED]	Trulicity	Diabetic ketoacidosis
[REDACTED]	[REDACTED]	M [REDACTED]	Trulicity	Ketoacidosis
[REDACTED]	[REDACTED]	F [REDACTED]	Victoza	Hypoglycaemia
[REDACTED]	[REDACTED]	F [REDACTED]	Ozempic	Pancreatitis acute
[REDACTED]	[REDACTED]	F [REDACTED]	Ozempic	Pancreatitis acute
[REDACTED]	[REDACTED]	F [REDACTED]	Victoza	Pancreatitis acute

- On observe quatre autres acidocétoses, trois pancréatites, une hypoglycémie sévère, un trouble vésiculobiliaire avec cholécystotomie.
- Ces cas surviennent également dans les dernières années.
- Les RCP des AR-GLP-1 mentionnent spécifiquement dans les mises en garde qu'ils ne doivent pas être utilisés chez les patients présentant un diabète de type 1. Le risque de céto-acidose est évoqué.
- Un rappel de la mise en garde concernant l'utilisation hors-AMM dans le diabète de type 1 pourrait être associé à une communication plus générale sur le respect des indications, le cas échéant

- [REDACTED] - OZEMPIC téléprescrit – Troubles digestifs, hypokaliémie

- F [REDACTED] ans, IMC inconnu
- ATCD : [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
- [REDACTED] : Prescription d'OZEMPIC 0.5 mg par téléconsultation sur les conseils d'un ami pour perdre quelques kilos, avec rôle d'influenceuse sur les réseaux sociaux. [REDACTED].
- [REDACTED] : arrêt de l'OZEMPIC - perte de [REDACTED] kg.
- [REDACTED] : consulte aux urgences pour des douleurs abdominales à type de crampes diffuses avec vomissements, anorexie, hypokaliémie à [REDACTED] mmol/L, lipasémie à [REDACTED] UI/L. Hydratation et antalgiques. Pas de récidives de nausées. TDM AP : Importante dilatation et ptose œsophagienne rétropleurale droite du fait d'un vraisemblable néo-œsophage
- [REDACTED] : Hospitalisation en HGE pour douleurs abdominales intenses, vomissements, perte de poids (- [REDACTED] kg). Gastroscopie ([REDACTED]) : rassurante hormis la présence d'un liquide de stase Biopsie antrale : gastrite chronique modérée et légèrement active sans métaplasie intestinale.

	<ul style="list-style-type: none"> ○ [REDACTED] : Reprise du transit, disparition des nausées, reprise de l'alimentation normale. ○ <u>Commentaire</u> <ul style="list-style-type: none"> • Élément particulier du cas : OZEMPIC prescrit hors-AMM via une téléconsultation. • Pas d'autres cas similaires retrouvés <p>Cas de mésusage analysés dans les rapports précédents :</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ [REDACTED] : TRULICITY - F [REDACTED] - hépatite cytolytique ○ [REDACTED] : OZEMPIC - F (âge inconnu) - suspicion d'évènement coronarien aigu ○ [REDACTED] : Semaglutide détourné par le staff médical lors d'un essai clinique - F (âge inconnu) - cancer thyroïdien ○ [REDACTED] VICTOZA - F [REDACTED] - Angioœdème ○ [REDACTED] : RYBELSUS - F [REDACTED] - hémorragie sous-arachnoïdienne ○ Tirzépatide (origine [REDACTED]) - H [REDACTED] - EI digestifs ○
Bibliographie	<p><u>Prévalence du mésusage :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - En France : d'après une étude menée par la plateforme DRUGSAFER sur les données SNDS, parmi l'ensemble des délivrances d'AR-GLP-1 entre 2022 et juin 2023, 2,2% des délivrances correspondaient à une utilisation hors-AMM par des personnes sans diabète ni obésité, ni comorbidités associées au poids [27]. Ce mésusage concernait principalement la spécialité Ozempic et représenterait environ 5000 patients : plutôt des femmes (73,1%) et jeunes (moyenne 41,2 ans) avec des durées de traitement courtes (10 semaines en moyenne). L'impact du mésusage sur l'augmentation de l'utilisation et les pénuries est jugé limité, équivalent à 1700 patients DT2 traités pendant un an. - Danemark : une étude sur données médico-administratives de 2018 à 2023 montrait que seulement 67% des nouveaux utilisateurs de sémaglutide (Ozempic®) présentaient un diagnostic de DT2 en 2022. Cependant les auteurs estimaient que l'utilisation hors-AMM ne peut expliquer qu'une partie mineure de la pénurie d'approvisionnement [28]. - Brésil : en 2024, des chercheurs brésiliens ont effectué une revue de la prévalence et des risques associés à l'utilisation hors AMM du sémaglutide sur les données disponibles entre 2014 et 2024 (SciELO, BVS et PubMed). L'étude souligne une augmentation significative de l'utilisation du sémaglutide pour la perte de poids chez des individus non diabétiques, souvent sans supervision médicale adéquate, associée à divers effets indésirables, notamment : nausées, vomissements, diarrhée, troubles hépato-biliaires, réactions allergiques, troubles psychiatriques [29]. - Pologne : Dans une étude portant sur 21 100 patients, l'utilisation hors AMM des AR-GLP-1 chez les patients avec un IMC < 27 a paradoxalement diminué de 30% en 2018 à 12% en 2024, tandis que l'utilisation conforme à l'AMM chez les patients obèses a augmenté. Explication : depuis 2021, introduction du remboursement avec un reste

	<p>à charge de 30% pour les patients, davantage de patients ont pu accéder aux AR-GLP-1 dans un cadre conforme. Fait notable : le dulaglutide est utilisé hors AMM pour la perte de poids chez des patients polonais, bien que cela ne soit appuyé par aucune recommandation [30].</p> <ul style="list-style-type: none"> - Suède : Dans une étude de cohorte de 16 436 patients avec au moins une prescription d'AR-GLP-1 entre 2018 et 2022, les utilisateurs hors AMM étaient plus fréquemment des hommes et issus de foyers à revenu élevé [31]. Un registre incluant tous les habitants de la région de Stockholm à qui l'on a délivré un AR-GLP-1 entre 2019 et 2023 montrait une prévalence des délivrances d'AR-GLP-1 passée de 4,7 patients/1000 habitants en 2019 à 17,5 patients/1000 habitants en 2023, plus fréquente dans une population plus jeune et féminine. Le diagnostic le plus fréquent est passé du diabète sucré de type 2 (82% en 2019) à l'obésité (47% en 2023). Au cours de la même période, l'obésité sans diabète de type 2 est passée de 10 à 31%. Près d'un tiers (31%) de tous les patients ayant reçu des médicaments en 2023 n'avaient pas de diagnostic enregistré de diabète ou d'obésité, contre 8% en 2019 [32]. - En 2023, un questionnaire anonyme a été envoyé aux 2 600 chirurgiens esthétiques membres de <i>The Aesthetic Society</i>. L'enquête portait sur les caractéristiques des médecins, leur cadre d'exercice, le profil de leur patientèle, ainsi que l'usage des AR-GLP-1 dans leur pratique. Sur 368 répondants, 25,3 % déclaraient prescrire ou utiliser des AR-GLP-1. Près de 30% déclaraient en avoir fait un usage personnel (pour eux-mêmes), dont 70,3 % à des fins de perte de poids esthétique [33]. - Aux USA, une enquête d'opinion a été menée du 13 au 22 juin 2023 auprès de 3 420 adultes américains. Les avis sur la prescription d'AR-GLP-1 hors AMM sont partagés : 46,3 % soutiennent la liberté des médecins à cet égard. Toutefois, 58% se disent préoccupés par les pénuries liées à un usage hors AMM d'Ozempic et 63% s'inquiètent des risques de sécurité. Une expérience intégrée dans l'enquête montre que le discours axé sur la sécurité réduit significativement le soutien à l'usage hors AMM, contrairement au discours centré sur l'approvisionnement [34]. <p><u>Analyse du mésusage sur internet :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Analyse de l'intérêt du public US pour l'utilisation hors-AMM des AR-GLP-1 pour la perte de poids à des fins esthétiques à partir d'une analyse <i>Google Trends US</i> : entre mars 2018 et février 2023, le volume de recherche relatif global pour "Ozempic" a augmenté de façon exponentielle aux États-Unis. En comparant "Ozempic", "Wegovy" et "Mounjaro" depuis juin 2021 (approbation de Wegovy par la FDA), Ozempic est resté en tête du classement des volumes de recherche de manière statistiquement significative [35]. - En 2024, des chercheurs roumains ont analysé les requêtes Google relatives au sémaglutide et étudié la fréquence des EIM dans la base de données EudraVigilance (EV) comparées à celles d'autres AR-GLP-1. Le sémaglutide présentait les proportions les plus élevées de recherches sur
--	--

	<p>Google associées au terme « perte de poids » et présentait le nombre le plus faible d'effets indésirables graves, mais il présentait également le nombre le plus élevé de rapports de pharmacovigilance rapportés dans EV avec une tendance élevée aux rapports de surdosage. L'utilisation hors AMM a été plus fréquemment rapportée pour le sémaglutide et le tirzépatide [36].</p> <ul style="list-style-type: none"> Une analyse réalisée sur 12 392 messages issus de 160 fils de discussion sur deux forums de musculation, montre que les culturistes ont recours à des usages expérimentaux de GLP-1, incluant des pratiques de « stacking » (association de substances) et de « cycling » (alternance de traitements). Bien que certains s'inquiètent de leur effet catabolissant, d'autres les combinent à des stéroïdes anabolisants pour limiter la fonte musculaire [37]. <p><u>Analyse du mésusage dans les bases PV :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Analyse du potentiel de mésusage/abus de sémaglutide dans la base de données de pharmacovigilance US FAERS entre janvier 2018 et décembre 2022, comparée aux autres médicaments. Sur les 31 542 rapports d'événements indésirables, la plupart concernaient le dulaglutide et le semaglutide. Les ROR pour des codes de mésusages (abus/dépendance) de sémaglutide montraient des signaux d'utilisation abusive, en particulier la promotion croissante de ces médicaments pour la perte de poids dans les populations non obèses (ROR 4,05, 4,05, 3,60 et 1,80, tous p<0,01) [38, 39]. <p><u>Études des EI des AR-GLP-1 chez les patients obèses non diabétiques :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Revue des effets des AR-GLP-1 chez l'adulte non diabétique : quinze études portant sur liraglutide, sémaglutide et tirzépatide ont été identifiées. Le pourcentage de perte de poids allait de 5,7% à 11,8%, de 14,9% à 17,4% et de 15% à 20,9% pour le liraglutide, le sémaglutide et le tirzépatide, respectivement. Les données de sécurité étaient relativement similaires dans tous les essais et les effets indésirables gastro-intestinaux étaient les plus fréquents [40]. <ul style="list-style-type: none"> <i>Liraglutide 3 mg : AE reported by ≥10% of participants were mainly gastrointestinal in nature and included nausea, vomiting, diarrhea, and constipation as well as headaches. There were also a high number of reported upper respiratory tract infections (URIs) in 3 of the 8 trials at 23%, 27%, and 32%, respectively. A small proportion of trial participants discontinued treatment and/or withdrew from trial secondary to adverse events ranging from 4% to 12.6% vs 0% to 8.6% in the liraglutide and placebo groups, respectively</i> <i>Semaglutide 2.4 mg : AE reported by ≥10% of participants were mainly gastrointestinal in nature and included nausea, vomiting, diarrhea, and constipation. Many trial participants also reported a high rate of nasopharyngitis (8%-23%) and headaches (8%-19%). A small proportion of trial participants discontinued treatment secondary to adverse events (2.4%-7% for semaglutide vs 2.2%-4.9% for placebo).</i> Étude sur 43 patients obèses non diabétiques suivis dans un centre spécialisé dans l'obésité en Allemagne et traité en off-label par liraglutide ou
--	---

	<p>exénatide deux fois par jour. Dans l'ensemble, 58% des patients ont rapporté des effets secondaires concernant principalement le tractus gastro-intestinal. De manière surprenante, aucun patient n'a signalé de vomissements. Un patient a développé une pancréatite sévère. Seuls 30,2% des patients a poursuivi le traitement. La durée moyenne du traitement était de 3±2,7 mois. Les raisons les plus fréquentes d'arrêt du traitement étaient l'absence ou la faiblesse de l'effet sur la perte de poids (27,9%), des effets secondaires intolérables (20,9%) ou des raisons financières (14%) (les coûts mensuels étaient de 125 €) [41].</p> <ul style="list-style-type: none"> – Étude de cohorte de patients obèses mais non diabétiques issus de la base de données US PharMetrics Plus (IQVIA) (2006-2020). Les nouveaux utilisateurs de semaglutide (n=613) ou de liraglutide (n=4144) étaient comparés aux utilisateurs de bupropion-naltrexone (n=654). En ajustant sur l'âge, le sexe, la consommation d'alcool, le tabagisme, l'hyperlipidémie, la chirurgie abdominale dans les 30 jours précédents et la situation géographique, l'utilisation d'AR-GLP-1 était associée à un risque accru de pancréatite (HR ajusté, 9,09 [IC 95%, 1,25-66,00]), d'occlusion intestinale (HR, 4,22 [IC 95%, 1,02-17,40]) et de gastroparésie (HR, 3,67 [IC 95%, 1,15-11,90]), mais pas de maladie biliaire (HR, 1,50 [IC 95%, 0,89-2,53]) [42]. Commentaires : Malgré ces limites (faible nombre de cas, comparateur bupropion-naltrexone non commercialisé en France, incertitude sur la sélection uniquement de patients non diabétiques, article sans détails sur les méthodes, les résultats et une discussion complète), cette étude suggère que le profil de risque chez les personnes obèses ressemble à celui que l'on connaît chez les patients diabétiques. <p><u>Ordonnances suspectes / falsifiées :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – La surveillance des ordonnances suspectes ou falsifiées par le CRPV de Montpellier avait rapporté en mai 2024, plus de 292 signalements depuis juillet 2022 et dont les caractéristiques évoquent une systématisation et une circulation des ordonnances sur le territoire (rapport pour l'ANSM n°6 17/05/2024). – Depuis la mise en place du dispositif ASAFO en aout 2024,¹⁵ les signalements d'ordonnances falsifiées sont rapportés directement à la CNAM et les données ne sont pour l'heure pas partagées avec les autres acteurs de la surveillance. D'après les données de synthèse d'ASAFO
--	--

¹⁵ <https://www.apmnews.com/depeche/46430/416956/officine-la%C2%A0moitie-des%C2%A0ordonnances-signalees-via%C2%A0le%C2%A0teleservice-asafo-jugees-frauduleuses-%28uspo%29>

	<p>publiées en novembre 2024, sur 2900 ordonnances suspectes reçues, 12% concernaient des antidiabétiques, principalement Ozempic.¹⁶</p> <p><u>Produits falsifiés / détournés :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Des faux stylos d'Ozempic contenant une insuline ultrarapide ont été saisis en Grande-Bretagne en 2023.¹⁷¹⁸ Selon l'ANSM, un faux Ozempic était soupçonné d'avoir provoqué une hypoglycémie chez 11 personnes au Liban. – En 2024, des chercheurs hongrois et américains ont réalisé une étude qualitative des risques liés à l'achat de sémaglutide en ligne sans ordonnance et évaluaient la qualité, le contenu et les caractéristiques de contrefaçon du sémaglutide obtenu auprès de pharmacies en ligne illégales : 42% des sites identifiés étaient des pharmacies illégales attirant des millions de visites. Les produits achetés présentaient des signes de falsification, une pureté très faible, une surdose de principe actif et une contamination par des endotoxines. Les analyses en LC-MS révélaient la présence de sémaglutide dans tous les échantillons, avec des niveaux de pureté nettement inférieurs (7-14% contre 99% annoncé). La teneur en semaglutide mesurée dépassait considérablement la quantité étiquetée dans chaque échantillon, de 29% à 39%, ce qui signifie que les utilisateurs pouvaient recevoir jusqu'à 39% de sémaglutide en plus par injection [43, 44]. – Une étude Japonaise montrait que la qualité des informations fournies par les sites web des institutions médicales prescrivant des AR-GLP-1 pour la perte de poids était très faible et que de nombreux sites web ne respectaient pas la réglementation en matière de publicité médicale. La prévalence de publicités mensongères sur la perte de poids sans régime alimentaire ni exercice physique incite à une mauvaise utilisation des AR-GLP-1 par les consommateurs [45]. – Aux USA, des fabricants permettent aux consommateurs d'acheter du sémaglutide et du tirzépatide en ligne, en dehors du circuit légal des médicaments sur prescription, en les étiquetant comme « <i>research purposes only</i> » et/ou « <i>not for human consumption</i> ». Ces produits sont souvent vendus sans les fournitures ni les instructions nécessaires à leur administration, exposant les utilisateurs à des risques accrus liés à la qualité incertaine des produits et à l'absence de suivi médical [46].
--	---

¹⁶ <https://www.apmnews.com/depeche/46430/416956/officine-la%C2%A0moitie-des%C2%A0ordonnances-signalees-via%C2%A0le%C2%A0teleservice-asafo-jugees-frauduleuses-%28uspo%29>

¹⁷ <https://www.edqm.eu/en/-/omcl-confirms-falsification-of-ozempic%C2%AE-batches>

¹⁸ Mahase E. UK regulator warns public after seizing hundreds of fake Ozempic pens.

*BMJ*2023;383:p2506. doi:10.1136/bmj.p2506 pmid:37890883 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov.ezpum.scdi-montpellier.fr/37890883/>

	<p><u>Vente en ligne :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Plusieurs plateformes en ligne accessibles en France, telles que <i>Dokteronline</i>¹⁹ ou <i>Doktorabc</i>,²⁰ proposent, après une simple «téléconsultation» sous forme de questionnaire individuel à compléter, la livraison de médicaments tels que WEGOVY (mais aussi MYSIMBA et d'autres produits non commercialisés en France). Ces médicaments sont expédiés par des pharmacies établies dans d'autres pays européens sans qu'aucun justificatif ne soit requis pour obtenir l'ordonnance. L'envoi se fait directement par voie postale. – Ces sites démarchent des endocrinologues pour téléprescrire ces produits «à la chaîne» à un nombre très important de patients (500 à 2000 par mois) selon un témoignage recueilli sur le réseau LinkedIn.²¹ – On retrouve aussi des annonces de vente d'AR-GLP-1 sur le site Leboncoin.fr²² ou Tiktok.
Données du PSUR	

¹⁹ <https://www.dokteronline.com/fr-fr/produit/wegovy/>

²⁰ <https://www.doktorabc.com/fr/commentcamarche>

²¹ https://www.linkedin.com/posts/anne-c%C3%A9cile-paepegaey-84648491_monsieur-le-ministre-je-suis-d%C3%A9marche%C3%A9e-en-activity-7292963967356882944-yvn3/?utm_source=share&utm_medium=member_desktop

²² https://actu.fr/societe/wegovy-le-medicament-anti-obesite-se-trafique-deja-sur-leboncoin-et-tiktok_61779142.html

Mécanisme d'action	N/A
Données précliniques	N/A
Mention du RCP (4.4, 4.6, 4.8)	4.4 : néant 4.8 : néant
Listé ou non dans PGR	Liraglutide : « <i>Off-label use for Saxenda® and off-label use, including abuse due to weight lowering potential for Victoza® were removed from the list of missing information under the summary of safety concerns in the liraglutide RMP version 33.0 based on the data from post-marketing cases and 2 drug-utilization studies (DUS) (NN8022-4241 and NN8022-4246).</i> »

Discussion et conclusions

- Limites de l'analyse des cas : l'exploitation des données de pharmacovigilance pour caractériser le mésusage présente plusieurs limites, notamment la sous-notification et les données manquantes de nombreuses déclarations. Dans le contexte spécifique du mésusage et des prescriptions hors AMM, la sous-notification est probablement accentuée : les professionnels de santé et les patients peuvent être réticents à déclarer des situations en dehors des règles. Par ailleurs, une part importante des déclarations, notamment celles adressées aux titulaires d'AMM, sont peu documentées et non exploitables. L'absence fréquente de données sur l'indice de masse corporelle (IMC) ne permet pas de distinguer précisément les utilisations selon le degré de surpoids ou d'obésité.

- Parmi les 36 cas rapportés en lien avec un mésusage pour perte pondérale, plus de la moitié rapportent des effets indésirables gastro-intestinaux, principalement des vomissements persistants. Ces effets, généralement non graves, ont néanmoins conduit à des passages aux urgences et, dans quatre cas, à une hospitalisation. Ils concernent principalement des femmes jeunes, parfois non obèses, ayant obtenu le médicament en dehors du cadre médical ou hors prescription et ayant reçu d'emblée des doses élevées sans respect de l'escalade de dose recommandée.
- Des cas graves ont été rapportés, notamment un iléus paralytique, une hypoglycémie sévère avec coma après administration d'un produit falsifié et trois pancréatites aiguës survenues chez des patientes jeunes sans facteurs de risque identifiables, dont une présentant seulement un surpoids modéré. Ces événements sont survenus en l'absence d'escalade de dose ou dans un contexte d'usage non médicalement encadré.
- L'analyse des cas français de pharmacovigilance ne met pas en évidence un profil de risque différent pour les AR-GLP-1 dans le cadre du mésusage à visée amaigrissante, comparativement à leur usage chez les patients diabétiques de type 2. Toutefois, un surrisque ne peut être exclu, notamment du fait des posologies plus élevées recommandées pour l'indication perte pondérale, de la prise d'emblée de fortes doses sans respect de la progression des doses, de l'utilisation de produits obtenus hors prescription, parfois falsifiés et en l'absence de surveillance médicale. Dans plus de 60% des cas, on observe une obtention hors cadre médical (via des proches ou des circuits parallèles) et dans la moitié des cas l'utilisation de doses d'emblée trop élevées.
- L'utilisation hors-AMM à la fois dans le cadre médical et hors cadre médical est à risque d'effets indésirables et pourrait s'intensifier à l'avenir avec l'augmentation de la disponibilité des AR-GLP-1, notamment Wegovy® et Mounjaro®, l'ouverture de la prescription à tous médecins et si une prise en charge par l'assurance maladie était décidée.
- Conclusions :
 - o Risque élevé, force du signal élevé devant la survenue de cas graves évitables si les règles de bon usage avaient été respectées, signal confirmé
 - o Recommandations :
 - Poursuivre la surveillance des risques liés au mésusage des AR-GLP-1, qu'ils soient indiqués pour le diabète ou l'obésité, en particulier chez des patients non diabétiques, non obèses ou n'ayant pas respecté le schéma d'administration recommandé.
 - Renforcer la surveillance et le signalement des réseaux parallèles d'obtention des AR-GLP-1, notamment par prescription et vente en ligne, pratiques potentiellement dangereuses et inacceptables d'un point de vue déontologique.
 - Encourager l'analyse et le partage avec les réseaux de surveillance des données issues du dispositif ASAFO concernant les ordonnances suspectes ou falsifiées et renforcer la lutte contre le trafic de médicaments contrefaçons.
 - Poursuivre, en lien avec le comité scientifique temporaire sur les AR-GLP-1, les actions de communication à destination du grand public, des patients et des professionnels de santé. Il convient de rappeler qu'il est imprudent de se procurer ces médicaments en dehors d'un cadre médical et que chez les patients non diabétiques, non obèses, ou ne respectant pas les modalités d'administration, le bénéfice clinique des AR-GLP-1 n'est pas établi, tandis que les risques demeurent, voire sont accrus, conduisant à un rapport bénéfices/risques défavorable dans ces situations hors-AMM.

- Étendre, lors d'un éventuel remboursement, le dispositif d'accompagnement à la prescription mis en place par la CNAM à l'ensemble des AR-GLP-1, afin de limiter l'usage non conforme à leurs indications autorisées.

7.3. Gastroparésies et pneumopathies d'inhalation

EIG d'intérêt	Troubles de la vidange gastrique : gastroparésie Pneumopathie d'inhalation																																																			
Nombre de cas	Gastroparésie N=12 (0,7% des cas graves totaux) Pneumopathie d'inhalation N=4 (0,2% des cas graves totaux)																																																			
Description des cas de gastroparésie	<p>N=12</p> <p>Sources</p> <table> <tr> <td>CRPV</td> <td>8</td> <td>66,7%</td> </tr> </table> <p>Année</p> <table> <tr> <td>2016</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>2018</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>2019</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>2020</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>2023</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>2024</td> <td>5</td> </tr> </table> <p>Fatal</p> <table> <tr> <td>Non</td> <td>12</td> <td>100,0%</td> </tr> </table> <p>Notificateur</p> <table> <tr> <td>Non PDS</td> <td>4</td> <td>33,3%</td> </tr> <tr> <td>PDS</td> <td>8</td> <td>66,7%</td> </tr> </table> <p>Age (moy, std, min, max)</p> <table> <tr> <td>58,1</td> <td>22,5</td> <td>3,0</td> <td>83,7</td> </tr> </table> <p>Sexe</p> <table> <tr> <td>Female</td> <td>6</td> <td>50,0%</td> </tr> <tr> <td>Male</td> <td>6</td> <td>50,0%</td> </tr> </table> <p>AR-GLP-1</p> <table> <tr> <td>Ozempic</td> <td>5</td> <td>41,7%</td> </tr> <tr> <td>Trulicity</td> <td>4</td> <td>33,3%</td> </tr> <tr> <td>Wegovy</td> <td>2</td> <td>16,7%</td> </tr> <tr> <td>Victoza</td> <td>1</td> <td>8,3%</td> </tr> </table> <p>Indication</p> <table> <tr> <td>Contrôle du poids</td> <td>1</td> <td>8,3%</td> </tr> </table>			CRPV	8	66,7%	2016	1	2018	1	2019	1	2020	1	2023	3	2024	5	Non	12	100,0%	Non PDS	4	33,3%	PDS	8	66,7%	58,1	22,5	3,0	83,7	Female	6	50,0%	Male	6	50,0%	Ozempic	5	41,7%	Trulicity	4	33,3%	Wegovy	2	16,7%	Victoza	1	8,3%	Contrôle du poids	1	8,3%
CRPV	8	66,7%																																																		
2016	1																																																			
2018	1																																																			
2019	1																																																			
2020	1																																																			
2023	3																																																			
2024	5																																																			
Non	12	100,0%																																																		
Non PDS	4	33,3%																																																		
PDS	8	66,7%																																																		
58,1	22,5	3,0	83,7																																																	
Female	6	50,0%																																																		
Male	6	50,0%																																																		
Ozempic	5	41,7%																																																		
Trulicity	4	33,3%																																																		
Wegovy	2	16,7%																																																		
Victoza	1	8,3%																																																		
Contrôle du poids	1	8,3%																																																		

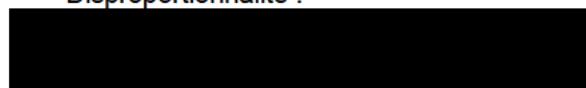
	Non renseigné	11	91,7%
TimeToOnset (moy, std)			
215,5	263,4		
Dechallenge			
Positif	5	41,7%	
Rechallenge			
Positif	0	0%	
MedDRA LLT			
Delayed gastric emptying	2	16,7%	
Gastroparesis	10	83,3%	
Détails des cas d'intérêt :			
- [REDACTED] – TRULICITY - retard de vidange gastrique – TTO 5j			
<ul style="list-style-type: none"> ○ Homme de [REDACTED] ans, DT2 traité par TRULICITY ○ [REDACTED] : [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] ○ [REDACTED]. Pas de tabagisme, dernière prise de TRULICITY 5j auparavant. ○ Sédation par propofol IV ○ [REDACTED] ○ [REDACTED] ○ [REDACTED] ○ [REDACTED] 			
- [REDACTED] – OZEMPIC – gastroparésie – TTO 2 mois – Dech+			
<ul style="list-style-type: none"> ○ Femme de [REDACTED] ans, IMC 28, Diabète de type 2 ○ Deux mois après initiation OZEMPIC la patiente ne peut plus manger, perte de [REDACTED] kg sur l'année, arrêt de OZEMPIC. ○ [REDACTED] ○ [REDACTED]. Mise en évidence d'une gastroparésie avec ralentissement du bol alimentaire. ○ Patiente en cours de rétablissement, dechallenge postif 			
- [REDACTED] - OZEMPIC - gastroparésie – TTO 1,5 mois – Dech. neg			
<ul style="list-style-type: none"> ○ Femme de [REDACTED] an(s), diabète de type 2 (diagnostiqué en [REDACTED]) [REDACTED] ○ Traitement habituel : [REDACTED], metformine, [REDACTED] [REDACTED] ○ [REDACTED] après initiation d'OZEMPIC 0,5 mg survenue d'une gastroparésie avec asthénie, amaigrissement et douleurs abdominales localisées en hypocondre droit, perte de poids ○ [REDACTED] : aggravation, vomissements quotidiens, souvent après les repas voir même après avoir bu. Sensation d'un estomac toujours plein ○ [REDACTED] : hospitalisation devant une perte de [REDACTED]kg en [REDACTED] mois (IMC à 23) + contexte de douleurs hypocondre droit, nausées et alternance diarrhées/constipation. [REDACTED] 			

	<ul style="list-style-type: none"> ○ TEP : hypermétabolisme colique droit focal (colite ?). Reste de l'examen normal. Biologie : CRP à [REDACTED] mg/L. Bilan hépatique et rénal normal. Bilan auto-immun normal. Sérologies virales négatives. EEP sans anomalie. ○ [REDACTED] : endoscopie oeso-gastro-duodénale + coloscopie sans anomalie. ○ [REDACTED] : Arrêt Ozempic et metformine et switch pour insulinothérapie. ○ TEPscan de contrôle : régression totale de l'hypermétabolisme-épaississement pariétal droit, sans autres particularités. ○ [REDACTED] : devant une perte de poids toujours évolutive et des difficultés à l'alimentation, décision de pose de SNG de nutrition rapidement retirée devant une mauvaise tolérance par la patiente. Test de WHIPPLE négatif. ○ [REDACTED] : nouvel avis hépato-gastro. Scintigraphie de vidange gastrique qui montre une gastroparésie aux solides et aux liquides. ○ Évolution : intervention chirurgicale programmée. ○ <u>Commentaire</u> : arrêt tardif du médicament 6 mois après les premiers symptômes, persistance d'une gastroparésie sévère plusieurs mois après arrêt, rôle favorisant du terrain de la patiente (DT2 compliqué) <p>- [REDACTED] - TRULICITY - vidange gastrique retardé – TTO 9 mois – pas de dech.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Patient de [REDACTED] ans, ATCD : [REDACTED], Diabète de type 2, [REDACTED], Ulcère gastrique, ○ Traitement habituel : Trulicity, Stagid® 3 cp/j, gliclazide 60 mg/j, lansoprazole [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED], augmentation du Trulicity® à 3 mg/semaine. ○ A 9 mois [REDACTED] : se présente aux urgences pour RGO, aphagie totale et épigastralgies, depuis plusieurs jours. Scanner AP le [REDACTED] : absence d'occlusion digestive, stase gastrique importante. Le lendemain, reprise de l'alimentation liquide et solide. Diagnostic de probable gastroparésie diabétique. ○ A 10 mois [REDACTED] : Trulicity® est diminué à nouveau à 1,5 mg/semaine ○ <u>Commentaire</u> : amélioration sans dechallenge, DT2 compliqué <p>- [REDACTED] - TRULICITY - gastroparésie – TTO 5-6 mois – dech.+</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Patiente de [REDACTED] ans, Antécédents : DT2, [REDACTED] [REDACTED]. ○ Traitement au long cours : Trulicity 3mg/sem., metformine 2g/j [REDACTED] [REDACTED], Trulicity® 3mg depuis [REDACTED] ○ A 5-6 mois, présente une RGO résistant au IPP double-dose, des pesanteurs et des vomissements post-prandiaux, une anorexie et une perte de poids de [REDACTED] kg. ○ A 12 mois, hospitalisation pour AEG (anorexie totale, asthénie importante). Amélioration de la symptomatologie sous Primpéran®. Mise en place d'une sonde nasogastrique pour nutrition entérale sur dénutrition sévère. Scintigraphie de vidange gastrique : diagnostic de gastroparésie. Pas d'argument pour un trouble du comportement alimentaire, ni restrictif, ni hyperphagique. Arrêt Trulicity ○ Évolution : 3 mois après arrêt, reprise alimentation, sensation de faim. Plus de vomissement. A repris [REDACTED] kg. <p>Cas décrits dans le rapport précédent :</p> <p>- [REDACTED] – OZEMPICTM – gastroparésie – TTO 1 mois – dech. neg</p>
--	--

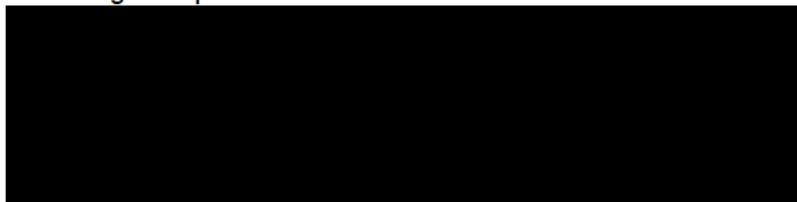
	<ul style="list-style-type: none"> - [REDACTED] - WEGOVY - gastroparésie - TTO 6J - dech. + - [REDACTED] - TRULICITY - dilatation et nécrose gastrique – dech + - [REDACTED] - TRULICITY - gastroparésie sévère - dech +
Description des cas de pneumopathie d'inhalation	<p>N=4</p> <ul style="list-style-type: none"> - [REDACTED] - TRULICITY - pneumopathie d'inhalation <ul style="list-style-type: none"> o Homme de [REDACTED] ans o Antécédents : [REDACTED], surpoids. o Traitements au long cours : Trulicity® 0,75 mg/semaine le jeudi, metformine 1000 mg 2 fois/j, [REDACTED] o [REDACTED] o [REDACTED] : pose d'une PTH sur coxarthrose sévère, [REDACTED], sortie au SSR o [REDACTED] (10j après sortie) : luxation de la PTH. Décision de réduction sous AG non programmée, Trulicity® n'a donc pas pu être arrêté, dernière administration de Trulicity® 2 jours avant. Inhalation per-opératoire avec pneumopathie avec un épisode de désaturation 48 heures, instauration d'amoxicilline/acide clavulanique et d'une oxygénothérapie. Poursuite de Trulicity® et des autres traitements. o La première intervention chirurgicale avait été réalisé sans arrêt du Trulicity - [REDACTED] – TRULICITY - pneumopathie d'inhalation <ul style="list-style-type: none"> o Homme de [REDACTED] ans, antécédents : diabète de type 2, [REDACTED], [REDACTED] o TTT : dulaglutide, insuline, [REDACTED], metformine, [REDACTED] et [REDACTED] (introduit le jour des événements) o Intoxication [REDACTED] le [REDACTED], compliquée de pneumopathie d'inhalation, myosis, rhabdomyolyse, insuffisance rénale aiguë et coma. Tous les médicaments ont été arrêtés le [REDACTED]. Une amélioration clinique a été notée au [REDACTED]. o Commentaire : cas laboratoire, peu d'information, imputabilité douteuse, pas de contexte d'anesthésie générale <p>Cas présentés dans le précédent rapport :</p> <ul style="list-style-type: none"> - [REDACTED] – VICTOZA - pneumopathie de déglutition – [REDACTED] - pas de contexte de sédation, terrain RGO - [REDACTED] – VICTOZA - syndrome d'Ogilvie et gastroparésie compliquée d'une pneumopathie d'inhalation
VigiBase	<p>Requête Troubles de la vidange gastrique graves</p> <ul style="list-style-type: none"> - ATC: A10BJ Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) - PT: Atonie gastrique, PT: Gastroparésie diabétique, PT: Hypomotilité gastrique, PT: Trouble de la vidange gastrique - Serious: Yes <p>Résultats : 1 514 cas</p> <ul style="list-style-type: none"> - 29 décès - 90% cas US



- Disproportionnalité :



- Single suspect



Requête Pneumopathie d'inhalation

- ATC: A10BJ Glucagon-like peptide-1 (GLP-1).
- PT: Pneumopathie d'inhalation

Résultats : 60 cas

	<ul style="list-style-type: none">- 9 décès- Pas de disproportionnalité- 45 cas en <i>single suspect</i>
PSUR	[REDACTED]

	<p>– [REDACTED]</p>
Bibliographie	<p>Gastroparésie</p> <p>Une méta-analyse récente (Hiramoto 2024) a quantifié le retard de vidange gastrique d'environ 36 minutes de plus pour la vidange solide (72% du repas à 2 h vs 37% à 4 h) chez les patients sous AR-GLP-1. La vidange des liquides est moins affectée (normalisation en 4–5 h) [47]. Cet effet est toutefois atténué par une tachyphylaxie vagale en cas d'utilisation prolongée.</p> <p>Dans une étude de cohorte de patients obèses mais non diabétiques issus de la base de données US PharMetrics Plus (IQVIA) (2006-2020), les nouveaux utilisateurs de sémaglutide (n=613) ou de liraglutide (n=4144) étaient comparés aux utilisateurs de bupropion-naltrexone (n=654). En ajustant sur l'âge, le sexe, la consommation d'alcool, le tabagisme, l'hyperlipidémie, la chirurgie abdominale dans les 30 jours précédents et la situation géographique, l'utilisation d'AR-GLP-1 était associée à un risque accru d'occlusion intestinale (HR, 4,22 [IC 95%, 1,02-17,40]) et de gastroparésie (HR, 3,67 [IC 95%, 1,15-11,90]) [42]. Limites : faible nombre de cas, comparateur bupropion-naltrexone non commercialisé en France, incertitude sur la sélection uniquement de patients non diabétiques, lettre et non article complet avec tous les détails sur les méthodes, les résultats et une discussion complète.</p> <p>Étude de 10 patients sous sémaglutide vs 10 témoins évaluant la vidange gastrique par échographie gastrique en positions supine et latérale après 8 heures de jeûne. Position supine : Présence de solides : 70% (semaglutide) vs 10% (témoins), p=0,02 ; Position latérale : 90% vs 20%, p=0,005. Le sémaglutide retarde la vidange gastrique même après un jeûne de 8 heures et 2 heures après ingestion de liquides clairs [48].</p> <p>Étude transversale de prévalence d'un contenu gastrique résiduel accru avant anesthésie, via échographie gastrique, 124 patients traités par AR-GLP-1 à jeun avant procédure élective sous anesthésie : GLP-1 RA 56% vs non exposés 19%, RR ajusté : 2,48 (IC95 : 1,23-4,97) [49].</p> <p>Dans une autre étude sur 220 patients, le taux de contenu gastrique résiduel avec sémaglutide était de 40% vs 3%, p<0,001, OR 36,97 [16,54 – 99,32] [50].</p> <p>Dans une autre étude, le liraglutide était associé à un retard significatif de la vidange gastrique chez 57% (39/67) des patients obèses, mais la tachyphylaxie rétablissait une vidange gastrique normale chez 19/39, de sorte que le retard de la vidange gastrique ne persistait que chez 30% d'entre eux à 16 semaines [51].</p> <p>Une étude observationnelle prospective sur 404 oesophago-gastro-duodéno-scopies réalisées sous sédation profonde/anesthésie générale dont 33 chez patients exposés au semaglutide entre juillet 2021 et mars 2022 montre une augmentation du nombre de contenu gastrique résiduel : 8 (24,2%) dans le groupe semaglutide et 19 (5,1%) dans le groupe contrôle (p<0,001), RR=5,15 (95%CI 1,92-12,92)]. Les symptômes digestifs avant l'oesophago-gastro-duodéno-scopie étaient également prédictifs d'une augmentation du contenu</p>

	<p>gastrique résiduel [52]. Une étude similaire retrouve des résidus gastriques lors d'oesophago-gastro-duodéno-scopie et d'échographie gastrique [53].</p> <p>Une grande étude de cohorte rétrospective sur la base de données US Merative MarketScan a comparé le risque de gastroparésie chez 55 460 personnes souffrant d'obésité : 36 990 (66,7%) ont été traitées par sémaglutide, 7369 (13,3%) par bupropion-naltrexone et 11101 (13,7%) ont subi une sleeve gastrectomie entre le 1er janvier 2018 et le 31 décembre 2022. Parmi les patients traités par sémaglutide, 70% recevaient Ozempic, 14% Wegovy et 16% Rybelsus. Le sémaglutide était associé au taux de gastroparésie le plus élevé, avec une incidence de 6,5 pour 1000 personnes-années, suivi par l'association bupropion-naltrexone, avec 2,1 cas/1000 personnes-années, puis la sleeve gastrectomie avec 1,1/1000 personnes-années. Après ajustement sur des critères démographiques et de santé, le risque de gastroparésie avec le sémaglutide était multiplié par 3,3 par rapport à bupropion-naltrexone et par 6,1 par rapport à la sleeve gastrectomie. En comparant le sémaglutide avec bupropion-naltrexone et le sémaglutide avec la gastrectomie, 226 et 183 personnes, respectivement, devraient être traitées par le sémaglutide (NNH) pour qu'un cas de gastroparésie survienne [54].</p> <p>Pneumopathie d'inhalation</p> <p>Une dizaine de case reports publiés ont documenté des cas d'aspiration / régurgitation sous anesthésie chez des patients recevant des AR-GLP-1 [55–60]. Dans l'étude observationnelle citée plus haut sur 404 oesophago-gastro-duodéno-scopies, un cas de pneumopathie d'inhalation a été signalé dans le groupe semaglutide [52].</p> <p>De nombreuses études de cohortes ont été menées sur le risque peropératoire de de pneumopathie d'inhalation avec les AR-GLP-1, montrant généralement une absence d'association significative :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Barlowe <i>et al.</i>, US, AR-GLP-1 vs iDPP-4 OR 0,67 [0,25-1,75], AR-GLP-1 vs opioids : OR 0,60 [0,24-1,52] [61] – Yeo <i>et al.</i>, TriNetX US, AR-GLP-1 vs non users : aHR 1,33 [1,02-1,74] [62] – Dixit <i>et al.</i>, MarketScan US, emergency surgeries, post-op respiratory complications : OR 1,03 [0,82-1,29] [63] – Welk <i>et al.</i> Ontario, semaglutide, post-op pneumonia, OR 0.45, 95% CI 0.19–1.06 [64] – Velji-Ibrahim <i>et al.</i>, TriNetX US, AR-GLP-1 vs non users, HR 0.92, [0.54-1.56] [65] – Chen <i>et al.</i> MarketScan US, AR-GLP-1 vs non users, OR 0.78 [0.57-1.06] [66] – Poeran <i>et al.</i> Merative MarketScan US, AR-GLP-1 vs non users, OR 0.81, [0.45–1.45] [67] – Wright <i>et al.</i> MarketScan US, AR-GLP-1 vs non users, OR 1.07 [0.85-1.34] [68]
--	--

	<p>Une méta-analyse de 23 études observationnelles (n=262 018) montre que l'usage de AR-GLP-1 augmente significativement le risque de résidus gastriques (OR 4,54 ; IC95% : 3,30–6,24) et d'interruption prématurée d'endoscopie (OR 4,54 ; IC95% : 3,05–6,75), sans effet significatif sur le risque de pneumopathie d'inhalation (OR 0,96 ; IC95% : 0,53–1,75). La réalisation d'une échographie gastrique le même jour qu'une coloscopie réduit significativement le risque de résidus gastriques (OR 0,28 ; IC95% : 0,22–0,36) [69].</p> <p>Une étude américaine rétrospective (AAOS 2025) montre qu'interrompre le sémaglutide (Ozempic) ≥ 14 jours avant une arthroplastie réduit le risque de complications anesthésiques. Comparé aux non-utilisateurs, l'absence d'arrêt du traitement est associée à un risque accru de réveil retardé (OR 2,73), d'aspiration (OR 5,14), de pneumopathie d'inhalation (OR 2,82) et d'intubation (OR 6,96). Le risque d'aspiration devient significatif dès un arrêt 7 jours avant (OR 1,24) et augmente fortement à mesure que l'arrêt est rapproché de l'intervention. Les auteurs recommandent un arrêt 14 jours avant la chirurgie pour minimiser ces risques [70].</p>
Mécanisme d'action	<p>L'action du GLP-1 entraîne une réduction de la motilité et de la vidange gastrique [71, 72]. Les résidus gastriques augmentent le risque de pneumopathie d'inhalation notamment en cas d'anesthésie générale.</p>
Mention du RCP (4.4, 4.6, 4.8)	<p>TRULICITY</p> <ul style="list-style-type: none"> – RCP 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » : Maladie gastro-intestinale sévère : le dulaglutide n'a pas été étudié chez les patients ayant une maladie gastro-intestinale sévère, dont la gastroparésie sévère, et n'est donc pas recommandé chez ces patients. Des événements liés à une vidange gastrique altérée, y compris une gastroparésie sévère, ont été rapportés. Surveiller et envisager une modification de dose ou un arrêt du traitement chez les patients qui développent des symptômes gastro-intestinaux sévères pendant le traitement. Aspiration pulmonaire lors d'une anesthésie générale ou d'une sédation profonde : Des cas d'aspiration pulmonaire ont été signalés chez des patients recevant des AR-GLP-1 soumis à une anesthésie générale ou à une sédation profonde. Par conséquent, le risque accru de contenu résiduel gastrique dû au retard de vidange gastrique (voir section 4.8) doit être pris en considération avant d'effectuer des procédures sous anesthésie générale ou sédation profonde. – RCP 4.8 « Effets indésirables » : « Affections gastro-intestinales » : « Retard de la vidange gastrique » (« rare ») Notice 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels ? » : « Rare : pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000 - Retard dans la vidange de l'estomac » – RCP 5.1 « Propriétés pharmacodynamiques » « Mécanisme d'action : Le dulaglutide ralentit également la vidange gastrique. » <p>VICTOZA SAXENDA</p>

	<ul style="list-style-type: none"> – RCP 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » : « L'expérience chez les patients présentant une maladie inflammatoire de l'intestin et une gastroparésie diabétique est limitée. L'utilisation du liraglutide n'est pas recommandée chez ces patients puisqu'elle est associée à des réactions indésirables gastro-intestinales passagères telles que nausées, vomissements et diarrhées. » – Aspiration pulmonaire en association avec une anesthésie générale ou une sédation profonde : Des cas d'aspiration pulmonaire du contenu gastrique ont été signalés chez des patients recevant des AR-GLP-1 subissant une anesthésie générale ou une sédation profonde. Par conséquent, le risque accru de contenu gastrique résiduel en raison du retard de vidange gastrique doit être pris en considération avant de réaliser des procédures impliquant une anesthésie générale ou une sédation profonde. – RCP 4.8 « Effets indésirables » : « Affections gastro-intestinales » : « Ralentissement de la vidange gastrique » (peu fréquent) – RCP 5.1 « Propriétés pharmacodynamiques » « Mécanisme d'action : Le mécanisme de diminution de la glycémie entraîne également un léger ralentissement de la vidange gastrique. » <p>OZEMPIC WEGOVY TIRZEPATIDE</p> <ul style="list-style-type: none"> – RCP 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » : « <u>Populations non étudiées</u> L'expérience de Wegovy est limitée chez les patients présentant une gastroparésie diabétique. Le médicament doit être utilisé avec prudence chez ces patients. » – Aspiration pulmonaire en association avec une anesthésie générale ou une sédation profonde : Des cas d'aspiration pulmonaire du contenu gastrique ont été signalés chez des patients recevant des AR-GLP-1 subissant une anesthésie générale ou une sédation profonde. Par conséquent, le risque accru de contenu gastrique résiduel en raison du retard de vidange gastrique doit être pris en considération avant de réaliser des procédures impliquant une anesthésie générale ou une sédation profonde. – RCP 4.8 « Effets indésirables » : « Affections gastro-intestinales » : « Retard de la vidange gastrique » (« peu fréquent »)
Listé ou non dans PGR	Dulaglutide, liraglutide, semaglutide, tirzépatide : non

Évaluation par l'EMA :

- Un signal EPITT (n°19974) avait été ouvert par l'EMA en août 2023 avec la classe des AR-GLP-1 concernant un risque de pneumopathie d'inhalation, ce signal faisant suite aux recommandations émises en juin 2023 par la société américaine des anesthésistes [73].
- En juillet 2024, la réévaluation par le PRAC des données disponibles n'a pas pu établir de lien de causalité entre les AR-GLP-1 et les agonistes doubles GIP/GLP-1 et un risque potentiel de

pneumopathie d'inhalation en cas d'anesthésie générale ou de sédation profonde²³. Cependant, en raison de leur effet connu sur le ralentissement de la vidange gastrique, ainsi que de cas rapportés en essais cliniques et en post-commercialisation, le PRAC a estimé qu'il était nécessaire d'informer les professionnels de santé et les patients de cette conséquence potentielle. En conséquence, le PRAC a recommandé de prendre en compte le risque de présence de résidus gastriques du fait du ralentissement de la vidange avant toute intervention sous anesthésie générale ou sédation profonde. Les RCP des AR-GLP-1 ont été mis à jour en ce sens, avec un avertissement demandant aux patients d'informer leur médecin s'ils prennent ces traitements et doivent subir une chirurgie sous anesthésie ou sédation profonde [74]. En revanche, le PRAC n'a pas souhaité ajouter dans les RCP de recommandations spécifiques sur la gestion des AR-GLP1 dans un contexte d'anesthésie générale ou de sédation profonde en raison de l'absence de consensus au niveau des recommandations des sociétés savantes. Aucune durée d'arrêt précise n'est fixée : l'EMA insiste sur la nécessité d'évaluer cas par cas, sans préconiser formellement d'interruption systématique.

Recommandations de sociétés savantes :

- Cinq sociétés savantes américaines (*American Gastroenterological Association, American Society for Metabolic and Bariatric Surgery, American Society of Anesthesiologists, International Society of Perioperative Care of Patients with Obesity, and Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons*) ont émis des recommandations concernant la prise en charge anesthésique des patients traités par AR-GLP-1. En présence de facteurs de risque, notamment phase d'escalade posologique, doses élevées, formulation hebdomadaire, symptômes gastro-intestinaux ou comorbidités, il est recommandé d'interrompre les traitements quotidiens le jour de l'intervention et les hebdomadaires une semaine avant. Un régime liquide préopératoire est conseillé, avec recours à une échographie gastrique si nécessaire. Chez les patients à risque, une induction anesthésique rapide avec intubation est préconisée pour minimiser le risque de pneumopathie d'inhalation [75]. Des critiques ont été émises à propos de ces recommandations qui ne sont pas étayées par des études présentant des preuves scientifiques suffisantes. Aussi, aucune recommandation n'a été approuvée par les sociétés scientifiques américaines ou européennes d'endocrinologie ou de diabétologie [76].
- L'association des anesthésistes britanniques recommande une stratégie comparable : arrêter la dose hebdomadaire plusieurs jours avant, vérifier par échographie si doute [77]
- La Société canadienne d'anesthésie suggère, en l'absence de données précises, d'arrêter idéalement l'AR-GLP-1 pendant ~3 demi-vies avant la procédure (p. ex. 3 semaines pour le sémaglutide). Si cela n'est pas possible, pratiquer une induction rapide avec une échographie gastrique préopératoire. Il est recommandé de ne pas prolonger indéfiniment le jeûne. L'approche met l'accent sur la concertation pluriprofessionnelle en amont, l'information du patient et l'adaptation de l'anesthésie (séquence rapide, antiacides, tête surélevée, retard d'extubation) [78].
- La SFAR, dans une mise au point en l'attente de recommandations officielles, recommande un arrêt de 3 à 5 semaines selon le produit en concertation avec le diabétologue et la vérification de signes cliniques GI, de gastroparésie dysautonomique ou d'autres facteurs de risques (ex.

²³ <https://ansm.sante.fr/actualites/retour-dinformation-sur-le-prac-de-juillet-2024-8-11-juillet> ;
<https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-8-11-july-2024>

morphiniques). L'administration préopératoire d'un prokinétique pourrait être utile sans que cela soit démontré dans la littérature. L'administration préopératoire d'un antiacide tel que la cimétidine effervescente contenant du citrate est souhaitable. Au moindre doute, il faut envisager soit une induction en séquence rapide, soit réaliser une échographie gastrique préopératoire qui permettrait d'éclairer la décision [79].

Conclusions :

- Risque élevé, force du signal élevé (signal confirmé) pour les gastroparésies, force du signal modéré (signal potentiel) pour les pneumopathies d'inhalation
- Le ralentissement de la vidange gastrique est connu avec les agonistes du récepteur du GLP-1, il s'agit d'un effet participant à l'effet thérapeutique du médicament. Cet aspect est bien décrit dans tous les RCP, le risque de pneumopathie d'inhalation en cas d'anesthésie fait l'objet d'une mise en garde spécifique pour toutes les spécialités d'AR-GLP-1.
- Les cas décrits dans ce rapport font état d'un risque de gastroparésie sévère qui peut être méconnu (ex. un cas de gastroparésie sévère avec arrêt tardif du médicament 6 mois après les premiers symptômes) et de l'importance du terrain de diabète compliqué, principal facteur de risque de gastroparésie sévère.
- Malgré un seul cas exploitable en France, la pharmacovigilance internationale, la physiopathologie du retard de vidange gastrique et la prévalence des résidus gastriques préopératoires suggèrent un risque de pneumopathie d'inhalation sous sédation non négligeable bien que non quantifiable actuellement. Les facteurs de risque potentiels peuvent inclure : pré-existence d'un gastroparésie neuropathique, phase d'escalade ou fortes doses hebdomadaires, symptômes gastriques (nausées, vomissements, RGO) ou obésité sévère (souvent associée à un reflux, une hypertension intra-abdominale).
- L'ANSM pourrait encourager la consolidation rapide de recommandations claires pour la prise en charge opératoire des patients sous AR-GLP-1. Ces recommandations devraient préciser : la durée éventuelle d'arrêt avant chirurgie (en fonction de la pharmacocinétique des molécules), le régime et le traitement pharmacologique préopératoire éventuels, la conduite à tenir en cas de symptômes gastro-intestinaux (reporter ou non l'intervention), l'utilité de l'échographie gastrique et les mesures anesthésiques spécifiques. Ces recommandations devraient aussi rappeler l'importance de l'information aux patients (alerter anesthésiste et chirurgien en cas de traitement par AR-GLP-1).

7.4. Interactions médicamenteuses pharmacocinétiques

EIG d'intérêt	Interactions médicamenteuses pharmacocinétiques modifiant l'absorption de médicaments concomitants
Nombre de cas	N=4
Description	<ul style="list-style-type: none"> - ██████████ – SAXENDA / LEVOTHYROX - hypothyroïdie <ul style="list-style-type: none"> o Patiente de █ ans o Antécédents : hypothyroïdie (██████████) traitée par Lévothyrox, obésité (IMC 31). o Traitement au long cours : Lévothyrox █. Début septembre █ : contrôle thyroïdien TSH à █ µUI/mL. o Le █ : diminution de la posologie de Lévothyrox, avec passage de Lévothyrox 50 µg par jour initialement à Lévothyrox 50 µg en alternance 1 jour sur 2 avec Lévothyrox 25 µg. Ce même jour : introduction de Saxenda 6mg/mL à la posologie de 1.8 mL 1 fois par semaine. o Le █ : contrôle thyroïdien : hypothyroïdie avec TSH à █ µUI/mL.

	<ul style="list-style-type: none"> ○ Le Saxenda est suspendu. ○ Une surveillance du bilan thyroïdien est en cours. ○ <u>Commentaires :</u> <ul style="list-style-type: none"> • Imputabilité douteuse : initiation du Saxenda concomitante avec modification posologie du LEVOTHYROX, pas d'évolution après arrêt • La rationnel pharmacocinétique expliquerait plus facilement une surexposition en lévothyroxine : En fonction de la formulation utilisée, le taux d'absorption de la lévothyroxine peut aller jusqu'à 80%. En cas d'administration au cours d'un repas, l'absorption est significativement réduite. Ainsi, on ne peut exclure un effet du transit ou de l'alimentation modifié par le liraglutide impactant la biodisponibilité de la lévothyroxine. • Aussi, la perte pondérale rapide induite peut nécessiter une réévaluation urgente de la dose de lévothyroxine, pour éviter un surdosage. <p>- [REDACTED] - OZEMPIC / traitements antiparkinsoniens – Dechallenge et rechallenge positif</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Patient de [REDACTED] ans ○ ANTECEDENTS : [REDACTED], [REDACTED] [REDACTED], diabète de type 2, hypercholestérolémie, maladie de Parkinson, [REDACTED], TRAITEMENT HABITUEL : OZEMPIC, TRESIBA, [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] pris depuis plusieurs années. ○ Début d'un traitement par OZEMPIC le [REDACTED]. Deux à trois jours plus tard, le patient se plaint de cauchemars et d'hallucinations (visuelles et auditives) la nuit, qui s'aggravent et débordent sur la journée. Les injections d'OZEMPIC sont poursuivies les [REDACTED]. Le patient présente un pic de troubles début février, ce qui va entraîner une hospitalisation en urgence le [REDACTED]. Le bilan est normal (examen neurologique, biologie, imagerie, électroencéphalogramme). Le patient critique ses hallucinations a posteriori. Un effet indésirable du traitement antiparkinsonien est évoqué. La posologie du traitement antiparkinsonien aurait été augmentée il y a 3 mois selon le patient. ○ Semaglutide arrêté pendant 15 jours et les hallucinations vont progressivement diminuer, jusqu'à disparaître le [REDACTED]. La posologie de REQUIP est diminuée à 4 mg/j le [REDACTED]. ○ Le [REDACTED], OZEMPIC est repris. Les hallucinations réapparaissent la nuit du [REDACTED] ○ <u>Commentaires :</u> <ul style="list-style-type: none"> • Dechallenge et rechallenge positif • Les hallucinations sont des effets indésirables connus lors d'un traitement par des agonistes dopaminergiques et par la lécodopa • Les malades de Parkinson souffrent souvent d'un ralentissement de la motricité gastrique (gastroparésie). Les GLP-1 RA pouvant accentuer ce phénomène. • Une interaction pharmacocinétique jouant sur l'absorption intestinale est possible notamment du ropinirole : la biodisponibilité du ropinirole est d'environ 50% (celle de la lécodopa est de 98%), les comprimés de REQUIP LP sont conçus pour libérer le médicament sur une période de 24 heures. Le RCP indique qu'en cas de transit intestinal accéléré, il peut y avoir un risque de libération incomplète du médicament et de passage de résidus de médicament dans les selles. L'effet inverse est hypothétiquement possible.
--	---

- On ne peut aussi exclure un effet pharmacodynamique indirect via une potentielles modulation de l'équilibre dopaminergique central, effet objectivé par les résultats préliminaires encourageants des AR-GLP-1 dans le ralentissement de maladies neurodégénératives telles de la maladie parkinson [80]. Si le sémaglutide ne semble pas agir directement sur les récepteurs dopaminergiques, les effets centraux des AR-GLP-1 pourraient reposer sur plusieurs mécanismes synergétiques, incluant une correction de la résistance à l'insuline cérébrale, des effets anti-apoptotiques via l'augmentation de Bcl-2, une optimisation de la fonction mitochondriale par activation des voies PI3K/Akt et AMPK, une action anti-inflammatoire par inhibition de NF- κ B, ainsi qu'une réduction du stress oxydatif [81].

- [REDACTED] – OZEMPIC / XARELTO - défaut d'anticoagulation

- Femme [REDACTED] ans, IMC 40,5, médecin à la retraite, traitée par Xarelto® 20mg par jour (prise le matin).
- [REDACTED] : traitée par Ozempic® pour diabète et obésité
- Lors d'une intervention pour ablation de FA, son chirurgien remarque un phénomène de coagulation supérieur à celui inattendu sous Xarelto 20 mg. La patiente constate également une coagulation instantanée lors de ces glycémies capillaires depuis l'instauration d'Ozempic®
- Depuis l'instauration d'Ozempic®, la patiente a perdu [REDACTED] kg en 4 mois en raison d'une modification de son régime alimentaire.
- La patiente a changé de sa propre initiative l'heure de prise du Xarelto® au soir, au cours du repas plus important. Depuis ce changement de schéma posologique (moment de prise), sa coagulation semble être revenue à la normale (dosage de l'activité anti Xa dans l'intervalle normal, amélioration visuelle de la coagulation).
- Commentaires :
 - Ozempic® provoque une diminution de la prise alimentaire. L'absorption du Xarelto® étant conditionnée par la prise alimentaire pour des doses >10mg par prise, ceci a pu provoquer une diminution de l'efficacité de l'action anticoagulante.
 - Évolution favorable après le changement de la prise au cours d'un repas plus important.

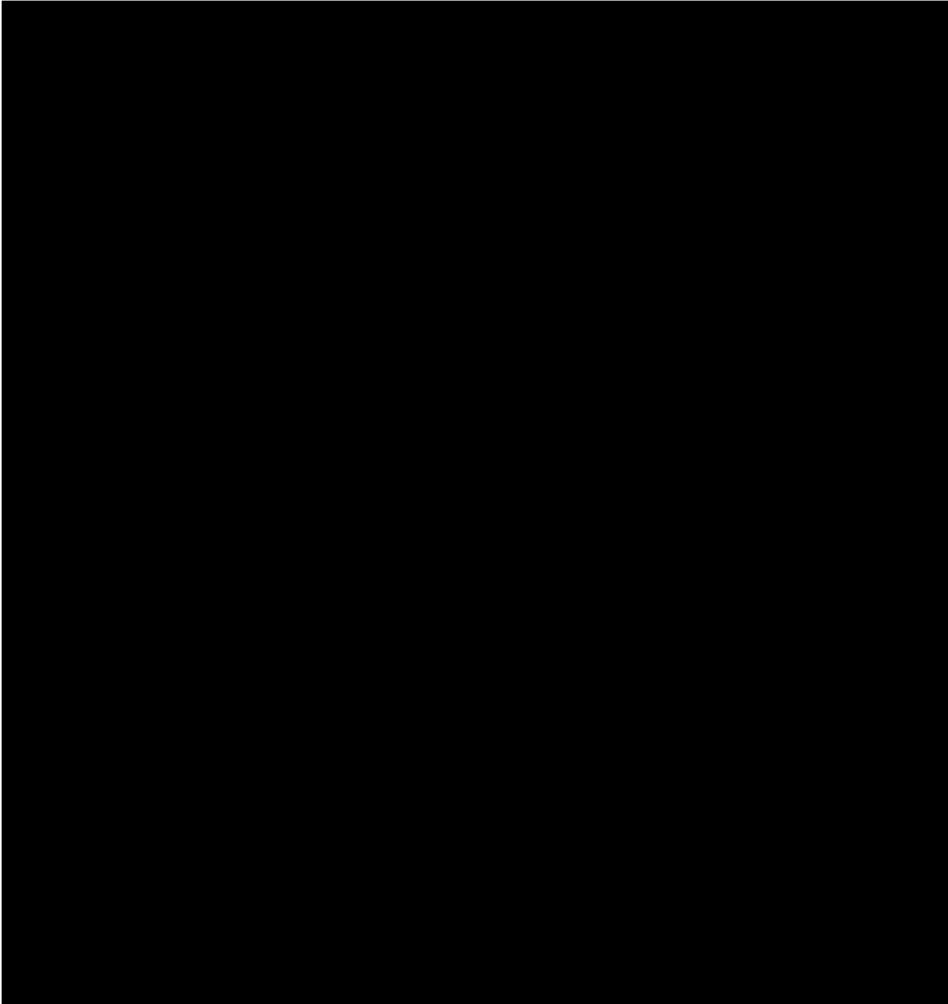
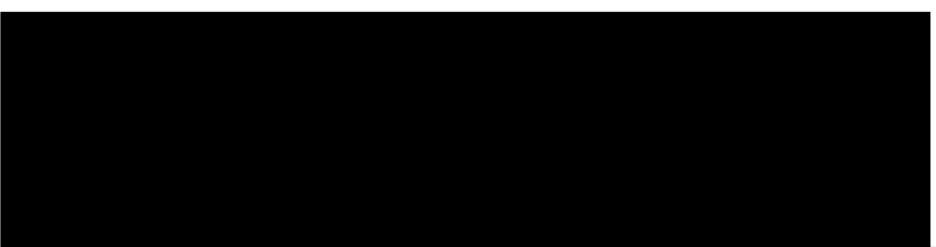
- [REDACTED] – OZEMPIC / OPTIMIZETTE – grossesse non désirée

- Antécédents maternels : DNID
- Patiente qui découvre une grossesse à [REDACTED], alors qu'elle est traitée au long cours par Ozempic® 0,5 mg par semaine avec contraception par Optimizette® (désogestrel) [REDACTED].
- Arrêt Ozempic® et relais insuline.
- Naissance d'un garçon à [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]. Allaitement sous insuline.
- L'Ozempic® a été repris une fois l'allaitement terminé. Suivi réalisé alors que l'enfant est âgé de deux ans sans problème de santé particulier

Remarque : 4 autres cas codés en interaction n'ont pas été sélectionnés comme pertinent pour ce focus :

- [REDACTED] : non exploitable

	<ul style="list-style-type: none">– [REDACTED] : Hypoglycémie suite à l'introduction d'ofloxacine chez un patient diabétique sous insulinothérapie, liraglutide et metformine– [REDACTED] : hypoglycémie avec acidose lactique sous JANUMET, DIAMICRON et TRULICITY dans un contexte d'insuffisance rénale aiguë.– [REDACTED] : vomissements et insuffisance rénale fonctionnelle sous antidiabétiques et LASILIX
--	---

VigiBase	<p><u>Recherche Anticoagulants :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Drug: B01 ANTITHROMBOTIC AGENTS (ATC2) AND A10BJ Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogues (ATC4) - Serious: Yes - Interaction : (MedDRA preferred term=Interaction médicamenteuse) ou (Rôle=Interacting) - Résultats : N=12 cas graves (0 fatal)  <p><u>Recherche Levothyroxine :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Drug: A10BJ Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogues (ATC4) AND Levothyroxine (Active ingredient) - MedDRA PT : Hypo/hyperthyroïdie, TSH anormale - Résultats : N=16 cas graves (1 fatal) 
-----------------	---

Recherche Contraceptif hormonaux oraux :

- Drug: G03A HORMONAL CONTRACEPTIVES FOR SYSTEMIC USE (ATC3) AND A10BJ Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogues (ATC4)
- MedDRA PT : Grossesse sous contraceptifs oraux
- Résultats : N=5

PSUR	
Bibliographie	<p><u>Lévothyroxine :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Le ralentissement de la vidange gastrique peut prolonger le temps de transit de la L-thyroxine dans l'estomac, en augmentant potentiellement son absorption totale. – Dans une étude pharmacocinétique portant sur 45 volontaires sains, le semaglutide oral (titré jusqu'à 14 mg par jour) a augmenté l'ASC de la lévothyroxine (dose orale unique de 600 mcg) de 33%, mais a eu un effet négligeable sur la Cmax [82]. – La perte pondérale rapide induite pourrait nécessiter une réévaluation de la dose de lévothyroxine, pour éviter un surdosage comme en témoigne des cas d'hyperthyroïdie lors de l'association lévothyroxine et tirzépatide : <ul style="list-style-type: none"> ○ Une équipe étatsunienne rapportait le cas d'un homme de 62 ans avec hypothyroïdie auto-immune sous lévothyroxine 200 µg/j et obésité. Après avoir reçu du tirzépatide (jusqu'à 10 mg/semaine), il a perdu environ 36 kg en six mois et a présenté une thyrotoxicose (TSH 0,001 mUI/L, FT4 7,26 ng/dL) et une fibrillation atriale nécessitant une hospitalisation [83]. ○ Une étude sur 17 patients hypothyroïdiens traités par levothyroxine et tirzépatide montrait une diminution du taux de TSH chez 65% d'entre eux et une TSH inférieure aux valeurs normales chez 29% en 6 à 8 semaines [84]. – La revue Prescrire recommande d'ajuster la dose de lévothyroxine au poids du patient sous AR-GLP-1 [85]. – Une revue systématique de la pharmacocinétique et des interactions médicamenteuses avec les AR-GLP-1 montre des modifications significatives de l'exposition observées pour les contraceptifs oraux et la lévothyroxine après l'administration de tirzépatide et de semaglutide oral, respectivement. Les auteurs soulignent que les modifications du volume de distribution et de la clairance résultant d'autres mécanismes d'action (par exemple, réduction de la masse grasse, modifications de l'activité du cytochrome P450 et du taux de filtration glomérulaire) sont

	<p>des facteurs mal compris et nécessitent des investigations supplémentaires [86].</p> <p><u>Anticoagulants :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Une étude sur 16 sujets masculins recevant de la warfarine (5 mg) et du polyéthylène glycol loxenatide, un AR-GLP-1, ne montrait aucun effet sur la pharmacocinétique ou la pharmacodynamique (TP INR) de la warfarine [87] – Deux essais d'interaction ne suggéraient pas d'ajustement de doses nécessaire avec metformine, warfarin, atorvastatine et digoxine pour dulaglutide [88] et semaglutide [89] – Une étude de modélisation pharmacocinétique physiologique (PBPK) a étudié le risque d'interactions médicamenteuses dues au ralentissement de la vidange gastrique induit par les AR-GLP-1. L'absorption de plusieurs médicaments (atorvastatine, metformine, métaproterol, éthyneestradiol, digoxine...) a été simulée chez 1000 adultes obèses sous AR-GLP-1, à l'aide du simulateur Simcyp™, avec des données de vidange gastrique connues pour liraglutide. L'AUC augmentait de 64 % pour la rosuvastatine, 90 % pour le valsartan et 205 % pour le dabigatran [90]. <p><u>Contraceptifs oraux :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Les messages sur les réseaux sociaux concernant des grossesses inattendues survenues lors de l'utilisation de médicaments tels qu'Ozempic pour la perte de poids indiquent, selon Nadarajah dans le BMJ, que les AR-GLP-1 pourraient réduire l'absorption des contraceptifs oraux, exposant à une diminution de leur efficacité et à un risque augmenté de grossesse [91]. De plus, l'IMC étant inversement corrélé à la probabilité d'obtenir une grossesse au cours d'un cycle menstruel [92], la perte de poids associée à la prise d'AR-GLP-1 pourrait augmenter la fertilité et la survenue d'une grossesse. – Une revue des études pharmacocinétiques ne retrouvait pas d'impact clinique des AR-GLP-1 sur la biodisponibilité des pilules contraceptives, excepté pour le tirzépatide [93]. Les valeurs de la Cmax et de l'AUC de l'éthyneestradiol et du lévonorgestrel n'ont pas été affectées par l'administration de 14 mg de sémaglutide par voie orale ou de 1 mg de sémaglutide par voie sous-cutanée (cf. tableau).
--	--

Table 4 Changes in Oral Contraceptive Pharmacokinetics without and with Treatment with Approved GLP-1 RAs or a Dual GLP-I/GIP RA

Victim ^a		Perpetrator ^b				
		Exenatide ¹⁴⁸	Liraglutide ¹⁶³	Dulaglutide ^{55,155}	Semaglutide ¹⁴⁰	Tirzepatide ^{51,161}
Ethynodiol	T _{max} difference (h)		+ 4.5	+ 1	+ 0.3	-
	C _{max} (ratio)	w/wo	↓ (0.55)	↔ (0.88)	↔ (0.87)	↔ (0.97)
	AUC (ratio)		↔ (0.96)	↔ (1.06)	↔ (1.03)	↔ (1.06)
Levonorgestrel	T _{max} difference (h)		+ 3.75	+ 1	ND	-
	C _{max} (ratio)	w/wo	↓ (0.73)	↔ (0.87)		↔ (0.95)
	AUC (ratio)		↔ (1.05)	↔ (1.15)		↔ (1.06)
Norelgestromin	T _{max} difference (h)		ND	ND	+ 2	ND
	C _{max} (ratio)	w/wo			↓ (0.74)	
	AUC (ratio)				↔ (0.97)	

Notes: ^aVictim, the drug altered by the DDIs; ^bPerpetrator, the drug that influences the pharmacokinetics of another drug; +, delayed; -, no difference; ↓, decreased (ratio<0.8); ↔, no change (ratio 0.8–1.25).

Abbreviations: T_{max}, time to reach maximum plasma concentration; C_{max}, maximum plasma concentration; AUC, area under the curve; w/wo, with/without; ND, not determined.

Des changements dans les rapports Cmax des contraceptifs oraux après l'administration de 10 µg d'exénatide (2/j) semblent être causés par leur administration 30 min après l'exénatide, lorsque l'effet de vidange gastrique retardée était à son maximum. Les auteurs concluent qu'il était peu probable que des modifications pharmacocinétiques cliniquement significatives se produisent et préconisent la prise à distance de ces deux médicaments. De même, il a été démontré que les modifications pharmacocinétiques après l'administration de 1,8 mg de liraglutide et de 1,5 mg de dulaglutide n'avaient qu'une signification clinique minime. En revanche, les altérations pharmacocinétiques les plus importantes ont été rapportées après l'administration d'une dose unique de 5 mg de tirzépatide, les valeurs de la Cmax et de l'ASC de l'éthynodiol diminuant de 59% et 21% et celles de la norelgestromine de 55% et 22% (cf. tableau) [94]. Cependant, les études supplémentaires sont nécessaires pour évaluer l'impact sur l'efficacité de l'éthynodiol. En outre, cela implique que le tirzépatide affecte plus fortement l'absorption des contraceptifs oraux et que cet impact accru peut être dû à une escalade rapide de la dose. Contrairement à d'autres effets pharmacodynamiques, tels que l'abaissement de la glycémie ou la réduction de l'appétit, le retard de la vidange gastrique montre une tachyphylaxie (effet diminuant progressivement avec le temps). Par conséquent, les chercheurs ont suggéré de passer à une option contraceptive non orale ou d'ajouter une méthode contraceptive de barrière pendant 4 semaines après le début de l'administration du tirzépatide ou si la dose est augmentée de manière substantielle.

- Une perte de poids est associée à une augmentation de la fertilité (voir section 7.1), suggérant un effet potentiel des AR-GLP-1 réduisant l'efficacité contraceptive par un mécanisme pharmacodynamique.

	<p>Il est important de noter que les études de pharmacocinétiques ne prennent pas en compte les facteurs externes tels que les modifications alimentaires, les vomissements potentiels, ni les effets de la perte de poids ; facteurs pouvant impacter la pharmacocinétique ou la pharmacodynamie des médicaments concomitants et qui s'observent en vie réelle lors de traitements par AR-GLP-1.</p> <p><u>Autres médicaments :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Des études PK n'ont pas identifié d'effets majeurs sur les AUC pour la digoxine coadministrée avec le sémaglutide [89] ou le dulaglutide [88] et le tacrolimus n'était pas non plus modifié dans une étude rétrospective chez des transplantés [95]. Cependant, aucune étude n'a exploré tous les médicaments à marge thérapeutique étroite (lithium, anticonvulsivants, etc.).
Mécanisme d'action	<p>Plusieurs facteurs associés la prise d'AR-GLP-1 peuvent concourir à modifier l'efficacité des médicaments concomitants administrés par voie orale :</p> <ul style="list-style-type: none"> – le ralentissement de la vidange gastrique et du transit intestinal – la modification quantitative et qualitatives (ex. vit K) des repas concomitants à la prise médicamenteuse – les vomissements – les effets de la perte de poids sur la réduction du volume de distribution – les effets de la perte de poids sur la fertilité.
Mention du RCP (4.4, 4.6, 4.8)	<p>TRULICITY :</p> <ul style="list-style-type: none"> – 4.5 : Le dulaglutide retarde la vidange gastrique et peut avoir une influence sur la vitesse d'absorption des médicaments administrés de façon concomitante par voie orale. Dans les études cliniques de pharmacologie décrites ci-dessous, le dulaglutide dosé jusqu'à 1,5 mg n'a pas altéré l'absorption des médicaments testés administrés par voie orale de manière cliniquement significative. Avec la dose de 4,5 mg, selon des simulations de modèles pharmacocinétiques physiologiques (PBPK), aucune interaction cliniquement significative majeure n'a été observée. Chez les patients traités par du dulaglutide en association avec des médicaments administrés par voie orale ayant une absorption gastro-intestinale rapide ou une libération prolongée, il est possible que l'exposition au médicament soit modifiée, notamment au moment de l'initiation du traitement par dulaglutide. (...) – <u>Warfarine</u> : Après co-administration de dulaglutide (1,5 mg), l'exposition aux isomères S et R de la warfarine et la Cmax de l'isomère R de la warfarine n'ont pas été modifiées et la Cmax de l'isomère S de la warfarine a diminué de 22%. L'ASC INR a augmenté de 2%, ce qui n'est pas jugé cliniquement significatif ; aucun effet sur l'INRmax (...). Ces changements ne sont pas significatifs d'un point de vue clinique. Aucun ajustement de la dose de warfarine n'est nécessaire en cas d'administration concomitante avec le dulaglutide – <u>Contraceptifs oraux</u> : La co-administration de dulaglutide (1,5 mg) avec un contraceptif oral (norgestimate 0,18 mg/éthynodiol 0,025 mg) n'a pas affecté l'exposition globale à la norelgestromine, ni à l'éthynodiol. Des réductions statistiquement significatives de la Cmax de 26% et 13% et des allongements du tmax de 2 heures et 30

	<p>minutes ont été observés pour la norelgestromine et l'éthynodiol, respectivement. Ces observations ne sont pas significatives d'un point de vue clinique. Aucun ajustement de la dose de contraceptif oral n'est nécessaire en cas d'administration concomitante avec le dulaglutide</p> <p>VICTOZA, SAXENDA</p> <ul style="list-style-type: none"> - Le léger ralentissement de la vidange gastrique observé avec le liraglutide est susceptible d'influencer l'absorption des médicaments administrés de façon concomitante par voie orale. Les études d'interaction n'ont pas mis en évidence de retard d'absorption cliniquement significatif et aucun ajustement de la dose n'est donc nécessaire. Quelques patients traités par liraglutide ont signalé au moins un épisode diarrhéique sévère. Une diarrhée peut influencer l'absorption concomitante des médicaments pris par voie orale. - <u>Warfarine et autres dérivés de la coumarine</u> : Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. Une interaction cliniquement significative avec des principes actifs peu solubles ou à marge thérapeutique étroite comme la warfarine ne peut être exclue. Lors de l'initiation du traitement par le liraglutide chez les patients sous warfarine ou autres dérivés de la coumarine, il est recommandé de surveiller plus fréquemment l'INR. - <u>Contraceptifs oraux</u> : Après administration d'une dose unique d'un contraceptif oral, le liraglutide a diminué la Cmax de l'éthynodiol et du lévonorgestrel de 12 et 13% respectivement. Pour les deux composés, le tmax a été retardé de 1,5 h avec le liraglutide. Aucun effet cliniquement significatif sur l'exposition totale à l'éthynodiol et au lévonorgestrel n'a été observé. Il n'est pas attendu de modification de l'effet contraceptif lors d'une administration concomitante avec le liraglutide. <p>OZEMPIC, WEGOVY</p> <ul style="list-style-type: none"> - Le sémaglutide retarde la vidange gastrique et est susceptible d'influencer le taux d'absorption des médicaments administrés par voie orale de façon concomitante. Le sémaglutide doit être utilisé avec prudence chez les patients recevant des médicaments par voie orale nécessitant une absorption gastro-intestinale rapide. - Warfarine et autres dérivés de la coumarine : Le sémaglutide n'a pas modifié l'exposition totale ou la Cmax de la R- et S-warfarine après une dose unique de warfarine (25 mg), et l'effet pharmacodynamique de la warfarine tel que mesuré par le rapport normalisé international (INR) n'a pas été affecté de manière cliniquement significative. Toutefois, des cas de diminution de l'INR ont été rapportés lors de l'utilisation concomitante d'acénocoumarol et de sémaglutide. Lors de l'initiation du traitement par sémaglutide chez des patients sous warfarine ou autres dérivés de la coumarine, il est recommandé de surveiller fréquemment l'INR
--	---

	<ul style="list-style-type: none"> - Contraceptifs oraux : Le sémaglutide ne devrait pas réduire l'effet des contraceptifs oraux, car le sémaglutide ne modifie pas de manière cliniquement significative l'exposition totale à l'éthynylestradiol et au lévonorgestrel en cas d'administration concomitante d'un contraceptif oral combiné (0,03 mg d'éthynylestradiol/0,15 mg de lévonorgestrel) avec le sémaglutide. L'exposition à l'éthynylestradiol n'a pas été affectée ; une augmentation de 20% de l'exposition au lévonorgestrel à l'état d'équilibre a été observée. La Cmax n'a été affectée pour aucun des composés <p>MOUNJARO</p> <ul style="list-style-type: none"> - Le tirzépatide retarde la vidange gastrique et est donc susceptible d'influer sur le taux d'absorption des médicaments administrés par voie orale de façon concomitante. Cet effet, entraînant une diminution de la Cmax et un retard du tmax, est plus prononcé au moment de l'instauration du traitement par tirzépatide. - Sur la base des résultats d'une étude avec du paracétamol, qui a été utilisé comme médicament modèle pour évaluer l'effet du tirzépatide sur la vidange gastrique, aucun ajustement de la posologie n'est attendu pour la plupart des médicaments administrés concomitamment par voie orale. Cependant, il est recommandé de surveiller les patients prenant des médicaments oraux ayant un index thérapeutique étroit (par exemple, warfarine, digoxine), en particulier au début du traitement par tirzépatide et après une augmentation de dose. Le risque d'effet différé doit également être pris en compte pour les médicaments oraux pour lesquels un délai d'action rapide est important - Contraceptifs oraux : L'administration d'un contraceptif oral combiné (0,035 mg d'éthynylestradiol plus 0,25 mg de norgestimate, un promédicament de la norelgestromine) en présence d'une dose unique de tirzépatide (5 mg) a entraîné une réduction de la Cmax et de l'aire sous la courbe (ASC) du contraceptif oral. La Cmax de l'éthynylestradiol a été réduite de 59% et l'ASC de 20% avec un retard du tmax de 4 heures. La Cmax de la norelgestromine a été réduite de 55% et l'ASC de 23% avec un retard du tmax de 4,5 heures. La Cmax du norgestimate a été réduite de 66% et l'ASC de 20% avec un retard du tmax de 2,5 heures. Cette réduction de l'exposition après une dose unique de tirzépatide n'est pas considérée comme cliniquement pertinente. Aucun ajustement de la dose des contraceptifs oraux n'est nécessaire. - La monographie US et canadienne de MOUNJARO recommande aux femmes en âge de procréer utilisant des contraceptifs hormonaux oraux de passer à une méthode contraceptive non orale ou d'ajouter une méthode de contraception barrière pendant 4 semaines après le début du traitement et pendant 4 semaines
--	---

	après chaque augmentation de dose de MOUNJARO.²⁴ Ce n'est pas le cas du RCP européen accessible en ligne.
Listé ou non dans PGR	Semaglutide : non Liraglutide : non Dulaglutide : non

Conclusions :

- Risque élevé, force du signal modéré (signal potentiel)
- Les AR-GLP-1 modifient de multiples facteurs pouvant impacter la pharmacocinétique des médicaments concomitants administrés par voie orale
- Des études de pharmacocinétiques ont été menées mais il est nécessaire de s'appuyer sur des études d'interactions médicamenteuses en vie réelle incluant tous les facteurs pouvant impacter la pharmacocinétique (perte de poids, modifications de la prise alimentaire)
- Pour les contraceptifs oraux, même si EMA a indiqué que les interactions avec les contraceptifs oraux ne sont pas considérées comme cliniquement pertinentes, les monographies US, britanique et canadienne de MOUNJARO recommandent aux femmes en âge de procréer utilisant des contraceptifs hormonaux oraux de passer à une méthode contraceptive non orale ou d'ajouter une méthode de contraception barrière pendant 4 semaines après le début du traitement et pendant 4 semaines après chaque augmentation de dose de MOUNJARO. Par principe de précaution, une telle recommandation pourrait s'appliquer à l'ensemble des AR-GLP-1 et figurer dans leurs RCP.
- Pour les anticoagulants, les patients traités par AR-GLP-1 sont une population à haut risque cardiovasculaire souvent traitée par anticoagulant. Le cas décrit dans ce rapport montre qu'une interaction cliniquement significative est possible. Les prescripteurs et patients pourraient être mieux informés du risque et de la nécessité de surveiller l'activité anticoagulante des anti-vitamine K et anticoagulant oraux directs lors d'un traitement par AR-GLP-1.
- Pour les hormones thyroïdiennes, il convient d'ajouter la recommandation de surveiller régulièrement la TSH et d'ajuster la lévothyroxine en fonction du poids chez les patients subissant une perte de poids significative sous AR-GLP-1.
- En règle générale, il convient de conseiller de surveiller étroitement les effets pharmacologiques voire les concentrations plasmatiques des médicaments à marge thérapeutique étroite ou à avec des effets indésirables dose-dépendants (ex. agonistes dopaminergiques) lors de l'initiation ou l'ajustement posologique d'un AR-GLP-1.

²⁴ Mounjaro (Tirzepatide) product labeling <https://pi.lilly.com/ca/fr/mounjaro-ca-pm-fr.pdf>

7.5. Cancers thyroïdiens

EIG d'intérêt	Cancers thyroïdiens
Nombre de cas	N=4
	<ul style="list-style-type: none"> - [REDACTED] – OZEMPIC – cancer médullaire de la thyroïde – TTO 184 j <ul style="list-style-type: none"> o Homme de [REDACTED] ans ([REDACTED] kg) o Antécédent(s) : [REDACTED], DNID, Dyslipidémie, [REDACTED] o Traitement habituel : Gliclazide 60 mg, [REDACTED], Metformine 1000 mg, OZEMPIC® (Semaglutide) 1 mg, [REDACTED] o Patient sous OZEMPIC depuis [REDACTED] dans un contexte de diabète de type 2 et haut risque cardio-vasculaire. o [REDACTED] : Découverte d'un goître multi-nodulaire plongeant de façon fortuite sur un scanner o [REDACTED] : échographie qui montre un goître multinodulaire plongeant avec plusieurs nodules supracentimétriques, le plus volumineux mesuré à [REDACTED]. o La TSH est à [REDACTED] (normale) et la calcitonine à [REDACTED] ng/ml (normale). o [REDACTED] : la palpation cervicale retrouve un volumineux goître bilatéral à prédominance gauche. L'échographie confirme l'existence d'un goître, curieusement à prédominance droite sur l'échographie. o Du [REDACTED], le patient est hospitalisé pour le traitement chirurgical de son goître par thyroïdectomie totale. o L'effet est codé Cancer médullaire de la thyroïde o Évolution : Rétabli/Résolu avec séquelles - [REDACTED] – VICTOZA – cancer papillaire de la thyroïde – TTO 3 ans <ul style="list-style-type: none"> o M[REDACTED], antécédents de diabète de type 2 ([REDACTED]), [REDACTED] o Traitement par Victoza® débuté en [REDACTED] (selon patient) ou [REDACTED] (selon médecin) o Échographie du [REDACTED] : découverte d'un nodule thyroïdien de [REDACTED] cm o Calcitonine élevée (valeurs non précisées), cytoponction non contributive o Hémithyroïdectomie droite le [REDACTED] : carcinome papillaire de type folliculaire, [REDACTED], sans effraction capsulaire ni angio-invasion o Thyroïdectomie totale prévue avec irathérapie - [REDACTED] – VICTOZA – carcinome médullaire de la thyroïde – TTO 1 an <ul style="list-style-type: none"> o Homme [REDACTED] ans, IMC 35, antécédents de diabète type 2 ([REDACTED]), sevré tabagique depuis [REDACTED] o Victoza® débuté à 0,6 mg/j ([REDACTED]) puis titré jusqu'à 1,8 mg/j, interrompu le [REDACTED] o Nodule suspect détecté en [REDACTED], cytoponction le [REDACTED] : atypies suspectes de carcinome papillaire o Thyroïdectomie totale le [REDACTED], découverte fortuite d'un microcarcinome médullaire ([REDACTED]) avec anomalies des cellules à calcitonine

	<ul style="list-style-type: none"> ○ Passage à Lantus après arrêt de Victoza - <u>████████ – VICTOZA – microcarcinome papillaire thyroïdien multifocal – TTO 2 ans</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Homme █ ans, antécédents de DT2 (████), █████, hypercholestérolémie, antécédents familiaux de thyroïdopathies ○ Mise en évidence d'un goitre multi-nodulaire dès █████ ○ Introduction de Victoza en █████ ○ Évolution vers hyperthyroïdie subclinique en █████, bilan révélant un adénome毒ique dominant ○ Thyroïdectomie totale le █████ : carcinome papillaire multifocal bilobaire (████████), un foyer avec extension extra-thyroïdienne débutante ○ Pas d'amaigrissement, pas de tachycardie ; traitement par Levothyrox ensuite <u>Autre cas non retenu :</u> <ul style="list-style-type: none"> - <u>████ : Semaglutide - cancer folliculaire de la thyroïde de stade 4 dans le cadre d'un mésusage :</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ semaglutide détourné d'un essai clinique - F (âge inconnu) - cancer thyroïdien, cas dont l'imputabilité est très douteuse.
--	---

Bibliographie	<p><u>Essais cliniques et méta-analyses :</u></p> <p>Les essais contrôlés randomisés n'ont pas trouvé d'augmentation significative du risque de cancer de la thyroïde avec les différents AR-GLP-1 individuellement [96-98], ni dans le cadre de deux méta-analyse sur 25 et 35 essais randomisées d'une durée moyenne d'environ 2 ans [99] [100]. Toutefois, un manque de puissance statistique est suspecté car les estimateurs suggéraient une augmentation du risque sans toutefois atteindre la significativité statistique..</p> <p>En 2024, dans une méta-analyse d'essais cliniques randomisés portant sur 64 études, Silverii <i>et al.</i> ont retrouvé une association entre AR-GLP-1 et la survenue d'un cancer de la thyroïde (MH-OR 1,52 ; 95% CI 1,01-2,29 ; I²=0%) avec un NNH à 5 ans de 1349. Cependant, les auteurs n'ont pas trouvé d'association significative pour le cancer papillaire de la thyroïde (MH-OR 1,54,</p>

	<p>95% CI 0,77-3,06) ou le cancer médullaire de la thyroïde (MH-OR 1,44, 95% CI 0,23-9,16) [101]. L'effet sur le cancer de la thyroïde tout type confondu a été confirmé par une méta-analyse d'essais d'une durée d'au moins 52 semaines (MH-OR 1,55, [1,05, 2,27]) [102].</p> <p>En 2025, une méta-analyse actualisée de Duchemin <i>et al.</i>, utilisant un processus complet de collecte de données de sécurité et l'emploi de méthodes statistiques appropriées pour l'évaluation des risques rares, incluant 43 essais contrôlés randomisés et plus de 83 000 patients, a retrouvé 103 cas de cancer de la thyroïde, soit plus que toute autre méta-analyse antérieure sur ce sujet. Les résultats révèlent une association significative entre l'utilisation de AR-GLP-1 et le risque de cancer de la thyroïde (OR Peto 1,62 ; IC95% : 1,08-2,44 ; I² 11%). Le taux d'incidence de 0,5 cas pour 1000 personnes-année (IC95% : 0,3-0,8) représente un NNH de 1699 patients [103].</p> <p>Analyses de pharmacovigilance :</p> <p>Disproportionnalité retrouvée dans les bases de données VigiBase (cancer de la thyroïde : PRR 30,5, IC95% : 25,1-37,2, cancer médullaire de la thyroïde : PRR 28,7, IC95% : 16,1-51,1) [104], EudraVigilance (cancer de la thyroïde et liraglutide, PRR 27,5, IC95% : 22,7-33,3) [105] et FAERS (ROR 21,80, IC95% : 10,25-46,36) [106].</p> <p>Études observationnelles :</p> <p>Deux études observationnelles n'avaient pas mise en évidence de risque de cancer de la thyroïde avec l'exénatide montrant cependant un résultat proche de la significativité (OR 1,46 ; IC95% : 0,98-2,19) [107, 108].</p> <p>Une méta-analyse de 37 essais contrôlés randomisés et 19 études de vie réelle impliquant des patients recevant du semaglutide vs. comparateurs actifs ne retrouvait pas de risque de cancer de la thyroïde : OR 1,19 ; 95%CI : 0,15-9,66; p=0,87 ; I²=0% [109].</p> <p>En 2022, une étude pharmaco-épidémiologique cas-témoin nichée (Bezin <i>et al.</i>) a utilisé les données du SNDS pour étudier le risque de cancer de la thyroïde associé à l'utilisation des AR-GLP-1 par rapport aux autres antidiabétiques de seconde ligne. L'utilisation d'un AR-GLP-1 pendant 1 à 3 ans était associée à un risque accru de cancer de la thyroïde (HR ajusté : 1,58, IC95% : 1,27-1,95) et de cancer médullaire de la thyroïde (1,78, IC95% : 1,04-3,05). Plusieurs commentaires méthodologiques ont été émis mais n'ont pu exclure une augmentation du risque [104, 110].</p> <p>En 2023, une étude de cohorte à partir de la base de données de l'assurance maladie nationale coréenne, entre 2014 et 2020, a comparé 21 722 nouveaux utilisateurs d'AR-GLP-1 à 326 993 nouveaux utilisateurs d'iSGLT2 sur le risque de cancer de la thyroïde. L'utilisation des AR-GLP-1 n'a pas été associée à un risque accru de cancer de la thyroïde (RRa 0,98, IC95% : 0,62-1,53). L'analyse sur le cancer médullaire de la thyroïde était cohérente avec les résultats de l'analyse primaire [111]. Cette étude se base sur 23 cas de cancer thyroïdien, on peut s'interroger sur le suivi court (< 3 ans) et les éventuelles mises en garde sur ce risque dans les informations du produit coréennes qui pourraient avoir</p>
--	---

	<p>réduit l'incidence. Étude limitée à albiglutide, éxenatide, dulaglutide et lixisenatide. Liraglutide et semaglutide exclus car non disponible en Corée.</p> <p>Pasternak <i>et al.</i> ont mené une étude de cohorte en utilisant des registres administratifs et de santé au Danemark (2007-21), en Norvège (2010-18) et en Suède (2007-21). Les nouveaux utilisateurs d'AR-GLP-1 ont été comparés aux nouveaux utilisateurs d'iDPP4. La durée moyenne du suivi était de 3,9 ans dans le groupe AR-GLP-1 et de 5,4 ans dans le groupe iDPP4. Il n'a pas été retrouvé de risque accru de cancer de la thyroïde (HR 0,93 ; IC95% 0,66-1,31, ni pour le cancer médullaire de la thyroïde HR 1,19 (0,37-3,86). Dans l'analyse supplémentaire comparant le groupe AR-GLP-1 au groupe iSGLT2, le rapport de risque pour le cancer de la thyroïde était de 1,16 (0,65-2,05) [112].</p> <p>L'émulation d'un essai cible dans des bases de données médicales américaines réalisé par Brito <i>et al.</i> portant sur 351 913 patients présentant un risque modéré de maladie cardiovasculaire et sans antécédent de cancer de la thyroïde, a révélé un risque accru de diagnostic de cancer de la thyroïde (HR 1,85 ; IC95% : 1,11-3,08) chez les personnes commençant un traitement par AR-GLP-1 par rapport à d'autres médicaments du diabète. Le risque n'était apparent que dans la première année suivant le début du traitement par AR-GLP-1, ce qui, selon les auteurs, pourrait être dû à une « meilleure détection précoce » [113].</p> <p>D'autres études pharmaco-épidémiologiques réalisées ne retrouvaient pas d'association :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Wang <i>et al.</i> (USA) : HR 0,99 (0,79 – 1,24) [114] – Baxter <i>et al.</i> (Canada, Denmark, Norway, South Korea, Sweden, and Taiwan) : HR 0,81 (0,59–1,12) [115] – Morales <i>et al.</i> (USA, Germany, Spain, UK) : HR _{vs iSGLT2} 0,83-0,95 (NS) ; HR _{vs iDPP4} 0,78- 0,93 (NS) [116]. <p>Des études PASS sur ce risque sont en cours pour chacune de ces substances.</p>
Mécanisme d'action	Cf. données précliniques
Données précliniques	<p>Plusieurs études animales ont démontré que l'exénatide, au liraglutide ou au dulaglutide était associée au cancer médullaire de la thyroïde chez les rongeurs des deux sexes [117–121].</p> <p>Plusieurs études <i>in vitro</i> ont mis en évidence la présence de récepteurs du GLP-1 sur les cellules C du tissu thyroïdien du rat [122]. Chez les rongeurs, les agonistes du récepteur du GLP-1 entraînent une augmentation de la libération de calcitonine et la régulation positive de l'expression du gène de la calcitonine entraînant une hyperplasie des cellules C [117, 118]. Madsen <i>et al.</i> ont démontré chez la souris que les AR-GLP-1 peuvent provoquer une hyperplasie des cellules C, mais que les effets sont médiés par le récepteur GLP-1 et ne sont pas associés à l'activation de RET [123].</p> <p>Bien que l'expression des récepteurs du GLP-1 soit plus faible chez l'humain que chez les rongeurs [117], les récepteurs du GLP-1 sont présents dans le tissu thyroïdien et dans les cellules C néoplasiques de la thyroïde humaine [124, 125]. Cependant, selon D. Drucker, les cellules thyroïdiennes C humaines et de singe normales n'expriment pas le récepteur GLP-1 canonique et le suivi de</p>

	dizaines de milliers de mesures de calcitonine dans le cadre d'essais cliniques n'a pas permis de mettre en évidence un axe fonctionnel GLP1R-calcitonine chez les personnes atteintes de diabète de type 2 ou d'obésité [126].
Mention du RCP	<p>OZEMPIC WEGOVY TRULICITY VICTOZA SAXENDA</p> <ul style="list-style-type: none"> – 4.4 : Néant – 4.8 : Néant <p>TRULICITY</p> <ul style="list-style-type: none"> – 5.3 Données de sécurité préclinique : <i>Lors d'une étude de carcinogénicité à 2 ans menée chez des rats soumis à une exposition clinique ≥ 3 fois l'exposition clinique humaine avec le dulaglutide 4,5 mg par semaine, le dulaglutide a entraîné des augmentations statistiquement significatives, doses dépendantes, de l'incidence de tumeurs des cellules C de la thyroïde (adénomes et carcinomes combinés). La signification clinique de ces résultats n'est pas encore connue.</i> <p>OZEMPIC, WEGOVY</p> <ul style="list-style-type: none"> – 5.3 Données de sécurité préclinique : <i>Les tumeurs non létales des cellules C de la thyroïde observées chez les rongeurs constituent un effet spécifique à la classe des agonistes du récepteur du GLP-1. Lors d'études de carcinogénicité sur 2 ans chez le rat et la souris, le sémaglutide a provoqué des tumeurs des cellules C de la thyroïde à des expositions cliniquement significatives. Aucun autre type de tumeurs liées au traitement n'a été observé. Les tumeurs des cellules C chez les rongeurs sont dues à un mécanisme non génotoxique, spécifique, médié par les récepteurs du GLP-1, auquel les rongeurs sont particulièrement sensibles. La pertinence de ces résultats pour l'homme est considérée comme faible mais ne peut pas être complètement exclue.</i> <p>VICTOZA, SAXENDA</p> <ul style="list-style-type: none"> – 5.3 Données de sécurité préclinique : <i>Des tumeurs non létales des cellules C de la thyroïde ont été observées lors d'études de carcinogénicité sur 2 ans chez le rat et la souris. Chez le rat, aucune dose sans effet nocif observé (DSENO) n'a été observée. Ces tumeurs n'ont pas été observées chez des singes traités pendant 20 mois. Ces résultats décrits chez les rongeurs sont dus à un mécanisme non génotoxique, spécifique, médié par les récepteurs du GLP-1, auquel les rongeurs sont particulièrement sensibles. La pertinence de ces résultats pour l'homme est probablement faible mais ne peut pas être complètement exclue. Aucun autre type de tumeurs liées au traitement n'a été identifié</i>
Listé ou non dans PGR	Liraglutide, tirzépatide : risque potentiel important

Mention dans les informations de prescription de la FDA :

- Dans les informations de prescription de la US FDA (<https://www.accessdata.fda.gov/>), depuis le début de leur commercialisation, les AR-GLP-1 sont contre-indiqués chez les patients ayant des antécédents personnels ou familiaux de cancer médullaire de la thyroïde et chez les patients atteints du syndrome de néoplasie endocrinienne multiple de type 2

(NEM 2). Le risque de cancer thyroïdien est mentionné en *boxed warning*, dans les précautions d'emploi et dans les effets indésirables.

- Ces informations sont liées aux résultats des études de cancérogénèse animales : « *In rodents, semaglutide causes thyroid C-cell tumors. It is unknown whether OZEMPIC causes thyroid C-cell tumors, including medullary thyroid carcinoma (MTC), in humans as the human relevance of semaglutide-induced rodent thyroid C-cell tumors has not been determined* »
- Le risque est mentionné de manière identique dans les informations de prescription de VICTOZA® (liraglutide), de TRULICITY® (dulaglutide), d'OZEMPIC® (sémaglutide), de RYBELSUS® (sémaglutide) et de BYDUREON® (éxenatide, suspension injectable/poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée) mais pas de BYETTA® (éxenatide), ni d'ADLYXIN® (lixisenatide). Le risque est aussi mentionné pour le tirzépatide MOUNJARO®/ZEPBOUND®.

Conclusions :

- Risque sévère, force du signal élevé, signal confirmé
- Il existe un faisceau d'argument suggérant un risque accru de cancer de la thyroïde chez les patients traités par AR-GLP-1 :
 - Mécanisme potentiel : par l'intermédiaire des récepteurs GLP-1 exprimés dans les tissus thyroïdiens
 - Données précliniques : les études de cancérogénèse chez le rat et la souris ont démontré un risque accru de carcinomes médullaires dose et temps dépendant avec les AR-GLP-1, même si la pertinence pour l'homme est inconnue. Cette information n'est actuellement rapportée que dans la section 5.3 des RCP
 - Essais cliniques : les dernières méta-analyses d'essais cliniques ont montré une augmentation du risque de cancer de la thyroïde chez les patients traités par AR-GLP-1.
 - Données de PV internationale : les cas rapportés au niveau international génèrent un signal sur les cancers thyroïdiens
 - Données observationnelles : bien que de nombreuses études ne retrouvent pas d'augmentation du risque, une grande étude pharmaco-épidémiologique cas-témoin dans le SNDS retrouve le risque accru de cancer thyroïdien et de cancer médullaire de la thyroïde avec la classe des AR-GLP-1.
- Un effet de classe est fortement probable.
- Le risque est absent des RCP des AR-GLP-1 en 4.4 et 4.8 à la différence des informations produits américaines des AR-GLP-1 (avertissement encadré, contre-indication et précaution d'emploi)
- Au total, il semble recommandable que les patients bénéficient d'un avertissement et de précaution d'emploi concernant ce risque potentiel.
- Les conclusions du PRAC en octobre 2023²⁵ suite au signal européen lancé par la France, relatif à la survenue de cancers de la thyroïde (EPITT 19874 ; novembre 2022) [127] considérant qu'aucune mise à jour du RCP n'est justifiée sur la base des données disponibles, doivent être réévaluées au regard des nouvelles données, en particulier les méta-analyses de Silverii *et al.* (2025) [102] et Duchemin *et a.l* (2025)]) [103].

²⁵ <https://ansm.sante.fr/actualites/retour-dinformation-sur-le-prac-de-novembre-2023-23-26-octobre>

7.6. Neuropathies optiques ischémiques antérieures non artéritiques

EIG d'intérêt	Neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique (NOIAN)
Nombre de cas	N=10
	<ul style="list-style-type: none"> - [REDACTED] – OZEMPIC – NOIAN – TTO 20 mois <ul style="list-style-type: none"> ○ Femme de [REDACTED] ans ○ Antécédent(s) : diabète type 2 (depuis [REDACTED]), HTA, athérosclérose, [REDACTED] ○ Traitement par AR-GLP-1 : Ozempic 1 mg SC hebdomadaire depuis [REDACTED] ○ [REDACTED] : apparition soudaine d'un voile noir à l'œil gauche, céphalées depuis 3 jours, asthénie et perte de poids progressive sur 1 an sous Ozempic ○ [REDACTED] : corticothérapie à 70 mg/j débutée avec amélioration des céphalées ○ [REDACTED] : diagnostic ophtalmologique confirmé de NOIA gauche, corticothérapie augmentée à 80 mg/j ○ [REDACTED] : baisse acuité visuelle œil droit, sans cause évidente ○ Explorations : IRM cérébrale (leucopathie vasculaire), TEP scan sans vascularite, Doppler TSA normal, biopsie artère temporale négative, angioscanner avec calcifications athéro-sclérotiques carotidiennes ○ Forte suspicion clinique de maladie de Horton céphalique malgré examens paracliniques peu évocateurs ○ Proposition traitement par tocilizumab 162 mg SC hebdomadaire ○ Évolution en cours de rétablissement - [REDACTED] – OZEMPIC – NOIAN – TTO 18 mois <ul style="list-style-type: none"> ○ Femme de [REDACTED] ans ○ Antécédent(s) : Diabète de type 2, Syndrome de Gougerot-Sjögren (traitée par Novatrex depuis 1,5 mois) ○ Traitement par AR-GLP-1 : OZEMPIC depuis [REDACTED] ○ Histoire de la maladie : Diagnostic de NOIA non artéritique (NOIA-NA) en [REDACTED]. Bilan étiologique infectieux et auto-immun négatif ; TA équilibrée ; HbA1c=[REDACTED] % ○ Évolution : Non précisée - [REDACTED] – OZEMPIC – NOIAN – TTO 3 mois (œil D), 6 mois (œil G) <ul style="list-style-type: none"> – Femme [REDACTED] – Antécédent(s) : Diabète de type 2 insulinorequérant (évoluant depuis [REDACTED]), HTA, [REDACTED], céphalées chroniques – Traitement par AR-GLP-1 : OZEMPIC depuis [REDACTED] – Histoire de la maladie : NOIAN de l'œil droit 3 mois après début d'OZEMPIC, bilatéralisation à l'œil gauche 6 mois plus tard. – Aucun argument clinique ou paraclinique pour maladie de Horton (bilan négatif). – Patiente présentant plusieurs facteurs de risque de NOIA-NA contrôlés : Diabète de type 2 (évoluant depuis [REDACTED] ans) insulino-requérant équilibré sans complication micro-angiopathique ou macro-angiopathique connue ; HTA a priori équilibrée sous bithérapie ; Chirurgie de la cataracte bilatérale ; +/- prédisposition anatomique (petite papille pleine). – Pas de recherche à ce stade de syndrome d'apnée du sommeil. Patiente non tabagique et ne se trouvant pas en situation d'obésité. – Évolution : Cécité bilatérale. Arrêt du traitement.

[REDACTED] - OZEMPIC - Neuropathie optique ischémique antérieure -

TTO 6 mois

- Homme de [REDACTED] ans
- Antécédents : Diabète de type 2 non insulino-requérant (HbA1c entre [REDACTED] %), HTA, obésité sévère (IMC 36,8)
- Traitement par AR-GLP-1 : OZEMPIC depuis [REDACTED], 0,5 mg/sem. puis 1 mg/sem.
- Histoire de la maladie : Oedème papillaire gauche en [REDACTED] ; échec des bolus de corticoïdes ; diagnostic de NOIAN gauche retenu. Bilatéralisation droite en [REDACTED] avec baisse brutale de l'acuité visuelle, déficit altitudinal inférieur, et aspect compatible avec une neuropathie optique ischémique droite.
- Bilan étiologique négatif (sérologies, auto-anticorps, imagerie cérébro-médullaire). Aucun traitement concomitant identifié comme facteur de risque (ex. pas de Sildenafil). Terrain anatomic à risque (petites papilles pleines).
- Évolution : Cécité gauche, acuité visuelle réduite à [REDACTED] à droite

[REDACTED] - OZEMPIC - NOIAN - TTO 383 jours

- Femme, [REDACTED] ans
- Traitement par Ozempic 0,5 mg SC hebdomadaire depuis [REDACTED]
- Antécédents : obésité (perte de [REDACTED] kg depuis début Ozempic), diabète type 2, HTA, [REDACTED], dyslipidémie
- [REDACTED] : apparition d'une NOIAA œil droit, hospitalisation, évolution favorable mais séquelles persistantes
- Initialement suspicion d'artérite à cellules géantes sur IRM paroi vasculaire, corticothérapie à 60 mg/j instaurée. Relecture neuro-ophthalmologique infirme la PAMM et confirme papille à risque à gauche, diagnostic final de NOIA non artéritique
- Arrêt d'Ozempic et remplacement par dapagliflozine
- Recherche en cours d'un syndrome d'apnée obstructive du sommeil (SAOS)
- Évolution : rétablie avec séquelles

[REDACTED] - WEGOVY - NOIAN - TTO 2 sem

- Femme de [REDACTED] ans ([REDACTED] cm, [REDACTED] kg, IMC 34,6).
- Début d'un traitement pour obésité dans un premier temps par SAXENDA commencé en [REDACTED] puis arrêté pour WEGOVY en [REDACTED].
- [REDACTED] : Après deux injections de WEGOVY : apparition d'une douleur monoculaire de l'œil droit à type de tiraillement associée à des troubles de la vision à type de flou monoculaire de l'œil droit, touchant la partie supérieure du champ de vision avec diminution des contrastes et des couleurs. Pas de problème lumineux associé, pas de scotome, pas de franche douleur à la mobilisation oculaire. Décrit des douleurs retro-orbitaires droites non pulsatiles à type d'étau.
- [REDACTED] - Avis ophtalmo : suspicion de NORB œil droit. AV œil droit [REDACTED] ; œil gauche [REDACTED]. IRM cérébrale : pas d'argument pour une NORB.
- [REDACTED] - consultation ophtalmo : œdème papillaire à droite avec hémorragie en flammèche, papille pleine à gauche. AVL subjective œil droit [REDACTED] ; œil gauche [REDACTED]
- Deux hypothèses évoquées : 1. NORB devant l'âge de la patiente (clinique et IRM cérébrale douteuse) => ttt par 5 jours de corticoïdes sans amélioration des symptômes. 2. NOIAA non artéritique devant FDR cardiovasculaires.
- [REDACTED] - angiographie : œdème papillaire visualisé en régression
- Ccl : NOIA droit probable

	<ul style="list-style-type: none"> – Arrêt du WEGOVY. EI en cours de résolution à ce jour. <p>[REDACTED] – WEGOVY – NOIAN – TTO 16 mois</p> <ul style="list-style-type: none"> – Femme de [REDACTED] ans avec antécédent de neuropathie optique. – Traitement par WEGOVY pris dans un contexte d'obésité débuté en [REDACTED] et arrêté en [REDACTED]. – Apparition d'une NOIA en [REDACTED] avec baisse d'acuité visuelle rendant la conduite et la lecture difficiles. – Bilan étiologique exhaustif et évolution permettant de conclure avec une forte probabilité à une NOIA non artéritique de l'œil gauche. La baisse de vision de l'œil droit était plus difficile à interpréter, car la patiente souffrait déjà d'une neuropathie optique compressive ancienne – Arrêt du WEGOVY. EI encore non résolu à ce jour. <p>[REDACTED] -1340777 – OZEMPIC – Neuropathie optique ischémique antérieure – TTO indéterminé</p> <ul style="list-style-type: none"> – Homme [REDACTED] ans – Antécédent(s) : Diabète de type 2 (diagnostiqué en [REDACTED]), obésité (durée non précisée) – Traitement par AR-GLP-1 : OZEMPIC depuis [REDACTED], indication non précisée – Histoire de la maladie : En [REDACTED] le patient perd subitement [REDACTED] % de la vision de l'œil droit, sans explication initiale. Hospitalisation avec diagnostic de neuropathie optique ischémique antérieure (NOIA). Incapacité à lire, écrire, conduire. Arrêt du traitement – Évolution : Non précisée <p>[REDACTED] – OZEMPIC - NOIAN</p> <ul style="list-style-type: none"> – Homme, âge inconnu, indication inconnue – Dossier non documenté <p>[REDACTED] – OZEMPIC - NOIAN</p> <ul style="list-style-type: none"> – Homme, âge inconnu, indication inconnue – Dossier non documenté
PSUR - PRAC	<p>[REDACTED]</p>

	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>
Données de VigiBase	<p>Critères de recherche :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Drug: A10BJ Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogues (ATC4) - Reaction (PT): Neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique (LLT), NOIAN (LLT) <p>Résultats : 89 cas, tous graves. Très majoritairement européens, avec semaglutide et postérieurs à juin 2024 (première étude observationnelle)</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>Pour sémaglutide, on retrouve 95% de single suspect, 11% de dechallenge positif et une disproportionnalité très importante.</p> <p>[REDACTED]</p>
Bibliographie	<u>Essais cliniques</u> :

	<p>Au total, 15 cas potentiels de NOIAN issus des études cliniques de phases 2, 3 et 4 ont été identifiés : 8 cas classés comme probables ou certains, et 7 cas jugés improbables (données évaluées par le PRAC). Le taux d'incidence des cas confirmés de NOIAN dans le bras AR-GLP-1 est d'environ 4 cas pour 100 000 PA, contre environ 6 cas pour 100 000 PA dans le bras placebo.</p> <p>En revanche dans les études avec le sémaglutide, 3 cas ont été observés sous sémaglutide (exposition : 84 235 PA ; taux d'incidence : 0,36 pour 10 000 PA) et 1 cas sous placebo (exposition : 64 385 APE ; taux d'incidence : 0,16 pour 10 000 PA) [128]. Ce surrisque n'a pu être démontré dans une méta-analyse d'essais cliniques des AR-GLP-1 [129].</p> <p>Pharmacovigilance post-marketing :</p> <p>Les données de pharmacovigilance du laboratoire ont été évaluées par le PRAC. L'exposition cumulée était de plus de 55 000 000 années-patients. 77 cas confirmés de NOIAN ont été identifiés parmi 88 cas potentiels. La majorité des 77 cas confirmés étaient mal documentés pour une évaluation de la causalité mais l'implication du sémaglutide semblait possible dans au moins 16 cas : une association temporelle raisonnable et l'absence d'information sur des facteurs de risque connus autres que le diabète de type 2 et l'obésité (ex. : aucune donnée sur la dyslipidémie, l'hypertension, l'apnée du sommeil, l'hypotension nocturne ou l'utilisation concomitante de sildénafil). L'âge des patients variait de 39 à 81 ans (moyenne : 54 ans, médiane : 51 ans), avec 8 hommes et 8 femmes. Le délai d'apparition variait de 5 à 26,5 mois (moyenne : 12,2 mois ; médiane : 11,5 mois). La plupart des cas étaient rapportés avec Wegovy (n=10) et les autres avec Ozempic (n=6) [128].</p> <p>Pharmacoépidémiologie :</p> <p>Sept études de pharmaco-épidémiologie ont été réalisées, toutes selon un schéma de cohorte avec comparateur actif, à partir de données de santé recueillies en routine. Elles incluent :</p> <ul style="list-style-type: none"> – un registre monocentrique (étude inaugurale) (Hathaway <i>et al.</i> 2024) [130] – des registres nationaux scandinaves (Grauslund <i>et al.</i> 2024 ; Simonsen <i>et al.</i> 2024) [131, 132] – des données de dossiers médicaux électroniques provenant de plus de 20 pays (Chou <i>et al.</i> 2024, Klonoff <i>et al.</i> 2024, Cai <i>et al.</i>) [133–135] – des bases de données d'assurances américaines (Klonoff <i>et al.</i> 2024, Abbass <i>et al.</i> 2025) [134, 136] <p>Quatre études ont rapporté une augmentation du risque de NOIAN sous sémaglutide :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Hathaway : HR 4,28 (1,62–11,29) – Grauslund : HR 2,19 (1,54–3,12) – Simonsen : HR 2,81 (1,67–4,75) – Cai (vs empagliflozine) : HR 2,27 (1,16–4,46) <p>Trois études n'ont pas retrouvé d'augmentation du risque :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Chou : HR 2,32 (0,60–8,97) – Klonoff : HR 0,94 (0,16–1,76) – Abbass : RR 0,70 (0,523–0,937) <p>Limites potentielles des études observationnelles :</p>
--	---

	<ul style="list-style-type: none"> Facteurs de confusion non mesurés ou résiduels : bien que les études ajustaient sur plusieurs variables, certains facteurs de risque connus du NOIAN n'ont pas été pris en compte (tabac, apnée du sommeil, syndrome métabolique, dyslipidémie, cardiopathie ischémique, IMC, HbA1c) et potentiellement déséquilibrés entre les groupes. Erreurs de classification de l'événement : aucun code diagnostic spécifique au NOIAN, néanmoins, aucune raison de suspecter un biais de classification différentiel. Biais de sélection : notamment dans l'étude d'Hathaway (patients référés pour suspicion de pathologie neuro-ophthalmologique). Populations majoritairement composées de patients DT2, rendant l'extrapolation à l'indication obésité incertaine faute de données suffisantes.
Mécanisme d'action	<p>La pathogénie exacte de la NOIAN n'a pas été élucidée, mais pourrait impliquer une hypoperfusion du nerf optique.</p> <p>Parmi les facteurs de risque associés à la NOIAN figurent l'hypertension systémique, l'obésité, le tabagisme, le diabète sucré, l'apnée obstructive du sommeil, l'utilisation d'inhibiteurs de la phosphodiestérase-5 ou d'interférons, plus généralement les facteurs vasculaires et systémiques qui entraînent des baisses rapides de la pression artérielle et les troubles oculaires (glaucome, névrite optique, tumeurs oculaires, traction vitréopapillaire).</p> <p>Le lien mécanistique entre les AR-GLP-1 et la survenue d'une NOIAN reposeraient sur leur impact sur l'hémodynamique et la microcirculation du nerf optique, ce qui pourrait précipiter une NOIAN chez des patients à risque (diabète, HTA, troubles oculaires).</p> <p>Un cas reporté de NOIAN en 2024 a suggéré un mécanisme d'action potentiel entre l'hypotension posturale due à une réduction significative du poids (9 kilogrammes chez un homme de 73 ans) avec le traitement par semaglutide et la survenue de NOIAN [137].</p>
Mention du RCP	OZEMPIC WEGOVY <ul style="list-style-type: none"> Recommandation du PRAC d'ajout de la NOIAN comme effet indésirable "très rare" des spécialités à base de sémaglutide [138]. Le risque de NOIAN pourrait être multiplié par 2 et correspondre à 1 cas supplémentaire pour 10 000 PA. Le traitement par sémaglutide doit être interrompu en cas de survenue de NOIAN.
Listé ou non dans PGR	Néant

La société française d'ophtalmologie (SFO) a lancé un projet de registre sur les neuropathies optiques ischémiques antérieures aiguës non artéritiques hors Horton chez les patients sous analogues du GLP1. Une fiche de recueil a donc été élaborée.

Conclusions :

- Risque sévère, force du signal élevé.
- 10 cas français
- Les rapporteurs approuvent les conclusions du PRAC. Les données sont en faveur d'une augmentation faible du risque relatif de NOIAN qui justifie une modification du RCP pour le sémaglutide.

- Dans ces informations, il serait pertinent d'informer les patients qu'ils doivent consulter immédiatement s'ils ressentent une perte soudaine de la vision ou une dégradation rapide de la vue.
- Il faut poursuivre la surveillance et les investigations afin de déterminer si le risque est applicable aux autres AR-GLP-1.

7.7. Carences

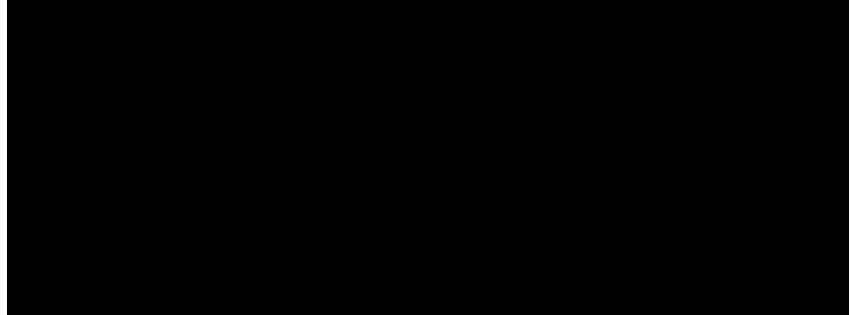
	<ul style="list-style-type: none"> ○ [REDACTED] : dégradation de l'état général, confusion, amnésie antérograde, agitation, douleurs abdominales paroxystiques ○ [REDACTED] : diagnostic confirmé de Gayet-Wernicke par tableau clinique, carence en thiamine ([REDACTED] mg/L, N>[REDACTED]) et anomalies discrètes à l'IRM (lésion postérieure) ○ Conclusion : encéphalopathie de Wernicke secondaire à une carence prolongée en thiamine dans un contexte de malnutrition et vomissements récurrents sous traitement prolongé par sémaglutide ○ Note : case report soumis pour publication (Gras et al. 2025. <i>Semaglutide-induced Wernicke encephalopathy: a comprehensive analysis</i>)
	<ul style="list-style-type: none"> - [REDACTED] - OZEMPIK – cas non grave de carence en folates et vitamine C - TTO 1 an :
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Femme, [REDACTED] ans, [REDACTED] kg pour [REDACTED] (IMC 36.2) ○ Antécédents de diabète de type 2, [REDACTED], ○ Perte de [REDACTED] kg ○ Déficit en folates ([REDACTED] ng/mL pour une norme > [REDACTED] ng/mL) et en vitamine C ([REDACTED] mg/L pour une norme > [REDACTED] mg/L) ainsi qu'une préalbumine diminuée ([REDACTED] g/L pour une norme entre [REDACTED] et [REDACTED] g/L) après 1 an de traitement par OZEMPIK SC 1 mg/sem.
	<ul style="list-style-type: none"> - [REDACTED] - VICTOZA - carence martiale et en acide folique – TTO 1an – Dech. +
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Femme [REDACTED] ans ○ Patiente diabétique depuis 4 ans, traitée par Victoza® depuis 1 an. ○ Amaigrissement de [REDACTED] kg, élévation transitoire de la lipasémie ([REDACTED] puis [REDACTED] UI/L), normalisée après arrêt du traitement. Scanner abdomino-pelvien sans anomalie pancréatique. ○ Mise en évidence d'une carence martiale et en acide folique, sans saignement objectivé. Gastro-coloscopie normale, en dehors d'un adénome tubuleux à dysplasie de bas grade non responsable de la carence. ○ Dechallenge positif.
	<ul style="list-style-type: none"> - [REDACTED] - VICTOZA – anémie et carence martiale – TTO 4 mois
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Femme de [REDACTED] ans, diabétique de type 2 avec complications microvasculaires (rétinopathie proliférante, neuropathie périphérique), sous Victoza® depuis [REDACTED] (après Byetta®). ○ Hospitalisation en [REDACTED] pour douleurs épigastriques et vertiges ; découverte d'une anémie ferriprive (Hb [REDACTED] g/dL) sans saignement objectif, résistante au traitement martial. ○ Fibroscopie du [REDACTED] : mise en évidence d'un phytobézoard gastrique volumineux, évocateur de gastroparésie sévère. ○ Facteurs de risque associés : diabète compliqué, traitement par liraglutide (retard de vidange gastrique), IPP ([REDACTED]).
	<p><u>Pas de cas déclaration de sarcopénie sauf deux cas laboratoire non graves non renseignés d'amyotrophie :</u></p>
	<ul style="list-style-type: none"> - [REDACTED] - TRULICITY – Amyotrophie
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Homme de [REDACTED] ans ○ Prise de dulaglutide 1,5 mg (TRULICITY) depuis [REDACTED], indication non précisée ○ Apparition d'une amyotrophie (muscle atrophy) à une date non précisée

	<ul style="list-style-type: none"> ○ Évolution : non renseignée - [REDACTED] – OZEMPIC (sémaglutide) – Amyotrophie ○ Homme (âge non précisé) ○ Prise de sémaglutide 1,0 mg (OZEMPIC), indication non précisée ○ Effet indésirable : muscle wasting / amyotrophie signalée le [REDACTED] ○ Évolution : non précisée ○ Imputabilité : possibilité raisonnable selon le déclarant 					
PSUR - PRAC	Semaglutide, dulaglutide, liraglutide, tirzépatide : néant					
Données de VigiBase	<p><u>Encéphalopathie de Gayet-Wernicke :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Critères de recherche : <ul style="list-style-type: none"> • Drug: A10BJ Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogues (ATC4) • Reaction (PT): "Wernicke encephalopathy" and "Wernicke-Korsakoff syndrome". - Résultats (d'après Gras et al. 2025. <i>Semaglutide-induced Wernicke encephalopathy: a comprehensive analysis</i>. Manuscrit en cours de publication) : 13 cas, tableau ci-dessous - Disproportionnalité significative : semaglutide ROR 23,8 (12,7-44,8), tout AR-GLP-1 ROR 12,3 (7,3-20,6). 					
Country Year	Sex	Age	GLP-1 receptor agonist, dosage (Indication)	Time to onset	Weight loss	Reported associated symptoms
[REDACTED]	F	[REDACTED]	semaglutide (Ozempic®) 0.25 mg weekly (T2DM)	Unknown	Unknown	Digestive : Diarrhoea, nausea, vomiting Neurological : Quadripareisis
[REDACTED]	M	[REDACTED]	semaglutide (Ozempic®) 1 mg weekly (T2DM)	Unknown	Unknown	Unknown
[REDACTED]	F	[REDACTED]	semaglutide (Ozempic®) 0.5 mg weekly (Obesity)	2 months	Unknown	Digestive : Dyspepsia, pancreatitis, nausea, vomiting, constipation, abdominal pain
[REDACTED]	F	[REDACTED]	semaglutide (Ozempic®) 1 mg weekly (Unknown)	Unknown	Unknown	Unknown
[REDACTED]	F	[REDACTED]	semaglutide (Wegovy®) 0.25 mg weekly (Unknown)	Unknown	Unknown	Unknown
[REDACTED]	F	[REDACTED]	semaglutide (Ozempic®) 2 mg weekly (Unknown)	Unknown	Unknown	Unknown
[REDACTED]	F	[REDACTED]	semaglutide (Ozempic®) 1 mg weekly (T2DM)	6 months	Yes	Unknown
[REDACTED]	F	[REDACTED]	semaglutide (Ozempic®) (T2DM)	3 years	Yes	Digestive : Hypophagia Neurological : Cognitive impairment, reduced mobility
[REDACTED]	F	[REDACTED]	liraglutide (Saxenda®) 0.6 mg weekly (Weight loss)	Unknown	Unknown	Digestive : Malnutrition Neurological : Peripheral neuropathy, hallucinations
[REDACTED]	F	[REDACTED]	tirzepatide (Mounjaro®) (Metabolic syndrom)	10 months	Unknown	Digestive : Gastric emptying disorder, ileus, intestinal obstruction, constipation, dyspepsia, upper abdominal pain, abdominal distention

						Neurological : Bedridden, falls
	F		tirzepatide (Mounjaro®)	Unknown	Unknown	Neurological : Muscle weakness, falls, amnesia
	F		tirzepatide (Mounjaro®)	Unknown	Unknown	Neurological : Alteration of mental status
	M		Tirzepatide (Mounjaro®) 10 mg, frequency unknown (use not in compliance with reference document)	Unknown	Unknown	

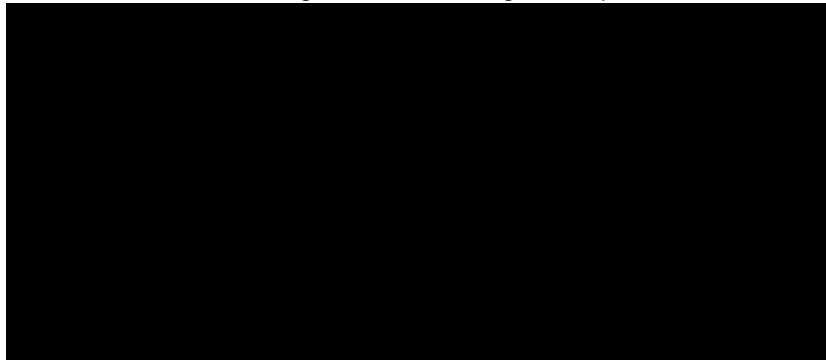
Anémie par carence :

- Critères de recherche :
 - Drug: A10BJ Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogues (ATC4)
 - Reaction (PT): "Anémie par déficience (PT), Anémie par déficience en cuivre (PT), Anémie par déficience en fer (PT), Anémie par déficience en folates (PT), Anémie par déficience en vitamine B12 (PT), Anémie par déficience en vitamine B6 (PT), Anémie par déficience protéique (PT), Anémie scorbutique (PT)"
- Résultats : 56 cas, dont 40 graves, 8 cas fatals, 28 single suspect



Sarcopénie / atrophie musculaire :

- Critères de recherche :
 - Drug: A10BJ Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogues (ATC4)
 - Reaction (PT): "Amyotrophie (PT), Atrophie musculaire (PT), Obésité sarcopénique (PT), Sarcopénie (PT)"
- Résultats : 192 cas, 67 graves, 169 en signle suspect



Bibliographie			Encéphalopathie de Gayet-Wernicke :				
<ul style="list-style-type: none"> – Terms: “Wernicke”, “Korsakoff”, “Encephalopathy”, “Beriberi”, “Thiamine”, “Vitamin B1” and “GLP-1 Receptor Agonist” (d’après Gras et al. 2025. <i>Semaglutide-induced Wernicke encephalopathy: a comprehensive analysis</i>. Manuscrit en cours de publication) 							

Source	Sex	Age	GLP-1 receptor agonist, dosage (indication)	Time to onset	Weight loss	Reported associated symptoms	Outcome
Sheth et al. 2024 [139]	M	37	Semaglutide 2 mg weekly (T2DM)	3 months	-30 kg	Digestive : Several episodes of vomiting and reduced appetite Neurological : Restricted eye movements with bilateral esotropia, headaches, left facial paralysis, dysphagia, slowed speech	After 3 days of supplementation : Resolution of headaches, facial paralysis and speech problems ; Persistance of dysphagia and ophthalmoplegia
Foster et al. 2023 [140]	F	45	Semaglutide (Obesity)	3 months	-30 kg	Digestive : Loss of appetite, 2 emergency room visits for unspecified gastrointestinal problems Neurological : Asthenia, confusion, disorientation, ataxia, bidirectional nystagmus	Resolution of nystagmus on 2 nd day of supplementation ; 2 months later ; resolution of ataxia ; persistance of short-term memory problems
Ali et al. 2024 [141]	F	74	Semaglutide 0.5 mg weekly stopped 2 months earlier (Obesity)	6 months	-21 kg (initial BMI 35 kg/m ²)	Digestive : Nausea, vomiting, abdominal pain, constipation, leading to discontinuation of semaglutide Neurological : Altered mental status, disorientation, horizontal and vertical nystagmus, diffuse areflexia	No improvement : patient transferred to a hospice
Source	Sex	Age	GLP-1 receptor agonist, dosage (indication)	Time to onset	Weight loss	Reported associated symptoms	Outcome
Sharma et al. 2024 [142]	M	41	Semaglutide (Obesity)	3 months	-40 kg (initial BMI 58.7 kg/m ²)	Digestive : Malnutrition, constipation Neurological : Asthenia, loss of sensation in the lower limbs	No improvement 1.5 later : Korsakoff syndrom and BMI of 20.4 kg/m ²
Verstraeten et al. 2022 [143]	F	79	Liraglutide (T2DM)	Unknown	Unknown	Digestive : Intermittent vomiting episodes not responding to antiemetics Neurological : Ophthalmoplegia, disorientation	Progressive neurologic improvement after thiamine and magnesium supplementation and rabeprazole discontinuation. Liraglutide continued.

Autre étude retrouvée (Pham et al. 2024) : un patient de 22 ans, diabétique déséquilibré et obèse, a été traité par sémaglutide puis tirzépatide, entraînant une perte de poids importante. Cette restriction alimentaire a conduit à de multiples carences nutritionnelles, avec un tableau clinique de béribéri sec (neuropathie motrice et sensitive distale symétrique) associé à des taux bas ou bas-normaux de vitamines hydrosolubles et de cuivre, susceptibles de provoquer également une neuropathie périphérique, une stomatite et une glossite [144].

	<p>Carences martiales :</p> <p>Études animales</p> <p>Le liraglutide modifie le métabolisme du fer chez les souris HFE KO, entraînant une diminution du fer circulant et du fer stocké chez ces souris [145]. Chez des souris db/db modèles de diabète de type 2, la liraglutide réduit l'accumulation hépatique de fer, le stress oxydatif et la ferroptose, suggérant un effet hépatoprotecteur médié par la modulation du métabolisme du fer et des voies antioxydantes [146].</p> <p>Étude clinique</p> <p>Une étude menée chez 51 patients diabétiques de type 2 montre que le traitement par sémaglutide pendant 10 semaines réduit significativement l'absorption intestinale du fer (-13% en moyenne), atténuant les hausses</p>
--	---

	<p>observées après un test d'absorption orale du fer, ce qui pourrait contribuer à des carences martiales chez des patients à risque et justifie une surveillance accrue du statut martial sous AR-GLP-1 [147].</p> <p>C carences :</p> <p>Une étude transversale portant sur 69 utilisateurs d'AR-GLP-1 (≥ 1 mois) a évalué leurs apports nutritionnels via un questionnaire en ligne et un journal alimentaire de 3 jours. Les apports en vitamines B, cuivre, phosphore, sélénium et zinc étaient adéquats par rapport aux apports de référence. En revanche, les participants présentaient des apports insuffisants en fibres (14,5 g), calcium (863 mg), fer (12,1 mg), magnésium (266 mg), potassium (2 186 mg), choline (305 mg), vitamines A (560 µg RAE), C (51 mg), D (4 µg) et E (9,6 mg), avec un excès significatif de calories provenant des lipides totaux (39,9%) et des acides gras saturés (26 g). Les consommations de fruits, légumes, céréales et produits laitiers étaient inférieures aux recommandations MyPlate ($p < 0,01$). L'apport protéique exprimé en % de calories était dans la fourchette acceptable, mais insuffisant en grammes par kg/jour, ce qui peut être problématique durant la perte de poids. Ces résultats soulignent la nécessité d'un accompagnement nutritionnel personnalisé pour optimiser la santé des patients sous GLP-1RA et prévenir des carences potentielles [148].</p> <p>Une analyse rétrospective sur 461 382 adultes identifiés entre 1er janvier 2017 et 31 décembre 2022 dans une base de données médico-administrative américaine (Inovalon, Maryland, États-Unis) et débutant un traitement par AR-GLP-1 (majoritairement diabétiques de type 2) a montré que 12,7% développaient une carence nutritionnelle à 6 mois et 22,4% à 12 mois, la carence en vitamine D étant la plus fréquente. Par rapport au groupe contrôle, les différences étaient significatives à un an pour les carences en vitamines (en général), en thiamine, les carences en vitamines B, en vitamine D, mais non significative pour l'anémie ferriprive [149].</p> <p>Sarcopénie :</p> <p>Des études suggèrent que la perte musculaire avec les AR-GLP-1 (telle qu'indiquée par la diminution de la masse maigre) varie de 25% à 39% du poids total perdu sur une période de 36 à 72 semaines [150]. Selon Prado <i>et al.</i>, cette perte musculaire substantielle peut être largement attribuée à l'ampleur de la perte de poids, plutôt qu'à un effet indépendant médicamenteux, bien que cette hypothèse doive être testée. Une faible masse musculaire est associée à une diminution de l'immunité, à un risque accru d'infections, à une réduction de la cicatrisation des plaies, à une déficience physique et à un handicap, à une mauvaise qualité de vie et à une survie réduite. Une perte de poids induite par des médicaments sans stratégies concomitantes pour prévenir une perte musculaire importante peut conduire à une obésité sarcopénique, ou l'exacerber, tout au long de la vie. L'obésité sarcopénique est liée à un risque accru de maladie cardiovasculaire et des taux de mortalité plus élevés [151].</p>
Mécanisme d'action	La réduction de la prise alimentaire, les modifications qualitatives des repas et les effets gastro-intestinaux secondaires à un traitement par AR-GLP-1 sont susceptibles d'entrainer des carences alimentaires.

	<p>L'encéphalopathie de Wernicke est causée par un déficit en vitamine B1. Cette vitamine, absorbée dans le duodénum et intervenant dans le métabolisme glucidique et la neurotransmission, n'est pas stockée dans l'organisme. La carence en vitamine B1 se manifeste par une confusion, une ataxie et des troubles oculomoteurs. Bien que l'alcoolisme chronique soit la cause la plus fréquente, elle peut aussi se rencontrer dans des situations de chirurgie bariatrique, hyperemesis gravidarum, dénutrition ou anorexie [152]. En l'absence de supplémentation vitaminique rapide, l'encéphalopathie de Gayet-Wernicke évolue vers un décès ou entraîne des séquelles neurologiques irréversibles, notamment un syndrome de Korsakoff.</p>
Mention du RCP	<p>OZEMPIC VICTOZA TRULICITY</p> <ul style="list-style-type: none"> – néant <p>MOUNJARO</p> <ul style="list-style-type: none"> – indiqué « en complément d'un régime alimentaire » <p>WEGOVY SAXENDA</p> <ul style="list-style-type: none"> – Indiqué « en complément d'un régime hypocalorique »
Listé ou non dans PGR	Néant

Conclusions :

- Risque sévère, force du signal modéré, signal potentiel
- La restriction des apports alimentaires au niveau quantitatif et qualitatif induite par les AR-GLP-1 expose à de des carences nutritionnelles (vitamines B₁, B₁₂, D, fer, protéines...) et à leurs complications : encéphalopathie de Wernicke, anémies carencielles, sarcopénie
- A noter, les carences nutritionnelles sont des facteurs de risque de perte de cheveux, effet connu avec les AR-GLP-1 et pourraient en théorie avoir un impact sur la densité osseuse et le risque de fracture.
- Or, alors que les sociétés de chirurgie bariatrique préconisent un suivi vitaminique et minéral avec supplémentations adaptées,²⁶ les RCP des AR-GLP-1 indiqués dans l'obésité (Wegovy®, Saxenda®, Mounjaro®) mentionnent seulement que ces traitements sont indiqués en complément d'un « régime alimentaire » ou d'un « régime hypocalorique » et de l'activité physique.
- Les RCP ne signalent pas ces effets potentiellement graves (carences sévères, encéphalopathie de Wernicke, anémies carencielles, sarcopénie). Les RCP ne recommandent pas de surveillance nutritionnelle, ni la nécessité de maintenir des apports équilibrés, ni de surveillance biologique nutritionnelle, ni de supplémentation adaptée et de prise en charge diététique dès l'apparition de signes précurseurs
- Une information sur ces risques ainsi qu'un protocole de dépistage régulier et de supplémentation ciblée, calqué sur celui des patients bariatriqués, apparaît indispensable pour prévenir ces effets potentiellement sévères, comme cela est recommandé au niveau international (*American College of Lifestyle Medicine, American Society for Nutrition, Obesity Medicine Association et Obesity Society*) [153].

²⁶ <https://www.larevuedupraticien.fr/outil/surveillance-et-complementation-nutritionnelle-apres-chirurgie-bariatrique>

7.8. Panniculites mésentériques

EIG d'intérêt	Panniculite mésentérique
Nombre de cas	N=4
	<ul style="list-style-type: none"> - [REDACTED] – OZEMPIC – panniculite mésentérique – autre med. suspects <ul style="list-style-type: none"> o Femme, âge non précisé o Traitement par Ozempic (posologie non précisée), associé à gliclazide, [REDACTED], [REDACTED] o Antécédents : diabète de type 2, HTA, [REDACTED], fibrose hépatique sur syndrome métabolique, tumeur neuroendocrine gastrique, [REDACTED] [REDACTED] o [REDACTED] : hospitalisation pour douleurs abdominales ; découverte fortuite à la TDM d'une panniculite mésentérique (infiltration graisse coelio-mésentérique + adénopathies) o Examens : lipase à [REDACTED] UI/L (valeurs antérieures [REDACTED]), sérologies virales négatives, bilan de néoplasie complet négatif, pas de signe de lymphome ; TDM thoracique normal, panniculite non biopsiée o Traitement par Ozempic poursuivi après l'épisode - [REDACTED] – OZEMPIC – panniculite mésentérique avec lipasémie élevée <ul style="list-style-type: none"> o Homme, [REDACTED] ans, o Antécédent de cholécystectomie (facteur de risque possible de panniculite mésentérique) o Traitement par Ozempic 1 mg/sem. SC, débuté le [REDACTED], arrêté le [REDACTED] o Antécédents : diabète de type 2, stéatose hépatique, syndrome d'apnée du sommeil, cholécystectomie, appendicectomie, hernie inguinale, [REDACTED] o Traitement au long cours : metformine 3 g/j, gliclazide MR 120 mg/j o [REDACTED] : malaise avec sensations vertigineuses et hypotension ([REDACTED] mmHg), sans hypoglycémie documentée, après la 2e injection à 1 mg o [REDACTED] : lipasémie isolément élevée à [REDACTED] U/L (N < [REDACTED]), normalisation après arrêt du semaglutide o [REDACTED] : TDM pancréatique sans pancréatite aiguë mais infiltration graisseuse de la racine du mésentère avec adénopathies : évocateur de panniculite mésentérique o Évolution : guérison sans séquelles o TTO : 64 jours o Dechallenge : positif - [REDACTED] – OZEMPIC – panniculite mésentérique <ul style="list-style-type: none"> o Homme, [REDACTED] ans o Traitement par Ozempic SC hebdomadaire depuis [REDACTED], dose augmentée à 1 mg/sem. le [REDACTED], arrêté le [REDACTED] o Antécédents : diabète de type 2, colique néphrétique, [REDACTED], [REDACTED] o Traitement au long cours : metformine et gliclazide (posologies non précisées) o [REDACTED] : consultation aux urgences pour douleurs du flanc gauche résistantes aux antalgiques simples ; scanner abdominal montrant une panniculite mésentérique o TTO : 1an

	<ul style="list-style-type: none"> ○ Traitement symptomatique par kétoprofène et Acupan, sans amélioration ○ [REDACTED] : arrêt du semaglutide, remplacement par sitagliptine ○ Évolution : non rétabli à la dernière évaluation <p>- [REDACTED] – OZEMPIC – panniculite mésentérique</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Femme, âge non renseigné ○ Non documenté
PSUR - PRAC	<p>Semaglutide : néant</p> <p>Dulaglutide : néant</p> <p>Liraglutide : néant</p> <p>Tirzépatide : néant</p>
Données de VigiBase	<p>Critères de recherche :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Drug: A10BJ Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogues (ATC4) - Reaction (PT) : Panniculite mésentérique (PT) <p>Résultats : 19 cas graves (incluant les 4 cas français)</p> <p>17 single suspect, 5 dechallenge positif et disproportionnalité significative</p> <p>[REDACTED]</p>
Bibliographie	Néant
Mécanisme d'action	<p>La panniculite mésentérique est une maladie rare caractérisée par une inflammation chronique et une fibrose du tissu adipeux mésentérique. Bien que son étiologie reste peu claire dans de nombreux cas, elle a été associée à diverses affections, y compris la chirurgie abdominale, les traumatismes et les maladies inflammatoires.</p> <p>Hypothèse : les AR-GLP-1 induisent une lipolyse et une perte de masse grasse rapide, en particulier au niveau viscéral, exposant potentiellement les adipocytes à un stress et pouvant libérer des facteurs pro-inflammatoires.</p> <p>Chez le rat, un effet inflammatoire du GLP-1 a été mesuré dans la graisse mésentérique [154] alors que chez la souris obèse diabétique, le GLP-1 inhiberait l'infiltration et l'inflammation des macrophages du tissu adipeux [155].</p>
Mention du RCP	OZEMPIC WEGOVY VICTOZA SAXENDA MOUNJARO
Listé ou non dans PGR	Néant

Conclusions :

- Risque modéré, force du signal faible.
- 4 cas français dont l'imputabilité reste douteuse, peu d'autres cas dans VigiBase et pas d'autres arguments bibliographiques
- Signal non retenu à garder en mémoire

7.9. Pemphigoïdes bulleuses

Durant la période de ce rapport n°2, aucun nouveau cas de pemphigoïde bulleuse n'a été rapporté avec les différents AR-GLP-1.

Pour rappel, deux cas de pemphigoïde bulleuse avaient été identifiés dans le précédent rapport mais n'avaient pas été retenus car soit le diagnostic était incertain soit il y avait la présence de facteurs confondants (autres médicaments pouvant induire une pemphigoïde bulleuse, âge avancée, délai incompatible).

VigiBase (31/03/2025 - Monde)

<i>Drug:</i>	Dulaglutide (Active ingredient), Liraglutide (Active ingredient), Semaglutide (Active ingredient), Tirzepatide (Active ingredient)
<i>Reaction:</i>	Pemphigoïde (PT)

Aucun signal de disproportionnalité entre les AR-GLP-1 et la survenue d'une pemphigoïde.

Mention du RCP français (4.4, 4.6, 4.8)

Dulaglutide (TRULICITY) : aucune mention sur la pemphigoïde bulleuse

Liraglutide (VICTOZA, SAXENDA, XULTOPHY): aucune mention sur la pemphigoïde bulleuse

Sémaqlutide (OZEMPIC et WEGOVY) : aucune mention sur la pemphigoïde bulleuse

Tirzépatide (MOUNJARO) : aucune mention sur la pemphigoïde bulleuse

Listage dans PGR

Aucune mention sur la pemphigoïde bulleuse, quel que soit l'AR-GLP-1.

Analyse des PSURs

Term	Percentage (%)
GDP	98
Inflation	98
Interest rates	98
Central bank	98
Monetary policy	98
Quantitative easing	98
Inflation targeting	98
Interest rate hike	98
Interest rate cut	98
Interest rate parity	75
Nominal interest rate	65
Real interest rate	65

A bar chart illustrating the distribution of 1000 data points across 10 bins. The x-axis represents the bins, and the y-axis represents the frequency of data points. The distribution is highly right-skewed, with the highest frequency in the first bin (approx. 100) and a long tail extending to the tenth bin (approx. 1000).

Bin Range	Frequency
0-10	~100
10-20	~100
20-30	~100
30-40	~100
40-50	~100
50-60	~100
60-70	~100
70-80	~100
80-90	~100
90-100	~100
100-110	~100
110-120	~100
120-130	~100
130-140	~100
140-150	~100
150-160	~100
160-170	~100
170-180	~100
180-190	~100
190-200	~100
200-210	~100
210-220	~100
220-230	~100
230-240	~100
240-250	~100
250-260	~100
260-270	~100
270-280	~100
280-290	~100
290-300	~100
300-310	~100
310-320	~100
320-330	~100
330-340	~100
340-350	~100
350-360	~100
360-370	~100
370-380	~100
380-390	~100
390-400	~100
400-410	~100
410-420	~100
420-430	~100
430-440	~100
440-450	~100
450-460	~100
460-470	~100
470-480	~100
480-490	~100
490-500	~100
500-510	~100
510-520	~100
520-530	~100
530-540	~100
540-550	~100
550-560	~100
560-570	~100
570-580	~100
580-590	~100
590-600	~100
600-610	~100
610-620	~100
620-630	~100
630-640	~100
640-650	~100
650-660	~100
660-670	~100
670-680	~100
680-690	~100
690-700	~100
700-710	~100
710-720	~100
720-730	~100
730-740	~100
740-750	~100
750-760	~100
760-770	~100
770-780	~100
780-790	~100
790-800	~100
800-810	~100
810-820	~100
820-830	~100
830-840	~100
840-850	~100
850-860	~100
860-870	~100
870-880	~100
880-890	~100
890-900	~100
900-910	~100
910-920	~100
920-930	~100
930-940	~100
940-950	~100
950-960	~100
960-970	~100
970-980	~100
980-990	~100
990-1000	~100

Analyse de la littérature

Le tableau ci-dessous reprend les cas décrits dans la littérature :

Auteur, année	Age, sexe	DCI	Délai de survenue	Résumé du cas
Fukuda, 2019 [156]	62, H	Dulaglutide/insuline degludec	2 mois	Après suspension de son traitement antidiabétique pour une amputation du genou, le médicament est réintroduit. Deux mois après, apparition d'une pemphigoïde bulleuse (<i>drug-triggered bullous pemphigoid</i>). Amélioration à l'arrêt du dulaglutide
Burruss, 2021 [157]	61, F	Sémaglutide	1 mois	Antécédents : HTA, hyperlipidémie, fibromyalgie, gingivite chronique, polyarthrite rhumatoïde, lichen scléreux. Traitement : cyclobenzaprine, amitriptyline, hydroxychloroquine, oxycodone/paracétamol, atorvastatine, losartan, chlorhexidine bain bouche, et clobétasol 0.05% crème Pemphigoïde bulleuse survenant 3 mois après l'introduction de sémaglutide. Évolution favorable à l'arrêt du sémaglutide. Losartan : impliqué dans la survenue de PB mais ici ancien et non arrêté
Collins, 2021 [158]	75, H	Liraglutide	2 sem.	Antécédents : HTA, AVC, prostatectomie pour un cancer de la prostate. Traitement : antialdostérone et neuroleptiques (sans précision sur les molécules), insuline Pas d'antériorité sur le traitement antidiabétique Pemphigoïde bulleuse qui évoluait depuis 6 mois avant la pose du diagnostic (<i>drug-triggered bullous pemphigoid</i>) Régression en 7 mois à l'arrêt du traitement et sous doxycycline.
Sonego, 2023 [159]	84, F	Dulaglutide (présence de vildagliptine, mais pas de récidive à sa réintroduction)	7 sem.	Antécédents : insuffisance rénale chronique, hyperthyroïdie et HTA. Son DNID était traité depuis 20 ans par vildagliptine, répaglinide et acarbose ; lors du dernier contrôle, tous les antidiabétiques oraux ont été remplacés par des administrations sous-cutanées hebdomadaires de dulaglutide (1,5 mg). A 7 semaines de traitement : diagnostic de pemphigoïde bulleuse (<i>drug-triggered bullous pemphigoid</i>), traitée par prednisone et doxycycline. Le dulaglutide a été arrêté et le traitement précédent a été repris avec ajout d'insuline glargin. Évolution favorable sans récidive.

Varpuluoma *et al.* reportent dans une lettre du *Journal of Investigative Dermatology* en 2021 une étude cas-témoins étudiant la relation entre la survenue de cas de pemphigoïde bulleuse et le prise de divers antidiabétiques (5079 cas versus 19663 témoins) dans la base médico-administrative de Finlande. Concernant les AR-GLP-1, il n'y avait aucun risque significatif entre la survenue d'une pemphigoïde bulleuse et l'exposition à cette classe après ajustement sur différentes variables confondantes [160].

Conclusions :

- Risque sévère, force du signal faible, signal non retenu
- Globalement, les cas sont majoritairement avec des facteurs confondants forts liés à la maladie pemphigoïde bulleuse (âge, co-médicament connu dont les IDPP4), faisant évoquer plutôt une forme de « *drug-triggered bullous pemphigoid* », c'est-à-dire une pemphigoïde bulleuse révélée par la prise du médicament chez un patient qui aurait peut-être développé la maladie indépendamment du médicament ou aurait du moins un terrain

favorisant (sujet âgé). Dans ces cas-là, l'évolution de la pemphigoïde bulleuse est plutôt chronique avec des rechutes malgré l'arrêt du médicament.

- Pas de cas nouveaux dans ce suivi qui permettent d'apporter des éléments supplémentaires
- Proposition de clôture de ce point de surveillance

7.10. Réactions d'hypersensibilité et angioœdèmes

Réactions d'hypersensibilité

Pour rappel, 4 chocs anaphylactiques figuraient dans le précédent rapport (1 liraglutide, 3 sémaglutide OZEMPIC) chez 4 femmes (■ et ■ ans, âge inconnu pour 2 cas). Dans 2 cas, le délai d'apparition était de 2 semaines et dans un cas 30 minutes après la première augmentation de dose du sémaglutide. Durant la période de ce rapport 2, 1 cas choc anaphylactique avec sémaglutide (WEGOVY) s'ajoute (■ cas laboratoire sans narratif disponible).

Angioœdèmes

Pour rappel dans le précédent rapport, 14 cas d'angioœdème ont été retrouvés dont 7 graves. Parmi ces 14 cas, 8 sont survenus sous dulaglutide, 2 sous liraglutide et 4 sous sémaglutide. En excluant les erreurs de codage, la plupart des cas contenaient un IEC ou un sartan qui peut expliquer la survenue de cet effet. Un cas avec dulaglutide chez une femme de ■ ans était un rechallenge positif.

Durant la période de ce rapport 2, 2 cas d'angioœdème s'ajoutent :

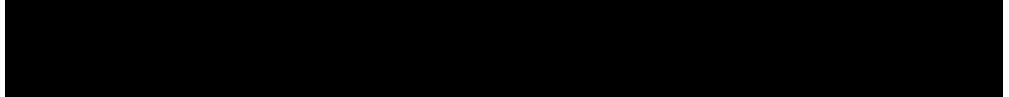
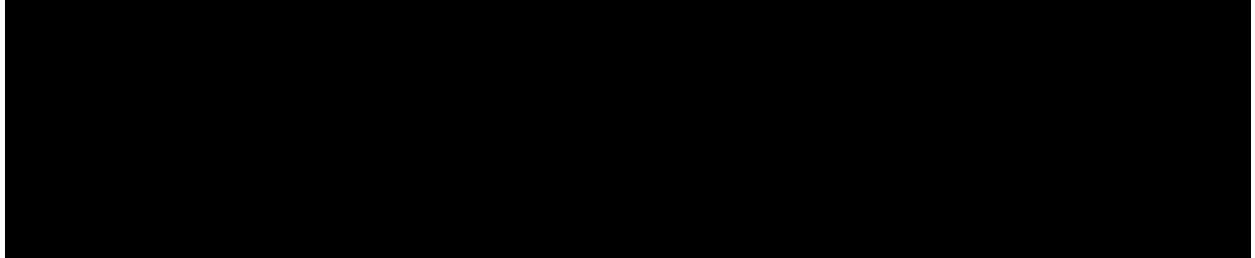
- ■ : un cas d'angioœdème bradykinique chez un patient traité par liraglutide mais l'effet indésirable correspond chronologiquement à l'introduction d'un IEC (périndopril)
- ■ : un cas d'angioœdème bradykinique chez une patiente traitée par dulaglutide et périndopril (IEC), ce dernier médicament a été interrompu mais le dulaglutide poursuivi, l'évolution a été favorable.

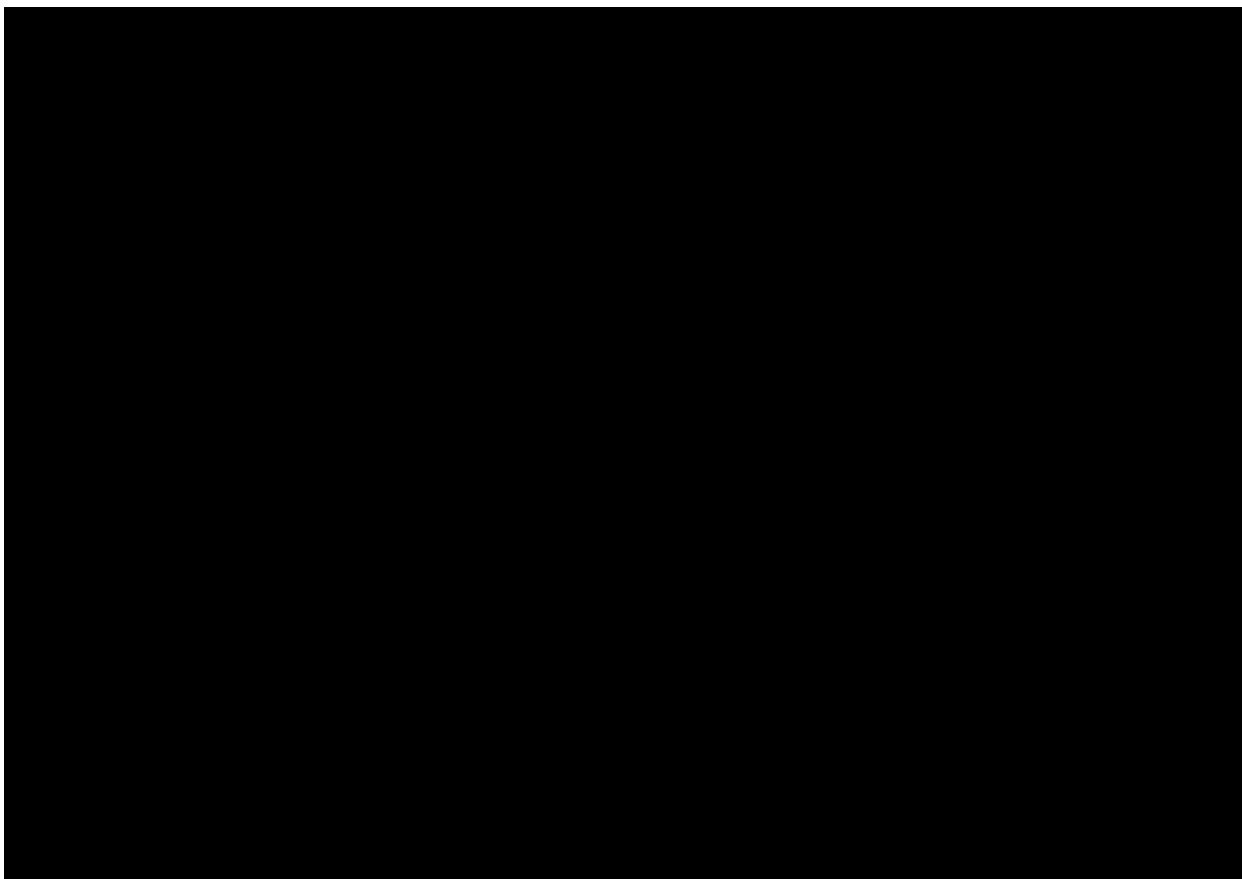
Ces deux cas d'angioœdème ne sont donc pas liés à la prise de l'AR-GLP-1.

VigiBase (31/03/2025 - Monde)

<i>Drug:</i>	Dulaglutide (Active ingredient), Liraglutide (Active ingredient), Semaglutide (Active ingredient), Tirzepatide (Active ingredient)
<i>Reaction:</i>	Troubles allergiques (HLGT)

Troubles allergiques - Disproportionnalité VigiLyze (seulement les couples significatifs)



Drug:	Dulaglutide (Active ingredient), Liraglutide (Active ingredient), Semaglutide (Active ingredient), Tirzepatide (Active ingredient)
Reaction:	Angioœdème (PT)



Mention du RCP français (4.4, 4.6, 4.8) et notices

Dulaglutide (TRULICITY) :

4.8 : peu fréquent : hypersensibilité ; rare : réaction anaphylactique, angioœdème

Hypersensibilité : « Lors des études d'enregistrement de phases 2 et 3, des événements d'hypersensibilité systémique (par ex., urticaire, œdème) ont été signalés chez 0,5% des patients traités par dulaglutide. De rares cas de réactions anaphylactiques ont été rapportés avec l'utilisation du dulaglutide commercialisé. »

Notice : risque de réaction allergique et angioœdème précisé

Liraglutide ± insuline degludec (VICTOZA, SAXENDA, XULTOPHY) :

4.8 : rare : réactions anaphylactiques (VICTOZA, SAXENDA)

Réactions allergiques (VICTOZA) : « Des réactions allergiques, notamment urticaire, rash et prurit, ont été rapportées lors de la commercialisation de Victoza. Quelques cas de réactions

anaphylactiques associées à d'autres symptômes, tels qu'une hypotension, des palpitations, une dyspnée et des œdèmes, ont été rapportés lors de la commercialisation de Victoza. Quelques cas (0,05%) d'angioœdème ont été rapportés au cours des essais cliniques à long terme menés avec Victoza. »

Réactions allergiques (SAXENDA) : « Quelques cas de réactions anaphylactiques associées à des symptômes tels qu'une hypotension, des palpitations, une dyspnée et des œdèmes, ont été rapportés lors de la commercialisation du liraglutide. Les réactions anaphylactiques peuvent potentiellement engager le pronostic vital. Si une réaction anaphylactique est suspectée, le liraglutide doit être arrêté et le traitement ne doit pas être administré à nouveau (voir rubrique 4.3). »

4.8 : peu fréquent : urticaire, hypersensibilité ; fréquence indéterminée : réaction anaphylactique (XULTOPHY)

Réactions allergiques : « Des réactions allergiques (se manifestant par des signes et symptômes tels qu'un urticaire (0,3% des patients traités avec Xultophy), un rash (0,7%), un prurit (0,5%) et/ou un gonflement du visage (0,2%)) ont été rapportées avec Xultophy. Quelques cas de réactions anaphylactiques associées à d'autres symptômes, tels qu'une hypotension, des palpitations, une dyspnée et des œdèmes, ont été rapportés lors de la commercialisation du liraglutide. Les réactions anaphylactiques peuvent potentiellement menacer le pronostic vital. »

Notice : risque de réaction allergique précisé dans tous, mais pas angioœdème pour SAXENDA et XULTOPHY

Sémaglutide (OZEMPIC et WEGOVY) :

4.8 : peu fréquent : hypersensibilité ; rare : réaction anaphylactique ; fréquence indéterminée : angioœdème (OZEMPIC)

4.8 : rare : réaction anaphylactique ; rare : angioœdème (WEGOVY)

Notice : risque de réaction allergique et angioœdème précisé

Tirzépatide (MOUNJARO) :

4.8 : fréquent : réaction d'hypersensibilité, rare : réaction anaphylactique, angioœdème
« Dans l'ensemble des essais contrôlés versus placebo dédiés au DT2, des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées avec le tirzépatide, parfois sévères (par exemple, urticaire et eczéma) ; des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées chez 3,2% des patients traités par tirzépatide et chez 1,7% des patients traités par placebo. Des cas rares de réaction anaphylactique et d'angioœdème ont été rapportés après la commercialisation du tirzépatide. Dans 3 essais contrôlés versus placebo dédiés au contrôle du poids et dans 2 essais contrôlés versus placebo dédiés au SAHOS, des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées avec le tirzépatide, parfois sévères (par exemple, éruption cutanée et dermatite) ; des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées chez 3,0 - 5,0% des patients traités par tirzépatide et chez 2,1 - 3,8% des patients traités par placebo. »

Notice : risque de réaction allergique et angioœdème précisé

Listage dans PGR

Dulaglutide : Important potential risks : hypersensitivity, including anaphylaxis reaction

Liraglutide et liraglutide/insuline degludec : Risque déjà identifié et indiqué dans le RCP

Sémaglutide :

Indication du diabète

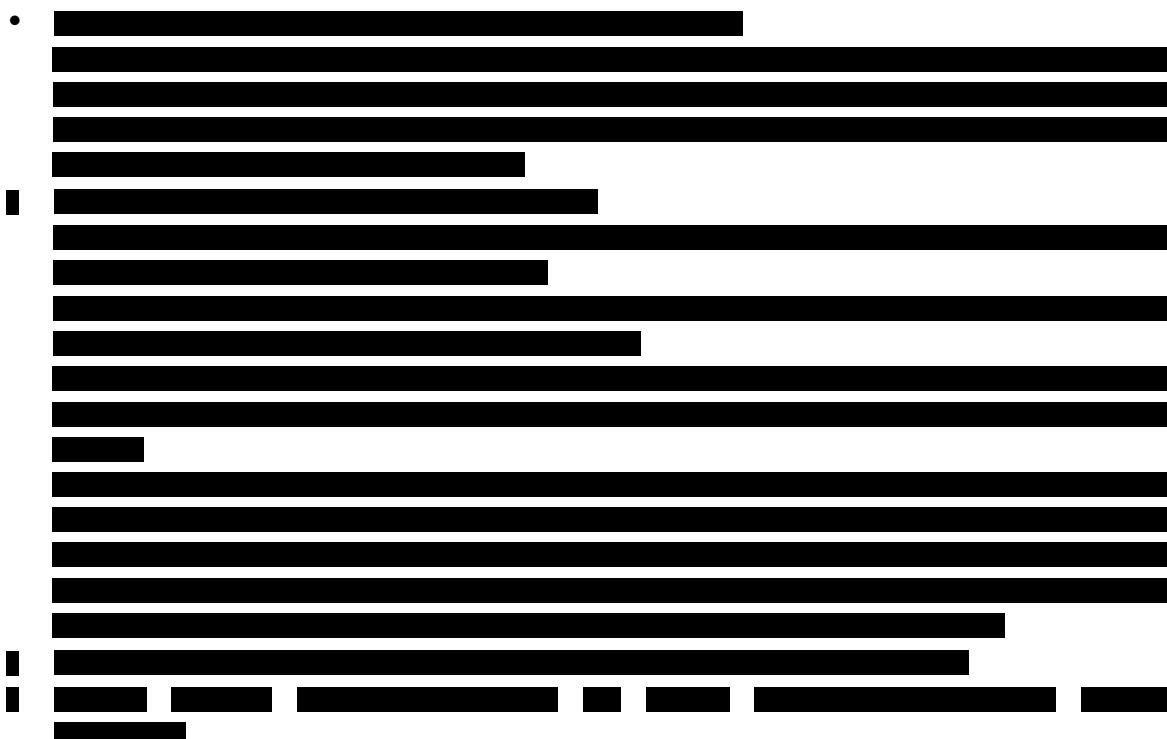
“Anaphylactic reaction is listed as a rare ADR in the SmPC Section 4.8. Allergic reaction is a hypothetical risk for all protein-based drugs. No events of anaphylactic reactions have been observed in participants treated with oral semaglutide in the completed clinical trials. The rate of adverse events related to immunogenicity was 2.9 events per 100 SYE, whereas it was <0.1 event per 100 SYE for serious adverse events in the phase 3a pool. The majority of the immunogenicity-related events were of mild or moderate severity and deemed by the investigator to be unlikely related to trial product. Hypersensitivity to semaglutide or any of the excipients is included as a contraindication in the SmPC Section 4.3.”

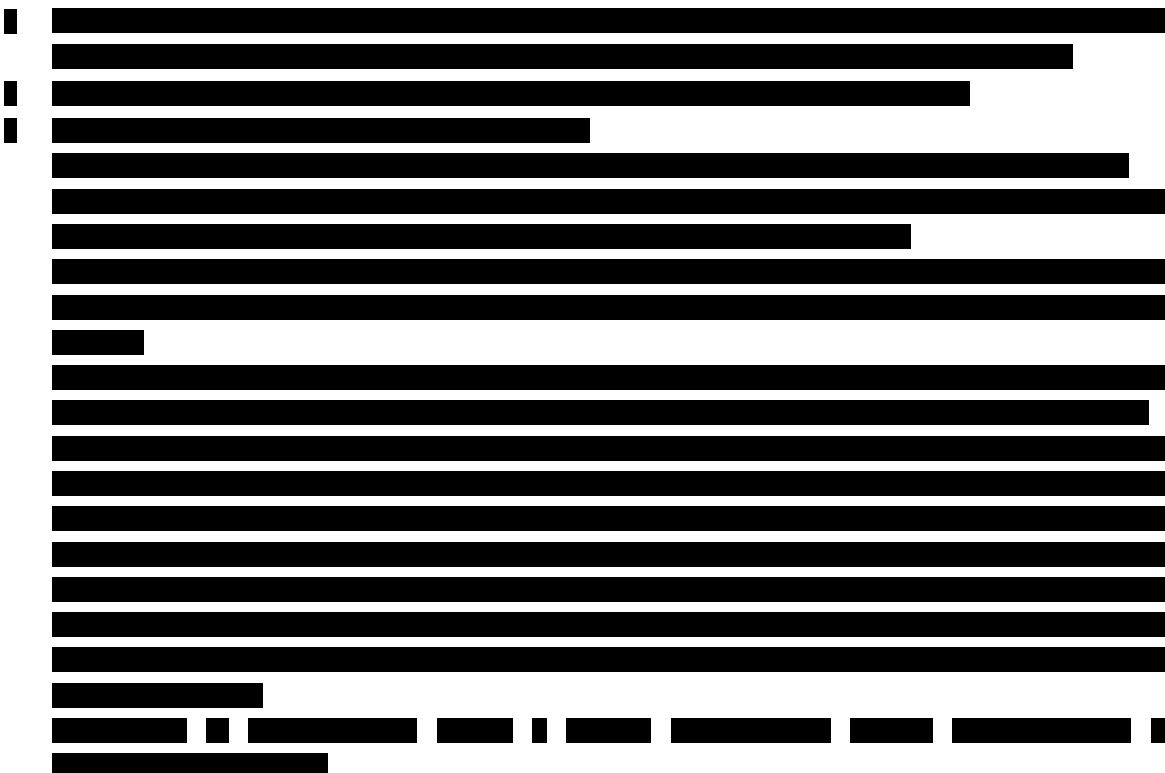
Indication dans contrôle du poids

“Anaphylactic reactions is listed as a rare ADR in the SmPC Section 4.8. Allergic reactions is a hypothetical risk for all protein-based drugs. No events of anaphylactic reactions were observed in participants treated with semaglutide 2.4 mg in the completed clinical studies. In the phase 3a pool, the proportion of participants reporting AEs of allergic reactions were similar with semaglutide 2.4 mg and placebo. The majority of the events were non-serious, mild or moderate in severity and assessed by the investigator as unlikely related to the study product. The most frequently reported PTs were Rash, Eczema, Urticaria, Dermatitis contact and Rhinitis allergic, all reported by a similar proportion of participants exposed to semaglutide 2.4 mg and placebo. Hypersensitivity to semaglutide or any of the excipients is included as a contraindication in the SmPC Section 4.3.”

Tirzépatide : Risque déjà identifié et indiqué dans le RCP

Analyse des PSURs





Analyse de la littérature

- Pradhan *et al.* (2020) [161] : Une analyse de pharmacovigilance utilisant VigiBase a montré que les AR-GLP-1 à base d'exendine (exenatide, lixisenatide) étaient associés à un doublement de la probabilité de déclaration d'une réaction anaphylactique par rapport aux autres AR-GLP-1 (liraglutide, dulaglutide, albiglutide et semaglutide), avec 98 cas sur 43 572 contre 39 cas sur 24 336, respectivement ; le ROR ajusté est de 2,1.
- Pradhan *et al.* (2022) [162] : Dans le cadre de cette étude, il a été utilisé les bases de données du Royaume-Uni (Clinical Practice Research Datalink) et des États-Unis (Medicare, Optum) et IBM MarketScan (IBM, Armonk, New York), pour conduire une analyse comparant les nouveaux utilisateurs d'AR-GLP-1 à des nouveaux utilisateurs d'iDPP-4 et à des nouveaux utilisateurs d'iSGLT-2 entre 2007 et 2019. Des modèles de risques proportionnels de Cox pondérés par la stratification fine du score de propension ont été ajustés pour estimer les rapports de risque (RR) et les intervalles de confiance (IC) à 95% pour une réaction anaphylactique. Les HR spécifiques à la base de données ont été regroupés à l'aide de modèles à effets aléatoires. Comparée à l'utilisation des inhibiteurs de la DPP-4 (n=1 641 520), l'utilisation des AR-GLP-1(n=324 098) a généré une augmentation modeste du HR de réaction anaphylactique, avec un large IC à 95% (36,9 pour 100 000 personnes-années vs. 32,1 pour 100 000 personnes-années, respectivement ; HR 1,15, IC95% : 0,94-1,42). Comparativement aux inhibiteurs du SGLT-2 (n=366 067), les AR-GLP-1(n=259 929) ont été associés à une augmentation de 38% du risque de réaction anaphylactique (40,7 pour 100 000 années-personnes contre 29,4 pour 100 000 années-personnes, respectivement ; HR 1,38, IC95% : 1,02-1,87). Dans cette vaste étude de cohorte multisite, **les AR-GLP-1 ont été associés à un risque légèrement accru de réaction anaphylactique par rapport aux inhibiteurs de la DPP-4 et aux inhibiteurs du SGLT-2.**

- Karakousis *et al.* (2021) [163] : Un homme de 72 ans, souffrant depuis longtemps de diabète de type 2, d'hypertension artérielle et de dyslipidémie, s'est présenté à la consultation externe avec un œdème du cou depuis trois jours. Pas d'antécédents d'allergie médicamenteuse, d'asthme allergique, d'eczéma ou de réactions indésirables à d'autres médicaments, ni familiaux d'œdème de Quincke. Un changement récent dans son traitement avec l'ajout du **dulaglutide** 0,75 mg/semaine pour contrôler son diabète il y a deux semaines. Le reste de son traitement n'a pas été modifié et comprend une association de metformine et dapagliflozine 1 000 mg+5 mg deux fois par jour, olmésartan 20 mg une fois par jour et de fénofibrate 145 mg une fois par jour. Le dulaglutide a été arrêté et de la sitagliptine 100 mg/jour a été ajoutée à l'association déjà prescrite de metformine et de dapagliflozine. Aucun autre traitement n'a été nécessaire et l'**angioœdème** s'est considérablement amélioré les jours suivants, après l'arrêt du dulaglutide. Compte tenu des antécédents familiaux négatifs, des antécédents négatifs d'utilisation d'IEC, de l'exclusion d'une cellulite faciale, puisque le patient n'a pas mentionné de blessure récente, de fièvre ou de gonflement du visage, et du fait que l'œdème s'est résorbé sans traitement spécifique, l'œdème induit par le dulaglutide était le diagnostic le plus vraisemblable.
- Anthony *et al.* (2024) [164] : étude de cohorte sur 3 bases médico-administratives américaines (2017-2021), incluant des adultes nouveaux utilisateurs des AR-GLP-1 et DIND depuis plus de 6 mois. Sur un total de 696 089 nouveaux utilisateurs soit 456 612 années-personnes d'exposition aux AR-GLP-1 (lixisenatide, combinaison insuline glargin/lixisenatide à dose fixe, exenatide, liraglutide ou insuline degludec/liraglutide à dose fixe, dulaglutide, et sémaglutide (injectable et oral)). Les données démographiques de base, les comorbidités et l'utilisation des co-médicaments dans les 6 mois précédant la date d'index (date de début traitement par AR-GLP-1) étaient similaires dans toutes les cohortes de médicaments. Les taux d'incidence (IC95%) pour 10 000 personnes-années étaient de 1,0 (0,0-5,6) pour le lixisénatide, de 6,0 (3,6-9,4) pour l'exénatide, de **5,1 (3,7-7,0) pour le liraglutide**, de **3,9 (3,1-4,8) pour le dulaglutide** et de **3,6 (2,6-4,9) pour le sémaglutide**. Le ratio du taux d'incidence (IC 95%) pour l'anaphylaxie dans la cohorte lixisenatide par rapport à la cohorte regroupée des autres AR-GLP-1 était de 0,24 (0,01-1,35). L'anaphylaxie est rare avec les AR-GLP-1. Il est peu probable que le lixisénatide confère un risque plus élevé d'anaphylaxie que les autres AR-GLP-1.
- Barroso *et al.* (2024) [165] : série de 5 patients avec une réaction d'hypersensibilité (4 sous liraglutide et 1 sous sémaglutide). Des études indiquent des cas d'hypersensibilité retardée au liraglutide était négatifs au test avec le sémaglutide, constituant ainsi une alternative thérapeutique [166]. Mais dans cette série, un patient ayant une réaction d'hypersensibilité au liraglutide a croisé avec le sémaglutide. Il est donc recommandé de **prévoir des tests d'allergie croisée en cas de réaction d'hypersensibilité avec l'un des AR-GLP-1**.
- Salazar *et al.* (2024) [167] : revue de la littérature sur les effets indésirables cutanés avec les AR-GLP-1. Au total, il est retrouvé 33 cas ; dont 11 (33,3%) sont des réactions d'hypersensibilité, 10 (30,3% des panniculite éosinophiles avec exénatide), 3 (9,1%) des pemphigoïdes bulleuses, 2 (6,1%) une éruption morbilliformes, 2 (6,1%) un angioœdème et les 7 autres sont divers. L'exenatide était le médicament le plus cité, suivi du liraglutide (6), dulaglutide (5) et sémaglutide SC (3).

Conclusions

- Risque sévère, signal déjà confirmé, pas de nouveau signal
- Les nouvelles données confirment ce qui est déjà connu depuis le premier rapport. Une publication fait état de la possibilité d'allergie croisée entre AR-GLP-1.

- Les réactions anaphylactiques sont mentionnées dans le RCP/notices des tous les AR-GLP-1 à l'étude.
- Les angioœdèmes sont mentionnés dans tous les RCP/notices sauf pour SAXENDA et XULTOPHY.
- A la différence des RCP européens, les réactions d'hypersensibilité et angioœdèmes font l'objet d'une mention dans les *Warnings & Precautions* des informations produit de la US FDA pour les AR-GLP-1.²⁷ Il est proposé de renforcer l'information produit sur les réactions d'hypersensibilité sur les précautions d'emploi, d'autant que les situations fréquentes de mésusage hors supervision médicale augmentent le risque de conséquences graves.

7.11. Comportements suicidaires/syndrome dépressif

En juillet 2023, l'EMA a débuté une évaluation des cas de pensées suicidaires et automutilation associés à la prise des AR-GLP-1 à la suite d'un signal lancé par l'agence islandaise du médicament avec le sémaglutide et le liraglutide (*EPITT 19946 - Semaglutide and liraglutide – OZEMPIC, RYBELSUS, WEGOVY, SAXENDA and VICTOZA - Suicidal ideation and self-injurious ideation*) [168].

Lors du premier rapport, un focus particulier sur cette problématique a été réalisé. Le focus avait porté sur les cas graves et non graves concernant les symptômes dépressifs en sélectionnant le HLT « *Depressed mood disorders and disturbances* » et « *Depressive disorders* », compte tenu du lien étroit entre dépression et idées suicidaires.

On comptait 26 cas de syndrome dépressif, dont 6 graves. Aucun cas de décès. Sur les 6 cas graves, la répartition était de 3 cas sémaglutide, 2 cas liraglutide et 1 cas liraglutide. Pour la moitié des cas, il y avait un terrain sous-jacent anxiodepressif, constituant probablement un facteur de risque. Il n'y avait jamais d'avis psychiatrique associé permettant de mieux catégoriser le contexte et facteurs déclenchants. L'évolution était inconnue sur 4 cas sur 6. Parmi les 20 cas non graves : 12 femmes et 7 hommes (1 donnée manquante sur le sexe), moyenne d'âge 51,7 ans (médiane 54 ans, min-max : 27-64 ans) (5 données manquantes sur l'âge). Sur les 20 cas non graves de « *dépression* », 4 cas avait été rapportés avec le dulaglutide (TRULICITY), 11 avec le liraglutide (3 avec VICTOZA et 8 avec SAXENDA) et 5 avec sémaglutide (4 avec OZEMPIC et 1 avec WEGOVY). Les indications étaient diabète dans 8 cas, perte de poids dans 9 cas et 3 cas inconnue. Un peu plus de la moitié (12) des cas non graves avait été rapportés en 2023. La majorité des cas n'étaient pas documentés, ne permettant pas d'identifier des facteurs de risque ou circonstances expliquant la survenue d'un syndrome dépressif. Dans seulement 3 cas, il avait pu être identifié un terrain sous-jacent (hypothyroïdie substitué, exogénose et bipolarité). Les délais de survenue de l'effet variaient entre 1 jour à 6 mois (9 inconnus). L'évolution à l'arrêt du médicament (9 cas connu) était 6 guérisons et 3 non guérisons. Il était difficile d'en tirer des conclusions précises sur les cas relatifs à des syndromes dépressifs.

On comptait 7 (32%) cas graves de tentatives de suicide/idées suicidaires. Il n'y avait aucun cas codé non grave. Aucun décès. A noter que la plupart des cas étaient peu documentés. Au regard de ce faible nombre de cas et souvent peu documentés, il ne semblait pas y avoir d'effet lié à une spécialité en particulier puisque tous les AR-GLP-1 étaient concernés (2 cas sémaglutide, 3 cas avec liraglutide et 2 cas avec dulaglutide). Pour quante cas, il existait un antécédent à type de syndrome anxiodepressif, tentative d'autolyse ou de facteurs favorisant une humeur triste (hypothyroïdie, exogénose). Dans deux cas, il y avait une notion d'augmentation de dose avant la décompensation psychiatrique. Il n'y avait jamais d'avis psychiatrique associé permettant de mieux catégoriser le contexte et facteurs

²⁷ https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/215256s007lbl.pdf

déclenchants. L'évolution était favorable à l'arrêt du médicament en environ 15 jours mais 5 évolutions inconnues sur 7 cas.

Description des cas de symptômes dépressifs (graves et non graves)

Sur la 2^{ème} période du rapport, 20 cas de syndromes dépressifs ont été identifiés, dont 7 graves (tableau suivant). Il y a un décès mais la cause est inconnue (cas [REDACTED]). Les 20 cas se répartissaient en 11 cas sémaglutide (7 cas OZEMPIC, 4 cas WEGOVY), 6 cas liraglutide et 3 cas dulaglutide. La médiane d'âge était de 53 ans, avec un sex ratio de 1,7 femmes pour 1 homme. Sur 20 cas, 9 dossiers sont inexploitables car aucun descriptif ou narratif disponible. Sur les 11 cas exploitables, 6 cas (50%) avaient des antécédents psychiatriques de dépression ancienne ou en cours, ou un terrain anxiodépressif. Pour 4 cas, il était observé une perte associée importante de poids. Le délai de survenue est très variable quand il est disponible (2 jours à 9 mois). Les effets sont le plus souvent régressifs à l'arrêt du traitement quand l'information est disponible. Il y a un cas recodé rechallenge positif mais aucune description du cas ne permettant une évaluation de cette notification.

N°	Année	AR-GLP-1	Gravité	Age	Sexe	Évolution	Effet indésirable	Délai de survenue	Description
		Trulicity	Oui		M	Fatal	Dépression aiguë	9 mois	
		Trulicity	Non		F	Résolu	Dépression		
		Trulicity	Non		F		Dépression aggravée		
		Saxenda	Oui		F	Inconnu	État dépressif	Inconnu	
		Saxenda	Oui		F	Résolu	Dépression aggravée	2 jours	
		Saxenda	Oui		F		Dépression	7 jours	
		Saxenda	Non		F		Dépression		
		Saxenda	Non		M	Inconnu	Humeur dépressive	10 jours	
		Saxenda	Non		F		État dépressif		
		Ozempic	Non		M		Dépression		
		Ozempic	Non		M		Dépression		
		Ozempic	Oui		F		Dépression		

N°	Année	AR-GLP-1	Gravité	Age	Sexe	Évolution	Effet indésirable	Délai de survenue	Description
		Ozempic	Non		M	Résolu	Humeur dépressive	4 mois	
		Ozempic	Non		F		Dépression		
		Ozempic	Non		M	Inconnu	État dépressif	11 jours	
		Ozempic	Non		F	Résolu	Dépression aggravée	1	
		Wegovy	Oui		F	Résolu	Syndrome dépressif	6 semaines	
		Wegovy	Non		M		Humeur triste		
		Wegovy	Oui		F	Résolu	Syndrome anxiodépressif aggravé		
		Wegovy	Non		F		Humeur dépressive		

Description des cas de comportements suicidaires

Sur la 2^{ème} période du rapport, 10 cas de comportements suicidaires ont été identifiés (1 tentative de suicide, 9 idées suicidaires, aucun cas de suicide avéré), tous considérés comme graves (tableau suivant). Les 10 cas se répartissaient en 6 cas sémaglutide (5 cas OZEMPIC, 1 cas WEGOVY), 3 cas dulaglutide et 1 cas liraglutide. L'âge médian était de 60 ans, avec un sex ratio de 8 femmes pour 1 homme. Sur 10 cas, 3 dossiers sont inexploitables car aucun descriptif disponible. Sur les 7 cas exploitables, seuls 3 cas avaient des antécédents psychiatriques. Le délai de survenue est très variable quand il est disponible (1 mois à 7 mois). Les effets sont régressifs à l'arrêt du traitement quand l'information est disponible, avec plus ou moins l'instauration d'un traitement antidépresseur.

N°	Année	AR-GLP-1	Gravité	Age	Sexe	Évolution	Effet indésirable	Délai de survenue	Description
		Trulicity	Oui		F	Résolu	Idée suicidaire	2 mois	
		Trulicity	Oui		F	Résolu	Idées suicidaires	4 mois	
		Trulicity	Oui		F	Résolu	Idée suicidaire	3,5 mois	
		Victoza	Oui		M	Résolu	Idée suicidaire		

N°	Année	AR-GLP-1	Gravité	Age	Sexe	Évolution	Effet indésirable	Délai de survenue	Description
		Ozempic	Oui		F	Non résolu	Tentative de suicide	7 mois	
		Ozempic	Oui		F		Idée suicidaire	1 mois	
		Ozempic	Oui		M	Résolu	Idée suicidaire	4 mois	
		Ozempic	Oui		F		Idée suicidaire		
		Ozempic	Oui		F		Idée suicidaire		
		Wegovy	Oui		F		Idée suicidaire		

S'ajoutent deux cas marquants :

- [REDACTED] - **SAXENDA - Troubles dépressifs - Idées suicidaires**
 - Patiente de [REDACTED] ans ([REDACTED] kg, [REDACTED] cm) ayant des antécédents d'obésité et de troubles anxieux.
 - Du [REDACTED] au [REDACTED], la patiente a eu un traitement par SAXENDA 6 mg/ml, solution injectable en stylo pré-rempli, pour traiter l'obésité. La posologie était de 1.2mg/j.
 - Le [REDACTED], un trouble dépressif, des idées suicidaires et une asthénie majeure sont apparus et l'ont amené à avoir une télé-consultation avec un médecin. Ces effets indésirables ont duré 2 semaines avec évolution favorable sans séquelles, à l'arrêt du traitement.
 - Au total, la patiente a eu des troubles dépressifs, des idées suicidaires et une asthénie majeure suite à la prise de SAXENDA 6 mg/ml.
- [REDACTED] - **TRULICITY - Angoisses - Anxiété**
 - Patiente de [REDACTED] ans traitée par TRULICITY pour un diabète mal équilibré.
 - La patiente est hébergée en institution pour un retard mental mais ne présentait avant l'introduction du traitement aucun symptôme psychiatrique.
 - Elle présente après l'introduction du TRULICITY des angoisses inhabituelles à type de crise d'agitation psychomotrice. Ré-introduction du médicament 10 mois après l'arrêt avec survenue des mêmes symptômes 13 jours après la ré-introduction.
 - Amélioration significative 36 jours après arrêt du traitement.

Conclusion générale sur les cas notifiés de comportements suicidaires/symptômes dépressifs

Comme lors du premier rapport, un certain nombre de cas sont peu documentés ou peu informatifs en ce qui concerne les dates d'apparition des événements, les dates de traitement par le produit suspect, les antécédents médicaux sous-jacents et antécédents familiaux ou personnels de tout problème psychiatrique, les rapports d'évaluation clinique (en particulier psychiatriques), les habitudes de vie, pour une évaluation complète du rapport de cas. Il en ressort tout de même que dans la majorité des cas de syndrome dépressif ou comportement suicidaire, il existe un terrain sous-jacent psychiatrique ancien ou en cours. Tous les AR-GLP-1 sont concernés. Il y a des cas aussi bien dans l'indication diabète que perte de poids. Les délais de survenue sont variables de quelques jours à plusieurs mois après l'introduction de l'AR-GLP-1. L'arrêt du traitement entraîne généralement une évolution favorable.

Mention du RCP français (4.4, 4.6, 4.8)

- **Dulaglutide (TRULICITY)** : aucune mention d'effet psychiatrique, comportement suicidaire, syndrome dépressif
- **Liraglutide (VICTOZA, SAXENDA, XULTOPHY)** : aucune mention d'effet psychiatrique, comportement suicidaire, syndrome dépressif
- **Sémaglutide (OZEMPIC et WEGOVY)** : aucune mention d'effet psychiatrique, comportement suicidaire, syndrome dépressif
- **Tirzépatide (MOUNJARO)** : aucune mention d'effet psychiatrique, comportement suicidaire, syndrome dépressif

Risque mentionné dans le RCP américain pour WEGOVY et SAXENDA : « *Suicidal behavior and ideation have been reported in clinical trials with other weight management products. Monitor patients treated with WEGOVY for the emergence or worsening of depression, suicidal thoughts or behavior, and/or any unusual changes in mood or behavior. Discontinue WEGOVY in patients who experience suicidal thoughts or behaviors. Avoid WEGOVY in patients with a history of suicidal attempts or active suicidal ideation.* »

Listage dans les PGR

Dulaglutide

SI.2.6 Important Co-morbidities : “Other comorbidities reported for paediatric patients with T2DM include polycystic ovarian syndrome among female adolescents (approximately 18%) (Haines 2007), obstructive sleep apnea with symptoms such as breathing pauses (27%) (Shalitin 2014), and neuropsychiatric conditions such as depressive symptoms (15% to 22%) and anxiety (4%) (Anderson 2011; Silverstein 2015; Tryggestad 2015; Gulley 2020). »

- Anderson BJ, Edelstein S, Abramson NW, et al. Depressive symptoms and quality of life in adolescents with type 2 diabetes: baseline data from the TODAY study. *Diabetes Care*. 2011;34(10):2205-2207
- Gulley LD, Shomaker LB. Depression in youth-onset type 2 diabetes. *Curr Diab Rep*. 2020;20(10):51. Published 2020 Aug 28. doi:10.1007/s11892-020-01334-8
- Silverstein J, Cheng P, Ruedy KJ, et al. Depressive symptoms in youth with type 1 or type 2 diabetes: Results of the pediatric diabetes consortium screening assessment of depression in diabetes study. *Diabetes Care*. 2015;38(12):2341-2343. doi:10.2337/dc15-0982
- Tryggestad JB, Willi SM. Complications and comorbidities of T2DM in adolescents: findings from the TODAY clinical trial. *J Diabetes Complications*. 2015;29(2):307-312. doi:10.1016/j.jdiacomp.2014.10.009

Liraglutide et liraglutide/insuline degludec :

2.7.3.6 Missing information: Patients with a history of major depression or other severe psychiatric disorders :

‘Patients with a history of major depression or other severe psychiatric disorders’ is considered missing information for ‘liraglutide in WM’.

Evidence source

Theoretical considerations and literature.

Population in need of further characterisation

Patients with major depression and other severe psychiatric disorders were excluded from the liraglutide in weight management clinical trial programme. A large proportion of patients with overweight and obesity have a history of psychiatric disorders. A meta-analysis showed patients with obesity to have a 55% increase in the risk of developing depression. In addition, depression was found to be predictive of developing obesity as 58% of individuals with clinically diagnosed depression developed obesity. Sex also appeared to play an important role as women had almost twice as high prevalence for depression as compared to men.¹⁴³ Pharmacological treatments for depression and other severe psychiatric disorders are also known to be associated with weight gain. There is currently limited information about the safety profile of liraglutide in patients being overweight and with obesity with major depression and other severe psychiatric disorders. As liraglutide has direct effect on the CNS, this population is classified as missing information for ‘liraglutide in WM’.

Luppino FS, de Wit LM, Bouvy PF, Stijnen T, Cuijpers P, Penninx BW, et al. Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67(3):220-9.

Aucune mesure de routine ou additionnelle de minimisation des risques

Sémaglutide :

Dans les essais cliniques du sémaglutide SC 2.4 mg pour la perte de poids, les patients suivants ont été exclus :

- ✓ History of major depressive disorder within 2 years before screening
- ✓ Diagnosis of other severe psychiatric disorders (e.g., schizophrenia, bipolar disorder)
- ✓ A Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) score of ≥ 15 at screening
- ✓ A lifetime history of suicidal attempt
- ✓ Suicidal behaviour within 30 days before screening
- ✓ Suicidal ideation corresponding to type 4 or 5 based on the Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) within the past 30 days before screening

Additionally, for adolescents:

- ✓ Participants with confirmed diagnosis of bulimia nervosa disorder

Les raisons sont : “To ensure safety of the study population due to a history of adverse neuropsychiatric events among other medicinal products for weight management with different mode of action compared to GLP-1 RAs. These participants are considered vulnerable and excluded from studies in order not to jeopardise their safety and confound the results of the studies.”

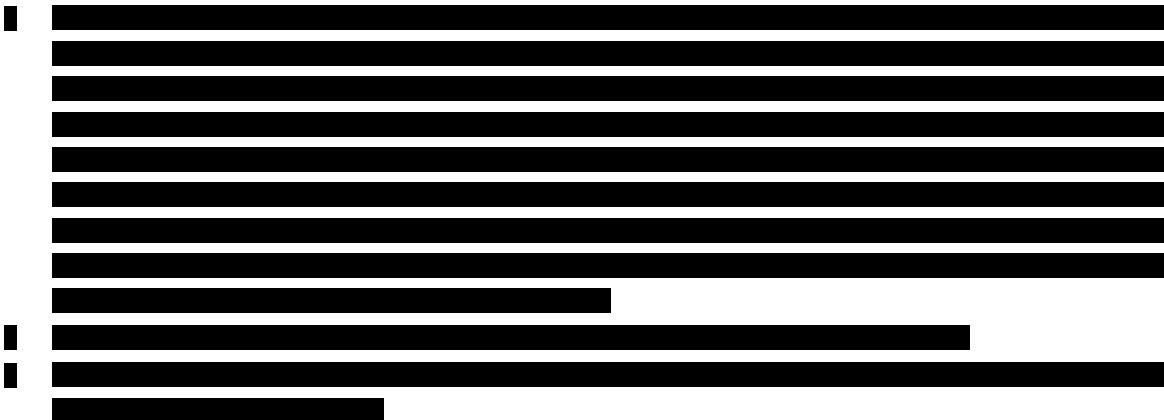
Ce n'était pas considéré comme "missing information" car

- *There is no medical or scientific rationale for why a different safety profile would be expected in this population based on the cumulative knowledge.*
- *It is unlikely that ongoing or future pharmacovigilance activities will further characterise the safety profile of the product with respect to this selected population.*
- *No additional pharmacovigilance activities are warranted.*

Tirzépatide :

Il est signalé la dépression parmi les comorbidités importantes de l'obésité (Müller TD, Blüher M, Tschöp MH, DiMarchi RD. *Anti-obesity drug discovery: advances and challenges*. *Nat Rev Drug Discov*. 2022;21(3):201-223. <https://doi.org/10.1038/s41573-021-00337-8>)

Analyse des PSURs



Analyse de la littérature

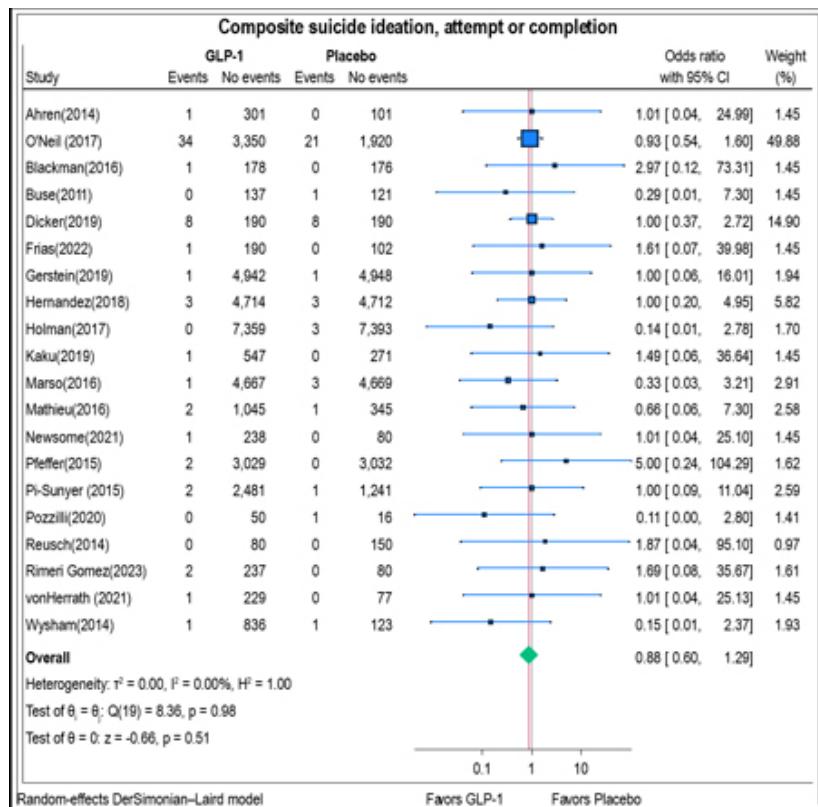
Le diabète et l'obésité sont associés aux troubles dépressifs [169, 170]. L'obésité est un facteur de risque majeur pour la dépression, et vice versa, suggérant une association entre ces deux conditions [171]. Il a été proposé un modèle reliant la dépression et le diabète. Les facteurs de l'environnement externe et intra-utérin peuvent influencer un mauvais comportement de santé favorisant les conditions de l'obésité. La résistance à l'insuline peut être facilitée par de multiples voies biologiques interdépendantes telles que l'épigénétique, l'inflammation, la perturbation du rythme circadien et le dysfonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. Les troubles cognitifs et affectifs qui en découlent sont dus à une neuroplasticité cérébrale altérée, provoquant ainsi le diabète et/ou la dépression [172]. Étant donné la présence de récepteurs du GLP-1 dans le système nerveux central, dans des zones telles que l'amygdale et le cortex temporal associées à la fonction cognitive, des effets neuropsychiatriques avec des thérapies à base d'incrétine pourraient être possibles [173]. En effet, plusieurs études précliniques ont démontré un effet "antidépresseur" des AR-GLP-1 à lorsqu'ils traversent la barrière hémato-encéphalique [173, 174]. Cependant, ces études sont méthodologiquement limitées en raison de leur nature préclinique.

Depuis le lancement du signal entre dépression/suicide et AR-GLP-1 par le FDA et l'EMA, la littérature est s'est considérablement enrichie.

Au niveau des essais cliniques, il ne semble pas y avoir une alerte particulière sur le risque psychiatrique avec les AR-GLP-1. Les études *post hoc* de phase 2 et 3a n'ont pas mis en évidence de risque d'effets neuropsychiatriques avec le liraglutide dans l'indication perte de poids [175]. Cependant, dans l'essai de phase 3a, les critères d'exclusion étaient les suivants : antécédents de troubles dépressifs majeurs au cours des deux dernières années ; score au questionnaire sur la santé du patient 9 (PHQ-9) ≥ 15 (indiquant une dépression modérément sévère/sévère) lors de la sélection ; antécédents d'autres troubles psychiatriques sévères ; antécédents de tentative de suicide au cours de la vie ; ou des antécédents de comportement suicidaire ou d'idées suicidaires de type 4 (idées suicidaires actives avec une certaine intention de passer à l'acte sans plan précis) ou de type 5 (idées suicidaires actives avec un plan et une intention précis) selon l'échelle *Columbia-Suicide Severity Rating Scale* (C-SSRS) au cours du mois précédent la randomisation. Une autre analyse *post hoc* sur le sémaglutide 2,4 mg/semaine [176], a été conduit sur les données regroupées des essais multicentriques randomisés, en double aveugle, contrôlés par placebo, de phase 3a STEP 1, 2 et 3 (68 semaines ; 2018-2020) et de phase 3b STEP 5 (104 semaines ; 2018-2021) incluant des adultes souffrant de surpoids ou d'obésité ; les participants à STEP 2 souffraient également de diabète de type 2. Cette analyse a porté sur 3 377 participants aux essais STEP 1, 2 et 3 (2 360 femmes [69,6%] ; âge moyen

[ET], 49 [13] ans) et 304 participants à l'essai STEP 5 (236 femmes [77,6%] ; âge moyen [ET], 47 [11] ans). Dans les essais STEP 1, 2 et 3, les scores PHQ-9 initiaux moyens (ET) pour les groupes sémaglutide, 2,4 mg et placebo étaient respectivement de 2,0 (2,3) et 1,8 (2,3), indiquant l'absence de symptômes dépressifs ou des symptômes dépressifs minimes. Les scores PHQ-9 à la semaine 68 étaient respectivement de 2,0 (2,9) et 2,4 (3,3) ; la différence de traitement estimée (IC95%) entre les groupes était de -0,56 (-0,81 à -0,32) ($p<0,001$). Les participants traités par sémaglutide vs placebo étaient moins susceptibles de passer (de l'état initial à la semaine 68) à une catégorie plus sévère de dépression PHQ-9 (OR 0,63 ; IC95% 0,50-0,79 ; $p<0,001$). Sur la base de l'échelle *Columbia-Suicide Severity Rating Scale*, 1% ou moins des participants ont signalé des idées/comportements suicidaires pendant le traitement, sans différence entre le sémaglutide 2,4 mg et le placebo. Les effets indésirables liés aux troubles psychiatriques étaient généralement équilibrés entre les groupes. Des résultats similaires ont été observés dans l'étude STEP 5. Le sémaglutide 2,4 mg n'a pas augmenté le risque de développer des symptômes de dépression ou des idées/comportements suicidaires par rapport au placebo et a été associé à une réduction faible mais statistiquement significative des symptômes dépressifs (non considérée comme cliniquement significative). Une méta-analyse de 31 essais cliniques avec les AR-GLP-1 (22 dans le diabète de type 2 et 9 dans l'obésité), incluant 84 713 patients, a été conduite [177]. Globalement, il n'y avait aucun surrisque de troubles suicidaires ou troubles psychiatriques entre les AR-GLP-1 et les autres comparateurs (18 patients avec idées ou comportements suicidaires dans les groupes AR-GLP-1 versus 19 dans les groupes placebo). Toutefois, un essai clinique avec liraglutide versus placebo, incluant 2254 patients et publié en 2017, n'était pas inclus dans cette méta-analyse, or y étaient rapportés des idées ou comportements suicidaires chez 8 patients du groupe liraglutide versus 1 du groupe placebo [178].

Une méta-analyse sur les essais cliniques AR-GLP-1 publiée dans le *JAMA Psychiatry* en mai 2025 a cherché à évaluer le risque de suicidalité et d'automutilation dans les essais cliniques randomisés, contrôlés par placebo, des AR GLP-1 chez les adultes atteints de diabète ou d'obésité [179]. Au total, 27 des 144 essais répondant aux critères d'inclusion ont systématiquement enregistré les événements liés au suicide et/ou à l'automutilation et ont inclus 32 357 personnes recevant des AR-GLP-1 et 27 046 personnes sous placebo, sur 74 740 et 68 095 personnes-années de suivi, respectivement. L'incidence des événements était très faible dans les groupes AR-GLP-1 (0,044 pour 100 années-personnes) et dans le groupe placebo (0,040 pour 100 années-personnes), sans différence statistiquement significative (RR 0,76 ; IC95% 0,48-1,21 ; $p=0,24$). Les analyses de sous-groupes n'ont pas mis en évidence de différences dans les résultats en fonction du statut diabétique ou de l'AR-GLP-1 utilisé. Cinq études ont été considérées comme présentant un risque de biais en raison de la perte de plus de 5% des participants au suivi. Par ailleurs, les études n'ont pas été jugées hétérogènes ou présentant un risque élevé de biais. En conclusion, les auteurs estiment qu'il est peu probable qu'il y ait une augmentation de l'incidence des événements indésirables liés au suicide chez les personnes recevant des AR-GLP-1 dans le contexte des essais cliniques randomisés.



Enfin, une dernière étude de Pierret *et al.* publiée dans *JAMA Psychiatry* en mai 2025, confirme dans une méta-analyse de 18 essais cliniques comparant AR-GLP-1 versus placebo chez des adultes en surpoids/obésité et/ou diabétiques, l'absence d'augmentation du risque d'effets indésirables psychiatriques, d'aggravations de symptômes dépressifs, mais surtout observe une amélioration de la qualité de vie, des comportements alimentaires restrictifs et émotionnels [180]. Toutefois, dans les essais cliniques les patients avec antécédents ou à risque ayant été exclus, ces résultats assurent uniquement l'absence d'augmentation du risque chez les patients sans antécédents et sans facteur de risque.

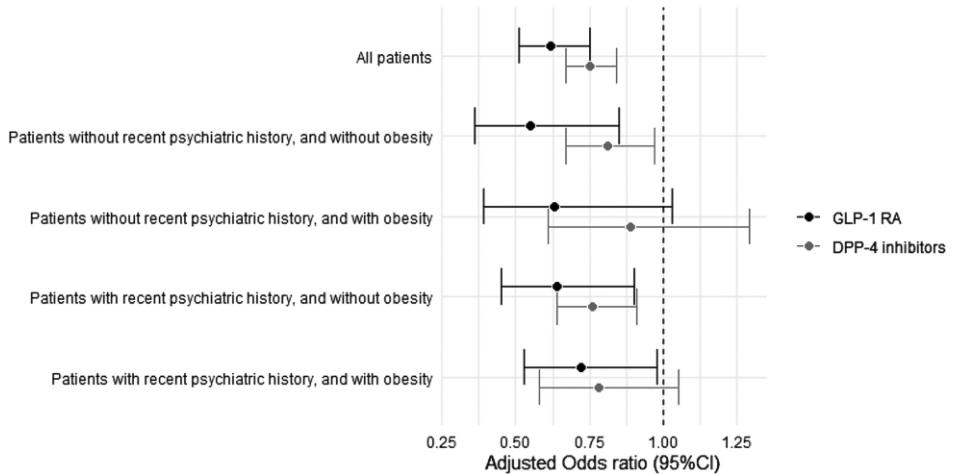
Concernant les études de pharmacovigilance, les analyses sur les différentes bases de pharmacovigilance montrent des résultats peu homogènes. Zhou *et al.* montrent aucun signal de disproportionnalité sur le risque comportements suicidaires/suicide avec les AR-GLP-1 (FAERS, 2018 Q1- 2022 Q4) [181]. Dans une autre étude sur la base OMS VigiBase, les ROR pour les idées suicidaires étaient significativement plus élevés pour le semaglutide (5,82), le liraglutide (4,03) et le tirzépatide (2,25) [182]. Pour la « dépression/suicide », le ROR était significativement augmenté pour le semaglutide (14,74) et le liraglutide (5,86) ; et pour le comportement suicidaire, le ROR était significativement augmenté pour le semaglutide (6,52) et le liraglutide (3,90). Cependant, pour les tentatives de suicide, le ROR était significativement diminué pour le semaglutide (0,11), le dulaglutide (0,075), l'éxenatide (0,047) et le liraglutide (0,15). Pour le suicide complet, le ROR a également diminué de manière significative pour le semaglutide (0,01), le dulaglutide (0,003), l'éxenatide (0,002) et le liraglutide (0,008). Les données VigiBase font apparaître un schéma mixte de ROR en ce qui concerne la suicidalité et l'exposition à certains AR-GLP-1. Le lien de causalité entre l'exposition aux AR-GLP-1 et la suicidalité (qu'il s'agisse d'une augmentation ou d'une diminution) ne peut être établi à partir des données ROR. Schoretsanitis G *et al.* ont utilisé également VigiBase pour réaliser une étude de disproportionnalité sur le risque suicidaire avec le sémaglutide et liraglutide [183]. Au total, 107 (âge

médian [IQR] 48 [40-56] ans ; 59 patients de sexe féminin [55%]) et 162 (âge médian [IQR] 47 [38-60] ans ; 100 patients de sexe féminin [61%]) cas d'EI de type suicides et/ou d'automutilation ont été rapportés entre novembre 2000 et août 2023 avec le sémaglutide et le liraglutide, respectivement. Une disproportion significative n'a été détectée que pour les idées suicidaires associées au sémaglutide (ROR 1,45 ; IC95% 1,18-1,77 ; IC, 0,53 ; IC95% 0,19-0,78), restées significatives chez les patients ayant une consommation déclarée d'antidépresseurs (ROR 4,45 ; IC95% 2,52-7,86 ; IC 1,96 ; IC95%, 0,98-2,63) et de benzodiazépines (ROR 4,07 ; IC95% 1,69-9,82 ; IC 1,67 ; IC95% 0,11-2,65), par rapport à la dapagliflozine (ROR 5,56 ; IC95% 3,23-9,60 ; IC 0,70 ; IC95% 0,36-0,95), à la metformine (ROR 3,86 ; IC95% 2,91-5,12 ; IC 1,20 ; IC95% 0,94-1,53) et à l'orlistat (ROR 4,24 ; IC95% 2,69-6,69 ; IC 0,70 ; IC95% 0,36-0,95). Une analyse dans la base européenne EudraVigilance montre que les effets indésirables psychiatriques ne représentaient que 1,2% de l'ensemble des notifications pour le sémaglutide, le liraglutide et le tirzépatide. Les femmes représentaient 65% de notifications. La dépression était l'effet indésirable le plus fréquemment signalé (50,3%), suivie de l'anxiété (38,7%) et des idées suicidaires (19,6%) [184]. Les issues fatales étaient survenues principalement chez les hommes (8 sur 9) à la suite de tentatives de suicide et de dépression. Enfin, une autre étude dans EudraVigilance a été menée pour la période allant du 1er janvier 2018 au 10 juillet 2023 dans le but de comparer la probabilité de déclaration des événements suicidaires parmi les AR-GLP-1 [185]. Il a été observé 230 (0,6%) déclarations décrivant des événements suicidaires avec des AR-GLP-1. L'AR-GLP-1 était le seul médicament suspecté dans la plupart des rapports (n=166 ; 72,2%), et aucun médicament concomitant n'a été signalé dans la plupart des cas (n=152 ; 66,1%). Les médicaments les plus déclarés étaient le sémaglutide et le liraglutide, pour lesquels les analyses de disproportionnalité ont révélé des probabilités de déclaration plus élevées que pour les autres AR-GLP-1. Parmi les cas concernant le sémaglutide et le liraglutide, 13,1% et 68,2% étaient liés à l'indication pour la gestion du poids, respectivement. Les événements les plus fréquemment rapportés étaient les idées suicidaires et les tentatives de suicide chez les femmes et le suicide complet chez les hommes.

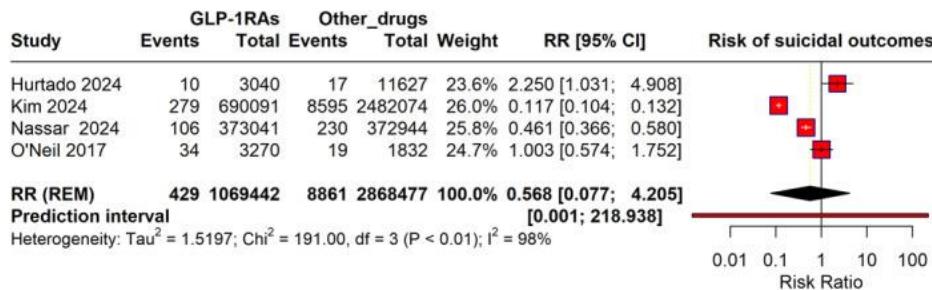
Au niveau de la pharmaco-épidémiologie, les études sont nombreuses mais tendent à démontrer l'absence de risque de dépression/risque suicidaire/suicide avec les AR-GLP-1, quels qu'ils soient. Pour le sémaglutide, plusieurs études ont été réalisées sur le cohorte TriNetX. Dans un article publié dans *Nature Medicine* en janvier 2024, l'association sémaglutide et risque d'idée suicidaire en vie réelle a été évaluée [186]. L'étude a été réalisée sur les données médico-administratives collectées aux Etats-Unis (TriNetX, base déjà utilisée pour identifier les risques suicidaires avec d'autres médicaments et ayant conduits à des modifications de monographies). Sur un total de plus de 240 600 patients obèses et 1,6 millions de patients diabétiques de type 2, il a été évalué l'incidence de survenue d'idée suicidaire ou de résurgence d'idées suicidaires dans les 6 mois après l'introduction du sémaglutide versus autres médicaments non AR-GLP-1 de l'obésité ou du diabète (ajustement avec score de propension). Chez les patients en surpoids ou obèses (âge moyen 50,1 ans, 72,6% de femmes), le sémaglutide comparé aux médicaments anti-obésité non agonistes du GLP1R a été associé à un risque plus faible d'idées suicidaires (HR 0,27 ; IC95% 0,24-0,31) et résurgentes (HR 0,44 ; IC95% 0,32-0,60), et ce, indépendamment du sexe, de l'âge et de l'origine ethnique. En conclusion, l'étude n'a pas trouvé d'association entre l'utilisation du sémaglutide et les pensées suicidaires. Des résultats similaires ont été observés chez les patients diabétiques (âge moyen 57,5 ans, 49,2% de femmes) : idées suicidaires (HR 0,36, IC95% 0,25-0,32). Les résultats ne confirment pas l'existence d'un risque plus élevé d'idées suicidaires avec le sémaglutide qu'avec les médicaments anti-obésité ou anti-diabète qui ne sont pas des AR-GLP-1. Sur cette même base, le risque a été évalué chez les adolescents obèses. L'incidence des idées ou comportements suicidaires de 2019 à 2024 chez des adolescents obèses âgés de 12 à 18 ans a été de 1,45% dans la cohorte AR-GLP-1, versus 2,26% dans la cohorte témoin (HR 0,67 ; IC95% 0,47-0,95) [187]. On peut citer d'autres études de cohortes américaines sur des bases médico-administratives (Medicare) qui concluent toutes à l'absence de lien entre la prise

d'AR-GLP-1 et le risque de suicidalité, en comparaison avec les gliptines ou gliflozines [188, 189]. Ces résultats sont comparables aux données dans une étude de cohorte espagnole sur les données médico-administratives de la région de Valence (AR-GLP-1 vs. iSGLT-2, suicidal ideation and self-injury HR 1,04 ; IC95% 0,35-3,14) [190]. Une étude de cohorte sur les données suédoises et danoises entre 2013 et 2021, incluant essentiellement des patients diabétiques de type 2, ne montre également aucune association entre la prise d'AR-GLP-1 et le risque suicidaire (AR-GLP-1 vs. iSGLT-2 : suicide HR 1,25 ; IC95% 0,83-1,88), de dépression et troubles anxieux [191]. Le risque a paru plus grand sans être significatif chez les patients sans antécédent psychiatrique : HR 1,4 ; IC95% 0,9-2,4. Les décès par suicide chez les utilisateurs d'AR-GLP-1 étaient rares et la limite supérieure de l'intervalle de confiance était compatible avec une augmentation du risque absolu ne dépassant pas 0,16 événement pour 1 000 personnes-années. Shapiro *et al.* ont conduit une étude de cohorte sur la base *UK Clinical Practice Research Datalink* pour évaluer le risque de suicidalité chez les patients diabétiques nouveaux utilisateurs AR-GLP-1, gliflozines et gliptines [192]. Dans cette vaste étude de cohorte, l'utilisation d'AR-GLP-1 n'a pas été associée à un risque accru de suicidalité par rapport à l'utilisation de gliptines ou gliflozines chez les patients atteints de diabète de type 2. Enfin, une étude d'ampleur au niveau de l'EMA sur la base des dossiers médicaux électroniques n'a pas permis d'établir un lien entre l'utilisation d'AR-GLP-1 et le risque d'événements liés au suicide et à l'automutilation chez les personnes atteintes de diabète sucré de type 2 [193].

Pour la France, une étude a été réalisée à partir des données du SNDS selon un schéma auto-contrôlé de type case-time-control [194]. Les cas étaient des adultes hospitalisés pour tentative de suicide ou décédés par suicide entre 2013 et 2021 (critère composite) et exposés aux AR-GLP-1 dans les 180 jours précédent l'événement. Chez chaque cas, la fréquence d'exposition aux AR-GLP-1 mesurée dans une période à risque de 30 jours précédent immédiatement l'événement était comparée à celle mesurée dans trois périodes de référence - plus anciennes - de 30 jours chacune (allant de 91 à 180 jours avant l'événement). A chaque cas étaient appariés jusqu'à cinq témoins temporels selon l'âge, le sexe, les antécédents psychiatriques récents, l'obésité, et le temps calendaire. Les analyses ont été ajustées sur des facteurs de confusion temps-dépendants. Les inhibiteurs de la DPP-4 ont été étudiés selon le même schéma d'étude comme contrôle négatif, pour identifier d'éventuels biais d'indication et protopathique. Au total, 1102 cas exposés aux AR-GLP-1 ont été inclus, d'âge moyen 57,4 ans (ET : 11,4) ; 44,6% étaient des hommes, 67,6% avaient un antécédent psychiatrique récent, et 51,3% étaient en situation d'obésité. Ils ont été appariés à 5 494 témoins temporels. L'estimation d'association était similaire pour les AR-GLP-1 (OR 0,62 ; IC95% : 0,51-0,75) et les iDPP-4 (0,75 ; 0,67-0,84) ; ni l'une ni l'autre de ces classes n'apparaissait associée à un risque augmenté de conduites suicidaires (figure suivante). Les estimations ne variaient pas chez les patients avec antécédents psychiatriques ou obésité. Au total, les résultats de cette étude auto-contrôlée sont rassurants concernant un éventuel risque à court terme de conduites suicidaires sous AR-GLP-1, y compris chez les sujets ayant des antécédents psychiatriques récents ou souffrant d'obésité.



Une revue systématique sur les études de pharmacovigilance, cohorte et cas-témoins, publiée dans *Diabetes Metab Res Rev* en février 2025, a étudié la relation entre le risque de suicidalité et d'automutilation et les AR-GLP-1 chez les adultes atteints de diabète ou d'obésité [195]. Sur un total de 11 études sélectionnées, seules 4 étaient éligibles à une méta-analyse. Il n'a été pas trouvé de lien significatif entre l'utilisation des AR-GLP-1 R et l'augmentation des idées ou des comportements suicidaires. Les auteurs recommandent de surveiller les patients, en particulier ceux qui souffrent de troubles psychiatriques. Toutefois, la qualité de cette revue est médiocre avec un mélange de données de pharmacovigilance et de données d'études observationnelles pour faire une méta-analyse, et il manque des études d'intérêt qui ne sont pas retenues dans cette synthèse (figure suivante).



En revanche, la revue systématique de Valentino *et al.*, publiée dans *Journal of Psychiatric Research* en mars 2025, est beaucoup plus complète [196]. Elle inclut 22 études, 10 en pharmacovigilance et 12 cohortes. Elle démontre bien qu'il y a une discordance entre la pharmacovigilance qui montre une notification accrue de cas de suicidalité avec les AR-GLP-1, en particulier avec le liraglutide et le sémaglutide, et aucune relation dans les études pharmaco-épidémiologiques, avec même parfois la démonstration d'un effet protecteur. Toutefois, il est reconnu qu'il faut porter une attention chez les patients qui ont un antécédent psychiatrique et porter une surveillance particulière sur ce risque au cours du traitement par AR-GLP-1. Il est aussi démontré dans ces nombreuses études que le risque de suicidalité reste faible.

Conclusions

- Risque sévère, force du signal faible sur les données françaises, signal non retenu
- Le signal de l'EMA et de la FDA relatif au comportement suicidaire sous AR-GLP-1 sont dorénavant clos avec l'absence de lien confirmé.²⁸ Ce point reste tout de même en surveillance dans les PSURs dans le cadre de la pharmacovigilance de routine avec le cas échéant la remontée de toute nouvelle donnée.
- Les risques de comportement suicidaire et symptômes dépressifs dans le diabète et l'obésité sont bien établis. Il est probable que certains patients décompensent cette situation à tout moment de leur maladie. Il n'y a pas d'arguments suffisamment convaincants à ce jour pour affirmer que les AR-GLP-1 seraient un facteur déclenchant.

7.12. Urolithiases

Il s'agit d'un nouveau focus.

Début le début du suivi, il était compté 6 cas graves codés « néphrolithiase ». Parmi ces 6 cas : 1 femme et 5 hommes, médiane d'âge 66 ans. Le sémaglutide est le médicament le plus fréquent avec 3 OZEMPIC et 1 WEGOVY, suivi du dulaglutide (1) et liraglutide (1). Le délai médian d'apparition était de 441 jours.

Sur la période de suivi n°2, 3 cas de néphrolithiase ont été déclarés : 2 sous sémaglutide (1 OZEMPIC et 1 WEGOVY) et 1 cas sous liraglutide.

- [REDACTED] : Homme de [REDACTED] ans, à l'occasion de douleurs abdominales avec troubles digestifs importants alors qu'OZEMPIC venait d'être introduit depuis 4 mois, découverte fortuite à l'échographie abdominale de calculs rénaux bilatéraux asymptomatiques. Le traitement par AR-GLP-1 n'est pas interrompu et pas d'évolution décrite des calculs.
Commentaire : dossier succinct ne pouvant permettre d'établir un lien de causalité entre les calculs rénaux et l'introduction récente d'OZEMPIC.
- [REDACTED] : Femme de [REDACTED] ans, découverte plus d'un an après l'arrêt du WEGOVY d'une ptose rénale avec lithiases urinaires. Pas d'autres informations disponibles.
Commentaire : dossier ininterprétable
- [REDACTED] : Homme d'âge inconnu, sous liraglutide (SAXENDA), avec pour effets déclarés par un pharmacien : urolithiase et lithiase biliaire, narratif non disponible
Commentaire : dossier ininterprétable

²⁸ [Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee \(PRAC\) 8-11 April 2024 | European Medicines Agency \(EMA\)](#)

Drug:	Dulaglutide (Active ingredient), Liraglutide (Active ingredient), Semaglutide (Active ingredient), Tirzepatide (Active ingredient)
Reaction:	Néphrolithiase (PT)

Mention du RCP français (4.4, 4.6, 4.8)

Dulaglutide (TRULICITY) : aucune mention

Liraglutide (VICTOZA, SAXENDA, XULTOPHY) : aucune mention

Sémaglutide (OZEMPIC et WEGOVY) : aucune mention

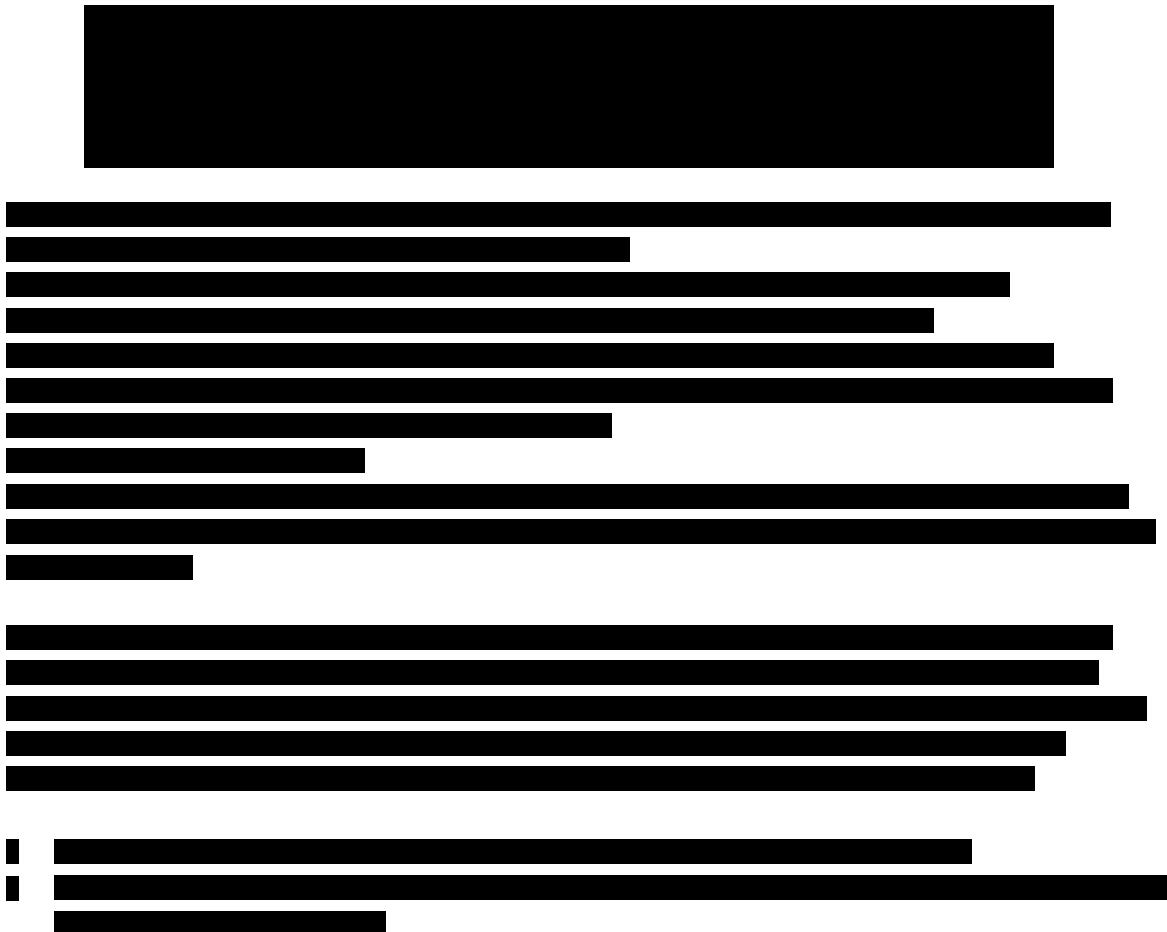
Tirzépatide (MOUNJARO) : aucune mention

Listage dans PGR

Aucune mention, quel que soit l'AR-GLP-1.

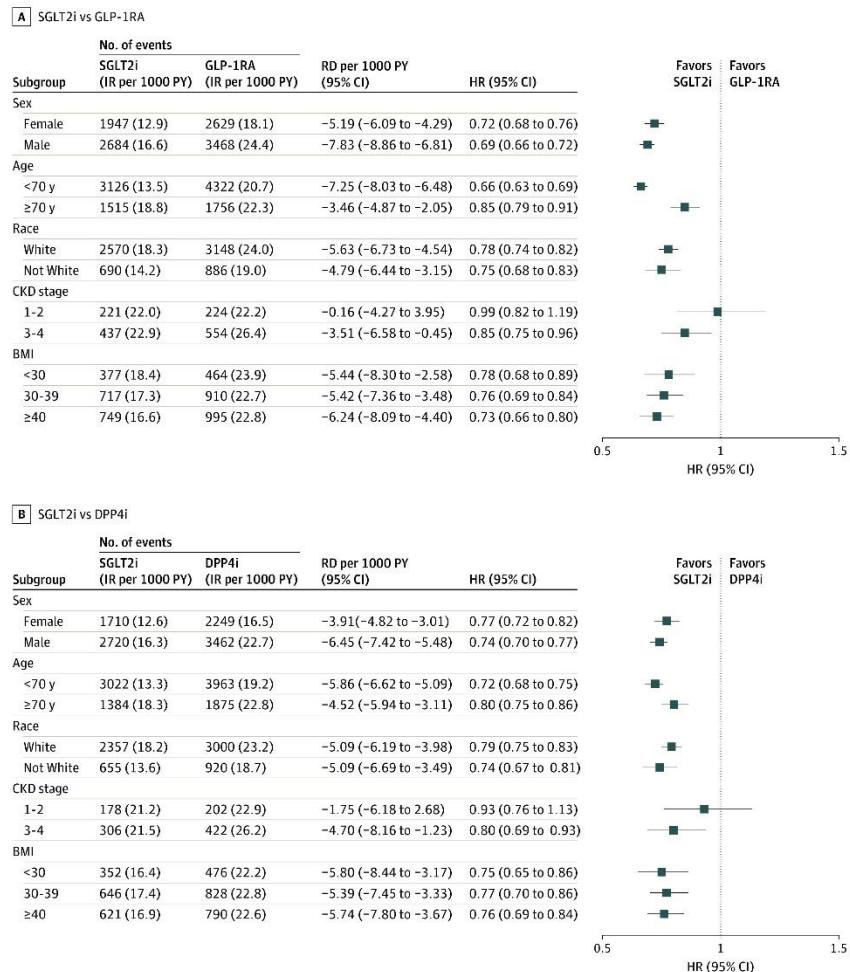
Analyse des PSURs

A horizontal bar chart with 12 categories. The bars are black and of varying lengths. Category 12 is the longest, followed by Category 10. Category 1 is very short. Category 8 has a small gap in its bar.



Analyse de la littérature

Paik *et al.* (2024) [197] : le diabète de type 2 (DT2) est associé à un risque accru de calculs rénaux. La prévalence des calculs rénaux a augmenté aux États-Unis, atteignant 10,1% en 2015-2016, et elle est en augmentation dans le monde entier. Une étude de cohorte de nouveaux utilisateurs (≥ 18 ans) atteints de DT2 a été réalisé sur les données médico-administratives et incluait des patients qui avaient commencé un traitement par gliflozine, AR-GLP-1 ou iDPP4 entre le 01/04/2013 et le 31/12/2020. Le diagnostic de néphrolithiase était identifié par les codes de la classification internationale des maladies dans le cadre d'une hospitalisation ou d'une consultation externe. Les nouveaux utilisateurs de gliflozines ont été appariés par score de propension 1:1 aux nouveaux utilisateurs de AR-GLP-1 ou de iDPP4 dans les comparaisons par paires. Au cours d'un suivi médian de 192 (IQR 88-409) jours, le risque de néphrolithiase était plus faible chez les patients traités par gliflozines par rapport à ceux traités par AR-GLP-1 (14,9 vs 21,3 événements pour 1000 personnes-années ; HR 0,69 ; IC95% 0,67-0,72) ; RD (réduction du risque) -6,4 (IC95% -7,1 à -5,7) ou un iDPP4 (14,6 vs 19,9 événements pour 1000 personnes-années ; HR 0,74 ; IC95% 0,71-0,77 ; RD -5,3 ; IC95% -6,0 à -4,6) (figure suivante). Il s'agit donc plutôt d'une étude pour étudier l'efficacité des derniers antidiabétiques dans la réduction du risque de néphrolithiase. Il n'y pas de détails par molécule.



Ces résultats rejoignent une autre étude de cohorte au Danemark (Kristensen *et al.* 2021) [198] : le taux de néphrolithiase était de 2,0 pour 1000 personnes-années chez les patients traités par gliflozines contre 4,0 pour 1000 personnes-années chez les patients traités par AR-GLP-1, avec une différence de taux de -1,9 pour 1000 personnes-années (IC95% -2,8, -1,0) et un HR de 0,51 (IC 95% 0,37, 0,71). Pour la néphrolithiase récurrente (n=731 paires de patients), la différence de taux était de -17 pour 1000 personnes-années (IC95% -33 à -1,5) et le HR était de 0,68 (IC95% 0,48-0,97). Une autre étude aux Etats-Unis va également dans le sens d'une réduction du risque de néphrolithiase avec les gliflozines par rapport au AR-GLP-1 [199].

Une étude sur la base de données des vétérans américains indiquait une augmentation du risque de néphrolithiases de 15% (HR 1,15 [1,12-1,19]). Cette étude a évalué 175 « health outcomes », l'incidence de ces « outcomes » a été comparée entre les utilisateurs d'AR-GLP-1 et les utilisateurs d'autres antidiabétiques (utilisation du correcteur Benjamin-Hochberg pour multiples tests), un HR inférieur à 1 était considéré comme une efficacité et un HR supérieur à 1 comme un risque. De nombreuses comparaisons et analyse de sensibilité ont été réalisées. Comme les autres études comparatives citées plus haut, il est observé une augmentation du risque chez les utilisateurs d'AR-GLP-1 plus importantes par rapport à ceux qui utilisent les gliflozines (HR 1,29 [1,24-1,34]). Enfin, par rapport aux soins courants (diabétique de type 2 n'ayant jamais reçu un antidiabétique), le risque de néphrolithiasis était de 1,23 (1,18-1,28) pour les utilisateurs AR-GLP-1 [200].

La littérature ne démontre pas d'augmentation du risque de néphrolithiase sous AR-GLP-1 an comparaison aux gliflozines. Seule une étude à ce jour indique une augmentation du risque de néphrolithiasis avec AR-GLP-1 seulement chez les patients diabétiques et nécessiterait une observation de ce risque chez les patients obèses pour le lier au médicament. Pour rappel, le diabète augmente le risque de néphrolithiase. D'autres études sont nécessaires pour confirmer ce risque.

Conclusions :

- Risque sévère, force du signal faible, à surveiller
- La néphrolithiase est un risque inhérent au diabète de type 2, une seule étude montre une augmentation du risque de néphrolithiase sous AR-GLP-1 versus soins courant chez les patients diabétiques. Il n'y a pas confirmation de ce risque chez les patients obèses traités par AR-GLP-1.
- L'analyse de disproportionnalité semble montrer une sur-notification plutôt avec le sémaglutide, mais les données de l'enquête ne permettent pas de donner une explication. Les données la littérature ne présentent pas de résultats par type d'AR-GLP-1 et donc ne peuvent aider dans l'interprétation.
- Proposition de poursuivre ce point de surveillance au travers des revues de sécurité cumulatives relatives attendues au niveau européen (néphrolithiasis avec dulaglutide et sémaglutide).

7.13. Cytolyses hépatiques

A la suite de deux cas marquants de cytolysé hépatique avec des enzymes hépatiques augmentées jusqu'à 13-15 fois la norme, un focus spécifique a été ajouté sur cet effet indésirable.

Les deux cas marquants sont les suivants :

- [REDACTED] - **VICTOZA - cytolysé hépatique à 15N**
 - Patiente de [REDACTED] ans, syndrome de grêle court de type 1 sur maladie de Hirschsprung.
 - **J2** après 1ère administration de Victoza® (J1 après pose d'un catheter tunnelisé fémoral gauche) :
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
- [REDACTED] - **OZEMPIC - cytolysé hépatique**
 - Patiente de [REDACTED] ans, BMI 37, sans antécédent hépatique, qui a présenté une cytolysé hépatique majeure jusqu'à ALAT [REDACTED] environ **6 semaines** après l'instauration d'Ozempic®, seul médicament nouvellement introduit, correspondant à l'escalade de dose
 - Le bilan étiologique est très complet et n'a retrouvé aucune autre étiologie (sérologies virales, bilan immunologique, biopsie hépatique, interrogatoire patiente ne retrouvant aucune autre prise médicamenteuse, toxiques).
 - La cytolysé a commencé à régresser 4 semaines après arrêt d'Ozempic® ce qui est une chronologie d'évolution tout à fait compatible de son imputabilité compte tenu de sa très longue demi vie (1 semaine environ). Le bilan hépatique s'est complètement normalisé ensuite.

Sur l'ensemble de la période, 16 cas graves de cytolysé hépatique ont été identifiés dans la BNPV (l'analyse n'a pas été fait sur les cas laboratoires car non informatifs) (tableau suivant).

Globalement, les cytolyses hépatiques sont régressives à l'arrêt du traitement (tableau suivant). Le délai de survenue médian est de 60 jours (min-max : 2-202 jours). La moyenne d'âge des patients était 47,5 ans, 10 femmes et 6 hommes (sex ratio F/H=1,66). La répartition est de 4 cas dulaglutide, 8 cas

liraglutide et 4 cas sémaglutide. On retrouve un cas d'hépatite auto-immune se révélant par une cytolysé hépatique chez une patiente ayant déjà des antécédents de maladie auto-immune (maladie d'Hashimoto). Dans la majorité des cas, il y a un autre médicament ou un contexte associé qui peut expliquer la survenue d'une atteinte hépatique. Le cas marquant [REDACTED] montre une atteinte dose-dépendant, avec bilan étiologique négatif et une régression compatible avec la demi-vie du médicament.

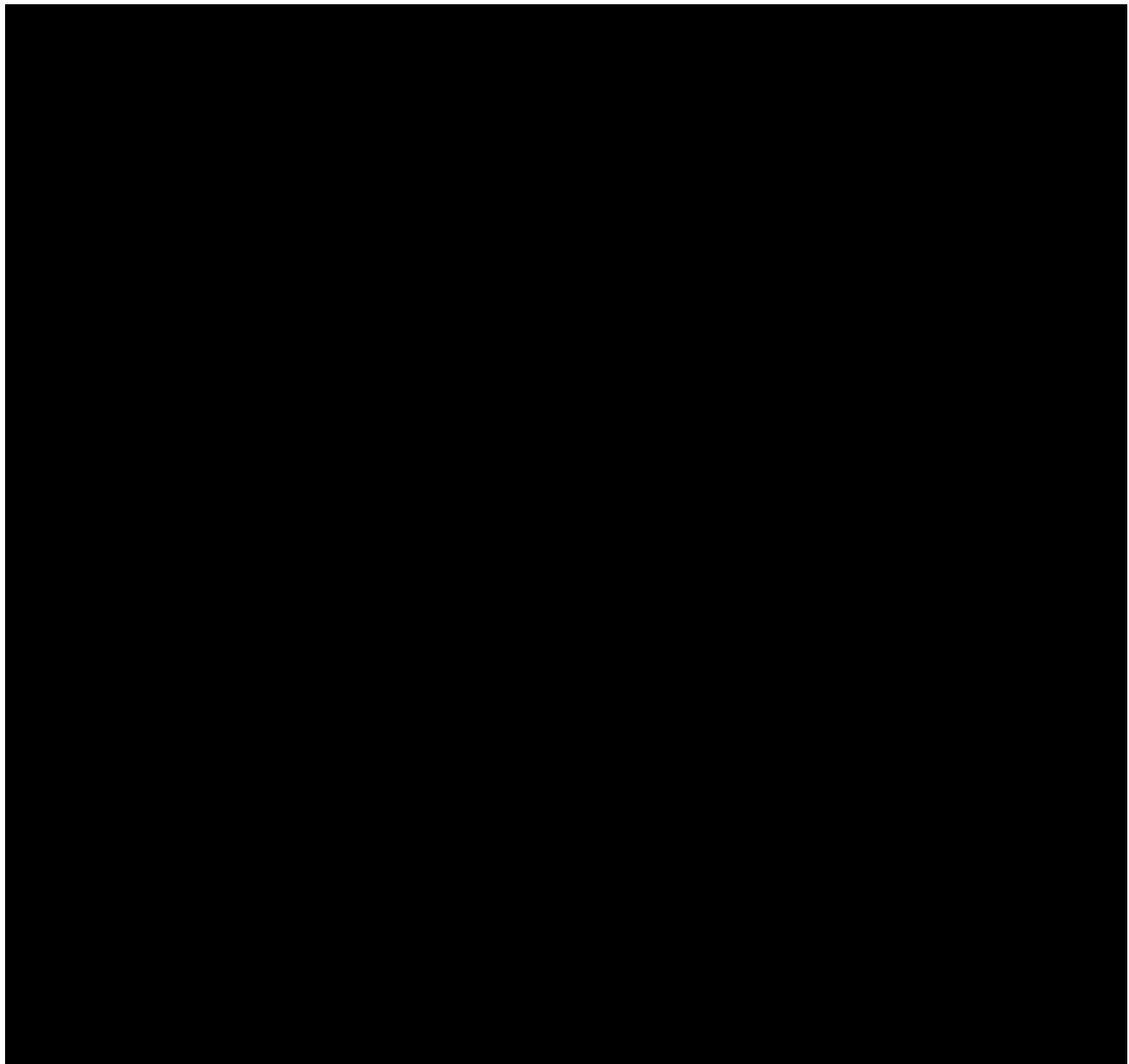
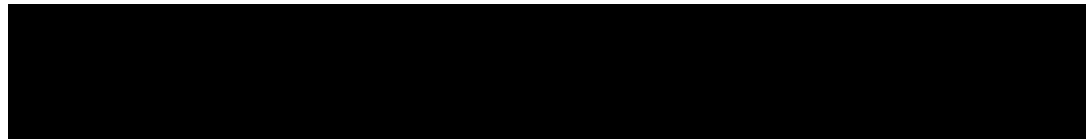
Num	Année	Gravité	Sexe	Age	AR-GLP-1	EI	Délai de survenue (j)	Evolution	Commentaires
		oui	H		Trulicity	Hepatic cytolysis	23	résolutif	
		oui	F		Trulicity	Hepatic cytolysis	64	résolutif	
		oui	H		Trulicity	Hepatic cytolysis, cholestase hépatique	23	résolutif	
		oui	F		Trulicity	Hepatic cytolysis, cholestase hépatique	10	résolutif	
9)		Oui	F		Victoza	Hepatic cytolysis	2	résolutif	
0		Oui	F		Saxenda	Hepatic cytolysis/cholestase anicterique	62	résolutif	

		Oui	F		Saxenda	Hepatic cytolysis	65	résolutif
		Ou	F		Victoza	Hepatic cytolysis auto-immune	39	résolutif
		oui	F		Victoza	Hepatic cytolysis	85	résolutif
		oui	F		Victoza	Hepatic cytolysis	114	résolutif
		oui	H		Victoza	Hepatic cytolysis	?	résolutif
		oui	H		Victoza	Hepatic cytolysis	?	résolutif
		oui	M		Ozempic	Hepatic cytolysis, cholestase	202	inconnu

					hépatique/cancer tête du pancréas			
		oui	F		Wegovy	Hepatic cytolysis	60	résolutif
		oui	F		Ozempic	Hepatic cytolysis	41	résolutif
		oui	M		Ozempic	Hepatic cytolysis	?	résolutif

VigiBase (04/07/2025 - Monde) - Aucun signal de disproportionnalité

Drug:	Dulaglutide (Active ingredient), Liraglutide (Active ingredient), Semaglutide (Active ingredient), Tirzepatide (Active ingredient)
Reaction:	Alanine aminotransférase augmentée (PT), Aspartate aminotransférase augmentée (PT), Aspartate aminotransférase mitochondrial augmenté (PT), Cytolyse hépatique (PT), Transaminases augmentées (PT)



Tirzepatide	Transaminases augmentées	10	86	87164	40803	-4,1	-	0,1	0,1
Tirzepatide	Cytolyse hépatique	1	39	87164	18424	-8,5	-	0,0	0,0

Mention du RCP français (4.4, 4.6, 4.8)

Dulaglutide (TRULICITY) : aucune mention

Liraglutide (VICTOZA, SAXENDA, XULTOPHY) : aucune mention

Sémaglutide (OZEMPIC et WEGOVY) : aucune mention

Tirzétopide (MOUNJARO) : aucune mention

Listage dans PGR

Aucune mention, quel que soit AR-GLP-1.

Analyse des PSURs



Analyse de la littérature

Référence	DCI	Type d'atteinte hépatique	Délai de survenue	Délai de régression	Sexe	Age	Antécédents
Salehi <i>et al.</i> [201]	Liraglutide	"lésion hépatocellulaire" (hépatite auto-immune éliminée) Traitement par N-acetyl-cystéine et arrêt du liraglutide,	?	2 mois	F	41	DNID, foie gras, HTA Metformin, Liraglutide, Losartan
Komargodski <i>et al.</i> [202]	Liraglutide (0,6 mg/j)	Hépatite mixte avec signes digestifs associés Arrêt du liraglutide	3 mois	1 mois	H	17	perte de poids (BMI 50)
Kern <i>et al.</i> [203]	Liraglutide	Hépatite auto-immune, traité par corticoïdes <i>(8% of patients will form antiliraglutide antibodies, and more than half of these antibodies cross-react with native GLP-1. Buse J Clin Endocrinol Metab 2011)</i>	10 jours	Régression très progressive	H	jeune	DNID, vitiligo
Parvataneni <i>et al.</i> [204]	Liraglutide	Insuffisance hépato cellulaire (transaminases 34N, PAL 4N, INR: 0.9), bilan très complet négatif, Traitement par N-acetyl-cystéine et arrêt du liraglutide	6 mois	2 mois	F	64	DNID, HTA, hyperlipidémie cholécystectomie, traitée par metformine, lisinopril
Maor <i>et al.</i> [205]	Liraglutide	Hépatite inflammatoire. Transaminase 14N, PAL 4N, hyperéonophilie, bilan large négatif, marqueurs inflammatoires (cytokines, chimiokines et marqueurs d'apoptose) élevés Arrêt du liraglutide	3 mois	1 mois	F	52	Obésité (BMI 31)
Patel <i>et al.</i> [206] (non accès à l'article)	Dulaglutide	<i>pas d'accès à l'article entier</i>	<i>pas d'accès à l'article entier</i>	<i>pas d'accès à l'article entier</i>	H	64	DNID, hépatite B
Ma <i>et al.</i> [207]	Sémaglutide	Cholestase évoluant vers un cirrhose biliaire et néphrite interstitielle à éosinophiles (prise d'ibuprofène), Arrêt du sémaglutide Transplantation hépatique et rénale	1 mois après augmentation à 7mg/j	-	H	51	DNID, HTA, hyperlipidémie, NASH, I rénale stade 3a Pitavastatine, losaran, insulin

		Evocation d'une prédisposition possible génétique (hétérozygote ABCC2 et DHCR7)					
--	--	--	--	--	--	--	--

Référence	DCI	Type d'atteinte hépatique	Délai de survenue	Délai de régression	Sexe	Age	Antécédents
Abdullah <i>et al.</i> [208]	Tirzépatide	Insuffisance hépatocellulaire, après signes digestifs, hypoglycémie, bilan très large négatif (score URCAM 5, possible) Arrêt du tirzépatide	1,5 mois	1 semaine	F	24	Obésité (BMI 34)a
Phox <i>et al.</i> [209]	Tirzépatide	Hépatite mixte, avec atteinte portale et lobulaire, lésions des voies biliaires Transaminases 13N Bilan large négatif Score URCAM 7 probable Arrêt du tirzépatide	8 semaines	2 mois	F	76	Obésité (BMI 31), hypothyroïdie, dépression, hyperlipidémie mixte, pré-diabète amlodipine, aspirine, atorvastatine, fluoxétine, fluticasone nasal spray, levothyroxine, losartan, meloxicam, metformine, pantoprazole, et vitamin D3
Sohal <i>et al.</i> [210]	Tirzépatide	Hépatite cytolytique Biposie (infiltration lymphocytaire dans les lobules et une infiltration macrophagique dans les voies portales et les espaces sinusoïdaux. La biopsie hépatique n'a révélé aucun signe de stéatose, de lésion des voies biliaires, de prolifération des voies biliaires, d'hépatite d'interface, de stéatose ou de nécrose) Score URCAM 5 possible	2,5 mois	2 mois Switch vers émaglutide sans anomalie hépatique à 3 mois	F	37	Obésité, HTA, hypercholestérolémie, oestradiol/levonorgestrel

Conclusions :

- Risque sévère, force du signal faible, à surveiller
- Plusieurs cas d'atteinte cytolytique sont rapportés dans la BNPV, avec très souvent des facteurs confondants.
- Pas de disproportionnalité dans VigiBase
- Le liraglutide est la molécule rapportant le plus de cas, ce qui a d'ailleurs déclenché une évaluation par le laboratoire dans le dernier PSUR. Mais cette évaluation doit être améliorée car de nombreux éléments d'analyse n'avaient pas été pris en compte.
- La littérature rapporte une diversité d'atteinte hépatique : cytolytique, auto-immune, mixte voir des atteintes graves (insuffisance hépato-cellulaire, un cas de transplantation hépato-rénale)
- Aucune mention dans les RCP des AR-GLP-1
- A surveiller les atteintes hépatiques médicamenteuses dont notamment les cytolyses hépatiques dans les prochains rapports d'enquêtes nationaux de pharmacovigilance et les PSURs des AR-GLP-1 tenant compte notamment des revues de sécurité cumulatives relatives attendues au niveau européen (aux affections hépatiques, attendues pour liraglutide)

8. CONCLUSIONS DES RAPPORTEURS

Analyse des risques et recommandations

- Utilisation lors de la grossesse ou de l'allaitement et troubles de la fertilité
 - Risque élevé, signal non retenu
 - Pour certains cas de malformations et d'avortement spontanée, le diabète est un facteur de risque, y compris un équilibre glycémique non optimal pendant la grossesse. Toutefois, les données en clinique sont insuffisantes et l'impact des AR-GLP-1 sur la reproduction avéré chez l'animal qui nécessite de poursuivre la surveillance.
 - Les RCP des AR-GLP-1 expliquent de façon plus ou moins homogène et claire, l'embryotoxicité, le risque sur la fertilité, le retard de la croissance fœtale. Tous les RCP indiquent que les AR-GLP-1 doivent être interrompus dès la découverte de la grossesse.
 - Seuls les RCP du sémaglutide et du tirzépatide recommandent d'utiliser une contraception pendant le traitement.
- Mésusage pour perte pondérale
 - Risque élevé, force du signal élevé devant la survenue de cas graves évitables si les règles de bon usage avaient été respectées, signal confirmé
 - Il est recommandé de renforcer la surveillance des réseaux parallèles d'obtention des AR-GLP-1, comme les ordonnances falsifiées (dispositif ASAFO), le trafic de médicaments contrefaits et la prescription et vente légale ou illégale en ligne
 - Il faut poursuivre, en lien avec le comité scientifique temporaire sur les AR-GLP-1, les actions de communication à destination du grand public, des patients et des professionnels de santé en rappelant qu'il est imprudent de se procurer ces médicaments en dehors d'un cadre médical et que chez les patients non diabétiques, non obèses ou ne respectant pas les modalités d'administration, le bénéfice clinique des AR-GLP-1 n'est pas établi, tandis que les risques demeurent, voire sont accrus, conduisant à un rapport bénéfices/risques défavorable dans ces situations hors-AMM.
 - Il est recommandé d'étendre, lors d'un éventuel remboursement, le dispositif d'accompagnement à la prescription mis en place par la CNAM à l'ensemble des AR-GLP-1, afin de limiter l'usage non conforme à leurs indications autorisées.
 - Un rappel de la mise en garde concernant l'utilisation hors-AMM dans le diabète de type 1 pourrait être associé à une communication plus générale sur le respect des indications
- Gastroparésie et pneumopathie d'inhalation
 - Risque élevé, force du signal élevé (signal confirmé) pour les gastroparésies, force du signal modéré (signal potentiel) pour les pneumopathies d'inhalation
 - Ces risques sont bien mentionnés dans tous les RCP, le risque de pneumopathie d'inhalation en cas d'anesthésie fait l'objet d'une mise en garde spécifique pour toutes les spécialités d'AR-GLP-1.
 - Toutefois, il manque de recommandations claires pour la prise en charge opératoire des patients sous AR-GLP-1. Ces recommandations devraient préciser : la durée éventuelle d'arrêt avant chirurgie (en fonction de la pharmacocinétique des molécules), le régime et le traitement pharmacologique préopératoire éventuels, la conduite à tenir en cas de symptômes gastro-intestinaux (reporter ou non l'intervention), l'utilité de l'échographie gastrique et les mesures anesthésiques spécifiques. Ces

recommandations devraient aussi rappeler l'importance de l'information aux patients (alerter anesthésiste et chirurgien en cas de traitement par AR-GLP-1).

- Interactions médicamenteuses pharmacocinétiques
 - Risque élevé, force du signal modéré (signal potentiel)
 - Les AR-GLP-1 modifient de multiples facteurs pouvant impacter la pharmacocinétique des médicaments concomitants administrés par voie orale tels que les contraceptifs oraux, les anticoagulants et les hormones thyroïdiennes.
 - Les RCP des AR-GLP-1 n'indiquent pas les risques potentiels d'interaction, ni la conduite à tenir.
 - Pour les contraceptifs oraux, il convient de recommander aux femmes en âge de procréer utilisant un AR-GLP-1 et des contraceptifs hormonaux oraux de passer à une méthode contraceptive non orale ou mixte.
 - Pour les anticoagulants, il convient de mieux informer du risque potentiel et de la nécessité de surveiller l'activité anticoagulante.
 - Pour les hormones thyroïdiennes, il convient de recommander une surveillance régulièrement la TSH et d'ajuster la lévothyroxine en fonction du poids.
 - En règle générale, il convient de conseiller de surveiller étroitement les effets pharmacologiques voire les concentrations plasmatiques des médicaments à marge thérapeutique étroite ou à des avec effets indésirables dose-dépendants (ex. agonistes dopaminergiques) lors de l'initiation ou l'ajustement posologique d'un AR-GLP-1.
- Cancers thyroïdiens
 - Risque sévère, force du signal élevé, signal confirmé
 - De nouvelles données soulignent le faisceau d'argument suggérant un risque accru de cancer de la thyroïde chez les patients traités par AR-GLP-1
 - Le risque est absent des RCP des AR-GLP-1 en 4.4 et 4.8 à la différence des informations produits américaines.
 - Les conclusions du PRAC en octobre 2023 (EPITT 19874 ; novembre 2022) doivent être réévaluées au regard des nouvelles données, notamment deux méta-analyses d'essais cliniques.
- Neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique
 - Risque sévère, force du signal élevé, risque confirmé
 - Les rapporteurs approuvent les conclusions du PRAC considérant que les données sont en faveur d'une augmentation faible du risque relatif de NOIAN qui justifie une modification du RCP pour sémaglutide
 - Ces modifications devraient inclure une information des patients sur la nécessité de consulter immédiatement s'ils ressentent une dégradation rapide de la vue.
- Carences
 - Risque sévère, force du signal modéré, signal potentiel
 - La restriction des apports alimentaires au niveau quantitatif et qualitatif induite par les AR-GLP-1 expose à de des carences nutritionnelles et à leurs complications : encéphalopathie de Wernicke, anémies parentielles, sarcopénie.
 - Les RCP des AR-GLP-1 indiqués dans l'obésité (Wegovy®, Saxenda®, Mounjaro®) devraient signaler ces effets potentiellement graves et recommander une surveillance nutritionnelle ainsi que des mesures de supplémentation adaptée et de prise en charge diététique dès l'apparition de signes précurseurs.

- Panniculite mésentérique
 - Risque modéré, force du signal faible, signal non retenu
- Pemphigoïde bulleuse
 - Risque sévère, force du signal faible, signal non retenu
- Réactions d'hypersensibilité (anaphylaxie, angioœdèmes)
 - Risque sévère, signal déjà confirmé, pas de nouveau signal
 - Les réactions anaphylactiques et angioœdèmes sont mentionnées dans le RCP/notices des tous les AR-GLP-1 à l'étude sauf les angioœdèmes pour SAXENDA et XULTOPHY.
 - Proposition de renforcer les précautions d'emploi des RCP des AR-GLP-1 et rubrique correspondante des notices.
- Comportements suicidaires/syndrome dépressif
 - Risque sévère, force du signal faible sur les données françaises, signal non retenu
 - Pas de nouvelles données remettant en question les conclusions du PRAC
- Urolithiases
 - Risque sévère, force du signal faible, à surveiller

Proposition de poursuivre ce point de surveillance au travers des revues de sécurité cumulatives relatives attendues au niveau européen (néphrolithiases avec dulaglutide et sémaglutide).
- Cytolyse hépatique
 - Risque sévère, force du signal faible, à surveiller
 - A surveiller les atteintes hépatiques médicamenteuses dont notamment les cytolyses hépatiques dans le prochain rapport d'enquête nationale de pharmacovigilance et les PSURs des AR-GLP-1 tenant compte notamment des revues de sécurité cumulatives relatives attendues au niveau européen (aux affections hépatiques, attendues pour liraglutide)
- Alopécie
 - L'harmonisation des RCP/Notices des spécialités à base de sémaglutide avec ajout de « perte de cheveux » à l'instar de WEGOVY® pour OZEMPIC® et RYBELSUS® n'a pas été retenue après évaluation par le PRAC de janvier 2025 (données insuffisantes pour conclure à un lien de causalité).

Les résultats de ce rapport montrent que la surveillance des AR-GLP-1 est toujours nécessaire. Les rapporteurs souhaitent la poursuite de l'enquête nationale recentrée sur certains focus spécifiques : mésusage pour perte pondérale, grossesse/fertilité, interactions médicamenteuses, carences, hépatotoxicité. Un dispositif plus réactif que le rapport annuel permettrait de mieux contribuer à la pharmacovigilance européenne.

9. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Seino Y, Fukushima M, Yabe D (2010) GIP and GLP-1, the two incretin hormones: Similarities and differences. *J of Diabetes Invest* 1:8–23. <https://doi.org/10.1111/j.2040-1124.2010.00022.x>
2. Graham DL, Madkour HS, Noble BL, et al (2021) Long-term functional alterations following prenatal GLP-1R activation. *Neurotoxicol Teratol* 87:106984. <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2021.106984>
3. Garcia-Flores V, Romero R, Miller D, et al (2018) Inflammation-Induced Adverse Pregnancy and Neonatal Outcomes Can Be Improved by the Immunomodulatory Peptide Exendin-4. *Front Immunol* 9:1291. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01291>
4. Hiles RA, Bawdon RE, Petrella EM (2003) Ex vivo human placental transfer of the peptides pramlintide and exenatide (synthetic exendin-4). *Hum Exp Toxicol* 22:623–628. <https://doi.org/10.1191/0960327103ht402oa>
5. Ivanišević M, et al. Pregnancy outcome and liraglutide levels in serum and umbilical vein blood of a woman with type 2 diabetes. A case report. *Gynaecol Perinatol* (2018) 27(3-4):70–2
6. Muller DRP, Stenvers DJ, Malekzadeh A, et al (2023) Effects of GLP-1 agonists and SGLT2 inhibitors during pregnancy and lactation on offspring outcomes: a systematic review of the evidence. *Front Endocrinol* 14:1215356. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1215356>
7. Skov K, Mandic IN, Nyborg KM (2023) Semaglutide and pregnancy. *Intl J Gynecology & Obste* 163:699–700. <https://doi.org/10.1002/ijgo.15092>
8. Morton A, He J (2025) Pregnancy outcomes following first trimester exposure to semaglutide. *Obstet Med* 1753495X251346330. <https://doi.org/10.1177/1753495X251346330>
9. Alghamdi A, Alsaedi A, Malki H, Alsaedi A (2023) A Case Report of a Pregnant Woman With Type 2 Diabetes Mellitus Using Dulaglutide During the First Trimester of Pregnancy. *Cureus* 15:e44644. <https://doi.org/10.7759/cureus.44644>
10. Williams J, et al.. Case report: Exenatide use during pregnancy. *Endocrinologist* (2009) 19(3):119–21
11. Cesta CE, Rotem R, Bateman BT, et al (2023) Safety of GLP-1 Receptor Agonists and Other Second-Line Antidiabetics in Early Pregnancy. *JAMA Intern Med*. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2023.6663>
12. Dao K, Shechtman S, Weber-Schoendorfer C, et al (2024) Use of GLP1 receptor agonists in early pregnancy and reproductive safety: a multicentre, observational,

prospective cohort study based on the databases of six Teratology Information Services. *BMJ Open* 14:e083550. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2023-083550>

13. Kolding L, Henriksen JN, Sædder EA, et al (2025) Pregnancy Outcomes After Semaglutide Exposure. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 136:e70021. <https://doi.org/10.1111/bcpt.70021>
14. Winterfeld U, et al. « Issues de grossesses après exposition à des agonistes des récepteurs du GLP-1 au premier trimestre», *swiss medic*. 2023
15. Silvestris E, de Pergola G, Rosania R, Loverro G (2018) Obesity as disruptor of the female fertility. *Reprod Biol Endocrinol* 16:22. <https://doi.org/10.1186/s12958-018-0336-z>
16. Jensterle M, Janez A, Fliers E, et al (2019) The role of glucagon-like peptide-1 in reproduction: from physiology to therapeutic perspective. *Hum Reprod Update* 25:504–517. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmz019>
17. Artunc-Ulkumen B, Pala HG, Pala EE, et al (2015) Exenatide improves ovarian and endometrial injury and preserves ovarian reserve in streptozocin induced diabetic rats. *Gynecol Endocrinol* 31:196–201. <https://doi.org/10.3109/09513590.2014.975686>
18. Tong X, Song X, Zhang Y, Zhao Q (2024) Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in the treatment of polycystic ovary syndrome-A systematic review and meta-analysis. *Arch Physiol Biochem* 130:1005–1011. <https://doi.org/10.1080/13813455.2024.2380422>
19. Du Plessis SS, Omolaoye TS, Cardona Maya WD (2024) Potential impact of GLP-1 receptor agonists on male fertility: a fable of caution. *Front Physiol* 15:. <https://doi.org/10.3389/fphys.2024.1496416>
20. La Vignera S, Condorelli RA, Calogero AE, et al (2023) Sexual and Reproductive Outcomes in Obese Fertile Men with Functional Hypogonadism after Treatment with Liraglutide: Preliminary Results. *J Clin Med* 12:672. <https://doi.org/10.3390/jcm12020672>
21. Andersen E, Juhl CR, Kjøller ET, et al (2022) Sperm count is increased by diet-induced weight loss and maintained by exercise or GLP-1 analogue treatment: a randomized controlled trial. *Hum Reprod* 37:1414–1422. <https://doi.org/10.1093/humrep/deac096>
22. Lengsfeld S, Probst L, Emara Y, et al (2024) Effects of the glucagon-like peptide-1 receptor agonist dulaglutide on sexuality in healthy men: a randomised, double-blind, placebo-controlled crossover study. *EBioMedicine* 107:105284. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2024.105284>
23. Fontoura P, Cardoso MCDA, Erthal-Martins MC, et al (2014) The effects of liraglutide on male fertility: a case report. *Reproductive BioMedicine Online* 29:644–646. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2014.07.009>

24. Victoza and Sperm count decreased - a phase IV clinical study of FDA data <https://www.ehealthme.com/ds/victoza/sperm-count-decreased/>
25. Diab H, Fuquay T, Datta P, et al (2024) Subcutaneous Semaglutide during Breastfeeding: Infant Safety Regarding Drug Transfer into Human Milk. *Nutrients* 16:2886. <https://doi.org/10.3390/nu16172886>
26. Ozempic (sémaglutide) : un médicament à utiliser uniquement dans le traitement du diabète de type 2 - <https://ansm.sante.fr/actualites/ozempic-semaglutide-un-medicament-a-utiliser-uniquement-dans-le-traitement-du-diabete-de-type-2>
27. du Soulier N, Pariente A, Bezin J, et al (2025) Use and Potential Misuse of GLP-1 Receptor Agonists in France: a Nationwide Cohort Study. *Value Health* S1098-3015(25)02404-0. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2025.06.001>
28. Mailhac A, Pedersen L, Pottegård A, et al (2024) Semaglutide (Ozempic[®]) Use in Denmark 2018 Through 2023 – User Trends and off-Label Prescribing for Weight Loss. *CLEP* 16:307–318. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S456170>
29. OS RISCOS E BENEFÍCIOS DO USO OFF-LABEL DA SEMAGLUTIDA (OZEMPIK) PARA EMAGRECIMENTO: UMA REVISÃO INTEGRATIVA – ISSN 1678-0817 Qualis B2. *Revista ft*
30. Siudak Z, Tkaczyk F, Tomaszewska M, et al (2025) The extent and predictors of off-label use of GLP-1 receptor agonists for weight loss management. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 27:3509–3511. <https://doi.org/10.1111/dom.16313>
31. Pazzagli L, Trolle Lagerros Y (2025) Socioeconomic and Demographic Inequalities in Off-Label Prescription of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists: A Swedish Descriptive Cohort Study. *Obes Facts* 18:130–138. <https://doi.org/10.1159/000542682>
32. Fors A, Forslund T, Sundström A, Wettermark B (2025) Prescribing patterns of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in the Swedish capital region-a register-based cross-sectional study. *Eur J Clin Pharmacol* 81:739–753. <https://doi.org/10.1007/s00228-025-03823-9>
33. Han SH, Ockerman K, Furnas H, et al (2024) Practice Patterns and Perspectives of the Off-Label Use of GLP-1 Agonists for Cosmetic Weight Loss. *Aesthet Surg J* 44:NP279–NP306. <https://doi.org/10.1093/asj/sjad364>
34. Callaghan T, Motta M, Stein M, Goidel K (2025) The prevalence and consequences of support for off-label Ozempic prescriptions. *Health Econ Policy Law* 1–14. <https://doi.org/10.1017/S1744133124000306>
35. Han SH, Safeek R, Ockerman K, et al (2023) Public Interest in the Off-Label Use of Glucagon-like Peptide 1 Agonists (Ozempic) for Cosmetic Weight Loss: A Google Trends Analysis. *Aesthetic Surgery Journal* sjad211. <https://doi.org/10.1093/asj/sjad211>

36. Butuca A, Dobrea CM, Arseniu AM, et al (2024) An Assessment of Semaglutide Safety Based on Real World Data: From Popularity to Spontaneous Reporting in EudraVigilance Database. *Biomedicines* 12:1124. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12051124>

37. Turnock LA, Hearne E, Germain J, et al (2025) Off-label GLP-1 weight-loss medicine use among online bodybuilders: Folk pharmacology, risk and harm reduction. *International Journal of Drug Policy* 142:104854. <https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2025.104854>

38. Chiappini S, Vickers-Smith R, Harris D, et al (2023) Is There a Risk for Semaglutide Misuse? Focus on the Food and Drug Administration's FDA Adverse Events Reporting System (FAERS) Pharmacovigilance Dataset. *Pharmaceuticals* 16:994. <https://doi.org/10.3390/ph16070994>

39. Chiappini S, D'andrea G, Cavallotto *Clara, et al (2025) PHARMACOVIGILANCE SIGNALS OF SEMAGLUTIDE AND OTHER GLP-1 RECEPTOR AGONISTS: AN ANALYSIS OF THE FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA) ADVERSE EVENTS REPORTING SYSTEM (FAERS) DATASET. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 28:i300. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyae059.533>

40. Lobkovich A, Kale-Pradhan P, Lipari M (2023) Incretin Analogs for Weight Management in Adults Without Diabetes. *Ann Pharmacother* 10600280231190089. <https://doi.org/10.1177/10600280231190089>

41. Sauer N, Reining F, Schulze Zur Wiesch C, et al (2014) Off-Label Antiobesity Treatment in Patients without Diabetes with GLP-1 Agonists in Clinical Practice. *Horm Metab Res* 47:560–564. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1387793>

42. Sodhi M, Rezaeianzadeh R, Kezouh A, Etminan M (2023) Risk of Gastrointestinal Adverse Events Associated With Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists for Weight Loss. *JAMA*. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.19574>

43. Ashraf AR, Mackey TK, Schmidt J, et al (2024) Safety and Risk Assessment of No-Prescription Online Semaglutide Purchases. *JAMA Network Open* 7:e2428280. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.28280>

44. Ashraf AR, Mackey TK, Vida RG, et al (2024) 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* 26:e65440. <https://doi.org/10.2196/65440>

45. Oyama R, Okuhara T, Furukawa E, et al (2025) Quality Assessment of Medical Institutions' Websites Regarding Prescription Drug Misuse of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists by Off-Label Use for Weight Loss: Website Evaluation Study. *JMIR Formative Research* 9:e68792. <https://doi.org/10.2196/68792>

46. Belcourt J, Ly P, White CM (2025) Bypassing Prescribers and Pharmacists: Online Purchasing of Semaglutide and Tirzepatide “For Research Purposes.” *Ann Pharmacother* 59:485–490. <https://doi.org/10.1177/10600280241277551>
47. Hiramoto B, McCarty TR, Lodhia NA, et al (2024) Quantified Metrics of Gastric Emptying Delay by Glucagon-Like Peptide-1 Agonists: A Systematic Review and Meta-Analysis With Insights for Periprocedural Management. *Am J Gastroenterol* 119:1126–1140. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000002820>
48. Sherwin M, Hamburger J, Katz D, DeMaria S (2023) Influence of semaglutide use on the presence of residual gastric solids on gastric ultrasound: a prospective observational study in volunteers without obesity recently started on semaglutide. *Can J Anesth/J Can Anesth* 70:1300–1306. <https://doi.org/10.1007/s12630-023-02549-5>
49. Sen S, Potnuru PP, Hernandez N, et al (2024) Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Use and Residual Gastric Content Before Anesthesia. *JAMA Surg* 159:660–667. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2024.0111>
50. Nersessian RSF, da Silva LM, Carvalho MAS, et al (2024) Relationship between residual gastric content and peri-operative semaglutide use assessed by gastric ultrasound: a prospective observational study. *Anaesthesia* 79:1317–1324. <https://doi.org/10.1111/anae.16454>
51. Camilleri M, Carlson P, Dilmaghani S (2023) Prevalence and variations in gastric emptying delay in response to GLP -1 receptor agonist liraglutide. *Obesity* 23:23941. <https://doi.org/10.1002/oby.23941>
52. Silveira SQ, Da Silva LM, De Campos Vieira Abib A, et al (2023) Relationship between perioperative semaglutide use and residual gastric content: A retrospective analysis of patients undergoing elective upper endoscopy. *Journal of Clinical Anesthesia* 87:111091. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2023.111091>
53. Kobori T, Onishi Y, Yoshida Y, et al (2023) Association of GLUCAGON-LIKE PEPTIDE -1 receptor agonist treatment with gastric residue in an esophagogastroduodenoscopy. *J of Diabetes Invest* 14:767–773. <https://doi.org/10.1111/jdi.14005>
54. Aneke-Nash C, Hung KS, Wall-Wieler E, et al (2025) Comparing the risk of gastroparesis following different modalities for treating obesity: semaglutide versus bupropion-naltrexone versus sleeve gastrectomy – a retrospective cohort study. *BMJ Open Gastroenterology* 12:. <https://doi.org/10.1136/bmjgast-2024-001704>
55. Marroquin-Harris M, Olesnický B (2023) Aspiration risk with glucagon-like peptide 1 (GLP -1) agonists. *Anaesthesia* 78:1524–1524. <https://doi.org/10.1111/anae.16099>
56. Gulak MA, Murphy P (2023) Regurgitation under anesthesia in a fasted patient prescribed semaglutide for weight loss: a case report. *Can J Anesth/J Can Anesth* 70:1397–1400. <https://doi.org/10.1007/s12630-023-02521-3>

57. Klein SR, Hobai IA (2023) Semaglutide, delayed gastric emptying, and intraoperative pulmonary aspiration: a case report. *Can J Anesth/J Can Anesth* 70:1394–1396. <https://doi.org/10.1007/s12630-023-02440-3>

58. Beam WB, Hunter Guevara LR. Are Serious Anesthesia Risks of Semaglutide and Other GLP-1 Agonists Under-Recognized? Case Reports of Retained Solid Gastric Contents in Patients Undergoing Anesthesia. *APSF Volume 38, No. 3 • October 2023* <https://www.apsf.org/article/are-serious-anesthesia-risks-of-semaglutide-and-other-glp-1-agonists-under-recognized/>

59. Kittner SL, Talbott AL, Vishneski SR, et al (2023) Retained Gastric Contents After Adequate Fasting Associated with GLP-1 Receptor Agonist Use: A Report of 3 Cases. *JBJS Case Connector* 13:. <https://doi.org/10.2106/JBJS.CC.23.00506>

60. Avraham SA, Hossein J, Somri F, et al (2024) Pulmonary aspiration of gastric contents in two patients taking semaglutide for weight loss. *Anaesth Rep* 12:e12278. <https://doi.org/10.1002/anr3.12278>

61. Barlowe TS, Anderson C, Sandler RS, et al (2025) Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists Do Not Increase Aspiration During Upper Endoscopy in Patients With Diabetes. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 23:739–747. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2024.04.038>

62. Yeo YH, Gaddam S, Ng WH, et al (2024) Increased Risk of Aspiration Pneumonia Associated With Endoscopic Procedures Among Patients With Glucagon-like Peptide 1 Receptor Agonist Use. *Gastroenterology* 167:402-404.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2024.03.015>

63. Dixit AA, Bateman BT, Hawn MT, et al (2024) Preoperative GLP-1 Receptor Agonist Use and Risk of Postoperative Respiratory Complications. *JAMA* 331:1672–1673. <https://doi.org/10.1001/jama.2024.5003>

64. Welk B, McClure JA, Carter B, et al (2024) No association between semaglutide and postoperative pneumonia in people with diabetes undergoing elective surgery. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 26:4105–4110. <https://doi.org/10.1111/dom.15711>

65. Velji-Ibrahim J, Nathani P, Patel HK, Sharma P (2025) GLP-1 receptor agonist use does not increase risk of respiratory complications post-endoscopy. *Endosc Int Open* 13:a24872937. <https://doi.org/10.1055/a-2487-2937>

66. Chen Y-H, Zink T, Chen Y-W, et al (2025) Postoperative Aspiration Pneumonia Among Adults Using GLP-1 Receptor Agonists. *JAMA Network Open* 8:e250081. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2025.0081>

67. Poeran J, Iban YC, Zhong H, et al (2025) Preoperative GLP-1 agonist use is not associated with perioperative aspiration or pneumonia: an observational study using US national data. *British Journal of Anaesthesia* 134:1526–1528. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2025.01.038>

68. Wright JD, Chen L, Xu X, et al (2025) Glucagon-like-peptide-1 (GLP-1) receptor agonist use and the risk of pulmonary aspiration in patients undergoing surgery. *International Journal of Surgery* 111:4090. <https://doi.org/10.1097/JS9.0000000000002425>

69. Baig MU, Piazza A, Lahooti A, et al (2025) Glucagon-like peptide-1 receptor agonist use and the risk of residual gastric contents and aspiration in patients undergoing GI endoscopy: a systematic review and a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 101:762-771.e13. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2024.12.019>

70. Arrêter les analogues du GLP-1 au moins 14 jours avant une arthroplastie est associé à un moindre risque anesthésique. <https://www.apmnews.com:443/story.php?objet=421148>. Accessed 13 June 2025

71. Drucker DJ (2006) The biology of incretin hormones. *Cell Metab* 3:153–165. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2006.01.004>

72. Maselli DB, Camilleri M (2020) Effects of GLP-1 and Its Analogs on Gastric Physiology in Diabetes Mellitus and Obesity. In: Islam MdS (ed) *Diabetes: from Research to Clinical Practice*. Springer International Publishing, Cham, pp 171–192

73. American Society of Anesthesiologists Consensus-Based Guidance on Preoperative Management of Patients (Adults and Children) on Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Receptor Agonists <https://www.asahq.org/about-asa/newsroom/news-releases/2023/06/american-society-of%20anesthesiologists-consensus-based-guidance-on-preoperative>

74. (2024) Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 8-11 July 2024 | European Medicines Agency (EMA). <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-8-11-july-2024>. Accessed 13 June 2025

75. Kindel TL, Wang AY, Wadhwa A, et al (2024) Multisociety clinical practice guidance for the safe use of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in the perioperative period. *Surgery for Obesity and Related Diseases* 20:1183–1186. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2024.08.033>

76. Rubio-Herrera MA, Bretón Lesmes I (2025) Controversies on the effects of GLP-1 receptor agonist treatment on gastric emptying. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición* (English ed) 72:101538. <https://doi.org/10.1016/j.endien.2025.101538>

77. Mishra S, Persons PA, Bersoux S (2025) Should glucagon-like peptide 1 receptor agonists be withheld during the preoperative period? *CCJM* 92:209–211. <https://doi.org/10.3949/ccjm.92a.24110>

78. ISMP Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Receptor Agonists: Risk of Aspiration during Anesthesia. <https://ismpcanada.ca/wp-content/uploads/ISMPCS2023-i9-GLP->

1.pdf#:~:text=recommended%20the%20following%3A%20%E2%80%A2Consider, 1%20receptor%20agonist%20for. Accessed 13 June 2025

79. Alter C (2023) Mise au point traitement du diabète (agonistes récepteurs GLP1) et anesthésie - La SFAR. In: Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. <https://dev.sfar.org/mise-au-point-traitement-du-diabete-agonistes-recepteurs-glp1-et-anesthesie/>. Accessed 13 June 2025
80. Meissner WG, Remy P, Giordana C, et al (2024) Trial of Lixisenatide in Early Parkinson's Disease. *New England Journal of Medicine* 390:1176–1185. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2312323>
81. Lv D, Feng P, Guan X, et al (2024) Neuroprotective effects of GLP-1 class drugs in Parkinson's disease. *Front Neurol* 15:.. <https://doi.org/10.3389/fneur.2024.1462240>
82. Hauge C, Breitschaft A, Hartoft-Nielsen M-L, et al (2021) Effect of oral semaglutide on the pharmacokinetics of thyroxine after dosing of levothyroxine and the influence of co-administered tablets on the pharmacokinetics of oral semaglutide in healthy subjects: an open-label, one-sequence crossover, single-center, multiple-dose, two-part trial. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 17:1139–1148. <https://doi.org/10.1080/17425255.2021.1955856>
83. Karakus KE, Shah VN, Akturk HK (2024) Tirzepatide-Induced Rapid Weight Loss–Related Thyrotoxicosis. *JAMA Internal Medicine* 184:1246–1247. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2024.2919>
84. Kaylee Yu G, Nakhle S, John Vernetti N, Chao A (2023) FRI483 Changes In Thyroid Function Test With Tirzepatide Use In Patients With Hypothyroidism. *Journal of the Endocrine Society* 7:bvad114.1829. <https://doi.org/10.1210/jendso/bvad114.1829>
85. Prescrire Rédaction (2025) Agoniste du GLP-1 ou tirzépatide + lévothyroxine : ajuster la dose de lévothyroxine au poids. *Rev Prescrire* 45:190
86. Min JS, Jo SJ, Lee S, et al (2025) A Comprehensive Review on the Pharmacokinetics and Drug-Drug Interactions of Approved GLP-1 Receptor Agonists and a Dual GLP-1/GIP Receptor Agonist. *Drug Des Devel Ther* 19:3509–3537. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S506957>
87. Zhou H, Wu G, Lv D, et al (2025) Warfarin pharmacokinetics and pharmacodynamics are not affected by concomitant administration of the long-acting GLP-1 receptor agonist polyethylene glycol loxenatide. *Int J Clin Pharmacol Ther* 63:47–53. <https://doi.org/10.5414/CP204510>
88. de la Peña A, Cui X, Geiser J, Loghin C (2017) No Dose Adjustment is Recommended for Digoxin, Warfarin, Atorvastatin or a Combination Oral Contraceptive When Coadministered with Dulaglutide. *Clin Pharmacokinet* 56:1415–1427. <https://doi.org/10.1007/s40262-017-0531-7>

89. Hausner H, Derving Karsbøl J, Holst AG, et al (2017) Effect of Semaglutide on the Pharmacokinetics of Metformin, Warfarin, Atorvastatin and Digoxin in Healthy Subjects. *Clin Pharmacokinet* 56:1391–1401. <https://doi.org/10.1007/s40262-017-0532-6>

90. Hooper L, Liu S, Pai MP (2025) GLP-1RA-induced delays in gastrointestinal motility: Predicted effects on coadministered drug absorption by PBPK analysis. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy* 45:211–219. <https://doi.org/10.1002/phar.70007>

91. Nadarajah S (2025) Ozempic babies: are weight loss drugs leading to unintended pregnancies? *BMJ* 388:q2440. <https://doi.org/10.1136/bmj.q2440>

92. Gesink Law DC, Maclehose RF, Longnecker MP (2007) Obesity and time to pregnancy. *Hum Reprod* 22:414–420. <https://doi.org/10.1093/humrep/del400>

93. Min JS, Jo SJ, Lee S, et al (2025) A Comprehensive Review on the Pharmacokinetics and Drug-Drug Interactions of Approved GLP-1 Receptor Agonists and a Dual GLP-1/GIP Receptor Agonist. *Drug Des Devel Ther* 19:3509–3537. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S506957>

94. Skelley JW, Swearingen K, York AL, Glover LH (2024) The impact of tirzepatide and glucagon-like peptide 1 receptor agonists on oral hormonal contraception. *J Am Pharm Assoc* (2003) 64:204-211.e4. <https://doi.org/10.1016/j.japh.2023.10.037>

95. Thangavelu T, Lyden E, Shivaswamy V (2020) A Retrospective Study of Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists for the Management of Diabetes After Transplantation. *Diabetes Ther* 11:987–994. <https://doi.org/10.1007/s13300-020-00786-1>

96. Nauck MA, Jensen TJ, Rosenkilde C, et al (2018) Neoplasms Reported With Liraglutide or Placebo in People With Type 2 Diabetes: Results From the LEADER Randomized Trial. *Diabetes Care* 41:1663–1671. <https://doi.org/10.2337/dc17-1825>

97. Hegedüs L, Sherman SI, Tuttle RM, et al (2018) No Evidence of Increase in Calcitonin Concentrations or Development of C-Cell Malignancy in Response to Liraglutide for Up to 5 Years in the LEADER Trial. *Diabetes Care* 41:620–622. <https://doi.org/10.2337/dc17-1956>

98. Bethel MA, Patel RA, Thompson VP, et al (2019) Changes in Serum Calcitonin Concentrations, Incidence of Medullary Thyroid Carcinoma, and Impact of Routine Calcitonin Concentration Monitoring in the EXenatide Study of Cardiovascular Event Lowering (EXSCEL). *Diabetes Care* 42:1075–1080. <https://doi.org/10.2337/dc18-2028>

99. Alves C, Batel-Marques F, Macedo AF (2012) A meta-analysis of serious adverse events reported with exenatide and liraglutide: acute pancreatitis and cancer. *Diabetes Res Clin Pract* 98:271–84. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2012.09.008>

100. Hu W, Song R, Cheng R, et al (2022) Use of GLP-1 Receptor Agonists and Occurrence of Thyroid Disorders: a Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Endocrinol (Lausanne)* 13:927859. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.927859>
101. Silverii GA, Monami M, Gallo M, et al (2024) Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and risk of thyroid cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 26:891–900. <https://doi.org/10.1111/dom.15382>
102. Silverii GA, Marinelli C, Bettarini C, et al (2025) GLP-1 receptor agonists and the risk for cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes, Obesity and Metabolism* n/a: <https://doi.org/10.1111/dom.16489>
103. Duchemin L, Morice A, Morice P-M, et al (2025) Risk of thyroid cancer related to glucagon-like peptide-1 receptor agonists: A systematic review with meta-analysis of harms of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. <https://doi.org/10.1111/dom.16504>
104. Bezin J, Gouverneur A, Pénichon M, et al (2023) GLP-1 Receptor Agonists and the Risk of Thyroid Cancer. *Diabetes Care* 46:384–390. <https://doi.org/10.2337/dc22-1148>
105. Mali G, Ahuja V, Dubey K (2021) Glucagon-like peptide-1 analogues and thyroid cancer: An analysis of cases reported in the European pharmacovigilance database. *J Clin Pharm Ther* 46:99–105. <https://doi.org/10.1111/jcpt.13259>
106. Makunts T, Joulfayan H, Abagyan R (2023) Thyroid hyperplasia and neoplasm adverse events associated with GLP-1 receptor agonists in FDA Adverse Event Reporting System. 2023.11.19.23298750
107. Liang C, Bertoia ML, Ding Y, et al (2019) Exenatide use and incidence of pancreatic and thyroid cancer: A retrospective cohort study. *Diabetes Obesity Metabolism* 21:1037–1042. <https://doi.org/10.1111/dom.13597>
108. Dore DD, Seeger JD, Arnold Chan K (2009) Use of a claims-based active drug safety surveillance system to assess the risk of acute pancreatitis with exenatide or sitagliptin compared to metformin or glyburide. *Curr Med Res Opin* 25:1019–27. <https://doi.org/10.1185/03007990902820519>
109. Nagendra L, Bg H, Sharma M, Dutta D (2023) Semaglutide and cancer: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* 17:102834. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2023.102834>
110. Bezin J, Mathieu C, Faillie J-L, Pariente A (2023) Response to Comment on Bezin et al. GLP-1 Receptor Agonists and the Risk of Thyroid Cancer. *Diabetes Care* 2023;46:384–390. *Diabetes Care* 46:e121–e122. <https://doi.org/10.2337/dci23-0016>
111. Bea S, Son H, Bae JH, et al (2023) Risk of thyroid cancer associated with glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with type 2

diabetes: A population-based cohort study. *Diabetes Obesity Metabolism* dom.15292. <https://doi.org/10.1111/dom.15292>

112. Pasternak B, Wintzell V, Hviid A, et al (2024) Glucagon-like peptide 1 receptor agonist use and risk of thyroid cancer: Scandinavian cohort study. *BMJ* 385:e078225. <https://doi.org/10.1136/bmj-2023-078225>

113. Brito JP, Herrin J, Swarna KS, et al (2025) GLP-1RA Use and Thyroid Cancer Risk. *JAMA Otolaryngology—Head & Neck Surgery* 151:243–252. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2024.4852>

114. Wang L, Xu R, Kaelber DC, Berger NA (2024) Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists and 13 Obesity-Associated Cancers in Patients With Type 2 Diabetes. *JAMA Netw Open* 7:e2421305. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.21305>

115. Baxter SM, Lund LC, Andersen JH, et al (2025) Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists and Risk of Thyroid Cancer: An International Multisite Cohort Study. *Thyroid®* 35:69–78. <https://doi.org/10.1089/thy.2024.0387>

116. Morales DR, Bu F, Viernes B, et al (2025) Risk of Thyroid Tumors With GLP-1 Receptor Agonists: A Retrospective Cohort Study. *Diabetes Care* dc250154. <https://doi.org/10.2337/dc25-0154>

117. Bjerre Knudsen L, Madsen LW, Andersen S, et al (2010) Glucagon-like Peptide-1 receptor agonists activate rodent thyroid C-cells causing calcitonin release and C-cell proliferation. *Endocrinology* 151:1473–1486. <https://doi.org/10.1210/en.2009-1272>

118. Bulchandani D, Nachnani JS, Herndon B, et al (2012) Effect of exendin (exenatide)--GLP 1 receptor agonist on the thyroid and parathyroid gland in a rat model. *Eur J Pharmacol* 691:292–296. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2012.07.024>

119. Byrd RA, Sorden SD, Ryan T, et al (2015) Chronic Toxicity and Carcinogenicity Studies of the Long-Acting GLP-1 Receptor Agonist Dulaglutide in Rodents. *Endocrinology* 156:2417–2428. <https://doi.org/10.1210/en.2014-1722>

120. European Medicines Agency. EPAR Victoza. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/victoza>

121. European Medicines Agency. EPAR Trulicity. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/trulicity>

122. Vemula H, Villanueva FS, Nguyen HD, et al (2021) Medullary Carcinoma of Thyroid Due to GLP-1 Receptor Agonist. *Journal of the Endocrine Society* 5:A893–A893. <https://doi.org/10.1210/jendso/bvab048.1823>

123. Madsen LW, Knauf JA, Gotfredsen C, et al (2012) GLP-1 Receptor Agonists and the Thyroid: C-Cell Effects in Mice Are Mediated via the GLP-1 Receptor and not

Associated with RET Activation. *Endocrinology* 153:1538–1547. <https://doi.org/10.1210/en.2011-1864>

124. Song Y, Zhou M, Cao Y, et al (2017) Expression of GLP-1 receptor and CD26 in human thyroid C-cells: The association of thyroid C-cell tumorigenesis with incretin-based medicine. *Oncol Lett* 13:2684–2690. <https://doi.org/10.3892/ol.2017.5752>

125. Waser B, Beetschen K, Pellegata NS, Reubi JC (2011) Incretin receptors in non-neoplastic and neoplastic thyroid C cells in rodents and humans: relevance for incretin-based diabetes therapy. *Neuroendocrinology* 94:291–301. <https://doi.org/10.1159/000330447>

126. Drucker DJ (2024) Efficacy and Safety of GLP-1 Medicines for Type 2 Diabetes and Obesity. *Diabetes Care* 47:1873–1888. <https://doi.org/10.2337/dci24-0003>

127. Retour d'information sur le PRAC de novembre 2023 (23 – 26 octobre) <https://ansm.sante.fr/actualites/retour-d-information-sur-le-prac-de-novembre-2023-23-26-octobre>

128. EMA PRAC. NOAIA Ozempic - Assessment Report for the Post-Authorisation Measure EMA/PAM/0000262468, EMA/PAM/0000262449, EMA/PAM/0000262475

129. Silverii GA, Pala L, Cresci B, Mannucci E (2025) Glucagon-like peptide 1 (GLP1) receptor agonists and risk for ischemic optic neuropathy: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 27:1005–1009. <https://doi.org/10.1111/dom.16076>

130. Hathaway JT, Shah MP, Hathaway DB, et al (2024) Risk of Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy in Patients Prescribed Semaglutide. *JAMA Ophthalmol* 142:732–739. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2024.2296>

131. Grauslund J, Taha AA, Molander LD, et al (2024) Once-weekly semaglutide doubles the five-year risk of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy in a Danish cohort of 424,152 persons with type 2 diabetes. *Int J Retina Vitreous* 10:97. <https://doi.org/10.1186/s40942-024-00620-x>

132. Simonsen E, Lund LC, Ernst MT, et al (2025) Use of semaglutide and risk of non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy: A Danish-Norwegian cohort study. *Diabetes Obes Metab* 27:3094–3103. <https://doi.org/10.1111/dom.16316>

133. Chou C-C, Pan S-Y, Sheen Y-J, et al (2025) Association between Semaglutide and Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy: A Multinational Population-Based Study. *Ophthalmology* 132:381–388. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2024.10.030>

134. Klonoff DC, Hui G, Gombar S (2024) Real-World Evidence Assessment of the Risk of Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy in Patients Prescribed Semaglutide. *J Diabetes Sci Technol* 18:1517–1518. <https://doi.org/10.1177/19322968241268050>

135. Cai CX, Hribar M, Baxter S, et al (2025) Semaglutide and Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy. *JAMA Ophthalmol* 143:304–314. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2024.6555>

136. Abbass NJ, Nahlawi R, Shaia JK, et al (2025) The Effect of Semaglutide and GLP-1 RAs on Risk of Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy. *Am J Ophthalmol* 274:24–31. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2025.02.025>

137. Karam EZ, Johnson N, Sensenbrenner S (2024) Bilateral Non-Arteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy Following Weight Loss from Semaglutide (Ozempic): A Case Report. *Neuro-Ophthalmology*. <https://doi.org/10.1080/01658107.2024.2411260>

138. (2025) PRAC concludes eye condition NAION is a very rare side effect of semaglutide medicines Ozempic, Rybelsus and Wegovy | European Medicines Agency (EMA). <https://www.ema.europa.eu/en/news/prac-concludes-eye-condition-naion-very-rare-side-effect-semaglutide-medicines-ozempic-rybelsus-wegovy>. Accessed 27 June 2025

139. Wernicke Encephalopathy Associated With Semaglutide Use | Cureus. [https://www.cureus.com/articles/255917-wernicke-encephalopathy-associated-with-semaglutide-use#/!/. Accessed 2 July 2025](https://www.cureus.com/articles/255917-wernicke-encephalopathy-associated-with-semaglutide-use#/!/)

140. From Weight Loss to Neurological Deficits: A Case of Wernicke's Encephalopathy Stemming From Prescription Weight Loss Medication. <https://www.emra.org/emresident/article/wernicke-july-2023>. Accessed 2 July 2025

141. Ali S, Khadra M, Sitto M, et al (2024) Semaglutide's Hidden Perils: A Rare Case of Malnutrition and Wernicke Encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 119:S2964

142. Sharma N, Vura NVRK, Shweikeh F, et al (2024) S4690 Semaglutide-Linked Dry Beriberi: A Rare Adverse Reaction. *The American journal of gastroenterology* 119:S2967–S2968. <https://doi.org/10.14309/01.ajg.0001048128.46369.17>

143. Masson E Cas clinique : encéphalopathie de Gayet-Wernicke sous inhibiteur de la pompe à proton au long cours. In: EM-Consulte. <https://www.em-consulte.com/article/1561866/cas-clinique-encephalopathie-de-gayet-wernicke-sous>. Accessed 2 July 2025

144. Dry Beriberi Resulting From GLP-1 Receptor Agonist and GIP Receptor Agonist Induced Weight Loss - Southern Medical Association. <https://sma.org/abstracts/dry-beriberi-resulting-from-glp-1-receptor-agonist-and-gip-receptor-agonist-induced-weight-loss/>. Accessed 2 July 2025

145. Bozadjieva-Kramer N, Shin JH, Blok NB, et al (2024) Liraglutide Impacts Iron Homeostasis in a Murine Model of Hereditary Hemochromatosis. *Endocrinology* 165:bqae090. <https://doi.org/10.1210/endocr/bqae090>

146. Song J-X, An J-R, Chen Q, et al Liraglutide attenuates hepatic iron levels and ferroptosis in db/db mice. *Bioengineered* 13:8334–8348. <https://doi.org/10.1080/21655979.2022.2051858>

147. Melis P, Lucijanic M, Kranjcec B, et al (2025) The effect of semaglutide on intestinal iron absorption in patients with type 2 diabetes mellitus—A pilot study. *Diabetes Obes Metab* 27:3542–3545. <https://doi.org/10.1111/dom.16368>

148. Johnson B, Milstead M, Thomas O, et al (2025) Investigating nutrient intake during use of glucagon-like peptide-1 receptor agonist: a cross-sectional study. *Front Nutr* 12:1566498. <https://doi.org/10.3389/fnut.2025.1566498>

149. Scott Butsch W, Sulo S, Chang AT, et al (2025) Nutritional deficiencies and muscle loss in adults with type 2 diabetes using GLP-1 receptor agonists: A retrospective observational study. *Obesity Pillars* 15:100186. <https://doi.org/10.1016/j.obpill.2025.100186>

150. Conte C, Hall KD, Klein S (2024) Is Weight Loss-Induced Muscle Mass Loss Clinically Relevant? *JAMA* 332:9–10. <https://doi.org/10.1001/jama.2024.6586>

151. Prado CM, Phillips SM, Gonzalez MC, Heymsfield SB (2024) Muscle matters: the effects of medically induced weight loss on skeletal muscle. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 12:785–787. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(24\)00272-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(24)00272-9)

152. Reyes J (2017) Thiamine Deficiency: Pearls and Pitfalls. In: emDocs. <https://www.emdocs.net/thiamine-deficiency-pearls-pitfalls/>. Accessed 2 July 2025

153. Mozaffarian D, Agarwal M, Aggarwal M, et al (2025) Nutritional Priorities to Support GLP-1 Therapy for Obesity: A Joint Advisory From the American College of Lifestyle Medicine, the American Society for Nutrition, the Obesity Medicine Association, and the Obesity Society. *Am J Lifestyle Med* 15598276251344827. <https://doi.org/10.1177/15598276251344827>

154. Chen X, Huang Q, Feng J, et al (2021) GLP-1 alleviates NLRP3 inflammasome-dependent inflammation in perivascular adipose tissue by inhibiting the NF-κB signalling pathway. *J Int Med Res* 49:300060521992981. <https://doi.org/10.1177/0300060521992981>

155. Lee Y-S, Park M-S, Choung J-S, et al (2012) Glucagon-like peptide-1 inhibits adipose tissue macrophage infiltration and inflammation in an obese mouse model of diabetes. *Diabetologia* 55:2456–2468. <https://doi.org/10.1007/s00125-012-2592-3>

156. Fukuda G, Yoshida T, Hirayama A, et al (2019) Dulaglutide-related bullous pemphigoid in a patient with type 2 diabetes: A case report. *Geriatrics Gerontology Int* 19:1289–1290. <https://doi.org/10.1111/ggi.13799>

157. Burruss CP, Jones JM, Burruss JB (2021) Semaglutide-associated bullous pemphigoid. *JAAD Case Reports* 15:107–109. <https://doi.org/10.1016/j.jdcr.2021.07.027>

158. Collins M-K (2021) Bullous Pemphigoid Triggered by Liraglutide. *Cutis* 107:. <https://doi.org/10.12788/cutis.0262>

159. Sonego B, Zelin E, Zalaudek I, Di Meo N (2023) Bullous pemphigoid triggered by dulaglutide: a case report and a review of the literature. *Dermatol Reports*. <https://doi.org/10.4081/dr.2023.9676>

160. Varpuluoma O, Jokelainen J, Huilaja L, Tasanen K (2021) GLP-1 Analogs and SGLT2 Inhibitors Do Not Increase Risk of Bullous Pemphigoid. *J Invest Dermatol* 141:2969-2972.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2021.05.015>

161. Pradhan R, Montastruc F, Rousseau V, et al (2020) Exendin-based glucagon-like peptide-1 receptor agonists and anaphylactic reactions: a pharmacovigilance analysis. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 8:13–14. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30382-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30382-1)

162. Pradhan R, Patorno E, Tesfaye H, et al (2022) Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists and Risk of Anaphylactic Reaction Among Patients With Type 2 Diabetes: A Multisite Population-Based Cohort Study. *American Journal of Epidemiology* 191:1352–1367. <https://doi.org/10.1093/aje/kwac021>

163. Karakousis N, Kostakopoulos NA, Georgakopoulou VE, et al (2021) A Rare Case of Dulaglutide-Associated Angioedema in a Male Patient. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.20041>

164. Anthony MS, Aroda VR, Parlett LE, et al (2024) Risk of Anaphylaxis Among New Users of GLP-1 Receptor Agonists: A Cohort Study. *Diabetes Care* 47:712–719. <https://doi.org/10.2337/dc23-1911>

165. Barroso B, Gómez-López A, Valverde-Monge M, et al (2024) Hypersensitivity Reactions to the GLP-1 Receptor Agonists Liraglutide and Semaglutide: A Case Series. *J Investig Allergol Clin Immunol* 34:133–135. <https://doi.org/10.18176/jiaci.0932>

166. Carvallo A, Silva C, Gastaminza G, D'Amelio CM (2020) Delayed Hypersensitivity Reaction to Liraglutide: A Case Report. *J Investig Allergol Clin Immunol* 30:367–369. <https://doi.org/10.18176/jiaci.0521>

167. Salazar CE, Patil MK, Aihie O, et al (2024) Rare cutaneous adverse reactions associated with GLP-1 agonists: a review of the published literature. *Arch Dermatol Res* 316:248. <https://doi.org/10.1007/s00403-024-02969-3>

168. EMA statement on ongoing review of GLP-1 receptor agonists News 11/07/2023 <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-statement-ongoing-review-glp-1-receptor-agonists>

169. Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ (2001) The Prevalence of Comorbid Depression in Adults With Diabetes. *Diabetes Care* 24:1069–1078. <https://doi.org/10.2337/diacare.24.6.1069>

170. Read JR, Sharpe L, Modini M, Dear BF (2017) Multimorbidity and depression: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders* 221:36–46. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.06.009>

171. Blasco BV, García-Jiménez J, Bodoano I, Gutiérrez-Rojas L (2020) Obesity and Depression: Its Prevalence and Influence as a Prognostic Factor: A Systematic Review. *Psychiatry Investig* 17:715–724. <https://doi.org/10.30773/pi.2020.0099>

172. Holt RIG, De Groot M, Lucki I, et al (2014) NIDDK International Conference Report on Diabetes and Depression: Current Understanding and Future Directions. *Diabetes Care* 37:2067–2077. <https://doi.org/10.2337/dc13-2134>

173. Anderberg RH, Richard JE, Hansson C, et al (2016) GLP-1 is both anxiogenic and antidepressant; divergent effects of acute and chronic GLP-1 on emotionality. *Psychoneuroendocrinology* 65:54–66. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.11.021>

174. Darwish AB, El Sayed NS, Salama AAA, Saad MA (2023) Dulaglutide impedes depressive-like behavior persuaded by chronic social defeat stress model in male C57BL/6 mice: Implications on GLP-1R and cAMP/PKA signaling pathway in the hippocampus. *Life Sciences* 320:121546. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2023.121546>

175. O’Neil PM, Aroda VR, Astrup A, et al (2017) Neuropsychiatric safety with liraglutide 3.0 mg for weight management: Results from randomized controlled phase 2 and 3a trials. *Diabetes Obesity Metabolism* 19:1529–1536. <https://doi.org/10.1111/dom.12963>

176. Wadden TA, Brown GK, Egebjerg C, et al (2024) Psychiatric Safety of Semaglutide for Weight Management in People Without Known Major Psychopathology: Post Hoc Analysis of the STEP 1, 2, 3, and 5 Trials. *JAMA Internal Medicine* 184:1290–1300. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2024.4346>

177. Silverii GA, Marinelli C, Mannucci E, Rotella F (2024) Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and mental health: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 26:2505–2508. <https://doi.org/10.1111/dom.15538>

178. le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, et al (2017) 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 389:1399–1409. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30069-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30069-7)

179. Ebrahimi P, Batlle JC, Ayati A, et al (2025) Suicide and Self-Harm Events With GLP-1 Receptor Agonists in Adults With Diabetes or Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Psychiatry* e250091. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2025.0091>

180. Pierret ACS, Mizuno Y, Saunders P, et al (2025) Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists and Mental Health: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Psychiatry* 82:643–653. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2025.0679>

181. Zhou J, Zheng Y, Xu B, et al (2024) Exploration of the potential association between GLP-1 receptor agonists and suicidal or self-injurious behaviors: a pharmacovigilance study based on the FDA Adverse Event Reporting System database. *BMC Med* 22:65. <https://doi.org/10.1186/s12916-024-03274-6>
182. McIntyre RS, Mansur RB, Rosenblat JD, et al (2025) Glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RAs) and suicidality: A replication study using reports to the World Health Organization pharmacovigilance database (VigiBase®). *J Affect Disord* 369:922–927. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2024.10.062>
183. Schoretsanitis G, Weiler S, Barbui C, et al (2024) Disproportionality Analysis From World Health Organization Data on Semaglutide, Liraglutide, and Suicidality. *JAMA Netw Open* 7:e2423385. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.23385>
184. Tobaiqy M, Elkout H (2024) Psychiatric adverse events associated with semaglutide, liraglutide and tirzepatide: a pharmacovigilance analysis of individual case safety reports submitted to the EudraVigilance database. *Int J Clin Pharm* 46:488–495. <https://doi.org/10.1007/s11096-023-01694-7>
185. Ruggiero R, Mascolo A, Spezzaferri A, et al (2024) Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists and Suicidal Ideation: Analysis of Real-World Data Collected in the European Pharmacovigilance Database. *Pharmaceuticals (Basel)* 17:147. <https://doi.org/10.3390/ph17020147>
186. Wang W, Volkow ND, Berger NA, et al (2024) Association of semaglutide with risk of suicidal ideation in a real-world cohort. *Nat Med*. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02672-2>
187. Kerem L, Stokar J (2024) Risk of Suicidal Ideation or Attempts in Adolescents With Obesity Treated With GLP1 Receptor Agonists. *JAMA Pediatr* 178:1307–1315. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2024.3812>
188. Tagliapietra GA, Cantrell MA, Lund BC (2024) Glucagon-like peptide receptor agonists and risk for depression. *Prim Care Diabetes* 18:422–426. <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2024.05.005>
189. Tang H, Lu Y, Donahoo WT, et al (2024) Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists and Risk for Suicidal Ideation and Behaviors in U.S. Older Adults With Type 2 Diabetes : A Target Trial Emulation Study. *Ann Intern Med* 177:1004–1015. <https://doi.org/10.7326/M24-0329>
190. Hurtado I, Robles C, Peiró S, et al (2024) Association of glucagon-like peptide-1 receptor agonists with suicidal ideation and self-injury in individuals with diabetes and obesity: a propensity-weighted, population-based cohort study. *Diabetologia* 67:2471–2480. <https://doi.org/10.1007/s00125-024-06243-z>

191. Ueda P, Söderling J, Wintzell V, et al (2024) GLP-1 Receptor Agonist Use and Risk of Suicide Death. *JAMA Internal Medicine* 184:1301–1312. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2024.4369>
192. Shapiro SB, Yin H, Yu OHY, et al (2025) Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and risk of suicidality among patients with type 2 diabetes: active comparator, new user cohort study. *BMJ* 388:e080679. <https://doi.org/10.1136/bmj-2024-080679>
193. Association between exposure to GLP-1 receptor agonists and risk of suicide-related and self-harm-related events | HMA-EMA Catalogues of real-world data sources and studies. <https://catalogues.ema.europa.eu/node/3953/administrative-details>. Accessed 1 July 2025
194. Bezin J, Bénard-Laribièvre A, Hucteau E, et al (2025) Suicide and suicide attempt in users of GLP-1 receptor agonists: a nationwide case-time-control study. *eClinicalMedicine* 80:. <https://doi.org/10.1016/j.eclim.2024.103029>
195. Bushi G, Khatib MN, Rohilla S, et al (2025) Association of GLP-1 Receptor Agonists With Risk of Suicidal Ideation and Behaviour: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 41:e70037. <https://doi.org/10.1002/dmrr.70037>
196. Valentino K, Teopiz KM, Cheung W, et al (2025) The effect of glucagon-like Peptide-1 receptor agonists on measures of suicidality: A systematic review. *J Psychiatr Res* 183:112–126. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2025.02.008>
197. Paik JM, Tesfaye H, Curhan GC, et al (2024) Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Nephrolithiasis Risk in Patients With Type 2 Diabetes. *JAMA Intern Med* 184:265–274. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2023.7660>
198. Kristensen KB, Henriksen DP, Hallas J, et al (2021) Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of nephrolithiasis. *Diabetologia* 64:1563–1571. <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05424-4>
199. Yeh J-A, Liu Y-C, Huang AH, et al (2025) SGLT2 inhibitors and nephrolithiasis risk in patients with type 2 diabetes: A cohort study and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 222:112088. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2025.112088>
200. Xie Y, Choi T, Al-Aly Z (2025) Mapping the effectiveness and risks of GLP-1 receptor agonists. *Nat Med* 31:951–962. <https://doi.org/10.1038/s41591-024-03412-w>
201. Salehi AM, Hasanzarri M, Salehi H, Jenabi E (2024) Liraglutide and Liver Injury: Rare Case Report with Literature Review. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 24:725–729. <https://doi.org/10.2174/0118715303180615231011053011>
202. Komargodski R, Wittenberg A, Bahat H, Rachmiel M (2024) Acute Kidney and Liver Injury Associated With Low-Dose Liraglutide in an Obese Adolescent Patient. *Pediatrics* 154:e2023063719. <https://doi.org/10.1542/peds.2023-063719>

203. Kern E, VanWagner LB, Yang G-Y, Rinella ME (2014) Liraglutide-induced autoimmune hepatitis. *JAMA Intern Med* 174:984–987.
<https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2014.674>
204. Parvataneni S, Ramachandran R, Then E, et al (2021) An Exceedingly Rare Case of Liraglutide-Induced Liver Injury. *Case Rep Gastrointest Med* 2021:6306149.
<https://doi.org/10.1155/2021/6306149>
205. Liraglutide-Induced Hepatotoxicity. <https://www.mdpi.com/2227-9059/9/2/106>. Accessed 7 July 2025
206. Patel AV, Jotwani PM, Lee T-P (2019) Drug-Induced Liver Injury Due to Dulaglutide Use. *Am J Ther* 26:e620–e622. <https://doi.org/10.1097/MJT.0000000000000826>
207. Ma J, Mathur K, Muldoon JL, et al (2022) Progressive Cholestasis and Biliary Cirrhosis After Initiating Oral Semaglutide: Report From the Drug-Induced Liver Injury Network. *ACG Case Rep J* 9:e00922. <https://doi.org/10.14309/crj.0000000000000922>
208. Abdullah I, El-Ghousain H, Alenezi M (2024) Tirzepatide-Related Acute Liver Injury. *Eur J Case Rep Intern Med* 11:004813. https://doi.org/10.12890/2024_004813
209. Phox M, Thesing J, Kilgore WR, Alderson J (2025) Tirzepatide-Induced Liver Injury: A Rare Medication Side Effect. *ACG Case Rep J* 12:e01661.
<https://doi.org/10.14309/crj.0000000000001661>
210. Sohal A, Casanova L, Kowdley KV (2024) A Rare Case of Tirzepatide-Induced Hepatotoxicity. *ACG Case Rep J* 11:e01484.
<https://doi.org/10.14309/crj.0000000000001484>

10. ANNEXES

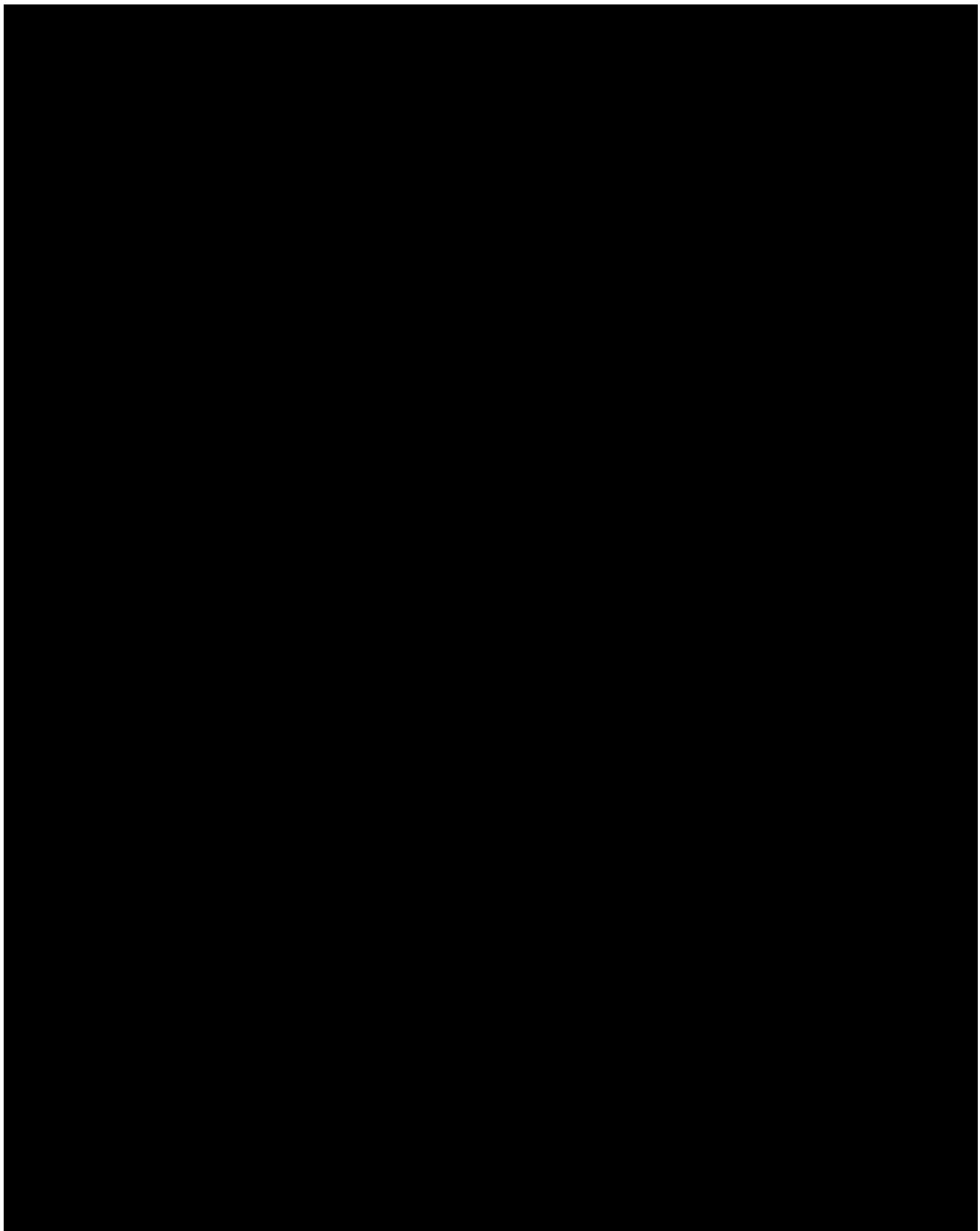
10.1. Chiffres de vente – Données d'exposition

Les données fournies par les laboratoires ont permis le calcul de l'exposition en Patient-Années (PA) sur la période du 01/08/2023 au 31/01/2025 pour OZEMPIC, TRULICITY, VICTOZA, XULTOPHY, SAXENDA, WEGOVY et MOUNJARO, en considérant le nombre de traitements hebdomadaires. Un traitement hebdomadaire correspondait à un stylo (tous dosages confondus) pour OZEMPIC, TRULICITY, WEGOVY et MOUNJARO et sept stylos pour VICTOZA, XULTOPHY et SAXENDA. L'estimation était ainsi de 532768 patients-années d'août 2023 à janvier 2025.

Spécialités	Nombre de traitements hebdomadaires (du 01/08/2023 au 31/01/2025)	Nombre de patients/années (du 01/08/2023 au 31/01/2025)	Proportion du nb de PA
OZEMPIC			
TRULICITY			
VICTOZA			
XULTOPHY			
SAXENDA			
WEGOVY			
MOUNJARO			
Total	27 799 843	532 768	100,0%

Le nombre total de patients exposés depuis le début du suivi pour tous les AR-GLP-1 n'a pas pu être calculé. D'après les données de la CNAM, en février 2023, le cumul des personnes exposées entre 2014 et 2022 inclus, serait de 3 121 452 personnes-années. La somme de cette estimation et du calcul pour la période de février 2023 à janvier 2025 donne 3 832 561 personnes-années.

Les graphiques ci-dessous montrent l'évolution des ventes en équivalent de traitements hebdomadaires.



10.2. Avis de la HAS

Avis CT HAS WEGOVY²⁹	
Date de l'avis Nature de la demande	27/09/2023 Obésité – Autorisation d'accès précoce retirée sur demande de l'industriel dans l'indication « En complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique dans le contrôle du poids, notamment pour la perte de poids et le maintien du poids, chez des adultes avec un Indice de Masse Corporelle (IMC) initial $\geq 40 \text{ kg/m}^2$ (obésité de classe III ou obésité morbide) en présence d'au moins un facteur de comorbidité lié au poids : <ul style="list-style-type: none">• Hypertension traitée,• Dyslipidémie traitée,• Maladie cardiovasculaire établie,• Syndrome d'apnée du sommeil appareillé, lorsqu'il n'y a pas d'alternative thérapeutique disponible ».
Date de l'avis Nature de la demande	23/10/2024 Inscription Avis favorable au remboursement uniquement « chez l'adulte ayant un indice de masse corporelle (IMC) initial $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ en cas d'échec de la prise en charge nutritionnelle bien conduite (< 5 % de perte de poids à six mois), en complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique pour la gestion du poids, incluant la perte de poids et le maintien du poids ». Avis défavorable au remboursement dans les autres situations couvertes par l'indication AMM.
Place dans la stratégie thérapeutique	<u>Dans le périmètre du remboursement :</u> La Commission rappelle l'importance fondamentale des interventions non médicamenteuses pour la prise en charge de l'obésité. Le traitement médicamenteux de l'obésité ne doit être instauré qu'après échec des mesures hygiéno-diététiques et d'activité physique qui doivent être poursuivies et encouragées lorsqu'un traitement médicamenteux est instauré. Au regard de la stratégie thérapeutique actuelle recommandée par la HAS, du besoin médical partiellement couvert dans le traitement de l'obésité chez l'adulte, des nouvelles données cliniques ayant démontré un bénéfice cardiovasculaire modeste (avec notamment une réduction du risque relatif de survenue d'un des événements cardiovasculaires majeurs composant le critère 3P-MACE de 20 % par rapport au placebo) du sémaglutide sans nouveau signal de tolérance identifié, WEGOVY (sémaglutide) est un traitement de seconde intention en association à un régime hypocalorique et à une activité physique, à résérer uniquement aux patients adultes ayant un indice de masse corporelle (IMC) initial $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ en cas d'échec d'une prise en charge nutritionnelle bien conduite (< 5 % de perte de poids à six mois), population présentant le risque le plus élevé de complications liées à l'obésité. WEGOVY (sémaglutide) n'a pas de place dans les autres situations couvertes par son AMM. En l'absence de donnée comparative versus les autres analogues du GLP-1 indiqués dans l'obésité, MOUNJARO (tirzépate) ou SAXENDA (liraglutide), WEGOVY (sémaglutide) ne peut être hiérarchisé versus ces molécules.

²⁹ https://www.has-sante.fr/jcms/p_3465412/fr/wegovy-semaglutide-obesite ; https://www.has-sante.fr/jcms/p_3562976/fr/wegovy-semaglutide-obesite

Avis CT HAS WEGOVY²⁹	
	<p>Toutefois, le sémaglutide est le seul médicament ayant apporté la preuve d'un bénéfice cardiovasculaire.</p> <p>La Commission recommande que le sémaglutide (WEGOVY) ne soit prescrit qu'après avis d'un spécialiste dans la prise en charge de l'obésité.</p> <p>En cas d'échec de la prise en charge, la question de l'arrêt du traitement par sémaglutide doit être posée. L'échec peut être défini par une perte à 6 mois de moins de 5 % de poids ou absence de son maintien, ainsi que les éléments suivants : poursuite de la prise de poids, incapacité à modifier durablement ses comportements, absence de maintien du poids perdu ou aggravation des complications associées à l'obésité.</p> <p>On ne dispose pas de donnée sur l'ampleur de l'effet rebond à l'arrêt du traitement, lequel peut être nécessaire notamment en cas d'absence d'efficacité ou d'intolérance.</p> <p>Au-delà de 2 ans de traitement, les données d'efficacité et de tolérance sont limitées, impliquant une réévaluation systématique de la poursuite du traitement au-delà de cette période.</p> <p>Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.</p> <p><u>Dans le périmètre inclus dans l'AMM mais non retenu pour le remboursement :</u></p> <p>WEGOVY (sémaglutide) n'a pas de place une dans telle situation. Au regard des spécificités du produit et afin de garantir un bon usage de WEGOVY (sémaglutide) (injection sous-cutanée, position dans la stratégie thérapeutique en seconde intention en association à des mesures hygiéno-diététiques, incertitudes d'un effet rebond à l'arrêt du traitement), il est proposé que la prescription initiale soit réservée aux professionnels et structures impliqués dans la prise en charge de l'obésité des niveaux de recours 2 et 3, à savoir :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Le médecin spécialiste de l'obésité (médecin nutritionniste) et exerçant en partenariat avec les autres professionnels concernés par l'obésité, SSR spécialisés en « gastro-entérologie, endocrinologie, diabétologie, nutrition », • Les centres spécialisés de l'obésité (CSO) ou les centres hospitaliers universitaires (CHU). <p>La Commission est favorable au statut de médicament d'exception pour cette spécialité.</p> <p>Important. Le service médical rendu par WEGOVY (sémaglutide) est important uniquement chez les patients ayant un indice de masse corporelle (IMC) initial $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ en cas d'échec de la prise en charge nutritionnelle bien conduite ($< 5\%$ de perte de poids à six mois), en complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique pour la gestion du poids, incluant la perte de poids et le maintien du poids.</p> <p>Insuffisant. Le service médical rendu par WEGOVY (sémaglutide) est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations de l'AMM.</p> <p>IV (mineur). La Commission considère que WEGOVY (sémaglutide) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie de prise en charge des patients adultes ayant un indice de masse corporel</p>
Recommandations particulières	
SMR	
ASMR	

Avis CT HAS WEGOVY ²⁹	
	(IMC) initial > 35 kg/m ² en cas d'échec de la prise en charge nutritionnelle bien conduite (<5 % de perte de poids à 6 mois) et en association à un régime hypocalorique et à une activité physique.

Avis CT HAS MOUNJARO ³⁰	
Date de l'avis	17/07/2024
Nature de la demande	<p>Obésité – Extension d'indication</p> <p>Avis favorable au remboursement uniquement en complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique dans le contrôle du poids, notamment pour la perte de poids et le maintien du poids, chez l'adulte ayant un indice de masse corporelle (IMC) initial ≥ 35 kg/m² en cas d'échec d'une prise en charge nutritionnelle bien conduite (< 5 % de perte de poids à six mois).</p> <p>Avis défavorable au remboursement dans les autres situations couvertes par l'indication AMM.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Au regard de la stratégie thérapeutique actuelle recommandée par la HAS et du besoin médical dans le traitement de l'obésité chez l'adulte, MOUNJARO (tirzépatide) est un traitement de seconde intention, en cas d'échec d'une prise en charge nutritionnelle bien conduite (< 5 % de perte de poids à six mois), en association à un régime hypocalorique et à une activité physique, à réservé uniquement aux patients adultes ayant un indice de masse corporelle (IMC) initial ≥ 35 kg/m², population la plus à risque de complications liées à l'obésité.</p> <p>En l'absence de donnée comparative robuste versus les autres analogues du GLP-1 indiqués dans l'obésité, WEGOVY (sémaglutide) ou SAXENDA (liraglutide), MOUNJARO (tirzépatide) ne peut être hiérarchisé versus ces molécules.</p> <p>La Commission recommande que le tirzépatide (MOUNJARO) ne soit prescrit qu'après avis d'un spécialiste dans la prise en charge de l'obésité.</p> <p>Il est nécessaire d'évaluer l'efficacité du traitement au bout de 6 mois, et d'envisager un éventuel arrêt, notamment en cas de perte de poids inférieure à 5 %.</p>
Recommandations particulières	<p>Afin de garantir un bon usage de MOUNJARO (tirzépatide), la Commission propose que la prescription initiale soit réservée aux professionnels et structures impliqués dans la prise en charge de l'obésité des niveaux de recours 2 et 3, à savoir :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Le médecin spécialiste de l'obésité (médecin nutritionniste) et exerçant en partenariat avec les autres professionnels concernés par l'obésité en lien avec les établissements de soins de suite et de réadaptation (SSR) spécialisés en « gastro-entérologie, endocrinologie, diabétologie, nutrition », • Les centres spécialisés de l'obésité (CSO) ou les centres hospitaliers universitaires (CHU). <p>La Commission recommande le statut de médicament d'exception pour MOUNJARO (tirzépatide) dans cette indication.</p>
SMR	<p>Important.</p> <p>Le service médical rendu par MOUNJARO (tirzépatide) est important uniquement en complément d'un régime hypocalorique et d'une</p>

³⁰ https://www.has-sante.fr/jcms/p_3538381/fr/mounjaro-tirzepatide-obesite

Avis CT HAS MOUNJARO ³⁰	
ASMR	<p>augmentation de l'activité physique dans le contrôle du poids, notamment pour la perte de poids et le maintien du poids, chez les patients adultes ayant un indice de masse corporelle (IMC) initial $\geq 35 \text{ kg/m}^2$, en cas d'échec d'une prise en charge nutritionnelle bien conduite (< 5 % de perte de poids à six mois).</p> <p>Insuffisant.</p> <p>Le service médical rendu par MOUNJARO (tirzépatide) est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles dans les autres situations de l'AMM.</p> <p>V (absence)</p> <p>La Commission de la Transparence considère, qu'en l'état actuel du dossier, MOUNJARO (tirzépatide) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge des patients adultes ayant un indice de masse corporelle (IMC) initial $\geq 35 \text{ kg/m}^2$, en cas d'échec de la prise en charge nutritionnelle bien conduite (< 5 % de perte de poids à six mois) et en association à un régime hypocalorique et à une activité physique.</p>
Date de l'avis Nature de la demande	<p>17/07/2024</p> <p>Primo-inscription</p> <p>Avis favorable au remboursement uniquement « chez les adultes pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique :</p> <ul style="list-style-type: none"> • en bithérapie avec la metformine, • en trithérapie avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant, • en trithérapie avec la metformine et une insuline basale ». <p>Avis défavorable au remboursement dans les autres situations couvertes par l'indication AMM.</p> <p><u>Dans le périmètre du remboursement :</u></p> <p>En complément du régime alimentaire et de l'exercice physique, socle de la prise en charge du diabète de type 2, MOUNJARO (tirzépatide), agoniste des récepteurs du GIP et du GLP-1, est une option thérapeutique du diabète de type 2 de l'adulte uniquement en 2ème ligne ou 3ème ligne de traitement médicamenteux, dans des situations particulières, à savoir si l'écart à l'objectif est $> 1\%$ d'HbA1c et si l'IMC $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ou si la prise de poids sous insuline ou la survenue d'hypoglycémies sont préoccupants et que la maladie est insuffisamment contrôlée par une monothérapie par la metformine ou une bithérapie. Compte tenu des données cliniques disponibles, l'efficacité du tirzépatide a été démontrée uniquement en association :</p> <ul style="list-style-type: none"> • en bithérapie avec la metformine, • en trithérapie avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant, • en trithérapie avec la metformine et une insuline basale. <p>Contrairement aux 2 analogues du GLP-1, dulaglutide et liraglutide, qui ont démontré une réduction du critère 3P-MACE dans l'étude REWIND (dulaglutide) et dans l'étude LEADER (liraglutide), on ne dispose d'aucune donnée démontrant un éventuel bénéfice cardiovasculaire de MOUNJARO (tirzépatide).</p> <p><u>Dans le périmètre inclus dans l'AMM mais non retenu pour le remboursement :</u></p> <p>En l'absence de donnée clinique pertinente, MOUNJARO (tirzépatide) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique en monothérapie quand l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une</p>

Avis CT HAS MOUNJARO³⁰	
Recommandations particulières	intolérance ou de contre-indications. Son efficacité a été démontrée uniquement dans les associations mentionnées ci-dessus.
SMR	<p>Compte tenu du constat de mésusage des analogues du GLP-1 qui ont l'AMM dans le diabète de type 2 et qui sont utilisés pour la perte de poids à des fins esthétiques et des risques associés à ce mésusage, la Commission de la Transparence estime qu'il est important de mettre en place des mesures d'encadrement de la prescription et de la délivrance des analogues du GLP-1 ainsi que du tirzépatide.</p> <p>Modéré.</p> <p>Le service médical rendu par MOUNJARO 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 12,5 mg, 15 mg (tirzépatide) est modéré uniquement dans l'indication « chez les adultes pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique :</p> <ul style="list-style-type: none"> • en bithérapie avec la metformine, • en trithérapie avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant, • en trithérapie avec la metformine et une insuline basale ». <p>Insuffisant.</p> <p>Le service médical rendu par MOUNJARO 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 12,5 mg, 15 mg (tirzépatide) est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles dans les autres situations de l'AMM.</p>
ASMR	<p>V (absence).</p> <p>la Commission considère que MOUNJARO (tirzépatide) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle qui comprend les analogues du GLP-1 (cf. paragraphe 2.2), chez les adultes pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique, uniquement en bithérapie en association avec la metformine, en trithérapie en association avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant, en trithérapie en association avec la metformine et une insuline basale.</p> <p>Dans les autres situations de l'AMM : sans objet.</p>

