

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°1)

12 janvier 2024

SPECIALITES®, DCI (état de commercialisation en France)

- Dulaglutide : TRULICITY® 0,75 mg – 1,5 mg – 3 mg – 4,5 mg, solutions injectables en stylos préremplis (commercialisées)
- Sémaglutide : OZEMPIC® 0,25 mg – 0,5 mg – 1 mg, solutions injectables en stylos préremplis (commercialisées)
OZEMPIC® 2 mg, solution injectable en stylo prérempli
WEGOVY® 0,25 mg – 0,5 mg – 1 mg – 1,7 mg – 2,4 mg, FlexTouch solutions injectables en stylos préremplis
WEGOVY 0,25 mg – 0,5 mg – 1 mg – 1,7 mg – 2,4 mg, solutions injectables en stylos préremplis
- Liraglutide : SAXENDA® 6 mg/ml, solution injectable en stylo prérempli (commercialisée)
VICTOZA® 6 mg/ml, solution injectable en stylo prérempli (commercialisée)
- Liraglutide et Insuline degludec : XULTOPHY® 100 unités/ml + 3,6 mg/ml, solution injectable (commercialisée)
- Exénatide : BYETTA® 5 microgrammes –10 microgrammes, solutions injectables, stylos préremplis (commercialisées)
BYDUREON® 2 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée
BYDUREON® 2 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée en stylo prérempli (arrêt de commercialisation)
BYDUREON® 2 mg, suspension injectable à libération prolongée en stylo prérempli

LABORATOIRES

Eli Lilly Nederland BV (TRULICITY®)
Novo Nordisk A/S (SAXENDA®, VICTOZA®, XULTOPHY®, OZEMPIC®, WEGOVY®)
AstraZeneca AB (BYETTA®, BYDUREON®)

Référence de l'enquête	E_PV-2023-00980
Date d'ouverture de l'enquête	22/03/2023 regroupement de l'ensemble des spécialités concernées (sémaglutide, enquête depuis le 25/03/2022 ; liraglutide, du 17/02/2011 au 12/12/2017, élargissement de VICTOZA à SAXENDA le 27/11/2015, XULTOPHY du 04/08/2017 au 20/05/2020 ; dulaglutide, 03/08/2016 ; exénatide, du 18/09/2007 au 12/12/2017 pour BYETTA, au 20/05/2020 pour BYDUREON)
CRPV rapporteurs	Montpellier Limoges
Nom des experts rapporteurs*	[REDACTED] [REDACTED]
Autre(s) participant(s) du CRPV rapporteur (nom et fonction dans le CRPV) nommés par l'ANSM	N/A
CRPV relecteur	N/A
Nom de l'expert relecteur *	N/A

Nom de l'expert coordonnateur*	N/A
Nom du ou des laboratoires	<p>Titulaires / Exploitants</p> <ul style="list-style-type: none"> - Novo Nordisk A/S/ Novo Nordisk Courbevoie (exploitant pour WEGOVY® FlexTouch) - Eli Lilly Nederland BV / Lilly France Neuilly sur Seine - AstraZeneca AB / AstraZeneca Reuil Malmaison (pour BYETTA®), / AstraZeneca Courbevoie (pour BYDUREON®)
Date(s) du ou des rapports précédents +/- présentation en CSP Surveillance et Pharmacovigilance (Formation restreinte Expertise)	<ul style="list-style-type: none"> - Dulaglutide : CSP PV Expertise du 21/09/2021 ; CTPV du 17/12/2019 et du 12/09/2017 - Exénatide : CSP PV Expertise du 17/12/2019 ; CTPV du 10/11/2017, du 07/07/2015, du 18/06/2013, du 04/12/2012, du 07/10/2011 et du 30/06/2009 - Liraglutide + insuline degludec : CSP PV expertise du 17/12/2019 ; CTPV du 12/12/2017 - Liraglutide : CTPV du 12/12/2017, du 04/12/2012, du 13/09/2011 - Dulaglutide, exénatide, liraglutide + insuline degludec : CSP PV Expertise du 28/01/2020
Période couverte par le rapport	<p>De la date de commercialisation (17/04/2019) au 31/07/2023 (inclus), pour sémaglutide</p> <p>Du 01/04/2019 au 31/07/2023 (inclus), pour liraglutide</p> <p>Du 01/04/2021 au 31/07/2023 (inclus), pour dulaglutide</p> <p>01/04/2017 au 31/07/2023, pour exénatide</p> <p>(uniquement les cas G et NG de mésusage/hors AMM)</p>

TABLE DES MATIERES

1.	RESUME	6
2.	INTRODUCTION.....	9
3.	GENERALITES SUR LES AGONISTES DU RECEPTEUR DU GLP-1	16
3.1.	Données de pharmacologie	16
3.1.1.	Données de pharmacodynamie	16
3.1.2.	Données pharmacocinétiques.....	17
4.	CONTEXTE/OBJECTIFS/PERIMETRES	28
5.	METHODES	31
5.1.	Données issues des bases de PV	31
5.2.	Données du laboratoire.....	31
5.3.	Données de la littérature	32
5.4.	VigiBase	32
5.5.	Données de détection automatique du signal (DAS)	32
6.	RESULTATS	33
6.1.	Chiffres de vente – Données d'exposition	33
6.2.	Données en France.....	33
6.2.1.	Présentation générale des cas notifiés depuis le début du suivi	33
	Tableau 3. Description des cas d'intérêt.....	34
	Logigramme	35
6.2.1.1.	Incidence des cas et EI notifiées.....	36
6.2.2.	Présentation quantitative des cas graves notifiés (laboratoire et CRPV)	36
	Tableau 5. Description des cas graves d'intérêt.....	38
6.2.3.	Analyse détaillée	39
6.2.3.1.	Décès	39
6.2.3.2.	Cas marquants	43
6.2.3.3.	Effets d'intérêt identifiés dans la méthodologie ou au cours de l'analyse.....	44
6.3.	Données au niveau mondial.....	45
6.3.1.	Données générales des derniers PSUR	45
6.3.1.1.	Risques importants.....	45
6.3.1.2.	Estimation de l'exposition cumulée	45
6.3.1.3.	Résumé des effets indésirables graves	45
6.3.1.4.	Évaluation des nouveaux signaux et des risques	45
6.3.2.	Données générales de VigiBase.....	46
6.4.	Données issues des essais cliniques	48
6.5.	Données de la littérature	48
6.6.	Situations particulières : mésusages, erreurs médicamenteuses, surdosages, utilisations dans une population particulière, expositions durant la grossesse/allaitement.....	48

7. DISCUSSION DES RESULTATS	49
7.1. Décès	49
7.2. Obstructions intestinales	49
7.3. Ralentissement de la vidange gastrique / Pneumopathie d'inhalation	53
7.4. Interactions médicamenteuses en lien avec un ralentissement de la vidange gastrique	60
7.5. Pancréatites	62
7.6. Cancers pancréatiques	67
7.7. Cholécystites, cholangites, lithiases biliaires	71
7.8. Cancers des voies biliaires	75
7.9. Hépatites	77
7.10. Effets sur la fonction thyroïdienne	82
7.11. Cancers thyroïdiens	82
7.12. Tumeurs (hors cancers pancréatiques, biliaires et thyroïdiens)	87
7.13. Atteintes rénales	89
7.14. Pemphigoïde bulleuse, réactions d'hypersensibilité, angioedème	95
7.15. Troubles du rythme et de la conduction cardiaque	103
7.16. Analyse des cas d'utilisation au cours de la grossesse ou de l'allaitement.....	109
7.17. Analyse des cas d'erreurs médicamenteuses liées aux stylos injecteurs	120
7.18. Analyse des cas d'utilisation hors-AMM/mésusage pour perte pondérale	124
7.19. Hypertriglycéridémie	135
7.20. Analyse des cas de comportements suicidaires/syndrome dépressif	141
8. CONCLUSIONS DES CRPV RAPPORTEURS.....	159
9. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	161
10. ANNEXES	172

ABREVIATIONS

aGLP-1 : Agoniste(s) du récepteur du Glucagon-Like Peptide-1
ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu
CTPV : Comité Technique de PharmacoVigilance
eGFR : Estimated Glomerular Filtration Rate
EI : effet indésirable
EMA : European Medicines Agency
EPITT : European Pharmacovigilance Issues Tracking Tool
EU : European Union
DPP-4 : dipeptidyl peptidase 4
DT1 : diabète de type 1
DT2 : diabète de type 2
FDA : Food and Drug Administration
FR : France
GIP : Glucose-dependent insulinotropic polypeptide
GLP-1 : Glucagon-Like Peptide 1
HAS : Haute Autorité de Santé
HbA1c : Hémoglobine glyquée A1c
iDDP-4 : Inhibiteur(s) de la dipeptidyl peptidase 4
IRC : Insuffisance Rénale Chronique
iSGLT-2 : Inhibiteur(s) du co-transporteur de sodium-glucose de type 2
MedDRA : Medical Dictionary for Regulatory Activities
N/A : non attribuable, non renseigné
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 : Periodic Safety Update Single Assessment
PT : Preferred Term
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
RMP : Risk Management Plan
SMR : Service Médical Rendu
SOC : System Organ Classes
SGLT2 : co-transporteur de sodium-glucose de type 2
SNDS : Système National Des Données de Santé
SOC : System Organ Class
TTO : time to onset
US : United States
WHO : World Health Organization

1. RESUME

Introduction

Les agonistes du récepteur du glucagon-like-peptide-1 (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) et, pour certains (liraglutide, sémaglutide), de l'obésité et du surpoids sous certaines conditions. En 2022, à la demande de l'ANSM, il a été décidé un suivi national renforcé de pharmacovigilance regroupant l'ensemble des enquêtes nationales de pharmacovigilance portant sur différents agonistes du récepteur du GLP-1 en une enquête élargie à toute la classe pharmacologique. Cette enquête a pour objectif le suivi de la sécurité des agonistes du récepteur du GLP-1 centré sur les cas d'effets indésirables (EI) en lien avec des problématiques de sécurité identifiées, y compris l'utilisation hors-AMM/mésusage.

Méthodes

Le suivi comprend l'analyse ciblée des cas d'EI graves d'intérêt rapportés avec les agonistes du récepteur du GLP-1 (en suspect ou interaction) déclarés aux laboratoires titulaires de l'AMM ou enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) par les CRPV. Il s'agit en particulier des cas de décès ; occlusion intestinale ; ralentissement de la vidange gastrique (dont les cas en lien avec des interactions médicamenteuses) / pneumopathie d'inhalation ; EI pancréatiques et biliaires (dont cancers) ; EI hépatiques (incl. utilisation chez les patients insuffisants hépatiques) ; EI thyroïdiens (dont cancers, en particulier médullaires) ; tumeurs (autres organes, malignes ou non) ; atteintes rénales ; pemphigoïde bulleuse, réactions d'hypersensibilité et angioedèmes ; troubles du rythme et de la conduction cardiaque ; utilisation au cours de la grossesse ou de l'allaitement ; et erreurs médicamenteuses (en particulier liées aux stylos injecteurs).

Ont également été analysés les cas graves et non graves suivants : cas marquants ; comportements suicidaires/ syndromes dépressifs ; hypertriglycéridémies ; utilisation hors AMM / mésusage (dans la perte de poids pour les spécialités ne possédant pas cette indication, ou perte de poids dans une population non indiquée par l'AMM pour celles possédant une indication dans le traitement de l'obésité et du surpoids).

L'analyse a pris en compte les données issues de la détection des signaux (BNPV au 31/07/2023), des PSURs, de VigiBase, des essais cliniques, de la littérature, et de la CNAM (estimation de l'exposition). Les périodes de déclaration des cas couvertes par le présent rapport s'étendent depuis la date de commercialisation (17/04/2019) au 31/07/2023 (inclus) pour sémaglutide ; depuis la fin de la période du précédent rapport d'enquête pour liraglutide et liraglutide/insuline degludec (01/04/2019) au 31/07/2023; du 01/04/2021 au 31/07/2023 (inclus) pour dulaglutide ; et du 01/04/2017 au 31/07/2023 pour exénatide (uniquement les cas graves et non graves de mésusage/hors AMM).

Principaux résultats et discussion

Le cumul des personnes exposées à un agoniste du récepteur du GLP-1 entre 2014 et 2022 inclus est estimé en France à plus de 3 millions de personnes-années. En 2022, il y avait 626 000 patients exposés. L'analyse principale a porté sur l'ensemble des cas graves rapportés sur la période de l'enquête, soit 645 cas graves. Au total, 47,4% étaient rapportés par les CRPV, 90,5% par un professionnel de santé et 24,3% au cours des sept derniers mois de 2023. OZEMPIC comptait pour 50,7% des déclarations, suivi par TRULICITY (23,3%), VICTOZA (10,4%), WEGOVY (7,3%), XULTOPHY (5,1%) et SAXENDA (3,3%). L'âge moyen était de 60 ans (min-max : 6-93), il y avait 44,7% de femmes, et 2,6% de cas de décès (n=17).

L'analyse des effets d'intérêt graves identifiés dans la méthodologie ou au cours de l'analyse rapporte : 161 cas de pancréatites (29,6%), 54 cas d'atteintes rénales (8,4%), 38 cas liés à une utilisation hors-AMM/mésusage pour perte pondérale (5,9%), 23 cas d'hépatites (3,6%), 17 cas de cholécystites, cholangites ou lithiases biliaires (2,6%), 16 cas de troubles du rythme et de la conduction cardiaque (2,4%), 13 cas de tumeurs (hors cancers pancréatiques, biliaires et thyroïdiens) (2,0%), 12 cas de réactions d'hypersensibilité ou angioedèmes (1,9%), 11 cas de cancers pancréatiques (1,8%), 9 cas

d'hypertriglycéridémie (1,4%), 8 cas d'occlusions intestinales (1,2%), 8 cas liés à une utilisation au cours de la grossesse ou de l'allaitement (1,1%), 7 cas de comportements suicidaires (1,1%), 4 cas liés à une erreur médicamenteuse due aux stylos injecteurs (0,6%), 3 cas de pneumopathie d'inhalation (0,5%), 2 cas de gastroparésie (0,3%), 2 cas de cancers des voies biliaires (0,3%), 2 cas de pemphigoïde bulleuse (0,3%), 1 cas de cancer thyroïdien (0,2%), aucun cas lié à une interaction médicamenteuse en lien avec un ralentissement de la vidange gastrique et aucun cas de trouble de la fonction thyroïdienne.

Conclusions et recommandations des rapporteurs

Les rapporteurs considèrent qu'un signal se confirme avec une force du signal élevée pour les risques d'occlusion intestinale, de pancréatite, de cholécystite/cholangite et de cancer thyroïdien (issus de la bibliographie et la pharmacovigilance internationale). Il a été mis en évidence un nouveau signal sur la fertilité (bibliographique). D'après les données disponibles, les aGLP-1 ne semblent pas présenter un profil de risque différent selon leurs indications (diabète de type 2 ou contrôle du poids). Les RCP/Notices des agonistes du récepteur du GLP-1 ne sont pas harmonisées et ne signalent pas tous les risques suivants : occlusion intestinale (non mentionnés pour les spécialités à base de liraglutide ± insuline degludec [VICTOZA, SAXENDA, XULTOPHY] ou de sémaglutide [OZEMPIC, WEGOVY,] (ou de sémaglutide oral [RYBELSIUS], lixisénatide [LYXUMIA, SULIQUA], ou tirzépatide [MOUNJARO]) contrairement aux spécialités à base de dulaglutide [TRULICITY] et exénatide [BYETTA, BYDUREON]) ; pneumopathie d'inhalation en raison du ralentissement de la vidange gastrique (complication non mentionnée dans les RCP/Notices, procédure de signal européen en cours¹) ; cancers thyroïdiens (procédure de signal européen cloturée en octobre 2023 par le PRAC, bien que contesté par les rapporteurs [FR] à l'origine de l'ouverture du signal²) ; angioédèmes (non mentionnés dans les RCP/Notices de SAXENDA, XULTOPHY).

Les informations des RCP/Notices sont incomplètes concernant les risques suivants : cholécystites, cholangites, lithiases biliaires (pas de mise en garde notamment pour les patients présentant des antécédents biliaires) ; atteintes rénales (pas de mise en garde – excepté pour exénatide - relative au risque d'altération de la fonction rénale notamment chez les patients à risque [ex. en IRC] ni concernant l'utilisation concomitante de médicaments néphrotoxiques) ; utilisation au cours de la grossesse ou de l'allaitement (mieux informer sur l'embryotoxicité, le risque sur la fertilité, le retard de la croissance fœtale, et sur l'utilisation d'une contraception pendant le traitement, seul le sémaglutide le précise clairement).

Les informations des RCP/Notices renseignent de manière acceptable sur les risques de pancréatite et de réactions anaphylactiques.

Au regard des données analysées, les rapporteurs ne retiennent pas de signal pour les risques suivants : cancer pancréatique, cancer des voies biliaires, hépatite, troubles de la fonction thyroïdienne, tumeurs (hors cancers pancréatiques, biliaires et thyroïdiens), pemphigoïde bulleuse, réactions d'hypersensibilité, troubles du rythme et de la conduction cardiaque, erreurs médicamenteuses avec EI graves liées aux stylos injecteurs, hypertriglycéridémie et comportements suicidaires. Toutefois, afin d'être mieux/plus documentés, les risques de pemphigoïde bulleuse, cancers thyroïdiens et comportements suicidaires doivent continuer à être surveillés. L'analyse des cas de décès n'a pas permis d'identifier de signal particulier.

Concernant le risque lors de l'utilisation hors-AMM/mésusage pour perte pondérale, les rapporteurs rappellent que prescripteurs et les patients doivent être bien informés que le rapport bénéfices/risques est défavorable pour l'utilisation des aGLP-1 dans ces indications hors-AMM.

Les résultats de ce rapport montrent que la surveillance renforcée des agonistes du récepteur du GLP-1 est toujours nécessaire. Les rapporteurs souhaitent la poursuite du suivi national recentrés sur les focus spécifiques suivants : mésusage pour perte pondérale, grossesse/fertilité, pemphigoïde bulleuse,

¹ https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-25-28-september-2023_en.pdf

² <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-23-26-october-2023> ; <https://ansm.sante.fr/actualites/retour-dinformation-sur-le-prac-de-novembre-2023-23-26-octobre>

ainsi que, selon les conclusions et suites données aux signaux analysés par l'EMA, les cancers thyroïdiens, les pneumopathies d'inhalation et les comportements suicidaires.

2. INTRODUCTION

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

Nom commercial	TRULICITY®	OZEMPIC®	SAXENDA®	VICTOZA®	XULTOPHY®	BYETTA®
DCI	Dulaglutide	Sémaglutide	Liraglutide	Liraglutide	Liraglutide + insuline degludec	Exenatide
Classe ATC	A10BJ05	A10BJ06	A10BJ02	A10BJ02	A10AE56	A10BJ01
Excipient(s) à effet notoire	Mannitol	Propylène glycol	Propylène glycol	Propylène glycol	Glycérol	Mannitol
Forme pharmaceutique et dosage	Solution injectable en stylo prérempli. Dosage à 0,75 mg - 1,5 mg - 3 mg - 4,5 mg	Solution injectable en stylo prérempli. Dosage : 0,25 mg – 0,5 mg – 1 mg – 2 mg Un ml de solution contient 1,34 mg de sémaglutide pour les formes à 0,25, 0,5 et 1 mg. Un ml de solution contient 2,68 mg de	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 et peut délivrer des doses de 0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg et 3,0 mg.	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	Solution injectable en stylo prérempli. 1 ml de solution contient 100 unités d'insuline dégludec et 3,6 mg de liraglutide. Un stylo prérempli contient 3 ml, équivalent à	Solution injectable en stylo prérempli 5 µg : Chaque stylo prérempli contient 60 doses (environ 1,2 mL de solution). 10 µg : Chaque stylo prérempli contient 60 doses (environ 2,4 mL de solution).

Nom commercial	TRULICITY®	OZEMPIC®	SAXENDA®	VICTOZA®	XULTOPHY®	BYETTA®
		sémaglutide pour la forme 2 mg.	Boite de 3 stylos de 3 ml	doses de 1,2 mg ou 10 doses de 1,8 mg. Boite 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	
Classe pharmacologique	Analogue du glucagon-like-peptide-1 (GLP-1) Autres hypoglycémiants Code ATC : A10BJ	Analogue du glucagon-like-peptide-1 (GLP-1) Code ATC : A10BJ	Analogue du glucagon-like-peptide-1 (GLP-1) Code ATC : A10BJ	Analogue du glucagon-like-peptide-1 (GLP-1) Code ATC : A10BJ	Agoniste du récepteur du glucagon-like-peptide-1 + insuline Code ATC : A10BJ	Agoniste du récepteur du glucagon-like-peptide-1 Code ATC : A10BJ
Indication(s)	Chez les patients de 10 ans et plus pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique :	Chez les adultes pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique [afin d'améliorer le	Adulte : « est indiqué[e] 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	Chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés de 10 ans et plus pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et	Chez les adultes pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé pour améliorer le contrôle glycémique en	Traitement du diabète de type 2 en association - à la metformine - aux sulfamides hypoglycémiants - aux thiazolidinediones

Nom commercial	TRULICITY®	OZEMPIC®	SAXENDA®	VICTOZA®	XULTOPHY®	BYETTA®
- 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.	contrôle glycémique] : - 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.	les patients adultes avec un indice de masse corporelle (IMC) initial : • $\geq 30\text{kg}/\text{m}^2$ (obésité), ou • $\geq 27\text{kg}/\text{m}^2$ et $<30\text{kg}/\text{m}^2$ (surpoids) en présence d'au moins un facteur de comorbidité lié au poids tel qu'une dysglycémie (prédiabète ou diabète de type2), une hypertension artérielle, une dyslipidémie, un syndrome d'apnée obstructive du sommeil. » 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:	d'une activité physique : • 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.	complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique en association avec d'autres médicaments par voie orale destinés au traitement du diabète	complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique en association avec d'autres médicaments par voie orale destinés au traitement du diabète	- à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant - à la metformine et une thiazolidinedione chez des adultes n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées de ces traitements oraux. Byetta est également indiqué en association à une insuline basale avec ou sans metformine et/ou pioglitazone chez des adultes n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat avec ces médicaments.

Nom commercial	TRULICITY®	OZEMPIC®	SAXENDA®	VICTOZA®	XULTOPHY®	BYETTA®
			<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. » 			
Condition de prescription et de délivrance (France)	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, Co-rapporteur Allemagne)	Procédure centralisée (rapporteur Pays-Bas, co-rapporteur Danemark)	Procédure centralisée (rapporteur Pays-Bas, co-rapporteur Danemark)	Procédure centralisée (rapporteur Pays-Bas, co-rapporteur Danemark)	Procédure centralisée (rapporteur Suède, co-rapporteur UK)	Procédure centralisée (rapporteur Suède, co-rapporteur Allemagne)
PSUR : EURD list (oui/non) Si oui : - pays rapporteur - prochaine DLP - fréquence de soumission	oui Italie 18/09/2024 triennale	oui Suède 31/05/2024 annuelle	oui Pays-Bas 31/12/2023 triennale	oui Pays-Bas 31/12/2023 triennale	Oui Pays-Bas 30/05/2025 triennale	oui Suède 31/03/2024 triennale
Titulaire d'AMM / Exploitant	Eli Lilly	Novo Nordisk	Novo Nordisk	Novo Nordisk	Novo Nordisk	Astra Zeneca
Date d'obtention de l'AMM	21 novembre 2014 (TRULICITY 0,75	08/02/2018 (OZEMPIC 0,25 mg,	23/03/2015	30/06/2009	18/09/2014	20/11/2006

Nom commercial	TRULICITY®	OZEMPIC ®	SAXENDA®	VICTOZA®	XULTOPHY®	BYETTA®
	mg, solution injectable en stylo prérempli ; TRULICITY 1,5 mg, solution injectable en stylo prérempli) 18/11/2020 (TRULICITY 3 mg, solution injectable en stylo pré-rempli ; TRULICITY 4,5 mg, solution injectable en stylo pré-rempli)	solution injectable en stylo prérempli ; OZEMPIC 0,5 mg, solution injectable en stylo prérempli ; OZEMPIC 1 mg, solution injectable en stylo prérempli 11/01/2022 (OZEMPIC 2 mg, solution injectable en stylo prérempli)				
Date de commercialisation en France	11/01/2016 (TRULICITY 0,75 mg, solution injectable en stylo prérempli ; TRULICITY 1,5 mg, solution injectable en stylo prérempli) 01/09/2021 (TRULICITY 3 mg, solution injectable en stylo pré-rempli; TRULICITY 4,5 mg, solution injectable en stylo pré-rempli)	17/04/2019	02/03/2021	22/03/2010	09/09/2016	03/04/2008

Nom commercial	TRULICITY®	OZEMPIC ®	SAXENDA®	VICTOZA®	XULTOPHY®	BYETTA®
Pays en Europe commercialisant la (les) spécialité(s)	94 countries including those in the EU, the US, Canada, Australia, Japan, and Switzerland.	>80 pays, Europe (including the EU, Norway, Switzerland and the UK),	Adulte: Europe (including the EU, Norway, 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.	Adulte: Europe (including the EU, Norway, 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	74 pays avec une AMM, disponible dans 46 pays (EU, Russian Federation and US)	>40 pays

A noter, trois spécialités à base de sémaglutide possèdent une AMM (centralisée) en Europe (Novo Nordisk titulaire de ces 3 AMM) :

- OZEMPIC, solution injectable en stylo prérempli (AMM délivrée par la CE le 08.02.18, commercialisé en France depuis le 17.04.19) ;
- RYBELSUS, comprimé (AMM délivrée par la CE le 03.04.20, non commercialisé en France) ;
- WEGOVY, solution injectable en stylo prérempli (AMM délivrée par la CE le 06.01.22, non commercialisé en France à ce jour).

La spécialité WEGOVY « est indiqué[e] 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 de : $\geq 30\text{kg/m}^2$ (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 type2), une hypertension artérielle, une dyslipidémie, un syndrome d'apnée obstructive du sommeil ou une maladie cardiovasculaire. »

Dans son avis du 22.12.23, la CT HAS a formulé un « avis favorable au remboursement de la spécialité WEGOVY (sémaglutide) indiquée 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, uniquement chez

l'adulte ayant un indice de masse corporelle (IMC) initial $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ et âgé ≤ 65 ans en cas d'échec de la prise en charge nutritionnelle bien conduite ($< 5\%$ de perte de poids à six mois). [SMR important]

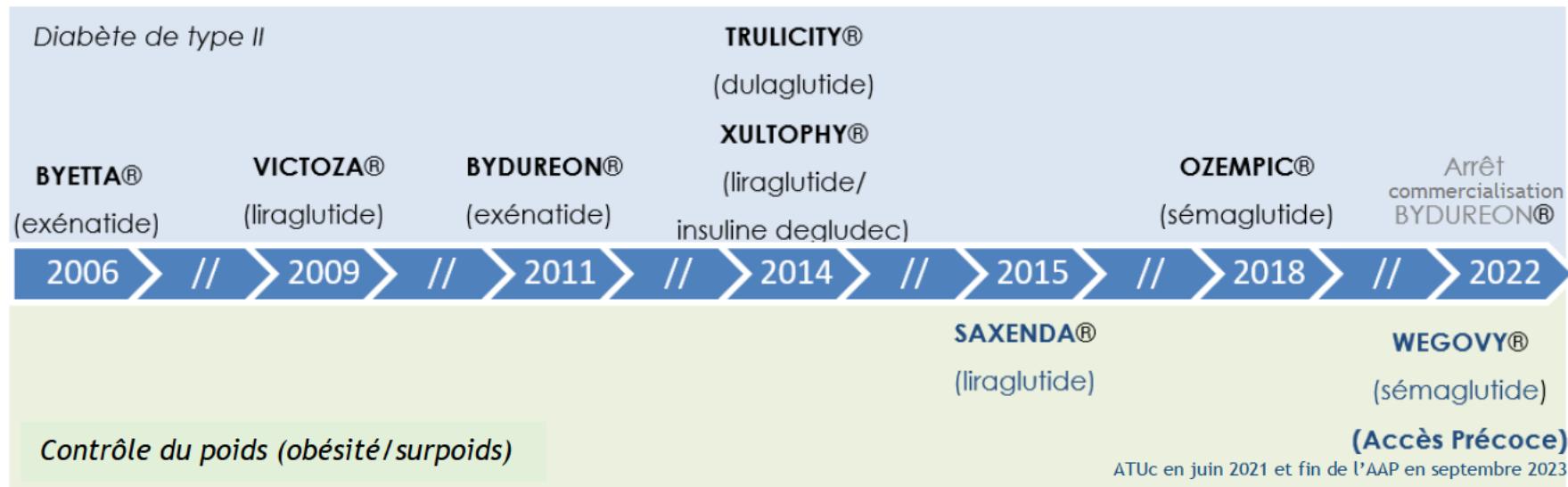


Figure 1. Synthèse chronologique des 1ères autorisations de mises sur le marché (AMM européennes centralisées) des aGLP-1 commercialisés en France et accès dérogatoire au niveau national

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

3.1. Données de pharmacologie

3.1.1. Données de pharmacodynamie

Les modes d'action du GLP-1 utiles dans le traitement du diabète de type 2 sont résumés dans la figure ci-dessous.

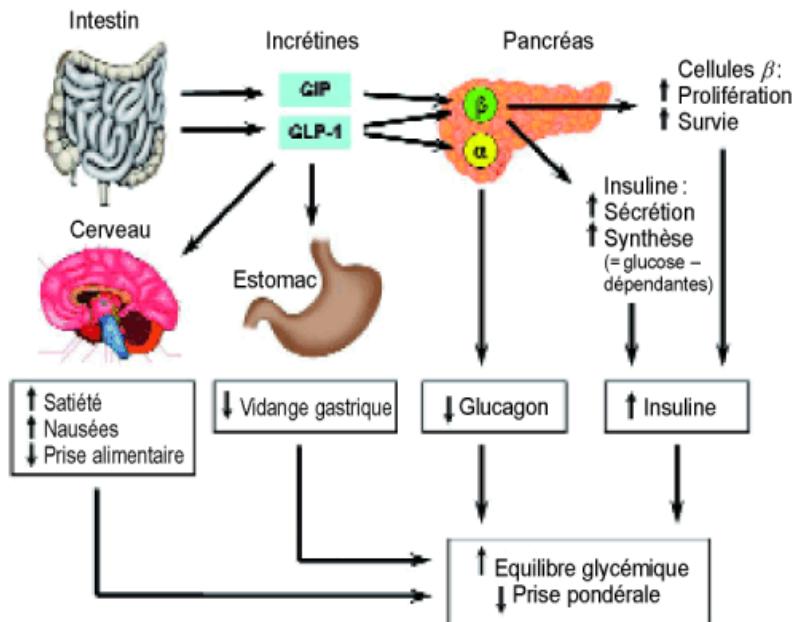


Figure 2. Mode d'action du GLP 1

Le GLP-1 permet l'amplification de la réponse à l'hyperglycémie : stimulation de la sécrétion d'insuline glucose-dépendante (c'est-à-dire uniquement en cas d'hyperglycémie). Il est aussi responsable d'effets sur la survie et la prolifération des cellules bêta, l'inhibition de la sécrétion de glucagon, la motilité gastrique, la satiété.

Le GLP-1 natif a une demi-vie de 1,5 à 2 minutes du fait de sa dégradation par la DPP-4 et de la clairance rénale. Contrairement au GLP-1 natif, les agonistes du récepteur du GLP-1 (aGLP-1) résistent à la dégradation par la DPP-4.

Les aGLP-1 tels que exénatide, liraglutide, dulaglutide, semaglutide et lisixenatide présentent plusieurs propriétés anti-hyperglycémiantes du GLP-1. En présence de concentrations élevées de glucose, les aGLP-1 augmentent l'AMP cyclique (AMPC) intracellulaire dans les cellules bêta pancréatiques, ce qui entraîne la libération d'insuline et bloquent la sécrétion de glucagon, anormalement élevée chez les patients diabétiques de type 2. La baisse des concentrations de glucagon entraîne une diminution de la production hépatique de glucose. Les aGLP-1 ralentissent également la vidange gastrique.

3.1.2. Avis de la Haute Autorité de Santé

Nom commercial	TRULICITY®	OZEMPIC ®	SAXENDA®	VICTOZA®	XULTOPHY®	BYETTA®
DCI	Dulaglutide	Sémaglutide	Liraglutide	Liraglutide	Liraglutide + insuline degludec	Exenatide
Service Médical rendu (SMR)	Avis du 21/07/2021 Important " dans l'indication en association avec d'autres hypoglycémiants, y compris l'insuline lorsque ces derniers, associés à un régime alimentaire et à une activité physique, ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie, uniquement: • en bithérapie en association avec la metformine, • en trithérapie en	Avis du 23/03/2022 Modéré « en trithérapie en association avec la metformine et l'insuline. » Avis du 21/07/2021 Insuffisant " • en monothérapie • en bithérapie en association à un sulfamide, • en bithérapie en association à une insuline basale • en trithérapie en association à une insuline basale et la metformine. "	Pas de SMR	Avis du 30/07/2021 Important « uniquement dans l'indication en association avec d'autres hypoglycémiants, y compris l'insuline lorsque ces derniers, associés à un régime alimentaire et à une activité physique, ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie, uniquement : - en bithérapie en association avec la metformine ou avec un sulfamide, - en trithérapie en association avec metformine et insuline ou avec metformine et	Avis du 21/07/2021 Important " - chez les patients dont le traitement par l'association libre de metformine/insuline basale et liraglutide est optimisé - chez les patients non contrôlés par l'association de metformine et d'insuline basale, "	Avis du 21/07/2021 Important " uniquement en association : à la metformine, à un sulfamide hypoglycémiant, à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant et chez les adultes n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées de ces traitements oraux "

	<p>association avec metformine et insuline</p> <ul style="list-style-type: none"> • en trithérapie en association avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant. " 	<p>Modéré</p> <ul style="list-style-type: none"> • en bithérapie en association à la metformine, • en trithérapie en association à la metformine et un sulfamide. " 		<p>sulfamide hypoglycémiant. »</p> <p>Avis du 30/07/2021 Insuffisant</p> <p>« - en monothérapie, lorsque le régime alimentaire et l'exercice physique ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie chez les patients qui ne peuvent recevoir un traitement par metformine du fait d'une intolérance ou de contre-indications</p> <ul style="list-style-type: none"> - en bithérapie en association avec l'insuline. » 		<p>glycémique adéquat avec ce médicament. "</p>
Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR)	<p>Avis du 21/07/2021 IV (Mineur)</p> <p>" Compte tenu : - de la démonstration de la supériorité du dulaglutide en une injection</p>	<p>Avis du 23/03/2022 V (Inexistant)</p> <p>« OZEMPIC (sémaglutide) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) versus l'insuline</p>	Pas d'ASMR	<p>Avis du 30/07/2021 IV (Mineur)</p> <p>« Compte tenu : - de la démonstration de la supériorité du liraglutide en une injection hebdomadaire par rapport au placebo,</p>	<p>Avis du 21/07/2021 IV (Mineur)</p> <p>" Compte tenu : - de la démonstration de la supériorité du liraglutide en une injection hebdomadaire par rapport au placebo, dans l'étude LEADER</p>	<p>Avis du 21/07/2021 V (inexistant)</p> <p>" Compte tenu : - de l'absence de démonstration de la supériorité de l'exénatide par rapport au placebo, dans l'étude EXSCEL sur un critère</p>

	<p>hebdomadaire par rapport au placebo, dans l'étude REWIND sur un critère de jugement cardiovasculaire cliniquement pertinent, à savoir la réduction des événements du critère de jugement composite 3P-MACE (décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal, accident vasculaire cérébral non fatal), chez des patients diabétiques de type 2 majoritairement en prévention primaire, avec un HR = 0,88, IC95 % [0,79 . 0,99]</p> <p>- des données initiales ayant démontré</p>	<p>aspalte en trithérapie en association à la metformine et à une insuline basale. »</p> <p>Avis du 21/07/2021 V (Inexistant)</p> <p>" Compte tenu,</p> <ul style="list-style-type: none"> - des données précédemment évaluées par la Commission, avec notamment, - les données initiales ayant démontré l'efficacité du sémaglutide en association à d'autres traitements antidiabétiques, sur la réduction du critère de jugement biologique intermédiaire, l'HbA1c, par rapport au placebo ou à des 		<p>dans l'étude LEADER sur un critère de jugement cardiovasculaire cliniquement pertinent, à savoir la réduction des événements du critère de jugement composite 3P-MACE (décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal, accident vasculaire cérébral non fatal), chez des patients diabétiques de type 2 majoritairement en prévention primaire, avec un HR = 0,86, IC95 % [0,77 . 0,96]</p> <p>- des données initiales ayant démontré l'efficacité du dulaglutide, analogue du GLP-1, par rapport à des comparateurs cliniquement pertinents, sur la réduction du critère de jugement biologique intermédiaire, l'HbA1c, en association à d'autres molécules antidiabétiques en bithérapie ou en trithérapie,</p>	<p>sur un critère de jugement cardiovasculaire cliniquement pertinent, à savoir la réduction des événements du critère de jugement composite 3P-MACE (décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal, accident vasculaire cérébral non fatal), chez des patients diabétiques de type 2 majoritairement en prévention primaire, avec un HR = 0,86, IC95 % [0,77 . 0,96]</p> <p>- des données initiales ayant démontré l'efficacité du dulaglutide, analogue du GLP-1, par rapport à des comparateurs cliniquement pertinents, sur la réduction du critère de jugement biologique intermédiaire, l'HbA1c, en association à d'autres molécules antidiabétiques en bithérapie ou en trithérapie,</p>	<p>de jugement composite cardiovasculaire cliniquement pertinent, à savoir la réduction du critère composite 3P-MACE comprenant le décès cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non mortel, l'accident vasculaire cérébral non mortel, seule une non-infériorité ayant été démontrée sur ce critère,</p> <p>- les données initiales ayant démontré l'efficacité de l'exénatide en association à d'autres traitements antidiabétiques, sur la réduction du critère de jugement biologique intermédiaire, l'HbA1c, par rapport au placebo ou à des comparateurs actifs,</p> <p>- du besoin médical non couvert de disposer de médicaments antidiabétiques apportant la preuve d'une réduction de la morbi-mortalité,</p>
--	--	---	--	---	---	---

	<p>l'efficacité du dulaglutide, analogue du GLP-1, par rapport à des comparateurs cliniquement pertinents, sur la réduction du critère de jugement biologique intermédiaire, l'HbA1c, en association à d'autres molécules antidiabétiques en bithérapie ou en trithérapie,</p> <ul style="list-style-type: none"> - des nouvelles données de tolérance du dulaglutide qui ne mettent pas en évidence de nouveau signal, - du besoin médical non couvert de disposer de médicaments antidiabétiques apportant la 	<p>comparateurs actifs,</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'absence de démonstration de la supériorité du sémaglutide par rapport au placebo, dans l'étude SUSTAIN 6 sur un critère de jugement composite cardiovasculaire cliniquement pertinent, à savoir la réduction du critère composite 3P-MACE comprenant le décès cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non mortel, l'accident vasculaire cérébral non mortel, mais de la seule démonstration de la non-infériorité avec une marge de 1,8 et non pas de 1,3 comme 		<p>antidiabétiques en bithérapie ou en trithérapie,</p> <ul style="list-style-type: none"> - des nouvelles données de tolérance du liraglutide qui ne mettent pas en évidence de nouveau signal, - du besoin médical non couvert de disposer de médicaments antidiabétiques apportant la preuve d'une réduction de la morbi-mortalité, cardiovasculaire et rénale, qui améliore l'observance et l'adhésion au traitement avec un profil de tolérance satisfaisant, et malgré : <ul style="list-style-type: none"> - la réduction du risque absolu cardiovasculaire jugée faible dans l'étude LEADER, - la réduction du risque absolu cardiovasculaire jugée faible dans l'étude LEADER, <p>la Commission estime que VICTOZA (liraglutide) apporte</p>	<ul style="list-style-type: none"> - des nouvelles données de tolérance du liraglutide qui ne mettent pas en évidence de nouveau signal, - du besoin médical non couvert de disposer de médicaments antidiabétiques apportant la preuve d'une réduction de la morbi-mortalité, cardiovasculaire et rénale, qui améliore l'observance et l'adhésion au traitement avec un profil de tolérance satisfaisant, et malgré : <ul style="list-style-type: none"> - la réduction du risque absolu cardiovasculaire jugée faible dans l'étude LEADER, - la réduction du risque absolu cardiovasculaire jugée faible dans l'étude LEADER, <p>la Commission estime que XULTOPHY (liraglutide /insuline degludec) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV), dans la prise en charge de l'adulte atteint de diabète de type 2 chez les patients</p>	<p>cardiovasculaire et rénale, qui améliore l'observance et l'adhésion au traitement avec un profil de tolérance satisfaisant, et malgré :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des nouvelles données issues de méta-analyses suggérant un bénéfice cardiovasculaire pour les analogues du GLP-1, effet cependant non confirmé par des études cliniques robustes, - des nouvelles données de tolérance de l'exénatide qui ne mettent pas en évidence de nouveau signal, <p>la Commission estime que BYETTA (exénatide) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge du diabète de type 2, en bithérapie avec la metformine, en bithérapie avec un sulfamide hypoglycémiant, en</p>
--	---	---	--	---	---	--

	<p>preuve d'une réduction de la morbi-mortalité, cardiovasculaire et rénale, qui améliore l'observance et l'adhésion au traitement avec un profil de tolérance satisfaisant, et malgré :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la réduction du risque absolu cardiovasculaire jugée faible dans l'étude REWIND, La Commission estime que TRULICITY (dulaglutide) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV), au même titre que le liraglutide (VICTOZA), dans la prise en charge de l'adulte atteint de diabète de 	<p>avec les autres molécules,</p> <ul style="list-style-type: none"> - des nouvelles données issues de méta-analyses suggérant un bénéfice cardiovasculaire pour les analogues du GLP-1, effet cependant non confirmé par des études cliniques, - de l'absence de nouveau signal de tolérance avec le sémaglutide, - du besoin médical non couvert de disposer de médicaments antidiabétiques apportant la preuve d'une réduction de la morbi-mortalité, cardiovasculaire et rénale, qui améliore l'observance et l'adhésion au 		<p>une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV), au même titre que le dulaglutide (TRULICITY) dans la prise en charge de l'adulte atteint de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle de la glycémie en association avec d'autres hypoglycémiants. »</p>	<p>dont le traitement par l'association libre metformine/insuline basale et liraglutide est optimisé et chez les patients non contrôlés par l'association metformine/insuline basale. "</p>	<p>trithérapie avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant, et en trithérapie avec la metformine et une insuline. "</p>
--	---	--	--	---	---	---

	<p>type 2 pour améliorer le contrôle de la glycémie en association avec d'autres hypoglycémiants, y compris l'insuline, lorsque ces derniers, associés à un régime alimentaire et à une activité physique, ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie uniquement :</p> <ul style="list-style-type: none"> - en bithérapie en association avec la metformine, - en trithérapie en association avec metformine et insuline - en trithérapie en association avec metformine et sulfamide hypoglycémiant. " 	<p>traitement avec un profil de tolérance satisfaisant,</p> <p>la Commission estime qu'OZEMPIC (sémaglutide) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge du diabète de type 2 en bithérapie en association avec la metformine et en trithérapie en association avec la metformine et un sulfamide. "</p>			
--	--	---	--	--	--

Pas d'avis de la HAS pour la spécialité WEGOVY.

3.1.3. Données pharmacocinétiques

Tableau 2. Données pharmacocinétiques

Nom commercial	TRULICITY®	OZEMPIC ®	SAXENDA®	VICTOZA®	XULTOPHY®	BYETTA®
DCI	Dulaglutide	Sémaglutide	Liraglutide	Liraglutide	Liraglutide + insuline degludec	Exenatide
concentrations plasmatiques maximales (Cmax)	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	1 à 3 jours	11 heures	11 heures	11 heures	2 heures, 211 pg/mL après l'administration sous-cutanée d'une dose de 10 µg d'exénatide

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 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,	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 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	La concentration moyenne du liraglutide à l'état d'équilibre (ASCt/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 (ASCt/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 (ASCt/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.	1036 pg •h/mL après l'administration sous-cutanée d'une dose de 10 µg d'exénatide L'exposition de l'exénatide augmente de manière proportionnelle dans la marge thérapeutique de 5 µg à 10 µg. Des expositions similaires ont été obtenues avec des administrations sous-cutanées d'exénatide dans l'abdomen, la cuisse ou le bras.
---	---	---	--	--	--	---

	<p>l'augmentation de la concentration de dulaglutide était approximativement proportionnelle.</p>	<p>similaire a été obtenue avec une administration sous-cutanée de sémaglutide dans l'abdomen, la cuisse ou le haut du bras.</p>				
biodisponibilité	<p>La biodisponibilité moyenne absolue du dulaglutide après l'administration souscutanée de doses uniques de 1,5 mg et de 0,75 mg a été respectivement de 47 % et 65 %. Les 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</p>	<p>La biodisponibilité absolue du sémaglutide par voie souscutanée était de 89 %. Le sémaglutide était fortement lié à l'albumine plasmatique (> 99 %).</p>	<p>La biodisponibilité absolue du liraglutide après administration sous-cutanée est d'environ 55 %. Le liraglutide se lie largement aux protéines plasmatiques (> 98 %).</p>	<p>La biodisponibilité absolue du liraglutide après administration sous-cutanée est d'environ 55 %. Le liraglutide se lie largement aux protéines plasmatiques (> 98 %).</p>	<p>La biodisponibilité absolue du liraglutide après administration sous-cutanée est d'environ 55 %. Le liraglutide se lie largement aux protéines plasmatiques (> 98 %).</p>	<p>Après administration sous-cutanée d'une dose unique d'exénatide, le volume de distribution apparent moyen de l'exénatide est de 28 L</p>

	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 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 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	L'exénatide est principalement éliminé par filtration glomérulaire, suivie d'une dégradation protéolytique
clairance	Cairance	Cairance	clairance moyenne :	clairance moyenne :	clairance moyenne	Cairance moyenne : 9

	moyenne : 0,142 L/h	moyenne : 0,05 l/h.	environ 0,9 à 1,4 l/h.	environ 0,9 à 1,4 l/h.	liraglutide : environ 0,9 à 1,4 l/h.	l/h.
demi-vie d'élimination	5 jours	environ 1 semaine	environ 13 heures	environ 13 heures	demi-vie de l'insuline dégludec : environ 25 heures et celle du liraglutide : environ 13 heures	2,4 heures

4. CONTEXTE/OBJECTIFS/PERIMETRES

Jusqu'en 2023, TRULICITY (dulaglutide) était le dernier et seul agoniste du récepteur du GLP-1 (aGLP-1) à faire l'objet d'une enquête nationale de pharmacovigilance en France. Lors de la présentation du rapport d'enquête TRULICITY (CSP PV expertise du 21 septembre 2021), la poursuite de l'enquête a été décidée³. L'objectif de cette enquête outre la surveillance des effets indésirables du dulaglutide était aussi l'occasion de surveiller la classe des aGLP-1.

Le suivi national de la spécialité VICTOZA (liraglutide) a été clos lors du CTPV du 12 décembre 2017⁴, le suivi national pour la spécialité XULTOPHY (liraglutide, insuline degludec) a été clos lors du CSP PV expertise du 28 janvier 2020⁵. Lors du CTPV de décembre 2017, le CSP était en faveur de la mise en place d'un suivi de PV dès lors que la spécialité SAXENDA serait commercialisée en France. Prenant en compte cet avis, la population visée par SAXENDA en partie différente de celle visée par XULTOPHY et VICTOZA, ainsi que le risque de mésusage identifié avec les aGLP-1, l'ouverture d'une enquête nationale de pharmacovigilance pour suivre le profil de sécurité de la spécialité SAXENDA et le risque de mésusage (utilisation à visée amaigrissante pour XULTOPHY et VICTOZA ; non-respect des conditions de l'AMM pour SAXENDA) était justifiée.

Lors du CTPV de décembre 2017, le suivi national de pharmacovigilance des spécialités à base d'exénatide a été clos en l'absence de nouveau signal de sécurité. La spécialité BYDUREON est en arrêt de commercialisation depuis le 30 septembre 2022 ; un arrêt de commercialisation en France est aussi envisagé pour BYETTA. BYETTA est uniquement indiqué dans le traitement du diabète de type 2. Dans le cadre de cette enquête, les cas de mésusage/hors AMM pour BYETTA ont été suivis.

Lors de la présentation du rapport d'enquête TRULICITY (CSP PV de septembre 2021), le CSP a proposé l'ouverture d'une enquête de pharmacovigilance pour suivre le profil de sécurité des produits à base de sémaglutide.

Après discussion de l'ANSM avec les CRPV rapporteur et relecteur de l'enquête TRULICITY (suite à la réunion méthodologique du 14/12/2022), il a été décidé de regrouper l'ensemble des enquêtes nationales de pharmacovigilance portant sur différents agonistes du récepteur du GLP-1 en une enquête élargie à toute la classe pharmacologique, portant sur :

- Le suivi de la sécurité des agonistes du récepteur du GLP-1 indiqués dans l'obésité (semaglutide, liraglutide) et de la spécialité TRULICITY (cf. avis du CSP expertise de septembre 2021), avec des focus sur les cas graves en lien avec des problématiques de sécurité identifiées dans les précédents rapports d'enquêtes, PSUSA et dans les PGR de ces produits ;
- Le suivi des cas de mésusage/hors AMM rapportant un EI grave ou non grave pour les agonistes du récepteur du GLP-1 indiquées dans le traitement du DT2, y compris BYETTA (exénatide).

Par la suite, d'autres problématiques ont suscité l'intérêt d'un focus particulier dans l'enquête nationale :

- Cas d'augmentation des taux de triglycérides : suite au CSP Signal du 10/01/2023⁶ ayant étudié des cas marquants d'hypertriglycéridémie avec WEGOVY. Il a été proposé de discuter dans le cadre de l'enquête nationale, la possibilité de réaliser un suivi des triglycérides avant

³ <https://ansm.sante.fr/evenements/comite-surveillance-et-pharmacovigilance-formation-restreinte-expertise-15> ;
<https://ansm.sante.fr/uploads/2022/03/29/20210921-cr-csp-pvex.pdf>

⁴ https://archive.ansm.sante.fr/var/anسم_site/storage/original/application/3a273dd9058b08cdc85739d138fc0b52.pdf

⁵ https://archive.ansm.sante.fr/var/anسم_site/storage/original/application/e121b171bff4718399c01bc6f06a3233.pdf

⁶ <https://ansm.sante.fr/uploads/2023/02/15/20230110-cr-csp-pvsi.pdf>

- et pendant le traitement. Il a également été proposé de rechercher des cas similaires (pour un éventuel effet de classe) avec les autres analogues du GLP1 dans le cadre de l'enquête.
- Cas de comportements suicidaires : suite à la communication du 11/07/2023⁷ indiquant que le PRAC étudie d'éventuels liens entre les agonistes du récepteur du GLP-1 et le risque de pensées suicidaires et d'automutilation

⁷ <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-statement-ongoing-review-glp-1-receptor-agonists>

Tableau 3. Risques identifiés et potentiels dans les PGR des spécialités des agonistes du récepteur du GLP-1 commercialisés en France

Nom commercial	TRULICITY®	OZEMPIC ®	SAXENDA®	VICTOZA®	XULTOPHY®	BYETTA®
Date PGR	PGR 7.2 (22/11/2022)	PGR 8.0 (10/08/2022)	version 32.0 (12/04/2021)	version 32.0 (12/04/2021)	version 9.0 (25/09/2019)	PGR 36.1 (30/06/2020)
<i>Important Identified Risks</i>	Aucun	Diabetic retinopathy complications (only for patients with T2D)	Aucun	Aucun	Aucun	Aucun
<i>Important Potential Risks</i>	Tumeurs thyroïdiennes des cellules C Cancers pancréatiques	Pancreatic cancer Medullary thyroid cancer	Medullary thyroid cancer (C-cell carcinogenicity) Neoplasms (including melanoma) Pancreatic cancer	Medullary thyroid cancer (C-cell carcinogenicity) Neoplasms (including melanoma) Pancreatic cancer	Medication errors, including errors with transfer from injectable diabetes therapy Medullary thyroid cancer Neoplasms Pancreatic cancer	Cancer pancréatique Cancer thyroïdien
<i>Missing information</i>	Aucun	Pregnancy and lactation Patients with severe hepatic impairment	Patients with a history of major depression or other severe psychiatric disorders Concomitant use of other weight-lowering products Off-label use	Off-label use, including abuse due to weight-lowering potential	Transfer from basal insulin <20 units or >50 units	Aucun

Problématiques de sécurité identifiées en tant qu'EI d'intérêt dans la méthodologie :

- Effets digestifs, notamment occlusions intestinales
- Ralentissement de la vidange gastrique, interactions médicamenteuses en lien avec un ralentissement de la vidange gastrique ; pneumopathie d'inhalation
- Effets pancréatiques et biliaires (inclus les pancréatites, les cancers pancréatiques et des voies biliaires)
- Effets hépatiques, notamment en cas d'utilisation chez les patients insuffisants hépatiques
- Effets sur la thyroïde : troubles de la fonction thyroïdienne et cancer (plus spécifiquement médullaire de la thyroïde)
- Tumeurs
- Effets rénaux
- Pemphigoïde bulleuse, réactions d'hypersensibilité, angioedème
- Troubles du rythme et de la conduction cardiaque
- Utilisation au cours de la grossesse ou de l'allaitement
- Erreur médicamenteuses dues aux stylos injecteurs (notamment erreur de manipulation, problème de pression dans le stylo de Wegovy)
- Décès

Autre focus, pour tous les aGLP-1 :

- Hors AMM / mésusage (utilisation pour perte de poids pour les spécialités ne possédant pas cette indication, ou perte de poids dans une population non indiquée par l'AMM pour celles possédant l'indication pour l'obésité) associé à un EI grave ou non grave
- Cas d'augmentation des triglycérides (G et NG)
- Cas de comportements suicidaires

5. METHODES

5.1. Données issues des bases de PV

Le présent rapport présente les effets indésirables graves d'intérêt rapportés avec les aGLP-1 (en suspect ou interaction) et des focus sur les cas graves et non graves de comportements suicidaires/ syndrome dépressif, hypertriglycéridémies et utilisation hors-AMM/mésusage, enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) sur les périodes suivantes :

- depuis la date de commercialisation (17/04/2019) au 31/07/2023 (inclus) pour sémaglutide ;
 - depuis la fin de la période du précédent rapport d'enquête pour liraglutide et liraglutide/insuline degludec (01/04/2019) au 31/07/2023 (inclus) ;
 - du 01/04/2021 au 31/07/2023 (inclus) pour dulaglutide ;
 - du 01/04/2017 au 31/07/2023 pour exénatide (uniquement les cas G et NG de mésusage/hors AMM).
- Les cas envoyés à l'ANSM selon la procédure des cas marquants ont également été analysés.

5.2. Données du laboratoire

Ce rapport présente les effets indésirables graves d'intérêt rapportés avec avec les aGLP-1 et des focus sur les cas graves et non graves de comportements suicidaires/ syndrome dépressif, hypertriglycéridémies et utilisation hors-AMM/mésusage, déclarés aux laboratoires titulaires des AMM et enregistrés dans la base de données européenne EudraVigilance selon les dates décrites au-dessus.

Les données rapportées dans les derniers PSUR-PBRER soumis par les laboratoires titulaires des AMM ainsi que les dernières versions des PGR ont également été analysées.

5.3. Données de la littérature

Ce rapport présente, le cas échéant, 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 15/11/2023.

5.4. Données d'exposition de la CNAM

Les données d'exposition ont été extraites de données présentées en 2023 par la CNAM à l'ANSM lors des réunions parties prenantes concernant les aGLP-1.

5.5. VigiBase

Les données de pharmacovigilance au niveau mondial ont été extraites de la base de données de pharmacovigilance VigiBase via la plateforme Vigilyze <https://vigilyze.who-umc.org/>

5.6. Données de détection automatique du signal (DAS)

Les données de détection automatique du signal n'ont pas été utilisées. Les résultats d'analyses de disproportionnalité sont le cas échéant analysés dans les différents focus d'EI d'intérêt étudiés.

1. RESULTATS

1.1. Chiffres de vente – Données d'exposition

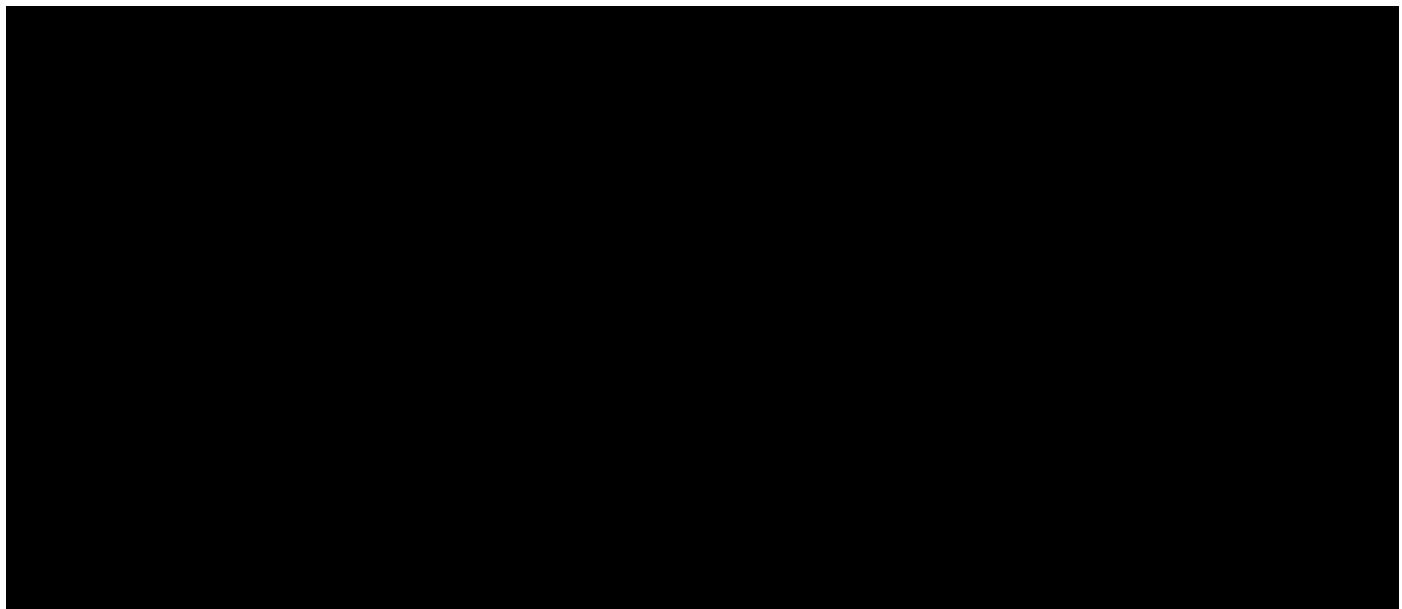


Figure 3. Données de consommation des aGLP-1 en France (CNAM, février 2023)

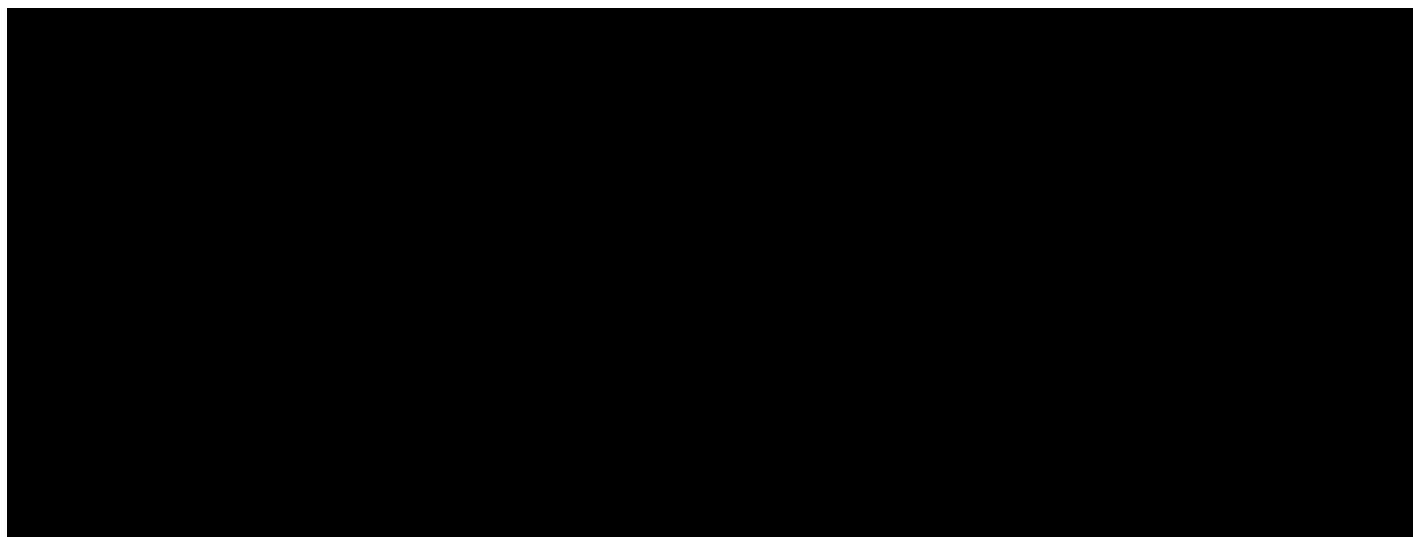


Figure 4. Données de consommation des aGLP-1 par rapport aux autres médicaments du diabète en France (CNAM, février 2023)

Le nombre total de patients exposés depuis le début du suivi pour tous les aGLP-1 n'a pas pu être calculé. Le cumul des personnes exposées entre 2014 et 2022 inclus, d'après les données de la CNAM, serait de 3 121 452 personnes-années.

1.2. Données en France

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

L'analyse des EI graves d'intérêt a porté sur l'ensemble des cas graves rapportés depuis le début du suivi, soit 645 cas graves.

Tableau 4. Description des cas d'intérêt

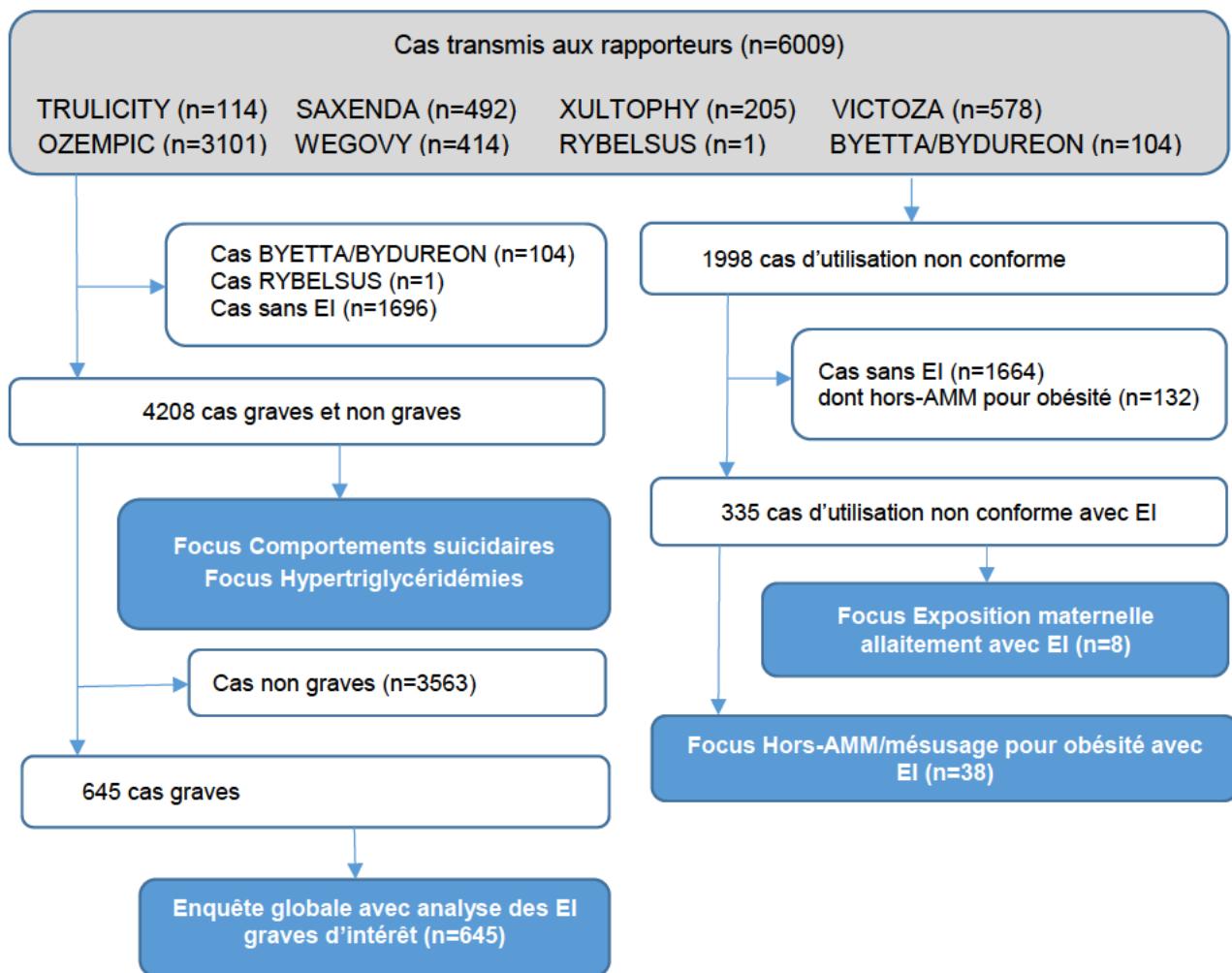
	CRPV	Laboratoire(s)	TOTAL
Nombre de cas totaux reçus *	1196	5345	6541
Nombre de doublons *			532
Nombre de cas exclus de l'analyse *	890	5006	5896
Nombre de cas analysés *	306	339	645
– Nombre de cas médicalement confirmés ^a	284	300	584
– Nombre de cas non médicalement confirmés	22	39	61
– Nombre de cas graves *	306	339	645
– Nombre de cas de décès *	9	8	17
– Nombre d'EI *	b	b	b
– Nombre d'EI graves *	b	b	b
Patients présentant un cas grave	306	339	645
<i>Age moyen ± écart type</i>	59,7+/-15,4	62,2+/-11,1	60,0+/-14,9
<i>Groupe d'âge</i>			
0-17 ans	8	2,6%	10 1,6%
44ans	40	13,1%	75 11,6%
45-64ans	121	39,5%	218 33,8%
65-74 ans	94	30,7%	151 23,4%
>=75ans	40	13,1%	67 10,4%
(vide)	3	1,0%	124 19,2%
Total	306	100,0%	645 100,0%
<i>Sexe</i>			
F	135	44,1%	277 42,9%
M	170	55,6%	343 53,2%
(vide)	1	0,3%	25 3,9%
Total	306	100,0%	645 100,0%

^a Cas rapportés par un professionnel de santé. La variable « médicalement confirmé » n'est pas exploitable car insuffisamment renseignée dans les tableaux de données.

^b Le format des tableaux construits à partir des différentes sources de données transmises ne permet pas de donner le nombre total d'EI. Le nombre détaillé d'EI sera présenté le cas échéant pour chaque focus. En moyenne, il y avait 2 EI par cas.

Logigramme

Après concaténation de tous les tableaux de données envoyés par les firmes (n=5345 cas) et ajout des cas BNPV envoyés par l'ANSM non présents dans les données des firmes (n=664 cas après exclusion de 532 doublons), le total des cas était de 6009 dont 678 cas graves.



1.2.1.1. Incidence des cas et EI notifiées

Tableau 5. Incidence des notifications

	Incidence des notifications (/1000 PA) [IC95%]
Cas totaux	a
Cas graves	a
EI totaux	a
EI graves	a

^a Le nombre total de personnes-années exposés depuis le début de la période de la présente enquête pour tous les aGLP-1 n'a pas pu être calculé (cf.6.1).

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

On retrouve 645 cas d'EI graves.

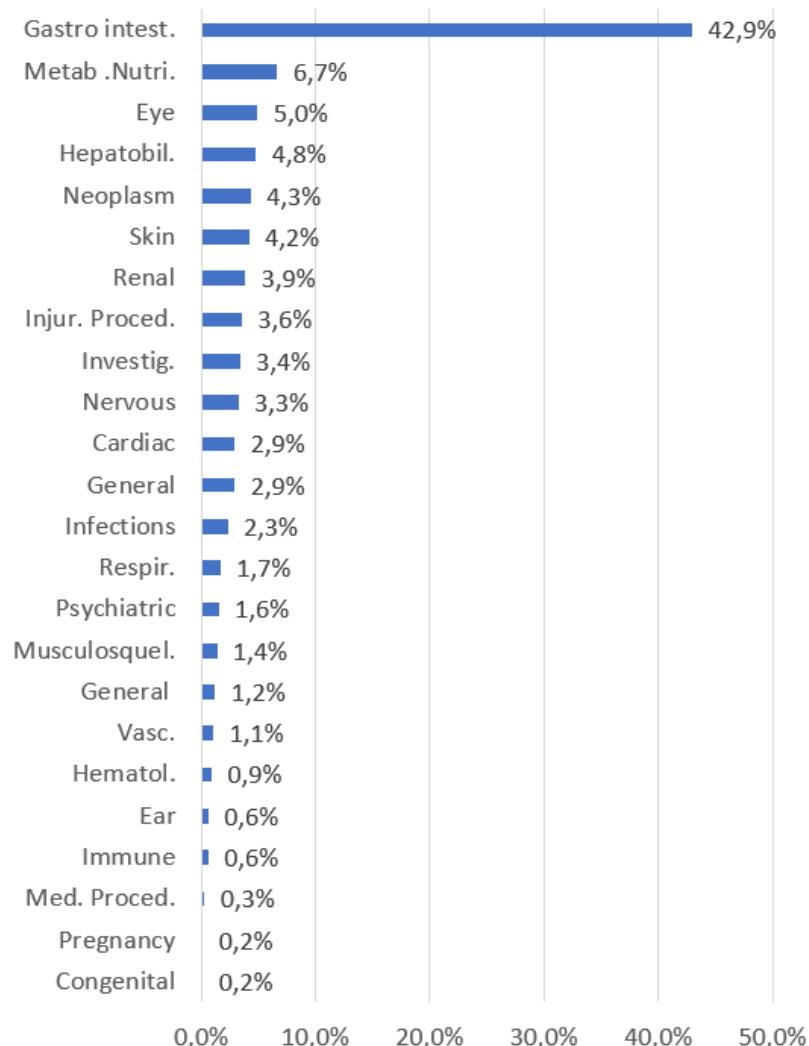


Figure 5. Répartition des cas graves selon le SOC principal

Tableau 6. Répartition des cas graves selon le SOC principal

SOC Principal	n	%
Gastro intest.	277	42,9%
Metab .Nutri.	43	6,7%
Eye	32	5,0%
Hepatobil.	31	4,8%
Neoplasm	28	4,3%
Skin	27	4,2%
Renal	25	3,9%
Injur. Proced.	23	3,6%
Investig.	22	3,4%
Nervous	21	3,3%
General	19	2,9%
Cardiac	19	2,9%
Infections	15	2,3%
Respir.	11	1,7%
Psychiatric	10	1,6%
Musculosquel.	9	1,4%
General	8	1,2%
Vasc.	7	1,1%
Hematol.	6	0,9%
Immune	4	0,6%
Ear	4	0,6%
Med. Proced.	2	0,3%
Pregnancy	1	0,2%
Congenital	1	0,2%
Total	645	100,0%

Tableau 7. Description des cas graves d'intérêt

Caractéristiques	n	%
Source		
Labo	339	52,6%
CRPV	306	47,4%
Total général	645	100,0%
Déclarant		
HCP	584	90,5%
Non-HCP	61	9,5%
Total général	645	100,0%
Année		
2017	1	0,2%
2018	3	0,5%
2019	80	12,4%
2020	108	16,7%
2021	148	22,9%
2022	148	22,9%
2023	157	24,3%
Total général	645	100,0%
Produit		
OZEMPIC	327	50,7%
TRULICITY	150	23,3%
VICTOZA	67	10,4%
WEGOVY	47	7,3%
SAXENDA	21	3,3%
XULTOPHY	33	5,1%
Total	645	100,0%
Indication pour perte de poids (officielle ou mésusage)		
Oui	78	12,1%
Sexe		
F	277	44,7%
M	343	55,3%
Total	620	100,0%
Age		
1. 0-17 ans	10	1,9%
2. 18-44ans	75	14,4%
3. 45-64ans	218	41,8%
4. 65-74 ans	151	29,0%
5. >=75ans	67	12,9%
Total	521	100,0%
Décès		
Oui	17	2,6%
Dechallenge Positif		
Oui	169	26,2%
Rechallenge Positif		
Oui	9	1,4%
Evolution		
Fatal	15	2,3%
Not recovered	91	14,1%
Recovered	234	36,3%

Recovered with sequelae	7	1,1%
Recovering (vide)	111	17,2%
	187	29,0%
Total	645	100,0%

1.2.3. Analyse détaillée

1.2.3.1. Décès

17 cas de décès ont été rapportés :

Référence	Produit	Type rapporteur	Sexe	Age	Année	Antécédents	Effets indésirables
DULAGLUTIDE							
	TRULICITY	PS	M			DNID, DNDI,	Dermatite bulleuse/sepsis SMR
	Traitement : repaglinide, insuline glargin, le patient commence un traitement par dulaglutide (Trulicity) pour le DNID. Il est vacciné par le . apparition d'une dermatose bulleuse. le patient décède d'un sepsis à staphylocoque multi-résistant.						
	TRULICITY	PS	F			DNDI, Obésité	Adénocarcinome du pancréas
	Médicaments - TRULICITY, initié le 1.5 mg/sem - GLUCOPHAGE 1000 mg, comprimé pelliculé, administré le , 1000 mg, 3x/j - HUMALOG 100 UI/ml KWIKPEN, solution injectable, administré le , 3x/jour - LANTUS SOLOSTAR 100 unités/ ml, solution injectable en stylo prérempli, administré le , 3x/jour - : découverte d'un adénocarcinome pancréatique (masse de la queue du pancréas associée à une infiltration péri pancréatique et probables lésions hépatiques qui restent douteuses) avec anatomo-pathologie qui confirment carcinome CK7+, compatible avec une origine pancréatique primitive. Evolution : Décès. : passage aux urgences dans un contexte de détresse respiratoire aiguë et découverte sur la prise de sang d'une insuffisance rénale avec hyperkaliémie. (Créatininémie à micromol/L, hyperkaliémie à mmol/L) Aggravation rapide avec hospitalisation en réanimation avec décès le Au total, patiente de ans (ATCD : DT2, chez qui une découverte d'adénocarcinome du pancréas a été faite 1068 jours après une initiation par TRULICITY. Effet menant au décès.						

Référence	Produit	Type rapporteur	Sexe	Age	Année	Antécédents	Effets indésirables
[REDACTED]	TRULICITY	PS	F	[REDACTED]	[REDACTED]	DNID, obésité, [REDACTED] [REDACTED]	Infarctus du myocarde
	DND traité par metformine et dulaglutide (TRULICITY) sans dates précises En [REDACTED], douleur thoracique. Pendant la consultation [REDACTED] : infarctus du myocarde et arrêt cardio-respiratoire, avec échec des gestes réanimatoires. Environ [REDACTED] avant l'infarctus, elle a subi une scintigraphie cardiaque (un examen de routine). La scintigraphie a été réalisée et le résultat n'était ni négatif ni positif. Il a été signalé qu'il n'y avait pas d'insuffisance cardiaque, ni d'angor instable, ni d'autres résultats importants qui auraient pu alerter les cardiologues.						
LIRAGLUTIDE							
[REDACTED]	SAXENDA	PS	F	[REDACTED]	[REDACTED]	obésité, [REDACTED] [REDACTED]	Décès dans un contexte de lipasémie augmentée sans douleur pancréatique
	[REDACTED] [REDACTED] la patiente consulte aux urgences pour lipothymie. Aucun examen biologique n'a été réalisé et elle a été renvoyée à domicile. Le Saxenda a été arrêté. [REDACTED] les lipases étaient multipliées par 10 et que les transaminases étaient également un peu élevées. Pas de douleurs abdominales. [REDACTED] la patiente est décédée. La cause du décès n'a pas été communiquée. Décès dans un contexte de lipasémie augmentée sans douleur pancréatique						
[REDACTED]	VICTOZA	PS	M	[REDACTED]	[REDACTED]	Insuffisance cardiaque, [REDACTED] [REDACTED] maladie coronarienne	Infarctus du myocarde
	Traitement associé : [REDACTED] sacubitril valsartan (Entresto), metformine À une date inconnue, le patient a eu un infarctus du myocarde à [REDACTED] une tachycardie à [REDACTED] battements/min et un arrêt cardiaque. Il a été immédiatement pris en charge par les services d'urgence. Il a ensuite été transféré dans un autre hôpital où il est décédé une semaine plus tard. Une coronarographie a été effectuée et a montré que ses pontages étaient obstrués. Décès sur un infarctus du myocarde chez un patient avec antécédents cardiovasculaires						
[REDACTED]	VICTOZA	PS	M	[REDACTED]	[REDACTED]	DNID (metformine, Diamicron, Victoza), [REDACTED] [REDACTED] sous clopidogrel	Hémorragie intracérébrale Hémorragie sous-arachnoïdienne
	Patient [REDACTED] retrouvé au sol [REDACTED] inconscient. Pris en charge par le SAMU. Lors du transport, installation d'une mydriase droite qui sera bilatérale et aréactive à l'arrivée à l'hôpital. Scanner : volumineux hématome frontopariétal droit de [REDACTED] mm de grand axe associé à une hémorragie sous-arachnoïdienne et des vallées sylviennes et à un engagement sous-factoriel de [REDACTED] mm. Aspect de dissection de la carotide interne droite dans sa portion intrapétreuse. Décès sur une hémorragie intracrânienne consécutive à une chute (imputabilité au clopidogrel en premier lieu)						
[REDACTED]	XULTOPHY	PS	M	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]		Syndrome malin des neuroleptiques
	BMI: 30 Autres traitements cités : [REDACTED]						
	Dates des traitements inconnus.						

Référence	Produit	Type rapporteur	Sexe	Age	Année	Antécédents	Effets indésirables
	Décès sur un syndrome malin des neuroleptiques. Pas de lien avec liraglutide/insuline degludec (dossier succinct)						
[REDACTED]	XULTOPHY	PS	M	[REDACTED]	[REDACTED]	DNID, [REDACTED]	Mort subite
	Mort subite : patient décédé à son domicile [REDACTED] malgré intervention du SAMU alors qu'il était traité par [REDACTED] et ayant plusieurs traitements habituels : [REDACTED] Xultophy, [REDACTED] Cause du décès inconnue. Antécédents : [REDACTED] Fibrillation auriculaire découverte le [REDACTED], mis sous Xarelto et Sectral. Carcinome urothelial de vessie de bas grade. Claudication neurogène en rapport avec un canal rétréci à [REDACTED] étages avec souffrance L5 gauche. Diabète depuis [REDACTED] ans, insulino-requérant depuis [REDACTED] : complications microangiopathiques sans fond d'œil récent avec maladie rénale chronique étiquetée vasculaire et diabétique (DFG [REDACTED] mL/min en [REDACTED]), complications macroangiopathiques avec rétrécissement aortique avec FEVG [REDACTED]. [REDACTED]						
[REDACTED]	SAXENDA	Non-PS	F	[REDACTED]	[REDACTED]	DNID, [REDACTED]	Pancréatite
	Le patient [REDACTED] est décédé à une date inconnue. La cause du décès est suspectée, mais pas encore prouvée, d'être une pancréatite. Les proches du patient pensent que la mort a été causée par le SAXENDA. Cas non documenté						
SEMAGLUTIDE							
[REDACTED]	OZEMPIC	PS	M	[REDACTED]	[REDACTED]	DNID, [REDACTED]	Mort subite
	(cas succinct) BMI=35 METFORMINE, SITAGLIPTINE, [REDACTED] Trouvé mort à son domicile, pas d'autopsie, cause du décès inconnue						
[REDACTED]	OZEMPIC	Non-PS	M	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] DNID, hyperuricémie, [REDACTED]	Rétention urinaire, détresse respiratoire
	Les antécédents rapportés pour ce patient sont : [REDACTED] [REDACTED] DNID, hyperuricémie, [REDACTED] Le patient prenait ces médicaments de manière concomitante : metformine, [REDACTED] [REDACTED] Le [REDACTED] un cardiologue a prescrit au patient un traitement par OZEMPIC (1 injection par semaine) pour traiter le diabète et perdre du poids. A partir du [REDACTED] il a ressenti des courbatures et des douleurs articulaires, puis asthénie, anorexie nausées, des vomissements, et des vertiges. Devant ce tableau clinique et une faiblesse générale, le patient a été hospitalisé. Au cours de l'hospitalisation, le patient a eu une rétention urinaire, ainsi qu'une détresse respiratoire aigüe avec saturation en oxygène à [REDACTED] %. Après 4 jours d'hospitalisation, le patient est décédé. Décès sans cause établie à J14 de l'introduction d'OZEMPIC chez un patient âgé de [REDACTED] ans polyvasculaire.						
[REDACTED]	OZEMPIC	PS	F	[REDACTED]	[REDACTED]	DNID, [REDACTED]	Cancer du pancréas, extrasystoles
	AJ5 de l'introduction d'OZEMPIC des troubles digestifs, un bigéminisme cardiaque. Arrêt de l'OZEMPIC à J25. Mise en évidence 2 mois après l'arrêt d'adénocarcinome de la queue du pancréas métastatique conduisant au décès du patient.						
[REDACTED]	OZEMPIC	PS	M	[REDACTED]	[REDACTED]	DNID	Pancréatite aiguë, arrêt cardiaque

Référence	Produit	Type rapporteur	Sexe	Age	Année	Antécédents	Effets indésirables
							Diabète de type II insulino-requérant non équilibré, remplacement de l'exénatide par le sémaglutide (Ozempic) en [REDACTED] Début à 0,5 mg par semaine pour un mois, puis 1 mg par semaine. [REDACTED] Le [REDACTED] (5 mois après intro d'Ozempic) : arrivée aux urgences pour douleurs abdominales depuis la veille. Diagnostic de pancréatite Dans la soirée du [REDACTED] : aggravation brutale, tableau de détresse respiratoire, suivi d'un arrêt cardio-respiratoire. Réanimation pendant [REDACTED] min sans succès. Décès.
[REDACTED]	WEGOVY	PS	M	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] Syndrome d'apnée du sommeil, Obésité	Mort subite
							: inclusion du patient dans l'ATUc WEGOVY (semaglutide) pour obésité (0.25 mg/semaine) [REDACTED] : Séance d'éducation thérapeutique et remise du stylo WEGOVY 0,25 mg. [REDACTED] : Première injection de Wegovy réalisée par le patient lui-même. Le [REDACTED] : survenue de mort subite. D'après les conclusions rapportées : décès par hypoxie ([REDACTED]) Il est à noter qu'il est rapporté que le patient souffrait d'un SAOS normalement appareillé mais ne mettait plus son appareil à pression positive depuis plusieurs mois (difficulté à supporter l'appareil). Des désaturations jusqu'à [REDACTED] % dans son sommeil étaient rapportées. [REDACTED] : Consultation en cardiologie-pneumologie pour examen polygraphique du sommeil préchirurgie bariatrique révélant un index d'apnée hypopnée à [REDACTED] /h. [REDACTED] [REDACTED] : Nouvelle consultation pour exploration de la fonction respiratoire. Syndrome restrictif pur avec une amputation de [REDACTED] % de la capacité pulmonaire totale, rattachée à l'obésité, sans trouble obstructif. Gazométrie artérielle révélant une légère hypoxémie à [REDACTED], capnie normale [REDACTED] [REDACTED] Pas d'autopsie réalisée.
[REDACTED]	WEGOVY	PS			[REDACTED]	Obésitémorbide	Motor cycling accident
							Patient décédé après un accident de moto
EXENATIDE							
[REDACTED]	BYDUREON	PS	F	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] DNID, Obésité	Arrêt cardiaque (codage)
							Dans un projet de chirurgie bariatrique, cette patiente a rencontré en [REDACTED] un cardiologue (l'ECG, l'échographie cardiaque étaient sans particularité : FEVG à [REDACTED] %, bonne fonction systolique) et un pneumologue qui ne retrouve pas de pathologie respiratoire. L'endocrinologue instaura le Bydureon® (exénatide) le [REDACTED]. La patiente allait bien, elle avait perdu du poids. Le reste du traitement de la patiente, qu'elle prenait depuis longtemps était composé de : Glucophage® (metformine), [REDACTED] Le [REDACTED] elle décède dans la nuit à son domicile à J84 de l'introduction de BYDUREON. Aucune autopsie n'a été pratiquée.
[REDACTED]	BYDUREON	PS	M	[REDACTED]	[REDACTED]		Carcinome pancréatique
							(Cas succinct) Traité par Bydureon pendant un an puis par Abasaglar (dates précises non connues). Le [REDACTED] : diagnostic d'un cancer du pancréas métastasé. Le patient décède un mois et demi plus tard.

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

1.2.3.2. Cas marquants

Numéro CRPV	Produit	Date	Effet Indésirable
	TRULICITY		Constipation aigue sévère récidivante après injection
	TRULICITY		Hépatite Cytolytique
	TRULICITY		créatinémie augmentée
	TRULICITY		Insuffisance rénale aigue et pancréatite
	TRULICITY		adénocarcinome pancréatique métastatique
	TRULICITY		hypertriglycéridémie, hépatite cholestatique, cytolysé hépatique
	TRULICITY		Vascularite à ANCA avec atteinte rénale
	TRULICITY		Pemphigoïde bulleuse
	TRULICITY		dyspnée
	TRULICITY		Sténose œsophagienne
	TRULICITY		Urticaire
	TRULICITY		Nécrose gastrique par dilatation
	TRULICITY		Onycholyse, eczéma
	TRULICITY		anorexie
	TRULICITY		Diarrhées sévères avec IRA
	TRULICITY		Appendicite - Stercolithe
	TRULICITY		Tumeur Intracanalaire Papillaire et Mucineuse du Pancréas (TIPMP)
	TRULICITY		Néphrite interstitielle aiguë
	TRULICITY		Pancréatite aiguë - Mésusage intentionnel
	BYETTA		Tentative de suicide
	BYETTA		Mésusages avec BYETTA® et VICTOZA®
	BYETTA		Cholangite Aigue
	BYDUREON		Eruption vésiculaire
	BYDUREON		nodules sous-cutanés au site d'injection
	BYDUREON		Trouble du comportement Délire
	BYDUREON		Nodule au site d'injection
	BYDUREON		Cardiomyopathie dilatée
	BYDUREON		Décès soudain
	VICTOZA		Mésusage réduction pondérale
	VICTOZA		Pancréatite aiguë
	VICTOZA		Phytobézoard
	VICTOZA		Ostéonécrose condyles fémoraux
	VICTOZA		IAM antiépileptiques - Crise convulsive myoclone progressive (aggravation de son état neurologique)
	VICTOZA		Myalgies, arthrite

Numéro CRPV	Produit	Date	Effet Indésirable
	VICTOZA		Cytolyse hépatique
	VICTOZA		Cancer pancréatique
	SAXENDA		Diarrhées et douleurs abdominales
	SAXENDA		Arythmie complète par fibrillation auriculaire (ACFA)
	WEGOVY		Mort subite
	WEGOVY		Élévation taux des triglycérides
	SAXENDA		Hémorragie intracérébrale
	WEGOVY		Hyponatrémie - Hypokaliémie - Vomissements - Prise orale réduite
	WEGOVY		Syndrome dépressif - Exacerbation de la maladie
	OZEMPIC		Cancer médullaire de la thyroïde
	OZEMPIC		Sclérite postérieure - Uvéite antérieure
	OZEMPIC		Utilisation non conforme au document de référence - Vomissements persistants - Perte de poids - Mésusage (hors AMM)
	OZEMPIC		EMM / Erreur de dose administrée - Nausées - Anorexie - Malaises
	OZEMPIC		EMM / Erreur médicamenteuse - Surdosage - Asthénie neurocirculatoire
	OZEMPIC		Ischémie gastrique
	OZEMPIC		Hallucinations auditives et visuelles - Cauchemars - Interaction médicamenteuse
	OZEMPIC		Communication interventriculaire congénitale - Sténose pulmonaire congénitale
	OZEMPIC		Cancer du pancréas - Trouble digestif SAI - Bigéminisme /Adénocarcinome de la queue du pancréas - Métastatique
	OZEMPIC		CLUSTER 3 cas : Trouble digestif SAI - Perte de poids - Insuffisance rénale aggravée / Troubles digestifs majeurs avec déshydratation - Hyperlipasémie
	SAXENDA		Trouble dépressif, idées suicidaires, asthénie

Les cas marquants sont, le cas échéant, plus détaillés dans la section du rapport d'enquête correspondant à l'effet d'intérêt.

1.2.3.3. Effets d'intérêt identifiés dans la méthodologie ou au cours de l'analyse

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

Tableau 8. Nombre de cas des EI graves d'intérêt et focus étudiés

EIG d'intérêt	Nombre de cas	Proportion par rapport au nombre total de cas graves
Décès	17	2,6%
Obstructions intestinales	8	1,2%
Gastroparésie	2	0,3%
Pneumopathie d'inhalation	3	0,5%

EIG d'intérêt	Nombre de cas	Proportion par rapport au nombre total de cas graves
Interactions médicamenteuses en lien avec un ralentissement de la vidange gastrique	0	0%
Pancréatites	161	29,6%
Cancers pancréatiques	11	1,8%
Cholécystites, cholangites, lithiases biliaires	17	2,6%
Cancers des voies biliaires	2	0,3%
Hépatites	23	3,6%
Troubles de la fonction thyroïdienne	0	0%
Cancers thyroïdiens	1	0,15%
Tumeurs (hors cancers pancréatiques, biliaires et thyroïdiens)	13	2,0%
Atteintes rénales	54	8,4%
Pemphigoïde bulleuse	2	0,3%
Réactions d'hypersensibilité et angioédèmes	12	1,9%
Troubles du rythme et de la conduction cardiaque	16	2,4%
Utilisation au cours de la grossesse ou de l'allaitement (graves et non graves)	8	1,1%
Erreurs médicamenteuses liées aux stylos injecteurs	4	0,6%
Utilisation hors-AMM/mésusage pour perte pondérale	38	5,9%
Hypertriglycéridémies (graves et non graves)	9	1,4%
Comportements suicidaires	7	1,1%

1.3. Données au niveau mondial

1.3.1. Données générales des derniers PSUR

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

1.3.1.1. Risques importants identifiés, potentiels et informations manquantes

Cf. tableau 3.

1.3.1.2. Estimation de l'exposition cumulée

Le nombre total de patients exposés depuis le début du suivi pour tous les aGLP-1 n'a pas pu être calculé. Le cumul des personnes exposées d'après la CNAM entre 2014 et 2022 inclus serait de 3 121 452 personnes-années.

1.3.1.3. Résumé des effets indésirables graves

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

1.3.1.4. Évaluation des nouveaux signaux et des risques

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

1.3.2. Données générales de VigiBase

Figures 8 à 14. Caractéristiques des cas graves cumulés rapportés avec les aGLP-1 au niveau mondial (n= 46 507) (VigiBase, septembre 2023)

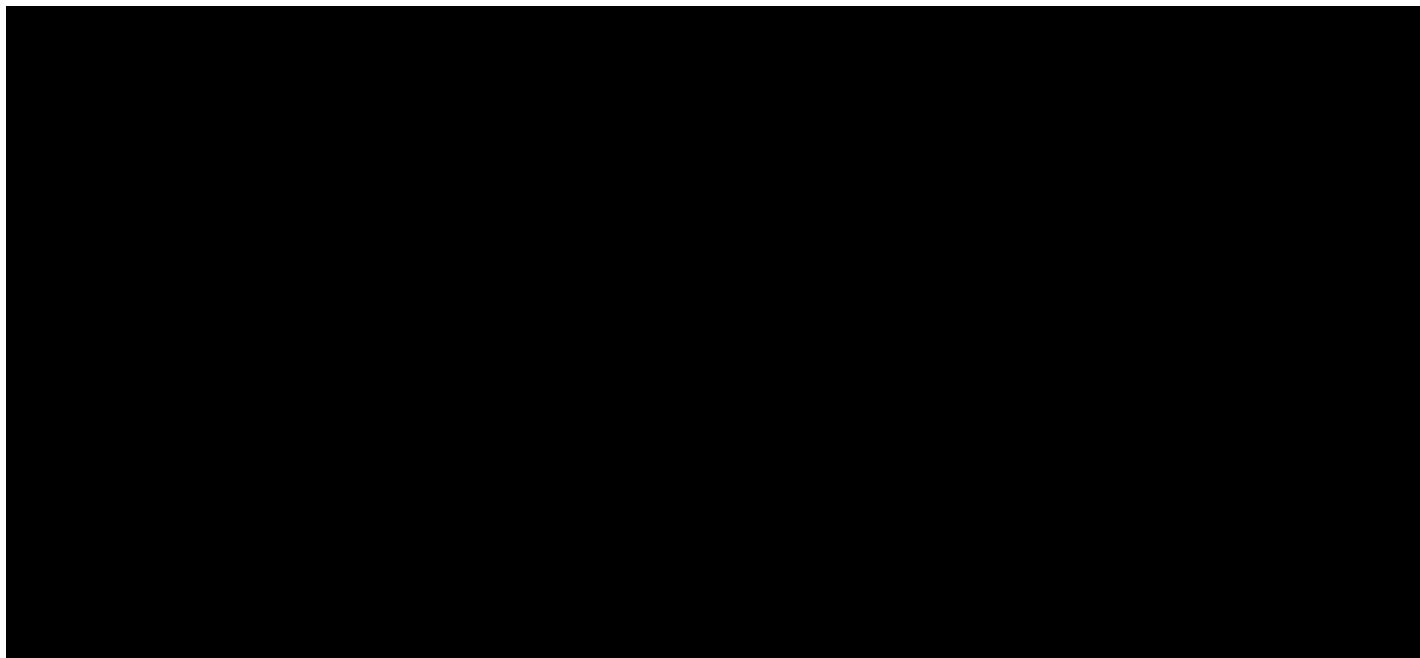


Figure 8. Age, sexe et pays d'origine (VigiBase, septembre 2023)

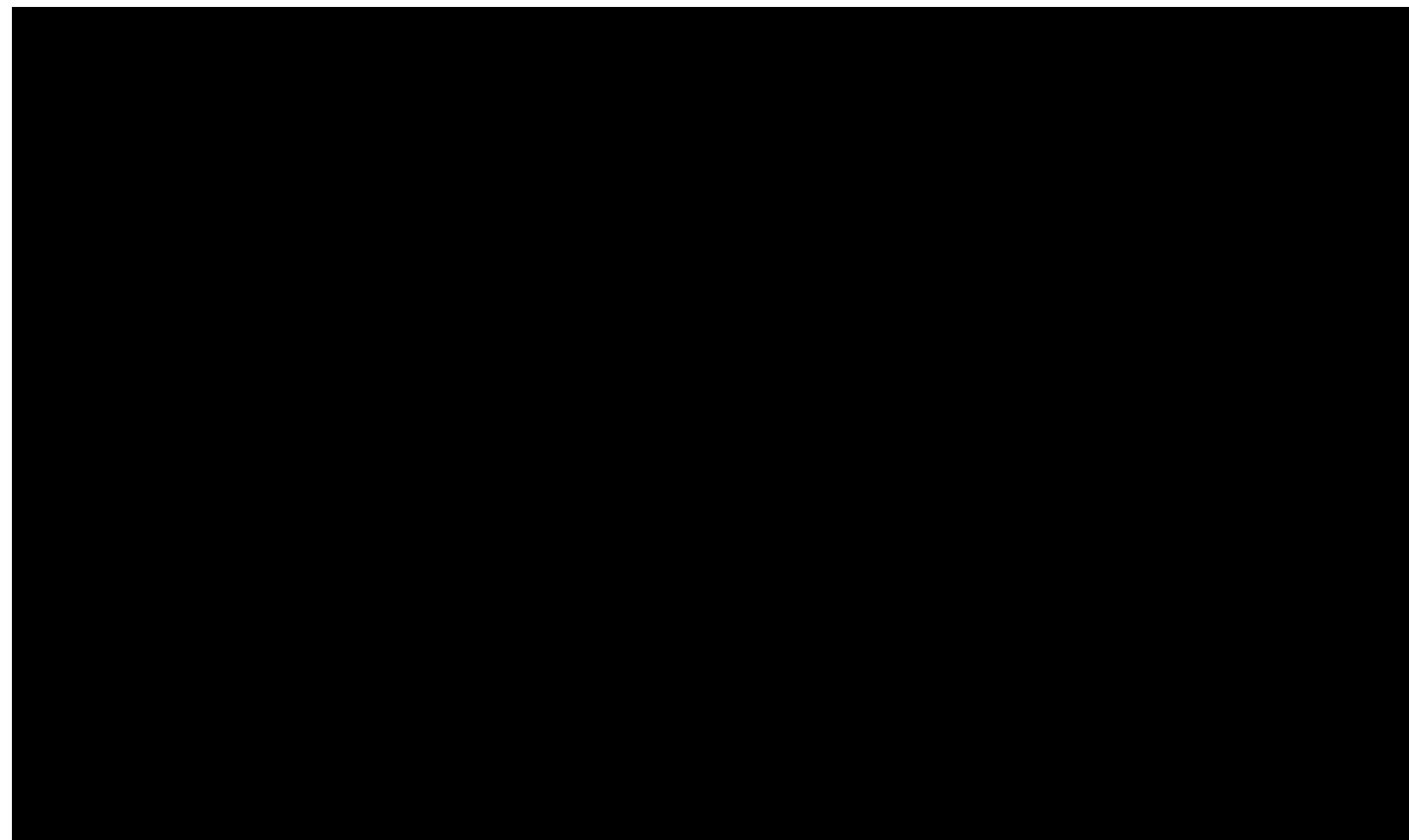


Figure 9. Médicament aGLP-1 impliqué et SOC principal (VigiBase, septembre 2023)

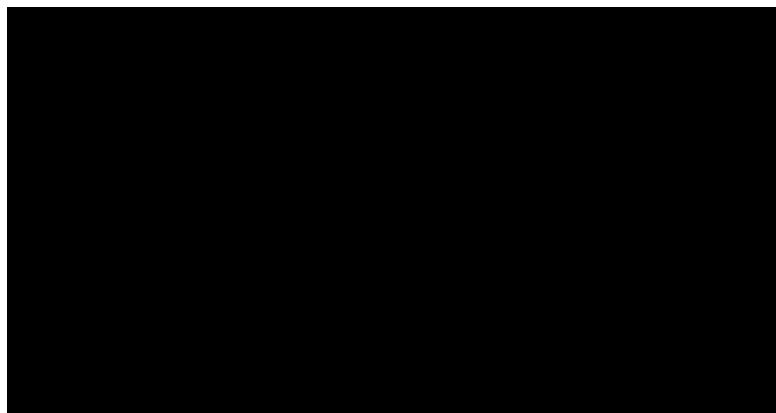


Figure 10. Gravité (VigiBase, septembre 2023)

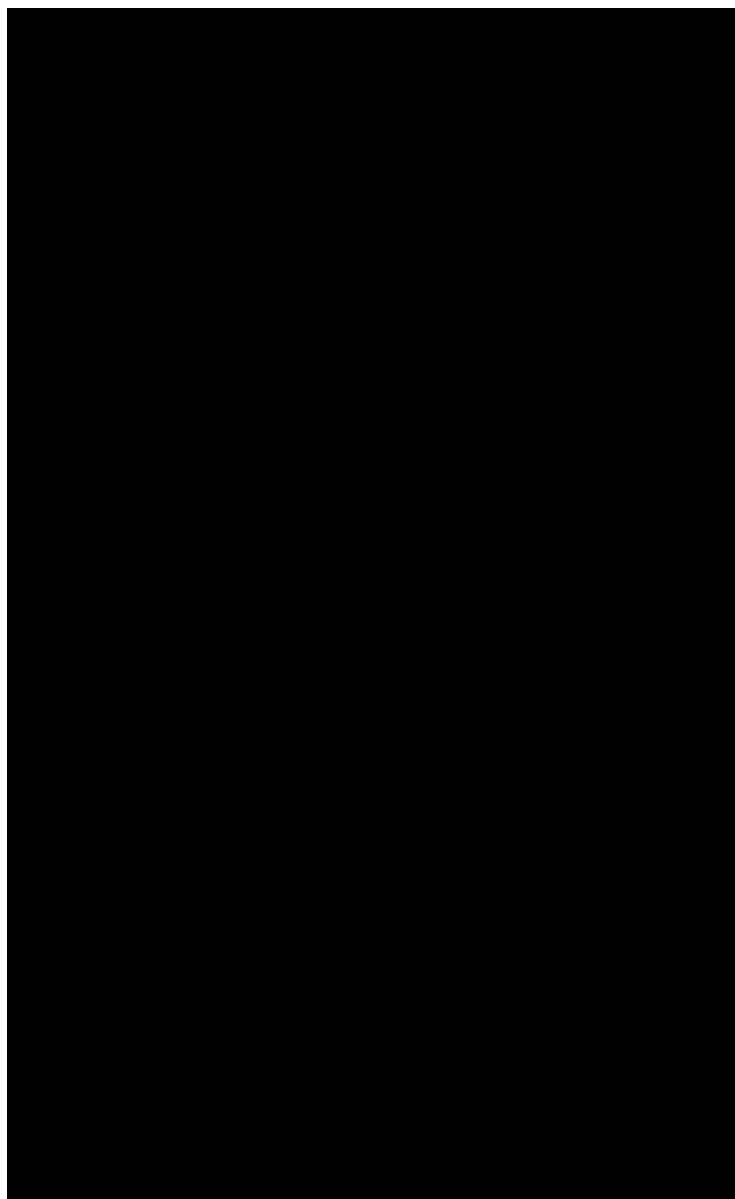


Figure 11. Effets indésirables - Preferred Term (PT) MedDRA (VigiBase, septembre 2023)



Figure 12. Décès (VigiBase, septembre 2023)

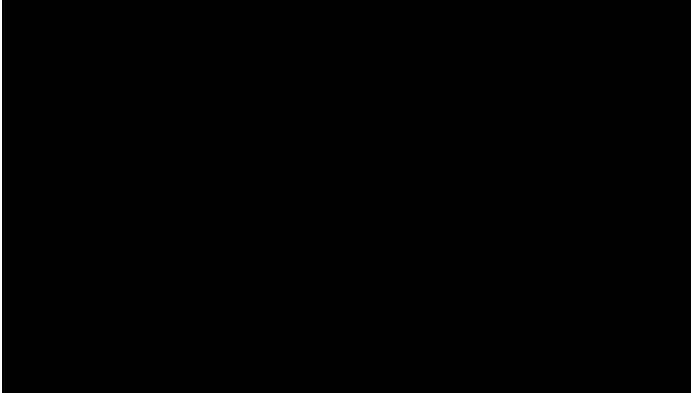


Figure 13. Type de notificateur (VigiBase, septembre 2023)

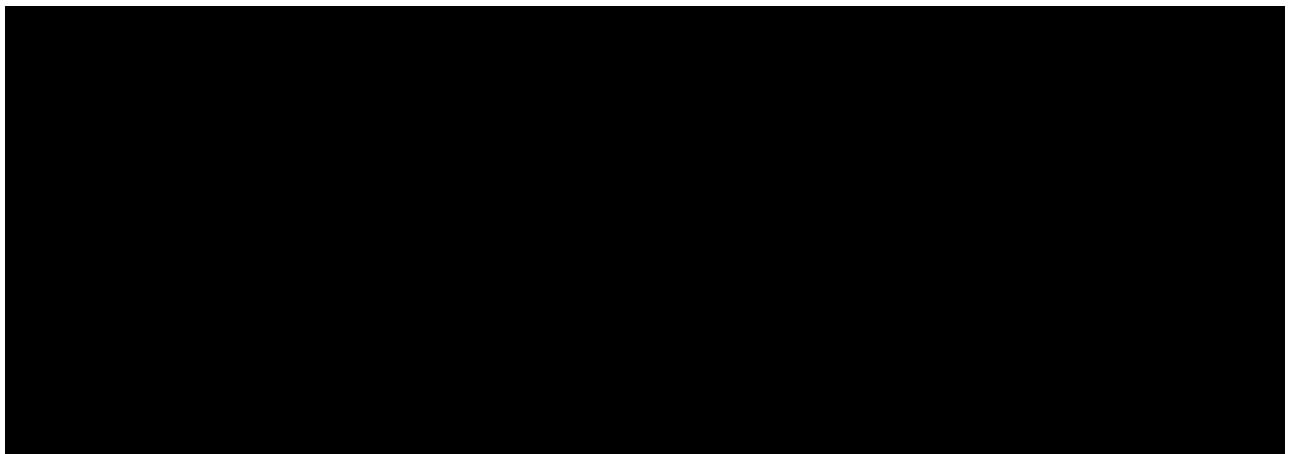


Figure 14. Evolution (VigiBase, septembre 2023)

1.4. Données issues des essais cliniques

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

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.

1.6. Situations particulières : mésusages, erreurs médicamenteuses, surdosages, utilisations dans une population particulière, expositions durant la grossesse/allaitement

Cf. Focus spécifiques

2. DISCUSSION DES RESULTATS

2.1. Décès

Cf. section 6.2.3.1

2.2. Obstructions/occlusions intestinales

EIG d'intérêt	Obstructions/occlusions intestinales
Nombre de cas	N= 8 (1,2% des cas graves totaux)
Description	Cf. tableau ci-dessous

Tableau 9. Description des cas graves d'obstructions/occlusions intestinales

n	Product Name	Case Number	CRPV-Labo	Reporter Type	Sex	Age	Year	TTO	ATCD	PT	Outcome
1	SAXENDA	[REDACTED]	Labo	HCP	M	[REDACTED]	[REDACTED]	0	Obesity	Intestinal obstruction	Recovered
2	TRULICITY		CRPV	HCP	M			7 J	N/A	Small intestinal obstruction	Recovered with sequelae
3	TRULICITY		Labo	HCP	M			16 M	N/A	Small intestinal obstruction	Recovered
4	TRULICITY		Labo	HCP	F			N/A	N/A	Volvulus	N/A
5	VICTOZA		CRPV	HCP	F			3,5 M	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] Diabète	Intestinal obstruction	Recovered
6	WEGOVY		Labo	HCP	F			15 J	Obesity, [REDACTED]	Intestinal obstruction	N/A
7	WEGOVY		Labo	HCP	F			21 J	[REDACTED] Obesity, [REDACTED] [REDACTED]	Small intestinal obstruction	Recovering
8	WEGOVY		CRPV	HCP	F			26 J	Obésité, [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	Intestinal obstruction choc septique	Recovering

Résumé : âge moyen de 63 ans, 2/3 de femmes, concerne les indications obésité et DT2, pour la moitié un antécédent de chirurgie ou d'intervention abdominale est renseigné, pas de décès, une patiente a fait un choc septique sur occlusion.

PSUR (en cumulatif)	
----------------------------	---

DAS	<p>Une analyse de la base de pharmacovigilance de l'OMS, VigiBase, de 2006 à 2018 rapporte 449 notifications d'obstruction intestinale dont 420 graves (93,5%) avec les incrétinomimétiques, 257 (57,2%) impliquant un inhibiteur de la DPP-4 et 215 (47,9%) un agoniste du récepteur du GLP-1. Les obstructions intestinales graves étaient significativement plus notifiées avec les incrétinomimétiques qu'avec les autres médicaments antidiabétiques (ROR : 10,7 ; IC à 95 % : 7,7-14,8). Le ROR pour les inhibiteurs de la DPP-4 était de 12,7 (9,0-17,7) et pour les agonistes du récepteur du GLP-1 de 7,4 (4,8-11,3) [1].</p> <p>Des analyses de disproportionnalité de la base de données US FAERS du 1er avril 2005 au 31 décembre 2021 ont retrouvé une disproportion significative pour les EI d'iléus avec l'exenatide [2].</p>
Bibliographie	<p>Essais cliniques du semaglutide (PSUR) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Wegovy® STEP 3a pool: 4 cases in each group (0.2% vs 0.3%). - Ozempic® SUSTAIN 3a pool: 5 semaglutide (0.1%) vs 1 with comparator (<0.1%). SUSTAIN 6: 5 semaglutide (0.3%) vs 4 placebo (0.2%). One iléus paralytic with semaglutide - Rybelsus® PIONEER 3a pool: HLGT not included in outputs, One ileus paralytic with semaglutide <p>En 2013, suite à l'analyse par l'agence japonaise des médicaments et l'European Medicine Agency (EMA) de cas d'obstruction intestinale associés à l'exénatide et le liraglutide, le terme « obstruction intestinale » a été ajouté au RCP européen de l'exénatide comme événement rare (<1/1000) [3].</p> <p>L'analyse de la littérature retrouve des rapports de cas similaires avec les inhibiteurs de la DPP-4 [4,5]. Il n'est rien mentionné dans les RCP des inhibiteurs de la DPP-4.</p> <p>Une étude observationnelle sur l'alogliptine n'a signalé aucune augmentation du risque d'iléus paralytique avec l'alogliptine par rapport aux autres incrétinomimétiques [6].</p> <p>Une étude pharmaco-épidémiologique, a utilisé le UK CRPD pour étudier une cohorte de 25 617 et 67 261 utilisateurs d'agonistes du récepteur du GLP-1 et d'inhibiteurs de SGLT-2, respectivement. En utilisant une stratification par score de propension, qui a pris en compte plus de 50 facteurs de confusion potentiels, les agonistes du récepteur du GLP-1 ont été associés à un risque accru d'obstruction intestinale nécessitant une hospitalisation par rapport aux</p>

	<p>inhibiteurs du SGLT-2 (1,9 contre 1,1 pour 1000 personnes-années, respectivement ; HR : 1,69, IC 95% : 1,04-2,74). Le HR augmentait avec la durée d'utilisation, le plus élevé étant observé après 1,6 an d'utilisation (HR : 3,48, IC 95% : 1,79-6,79). Les inhibiteurs de la DPP-4 ont également été associés à un risque accru (2,7 vs 1,0 pour 1000 personnes-années ; HR : 2,59, IC 95% : 1,52-4,42), le HR le plus élevé étant observé après 1,8 année d'utilisation (HR : 9,53, IC 95% : 4,47-20,30). Le nombre nécessaire pour causer un préjudice après un an d'utilisation était de 1 223 et 603 pour les agonistes du récepteur du GLP-1 et les inhibiteurs de la DPP-4, respectivement [7].</p> <p>Etude 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'agonistes du GLP-1 était associée à un risque accru d'occlusion intestinale (HR, 4,22 [IC 95 %, 1,02-17,40]) (HR, 1,50 [IC 95 %, 0,89-2,53]) [8]. 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>
Mécanisme d'action	<p>Les médicaments incrétinomimétiques augmentent l'action des hormones incrétines (notamment du GLP-1) ce qui a pour effet une augmentation de la sécrétion d'insuline glycémie-dépendante, mais aussi une réduction de la motilité intestinale [9]. Ces médicaments sont ainsi fréquemment associés à une constipation (dans 2% à 20% des cas). Les données d'essais cliniques contrôlés randomisés de haute qualité indiquent que la constipation est positivement corrélée à la durée du traitement ($r^2 = 0,8-0,9$) [10]. Le risque pourrait donc être cumulatif au long cours.</p> <p>Expérimentalement, un traitement d'un mois d'exénatide chez le rat a augmenté la longueur et le poids de l'intestin grêle de 9 % et 31 %, respectivement [11]. Les rats présentaient une augmentation moyenne de 43 % de la longueur de l'intestin grêle après un traitement de 3 mois au polyéthylène glycol (PEG)-exénatide [10]. Il a été démontré que le dapaglutide augmentait de manière dose-dépendante la taille de l'intestin (de plus de 20 %) chez la souris et augmentait la hauteur de la muqueuse de l'intestin grêle de 34 % [12]. Comme les GLP-1RA peuvent provoquer des augmentations continues de la longueur de l'intestin et de la hauteur des villosités, l'intestin grêle peut devenir aussi inélastique et fibrotique qu'un ressort lâche conduisant à une obstruction intestinale à long terme, probablement en raison de certains effets hors cible inattendus [13] associés à : (i) l'utilisation de doses bien supérieures à celles qui sont recommandées dans le cadre de l'évaluation de l'efficacité du traitement : (ii) l'utilisation de doses bien supérieures au niveau physiologique du GLP-1 ; (iii) des demi-vies beaucoup plus longues pour les GLP-1RA (6-24 h) que pour le GLP-1 natif (1-2 min) ; et (iv) le GLP-1 et le glucagon-like peptide-2 (GLP-2) sont simultanément sécrétés en quantités égales dans des conditions normales. L'application à long terme des GLP-1RA peut également augmenter la libération de GLP-2 endogène, qui est une hormone de croissance cellulaire spécifique régulant la croissance de l'intestin grêle, des villosités coliques et des cryptes,</p>

	augmentant la longueur et le poids de l'intestin grêle, et réduisant la motilité antrale.
Données précliniques	Cf. Mécanisme d'action
Mention du RCP (4.4, 4.6, 4.8)	<p>TRULICITY</p> <p>RCP 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » : néant</p> <p>RCP 4.8 « Effets indésirables » :</p> <p><u>Dans le tableau synthétique des EI du dulaglutide, dans le SOC « Affections gastro-intestinales » :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - « Occlusion intestinale non mécanique » (« fréquence indéterminée ») <p><u>Paragraphe spécifique :</u> néant</p> <p>Notice d'information du patient : 4. « Quels sont les effets indésirables éventuels ? »</p> <p>« Effets indésirables sévères » de fréquence « indéterminée : fréquence ne pouvant être estimée sur la base des données disponibles »</p> <ul style="list-style-type: none"> - occlusion intestinale - une forme sévère de constipation s'accompagnant de symptômes supplémentaires tels que des maux d'estomac, des ballonnements ou des vomissements. Consultez immédiatement un médecin si vous ressentez ces symptômes <p>VICTOZA, SAXENDA, XULTOPHY, OZEMPIC, WEGOVY : néant</p>
Listé ou non dans PGR	<ul style="list-style-type: none"> - Dulaglutide : retiré en 2021 de la liste des risques potentiel importants lors de la procédure de variation EMEA/H/C/002825/II/0051 évaluant les résultats finaux de l'étude d'utilisation PASS H9X-MC-B009 (conformément aux GVP-module V rev.2, en l'absence d'activité de PV additionnelle), les données poolées des essais cliniques, l'essai REWIND, la surveillance post-commercialisation et les données issues d'EudraVigilance⁸. - Liraglutide (\pm insuline degludec), sémaglutide, exénatide : néant

Cas marquant - : Constipation aggravée chez un homme de [] ans

- H [] ans
- Antécédents : Diabète de type 2, []
- Médicaments concomitants : metformine, []
- [] : début du traitement par TRULICITY® pour remplacer l'insulinothérapie. Après chaque injection hebdomadaire de TRULICITY apparition d'une constipation aiguë importante qui s'atténueait jusqu'à la prochaine injection. Poursuite du traitement.
- [] (2 jours après la 4e injection) : []
La cause de décès suspectée est une hémorragie cérébrale (certificat de décès)
- Seul médicament suspect

En septembre 2023, la FDA a mis à jour les informations produits pour la spécialité Ozempic (sémaglutide) pour signaler des cas d'iléus post-commercialisation [14].

Conclusions :

- Risque important, force du signal élevée
- Le risque d'obstruction intestinale est bien documenté avec les aGLP-1

⁸ https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-chmp-meeting-22-25-february-2021_en.pdf

- Ce risque pourrait être potentialisé par des antécédents de chirurgie ou d'intervention abdominale, ce qui justifierait une grande vigilance chez ces patients
- Seul le RCP de TRULICITY renseigne de manière acceptable sur ce risque, hors un effet de classe est fortement probable. Les informations produits des autres aGLP-1 devrait être harmonisées et signaler ce risque. Dans le rapport d'évaluation préliminaire du dernier PSUSA relatif au sémaglutide reçu en cours de finalisation (période du 01/06/2022 au 31/05/2023), le Rapporteur recommande de mettre à jour les informations de sécurité relatives aux RCP/Notices des spécialités à base de sémaglutide afin d'inclure "occlusion intestinale" dans la rubrique 4.8 du RCP (fréquence "indéterminée") et refléter cet EI dans la rubrique 4 de la notice. Nous approuvons cette recommandation.

2.3. Ralentissement de la vidange gastrique / Pneumopathie d'inhaltung

EIG d'intérêt	Troubles de la vidange gastrique : gastroparésie Pneumopathie d'inhaltung
Nombre de cas	N= 2 (0,3% des cas graves totaux) N = 3 (0,5% des cas graves totaux)
Description	Cf. tableau ci-dessous

Tableau 10. Description des cas graves de gastroparésie

n	Product Name	Case Number	Reporter Type	Sex	Age	Year	TTO	Positive dech.	PT
1	OZEMPIK	[REDACTED]	HCP	F	[REDACTED]	[REDACTED]	1 M		Gastroparésie
									Patiante de [REDACTED] ans, suivie pour un diabète de type 2 post-diabète gestationnel [REDACTED] traitée par ABASAGLAR au long cours et par sémaglutide (OZEMPIK) depuis [REDACTED] qui présente depuis [REDACTED] des nausées et vomissements persistants, conduisant au diagnostic de gastroparésie aiguë. Prise en charge par anti-émétiques et érythromycine. Arrêt d'OZEMPIK. Persistance de douleurs et de nausées.
2	WEGOVY	[REDACTED]	HCP	M	[REDACTED]	[REDACTED]	6 J	Oui	Gastroparésie
									Patient avec obésité morbide (IMC = 48 kg/m ²) et [REDACTED] WEGOVY introduit à 0.25 mg par semaine depuis le [REDACTED] 0.5 mg le mois suivant puis 1 mg à partir du [REDACTED]. Le [REDACTED], le patient est hospitalisé pour des douleurs abdominales aiguës associées à des vomissements. Le scanner réalisé le jour même retrouve une distension gastrique sans syndrome occlusif organique. Évolution favorable après arrêt du semaglutide et vidange gastrique

Tableau 11. Description des cas graves de pneumopathie d'inhaltung

ID	Sex	Age	Drugs	Indication	TT0	MedDRA preferred term	Dechal.
[REDACTED]	Male	[REDACTED]	Dulaglutide, Metformine, [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	Diabète, [REDACTED]	0 J	Pneumopathie d'inhaltung, [REDACTED] Myosis, Coma, Insuffisance rénale aiguë, Rhabdomolyse	positif
	Patient de [REDACTED] ans traité par liraglutide (TRULICITY) pour son diabète. Il fait une tentative d'autolyse avec alprazolam conduisant à un coma se compliquant d'une pneumopathie d'inhaltung. Le liraglutide n'est pas en cause de cet événement.						

	Male	Liraglutide, Metformine	Diabète sucré de type II,	5 M	Pneumopathie d'inhalation, Tachycardie, Trouble gastro-intestinal		
	Patient d'âge inconnu, antécédents de [REDACTED] et de [REDACTED]. VICTOZA® débuté le [REDACTED] à la posologie de 1,2mg/j. Dès le début du traitement, il présente une sensation d'inconfort digestif, des douleurs épigastriques une diarrhée et des vomissements. Il est constaté une tachycardie à [REDACTED] battements par minute le [REDACTED], alors que la fréquence de base du patient est comprise entre [REDACTED] battements par minute. Malgré l'introduction d'un traitement par oméprazole, les brûlures épigastriques persistent. Le [REDACTED], la fréquence cardiaque est à [REDACTED] battements par minute. Le [REDACTED], il existe une tachycardie sinusale à [REDACTED] battements par minute, motivant la réduction de posologie de VICTOZA® à 0,6mg/j. Les troubles du transit persistent. Le [REDACTED], le patient est hospitalisé pour septicémie sur pneumopathie de déglutition basale droite. A l'entrée, tachycardie à [REDACTED] battements par minute, sans signe de décompensation cardiaque.						
	Male	[REDACTED]	Liraglutide	Diabète	35 M	Trouble de la vidange gastrique, Pseudo-occlusion intestinale, Pneumopathie d'inhalation	négatif

Tableau 12. Description des cas graves de RGO (effet non exclusivement mais potentiellement en lien avec un trouble de la vidange gastrique)

n	Product Name	Case Number	Reporter Type	Sex	Age	Year	TTO	Positive dech.	PT
1	OZEMPIC	[REDACTED]	HCP	M			0 J	N/A	Reflux gastro-œsophagien
2	OZEMPIC	[REDACTED]	Non-HCP	F			10 J	Oui	Reflux gastro-œsophagien
3	OZEMPIC	[REDACTED]	HCP	M			N/A	N/A	Reflux gastro-œsophagien
4	VICTOZA	[REDACTED]	HCP	F			0 J	Oui	Reflux gastro-œsophagien
5	WEGOVY	[REDACTED]	Non-HCP	F			N/A	N/A	Reflux gastro-œsophagien
6	XULTOPHY	[REDACTED]	Non-HCP	M			N/A	N/A	Reflux gastro-œsophagien
7	OZEMPIC	[REDACTED]	Non-HCP	M			5 S	N/A	Reflux gastro-œsophagien



	[REDACTED]
DAS	NA
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 : 374 cas</p> <ul style="list-style-type: none"> - 13 décès - 319 cas US - [REDACTED]
	<p>Requête Pneumopathie d'inhalation</p> <ul style="list-style-type: none"> - ATC: A10BJ Glucagon-like peptide-1 (GLP-1). - PT: Pneumopathie d'inhalation <p>Résultats : 38 cas</p> <ul style="list-style-type: none"> - 30 cas en <i>single suspect</i> - 4 décès - 15 cas US - [REDACTED]
Bibliographie	<p>Gastroparésie</p> <p>Etude de cohorte de patients obèses mais non diabétiques issus de la base de données US PharMetrics Plus (IQVIA) (2006-2020). Les nouveaux utilisateurs</p>

	<p>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'agonistes du 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]) [8]. 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>Pneumopathie d'inhalation</p> <p>Plusieurs case reports publiés ont documenté des cas d'aspiration / régurgitation sous anesthésie chez des patients recevant des agonistes du GLP-1 [15-19].</p> <p>Une étude observationnelle prospective chez 20 volontaires sans obésité récemment mis sous semaglutide montre la présence de solides gastriques résiduels à l'échographie gastrique ce qui peut avoir des implications pour le risque d'aspiration pendant les soins anesthésiques. Après un jeûne d'une nuit et deux heures après la prise de liquides, en position couchée, 70 % des participants du groupe semaglutide et 10 % des participants contrôle présentaient des solides à l'échographie gastrique (rapport de risque [RR], 3,50 ; intervalle de confiance à 95 % [IC], 1,26 à 9,65 ; P = 0,02) [20].</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 (SG) entre juillet 2021 et mars 2022 montre une augmentation du nombre de contenu gastrique résiduel : 8 (24,2 %) dans le groupe SG et 19 (5,1 %) dans le groupe NSG ($p < 0,001$) 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 gastrique résiduel. Un cas SG d'aspiration pulmonaire a été signalé [21]. Une étude similaire retrouve des résidus gastriques lors d'oesophago-gastro-duodéno-scopie et d'échographie gastrique [22].</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 rétablit une vidange gastrique normale chez 19/39, de sorte que le retard de la vidange gastrique persiste chez 30% d'entre eux à 16 semaines [23].</p>
Mécanisme d'action	L'augmentation de l'action du GLP-1 entraîne une réduction de la motilité et de la vidange gastrique [9,24]. Les résidus gastriques augmentent le risque de pneumopathie d'inhalation notamment en cas d'anesthésie générale.
Données précliniques	Cf. Mécanisme d'action
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 » : « <u>Maladie gastro-intestinale sévère</u> : Le dulaglutide n'a pas été étudié chez les patients ayant une maladie gastro-intestinale sévère, dont la

	<p>gastroparésie sévère, et n'est donc pas recommandé chez ces patients »</p> <p>Notice 2 « Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Trulicity »</p> <p>« Avertissements et précautions</p> <ul style="list-style-type: none"> - vous éprouvez de grosses difficultés pour digérer les aliments ou si les aliments restent plus longtemps que la normale dans votre estomac (y compris gastroparésie). » - RCP 4.8 « Effets indésirables » : « Affections gastro-intestinales » : « Retard de la vidange gastrique » (« rare ») <p>Notice 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels? » :</p> <ul style="list-style-type: none"> « Rare : pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000 - Retard dans la vidange de l'estomac » - RCP 5.1 « Propriétés pharmacodynamiques » <p>« Mécanisme d'action : Le dulaglutide ralentit également la vidange gastrique. »</p> <p>VICTOZA</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. » <p>Notice 2 « Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Victoza »</p> <p>« Avertissements et précautions</p> <p>Ce médicament n'est pas recommandé si vous avez une maladie sévère de l'estomac ou de l'intestin qui provoque un ralentissement de la vidange gastrique (appelée gastroparésie), ou si vous avez une maladie inflammatoire de l'intestin. »</p> <ul style="list-style-type: none"> - RCP 4.8 « Effets indésirables » : <p>« Affections gastro-intestinales » : « Ralentissement de la vidange gastrique » (peu fréquent)</p> <p>Notice 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels? » :</p> <ul style="list-style-type: none"> « Peu fréquents : pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100 . Ralentissement de la vidange gastrique. » - RCP 5.1 « Propriétés pharmacodynamiques » <p>« Mécanisme d'action : Le mécanisme de diminution de la glycémie entraîne également un léger ralentissement de la vidange gastrique. »</p> <p>OZEMPIC</p> <ul style="list-style-type: none"> - RCP 4.8 « Effets indésirables » : <p>« Affections gastro-intestinales » : « Retard de la vidange gastrique » (« peu fréquent »)</p> <p>Notice 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels? » :</p> <ul style="list-style-type: none"> « Peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100) . un retard dans la vidange de l'estomac. » - RCP 5.1 « Propriétés pharmacodynamiques » <p>« Mécanisme d'action : Le mécanisme de réduction de la glycémie entraîne également un léger retard de la vidange gastrique en début de phase postprandiale »</p> <p>WEGOVY :</p> <ul style="list-style-type: none"> - RCP 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » :
--	---

	<p>« Populations non étudiées L'expérience de Wegovy est limitée chez les patients : - présentant une gastroparésie diabétique. Le médicament doit être utilisé avec prudence chez ces patients. »</p> <p>Notice 2 « Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Wegovy »</p> <p>« Avertissements et précautions L'expérience est limitée concernant l'utilisation de Wegovy chez les patients : . ayant des problèmes sévères de l'estomac ou des intestins, qui entraînent un ralentissement de la vidange gastrique (appelés gastroparésie), ou si vous avez une maladie inflammatoire de l'intestin. »</p> <p>- RCP 4.8 « Effets indésirables » : « Affections gastro-intestinales » : « Retard de la vidange gastrique » (« peu fréquent »)</p> <p>Notice 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels ? » : « Peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100) • un retard dans la vidange de l'estomac. »</p> <p>- RCP 5.1 « Propriétés pharmacodynamiques » « Mécanisme d'action : Le mécanisme de réduction de la glycémie entraîne également un léger retard de la vidange gastrique en début de phase postprandiale »</p>
Listé ou non dans PGR	Dulaglutide : non Liraglutide (\pm insuline degludec), sémaglutide, exénatide : non

Dans le cadre du précédent suivi de Trulicity, on retrouvait un cas (marquant) de dilatation avec nécrose gastrique et deux cas graves de gastroparésie ont été rapportés.

Cas marquant - [REDACTED] : Dilatation et nécrose gastrique chez un patient de [REDACTED] ans

- *H [REDACTED] ans, [REDACTED] cm, [REDACTED] kg*
- *Antécédents : diabète de type 2, [REDACTED]*
[REDACTED] : [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
Médicaments concomitants : [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED] METFORMINE, GLICAZIDE
- *[REDACTED]*
- *[REDACTED] le patient a commencé TRULICITY 1.5*
- *[REDACTED] asthénie, diarrhées non glairo-sanglantes associées à des nausées et des vomissements, sans franche douleur abdominale, victime d'un malaise avec prodromes [REDACTED] [REDACTED]*
[REDACTED] : consultation aux urgences : polypnée sueurs, hypothermie ([REDACTED] °c) marbrures abdominales. FC [REDACTED] /min. Déshydratation avec une langue rôtie et l'absence d'œdème chez un patient qui en a habituellement. L'abdomen est très distendu et tympanique, marbrures de la paroi abdominale.
- *Le diagnostic retenu est une insuffisance rénale aiguë anurique et acidose métabolique dans un contexte de déshydratation sur diarrhée et distension hydro-aérique gastrique majeure compliqué d'une nécrose gastrique. Hospitalisation en réanimation. [REDACTED] Hydratation IV. Arrêt des médicaments dont TRULICITY relais insuline sous cutanée, [REDACTED]*
- *[REDACTED] : [REDACTED] insuffisance rénale aiguë*
[REDACTED]
[REDACTED]

- [REDACTED] Scanner thoraco-abdomino-pelvien : importante distension hydro-aérique gastrique avec défaut de rehaussement segmentaire de la grande courbure. Pneumatose pariétale, aérobolie et aéroportie. Pas de signe de perforation. Apparition d'une ischémie de la moitié inférieure du rein gauche il existe déjà une hypotrophie focale, sans occlusion vasculaire décelée.
- [REDACTED] Gastroscopie : Zone de nécrose franche quasi hémi-circonférentielle de la grande courbure gastrique remontant jusqu'en sous cardiale, [REDACTED]
[REDACTED] Il existe une gastrite érythémateuse diffuse jusqu'au pylore que l'on ne franchira pas pour éviter le risque de perforation. [REDACTED]
- Mise en jeu du pronostic vital et prolongation de l'hospitalisation
- Ce médicament a été contre-indiqué chez ce patient.
- Commentaires :
 - o Argument en faveur de l'origine médicamenteuse : le médicament suspect a été introduit 3 mois avant, et est connu pour donner des distensions abdominales.
 - o Dechallenge positif
 - o La dilatation gastrique, hors cause médicamenteuse, peut se compliquer d'une ischémie voire d'une nécrose gastrique (cas décrit dans la littérature).
 - o Cas de dilatation gastrique grave causée par d'autre médicament (ralentisseur du transit).
 - o Hypothèse formulée : le TRULICITY aurait induit une dilatation gastrique majeure qui se serait compliquée d'une nécrose gastrique, favorisée par les antécédents vasculaires du patient. Une nécrose gastrique chez un patient vasculaire, compliquée d'une dilatation hors cause médicamenteuse reste possible.

[REDACTED] : gastroparésie sévère avec dechallenge positif

- H [REDACTED] ans
- Antécédents : diabète [REDACTED], [REDACTED] pas d'antécédent de gastroparésie
- Traitements concomitants : [REDACTED] GLICLAZIDE et METFORMINE
- [REDACTED] : le patient a commencé TRULICITY 1.5
- Un jour plus tard : le patient présente une gastroparésie, a vomi pendant une semaine, arrêt du traitement par dulaglutide le [REDACTED] remplacé par insuline
- Dechallenge positif : le [REDACTED] la gastroparésie s'est complètement résorbée. Le dulaglutide n'a pas été réintroduit et l'événement ne s'est pas reproduit. La glycémie à jeun était de [REDACTED] g/l, la créatinémie de [REDACTED] mg/l, l'HbA1c (hémoglobine glycosylée) de [REDACTED] % et le poids de [REDACTED] kg.
- L'événement de gastroparésie sévère a été considéré comme grave en raison de son importance médicale.

[REDACTED] : troubles digestifs avec gastroparésie, cas patient peu documenté

- Cas rapporté par un consommateur
- H, âge inconnu
- Antécédents : [REDACTED]
- Traitements antérieur : LIRAGLUTIDE, SITAGLIPTINE, « VASPEL »
- A partir d'une date inconnue, le patient a reçu TRULICITY 1,5 mg et de l'atorvastatine calcique (TAHOR), pour un problème cardiovasculaire.
- Depuis le début du traitement, il a souffert d'une tendinite sévère, principalement à l'épaule. L'atorvastatine a été arrêté après 10 jours
- Il a présenté des effets gastro-intestinaux qui comprenaient une perte d'appétit sévère, une vidange gastrique ralenti, une sensation de plénitude gastrique, des éructations, un reflux gastro-œsophagien et une constipation avec asthénie sévère avec baisse importantes des capacités intellectuelles. Il a arrêté le dulaglutide après l'avoir pris pendant deux mois.
- Pas d'autres informations

Signal gastroparésie évalué pour sémaglutide (PSUSA couvrant la période du 01/06/2021 au 31/05/2022)⁹ : « Au vu des données disponibles sur le retard de vidange gastrique provenant des essais cliniques, le PRAC considère qu'une relation de cause à effet entre le sémaglutide (Ozempic, Rybelsus et Wegovy) et le retard de vidange gastrique est, au moins, une possibilité raisonnable. Le

⁹ https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-conclusion/ozempic-h-c-psusa-00010671-202205-epar-scientific-conclusions-and-grounds-variation-terms-marketing-authorisation_en.pdf

PRAC conclut que l'information produit des spécialités contenant du sémaglutide doit être modifiée en conséquence ».

Signal en cours d'évaluation (juillet 2023)¹ : Un signal EPITT a été ouvert avec la classe des aGLP-1 concernant un risque d'aspiration / pneumonie d'aspiration. Ce signal a été déclenché par l'EMA suite aux recommandations émises en juin dernier par la société américaine des anesthésistes [25]. Les auteurs indiquent les éléments suivants : « *Les agonistes du GLP-1 sont associés à des effets gastro-intestinaux indésirables tels que nausées, vomissements et retard de vidange gastrique. Sur la base de case-reports récents, il est craint que la vidange gastrique retardée par les agonistes du GLP-1 puisse augmenter le risque de régurgitation et d'aspiration pulmonaire du contenu gastrique au cours de l'anesthésie générale et de la sédation profonde. La présence de symptômes gastro-intestinaux indésirables (nausées, vomissements, dyspepsie, distension abdominale) chez les patients prenant des agonistes du GLP-1 est prédictive d'une augmentation du contenu gastrique résiduel. Le groupe de travail de l'American Society of Anesthesiologists (ASA) sur le jeûne préopératoire a examiné la littérature disponible sur les agonistes GLP-1 et les effets indésirables gastro-intestinaux associés, y compris les conséquences d'une vidange gastrique retardée. Les preuves permettant d'orienter la prise en charge préopératoire de ces médicaments afin de prévenir la régurgitation et l'aspiration pulmonaire du contenu gastrique sont rares et se limitent à plusieurs rapports de cas. Néanmoins, compte tenu des préoccupations liées au retard de vidange gastrique induit par les agonistes du GLP-1 et au risque élevé de régurgitation et d'aspiration du contenu gastrique qui y est associé, le groupe de travail suggère ce qui suit pour les interventions non urgentes. Pour les patients nécessitant des interventions urgentes ou émergentes, procéder et traiter le patient comme s'il avait l'estomac plein et le prendre en charge en conséquence. »*

En résumé, en raison du retard de vidange gastrique, il y a un risque augmenté de régurgitation et de pneumopathie d'inhalation lors d'une anesthésie générale ou sédation profonde.

Conclusions :

- Risque sévère en raison des complications possibles (nécrose gastrique, pneumopathie d'inhalation dans un contexte d'anesthésie ou de sédation profonde), force du signal faible sur les données françaises mais PV internationale et littérature contributive
- Le ralentissement vidange gastrique est connu avec les agonistes du récepteur du GLP-1, il s'agit d'un effet du GLP-1 qui participe au mécanisme d'action pharmacologique du médicament. Cet aspect est bien décrit dans tous les RCP mais les complications notamment de résidus gastriques et d'inhalation en cas d'anesthésie devrait faire l'objet d'une mise en garde spécifique pour toutes les spécialités d'aGLP-1 (Signal EPITT en cours)¹.

2.4. Interactions médicamenteuses en lien avec un ralentissement de la vidange gastrique

EIG d'intérêt	Interactions médicamenteuses en lien avec un ralentissement de la vidange gastrique
Nombre de cas	N=0
Description	Trois cas codés en interaction sont retrouvés : le cas █ n'est pas exploitable, les cas █ et █ ne présentent a priori pas de lien avec un mécanisme impliquant un ralentissement de la vidange gastrique.
PSUR (en cumulatif)	█ █ █

	<ul style="list-style-type: none"> ■ [REDACTED]
DAS	N/A
Bibliographie	Selon les données du PSUR, la recherche bibliographique ne retenait aucune interaction cliniquement significative ni aucun problème de sécurité.
Mécanisme d'action	N/A
Données précliniques	N/A
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. <p>VICTOZA</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.

	OZEMPIC, WEGOVY <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
Listé ou non dans PGR	Semaglutide : non Liraglutide : non Dulaglutide : non

Conclusions :

- Les données analysées sont insuffisantes pour générer un signal.
- Dans le rapport préliminaire du dernier PSUSA sémaglutide (période du 01/06/2022 au 31/05/2023) reçu en cours de finalisation de ce rapport, Le Rapporteur recommande de modifier la rubrique 4.5 « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions » du RCP afin d'ajouter des informations indiquant que des cas de diminution de l'INR ont été rapportés lors de l'utilisation concomitante d'acénocoumarol et de sémaglutide. Nous approuvons cette recommandation.

2.5. Pancréatites

EIG d'intérêt	Pancréatites		
Nombre de cas	N=161 (29,6% des cas graves totaux)		
Description	Caractéristiques	n	%
Source			
CRPV	79	49,1%	
Labo	82	50,9%	
Total	161	100,0%	
Déclarant			
HCP	157	97,5%	
Non-HCP	4	2,5%	
Total	161	100,0%	
Année			
2019	18	11,2%	
2020	32	19,9%	
2021	41	25,5%	
2022	43	26,7%	
2023	27	16,8%	
Total	161	100,0%	
Produit			
OZEMPIC	79	49,1%	
SAXENDA	3	1,9%	
TRULICITY	36	22,4%	
VICTOZA	29	18,0%	
WEGOVY	6	3,7%	
XULTOPHY	8	5,0%	
Total	161	100,0%	
Indication pour perte de poids (officielle ou mésusage)			
Oui	11	6,8%	
Sexe			

	<table border="1"><tbody><tr><td>F</td><td>57</td><td>35,4%</td></tr><tr><td>M</td><td>99</td><td>61,5%</td></tr><tr><td>(vide)</td><td>5</td><td>3,1%</td></tr><tr><td>Total</td><td>161</td><td>100,0%</td></tr><tr><td>Age</td><td></td><td></td></tr><tr><td>1. 0-17 ans</td><td>3</td><td>2,4%</td></tr><tr><td>2. 18-44ans</td><td>21</td><td>16,8%</td></tr><tr><td>3. 45-64ans</td><td>51</td><td>40,8%</td></tr><tr><td>4. 65-74 ans</td><td>38</td><td>30,4%</td></tr><tr><td>5. >=75ans</td><td>12</td><td>9,6%</td></tr><tr><td>Total</td><td>125</td><td>100,0%</td></tr><tr><td>Décès</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Oui</td><td>2</td><td>1,2%</td></tr><tr><td>Dechallenge Positif</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Oui</td><td>58</td><td>36,0%</td></tr><tr><td>Rechallenge Positif</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Oui</td><td>1</td><td>0,6%</td></tr><tr><td>Evolution</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Fatal</td><td>2</td><td>1,2%</td></tr><tr><td>Not recovered</td><td>11</td><td>6,8%</td></tr><tr><td>Recovered</td><td>62</td><td>38,5%</td></tr><tr><td>Recovered with sequelae</td><td>1</td><td>0,6%</td></tr><tr><td>Recovering</td><td>35</td><td>21,7%</td></tr><tr><td>(vide)</td><td>50</td><td>31,1%</td></tr><tr><td>Total</td><td>161</td><td>100,0%</td></tr></tbody></table>	F	57	35,4%	M	99	61,5%	(vide)	5	3,1%	Total	161	100,0%	Age			1. 0-17 ans	3	2,4%	2. 18-44ans	21	16,8%	3. 45-64ans	51	40,8%	4. 65-74 ans	38	30,4%	5. >=75ans	12	9,6%	Total	125	100,0%	Décès			Oui	2	1,2%	Dechallenge Positif			Oui	58	36,0%	Rechallenge Positif			Oui	1	0,6%	Evolution			Fatal	2	1,2%	Not recovered	11	6,8%	Recovered	62	38,5%	Recovered with sequelae	1	0,6%	Recovering	35	21,7%	(vide)	50	31,1%	Total	161	100,0%
F	57	35,4%																																																																										
M	99	61,5%																																																																										
(vide)	5	3,1%																																																																										
Total	161	100,0%																																																																										
Age																																																																												
1. 0-17 ans	3	2,4%																																																																										
2. 18-44ans	21	16,8%																																																																										
3. 45-64ans	51	40,8%																																																																										
4. 65-74 ans	38	30,4%																																																																										
5. >=75ans	12	9,6%																																																																										
Total	125	100,0%																																																																										
Décès																																																																												
Oui	2	1,2%																																																																										
Dechallenge Positif																																																																												
Oui	58	36,0%																																																																										
Rechallenge Positif																																																																												
Oui	1	0,6%																																																																										
Evolution																																																																												
Fatal	2	1,2%																																																																										
Not recovered	11	6,8%																																																																										
Recovered	62	38,5%																																																																										
Recovered with sequelae	1	0,6%																																																																										
Recovering	35	21,7%																																																																										
(vide)	50	31,1%																																																																										
Total	161	100,0%																																																																										
	Résumé : 161 cas, évolution des notifications stable depuis 2019, la moitié des cas avec OZEMPIC, puis TRULICITY et VICTOZA (environ 20% chacun), 11 cas dans le cadre d'une indication pour perte de poids, prédominance masculine, près de 20% a moins de 44 ans, 2 décès, plus de 60% étaient rétablis ou en cours de rétablissement.																																																																											
PSUR (en cumulatif)	[REDACTED]																																																																											
DAS	Etudes de pharmacovigilance : Plusieurs études, dans différentes bases de données de pharmacovigilance (USA, France), ont mis en évidence des signaux de disproportionnalité traduisant une augmentation des déclarations de pancréatites à la fois avec les inhibiteurs de la DPP4 et avec les agonistes du récepteur du GLP-1 [26–28].																																																																											
Bibliographie	<p>En 2013, l'équipe de P. Butler a mené une étude post-mortem sur 8 donneurs d'organes exposés à des incrétinomimétiques pendant au moins un an : les pancréas exposés aux incrétinomimétiques montraient des changements morphologiques compatibles avec un risque de pancréatite et de cancer du pancréas [13,29].</p> <p>Les données des essais cliniques n'étaient pas concluantes sur le risque de pancréatite. D'après les PSUR l'incidence des pancréatites confirmées dans les essais était : dulaglutide 1,4 patients/1000, semaglutide 0,3%, liraglutide 0,4%, (0,11 events per 100 PYO). Une méta-analyse des essais cliniques de minimum 24 mois étudiant les agonistes du récepteur du GLP-1 (9347 traités par</p>																																																																											

	<p>agonistes du récepteur du GLP-1 et 9353 patients traités par placebo) ne retrouvait pas de risque accru de pancréatite aiguë (OR 0,75 [IC à 95 %, 0,47-1,17]) [30]. Une méta-analyse plus récente de 7 grands essais (56 004 patients) n'a pas non plus trouvé de différence dans l'incidence de la pancréatite entre agonistes du récepteur du GLP-1 et placebo [31]. Dans la dernière méta-analyse de Nreu <i>et al.</i> en 2020, sur 43 essais cliniques randomisés, d'une durée ≥52 semaines, portant sur des patients atteints de diabète de type 2 et comparant un aGLP-1 à un placebo ou à tout autre médicament, l'OR pour le cancer du pancréas est supérieur à 1 mais non statistiquement significatif (1,24 [0,94, 1,64]; p=0,13) [32].</p> <p>En revanche, les aGLP-1 sont associés à une augmentation des taux de lipase et d'amylase sériques, ce qui pourrait être le signe d'une inflammation pancréatique [33]. Par exemple, le dulaglutide est associé à des augmentations des enzymes pancréatiques dose-dépendantes, plus importantes avec dulaglutide 1,5 mg que le 0,75 mg : les variations médianes allaient de + 5,0 à 7,0 UI/L pour la lipase et de + 3,0 à 5,0 UI/L pour l'amylase lors du traitement par dulaglutide 1,5 mg [34].</p> <p>Etudes pharmaco-épidémiologiques : près d'une vingtaine d'études observationnelles ont étudié l'association entre l'utilisation d'incrétinomimétiques et la survenue de pancréatite aiguë dans différentes bases de données médico-administratives [35-53]. Les résultats étaient divergents, seule 5 études ayant rapporté des associations positives. Il n'est à ce jour pas possible de conclure sur ces résultats, leur divergence pouvant être le résultat de limitations méthodologiques importantes, telles que l'utilisation de groupes de comparaison inappropriés, la confusion résiduelle, les utilisateurs prévalents, une puissance insuffisante et en particulier des durées de suivi trop courtes.</p>
Mécanisme d'action	Cf. données précliniques
Données précliniques	<p>Selon Hou <i>et al.</i>, le GLP-1R est présent dans les cellules acineuses du pancréas et le GLP-1 peut réguler la sécrétion par l'intermédiaire de son récepteur et de la voie de signalisation de l'AMPc [54]. Selon Nicolai <i>et al.</i>, l'augmentation des taux d'amylase et de lipase chez les sujets traités avec des agonistes du récepteur du GLP-1 reflète une croissance adaptative des cellules acineuse, plutôt qu'une pancréatite à un stade précoce [55].</p> <p>En 2013, lors d'une revue des données précliniques, P. Butler concluait que la survenue de pancréatite pouvait être expliquée par un mécanisme d'occlusion du canal pancréatique secondaire à une stimulation de la prolifération des cellules canalaires par le GLP-1 [13,29,56] : au niveau pancréatique, les rats traités avec le liraglutide ou l'exenatide montraient une prolifération canalaire accrue, des métaplasies acinaire et canalaire et des niveaux significativement plus élevés d'amylase. Chez les rats traités par sitagliptine, on observait une inflammation des acini pancréatiques associée à une pycnose et à une augmentation du taux de lipase sérique. L'exendine-4 (un agoniste du récepteur du GLP-1) induisait une prolifération focale dans le pancréas exocrine des rats sains et accélérerait la formation de néoplasie pancréatique intra-épithéliale (<i>Pancreatic Intraepithelial Neoplasia</i>) et de pancréatite chronique chez la souris K-ras G12D (à risque de cancer pancréatique). L'analyse de coupes</p>

	<p>histologiques de pancréas prélevés chez 48 singes rapportait que les lésions pancréatiques étaient deux fois plus présentes chez les animaux traités par exénatide et suggérait des pancréatites et potentiellement des tumeurs pancréatiques.</p> <p>Selon Koehler <i>et al.</i> l'exposition à un aGLP-1 induit la synthèse protéique pancréatique chez la souris, ce qui entraîne une augmentation de la masse du pancréas, indépendamment des changements dans le contenu de l'ADN ou de la prolifération cellulaire chez la souris [57].</p>
Mention du RCP (4.4, 4.6, 4.8)	<p>Pour dulaglutide, liraglutide et sémaglutide</p> <p>4.4 : Pancréatite aiguë</p> <ul style="list-style-type: none"> – L'utilisation d'agonistes du récepteur du GLP-1 a été associée à un risque de développement de pancréatite aiguë. Dans les essais cliniques, des cas de pancréatite aiguë ont été rapportés (voir rubrique 4.8). – Les patients doivent être informés des symptômes caractéristiques de la pancréatite aiguë. En cas de suspicion de pancréatite, le traitement doit être interrompu. Si la pancréatite est confirmée, le traitement ne doit pas être réinitié. – En l'absence d'autres signes et symptômes de pancréatite aiguë, des élévations des enzymes pancréatiques seules ne sont pas prédictives d'une pancréatite aiguë (voir rubrique 4.8). <p>4.8 :</p> <p><u>Dans le tableau synthétique des EI, dans le SOC « Affections gastro-intestinales » :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Pancréatite aiguë (rare /peu fréquent / très rare) <p><u>Paragraphe spécifique « Pancréatite aiguë » :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Dulaglutide : L'incidence des pancréatites aiguës dans les études d'enregistrement de phases 2 et 3 a été de 0,07 % pour le dulaglutide versus 0,14 % pour le placebo et 0,19 % pour les comparateurs avec ou sans autre traitement antidiabétique concomitant de fond. Des pancréatites aiguës et des pancréatites ont également été rapportées après commercialisation. – Semaglutide : La fréquence rapportée des pancréatites aiguës confirmées par adjudication dans les études cliniques de phase 3a était respectivement de 0,2 % pour le sémaglutide et < 0,1 % pour le placebo. – Liraglutide : Au cours de l'essai LEADER, la fréquence des pancréatites aigües confirmées par adjudication était respectivement de 0,4 % pour le liraglutide <p><u>Paragraphe spécifique « Enzymes pancréatiques » :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Dulaglutide / semaglutide : augmentations moyennes des enzymes pancréatiques par rapport à la valeur à l'inclusion (lipase et/ou amylase pancréatique) de 11 à 21 % (voir rubrique 4.4). En l'absence d'autres signes et symptômes de pancréatite aiguë, des élévations des enzymes pancréatiques seules ne sont pas prédictives d'une pancréatite aiguë. – Absent pour liraglutide mais noté en 4.8
Listé ou non dans PGR	<p>Sémaglutide, liraglutide, dulaglutide et exénatide : Néant</p> <p>Dulaglutide : retiré en 2021 de la liste des risques importants identifiés lors de la procédure de variation EMEA/H/C/002825/II/0051 suite aux résultats finaux</p>

	de l'étude d'utilisation PASS H9X-MC-B009 (conformément aux GVP-module V, en l'absence d'activité de PV additionnelle), les données poolées des essais cliniques, l'essai REWIND, la surveillance post-commercialisation et les données issues d'EudraVigilance ⁸ .
--	--

Tableau 13. Description des cas de pancréatites fatales

Case Number	Product Name	Reporter Type	Sex	Age	Year	History (sauf dulaglutide)	PT
[REDACTED]	SAXENDA	Non-HCP	F	[REDACTED]	[REDACTED]	N/A	Pancreatitis
Cas non documenté							
[REDACTED]	OZEMPIK	HCP	M	[REDACTED]	[REDACTED]	Diabète sucré de type II [REDACTED] Obésité morbide [REDACTED] [REDACTED]	Pancréatite aiguë
Diabète de type II insulino-requérant non équilibré, remplacement de l'exénatide par le sémaglutide (Ozempic) en [REDACTED] Début à 0,5 mg par semaine pour un mois, puis 1 mg par semaine. [REDACTED] Le [REDACTED] : Arrivée aux urgences pour douleurs abdominales depuis la veille. Examen à l'entrée : [REDACTED] Abdomen pléthorique, dououreux spontanément et à la palpation en regard des 3 cadans supérieurs. Bruits du cœur réguliers avec souffle systolique. Pas de signe d'IC droite. Murmure vésiculaire symétrique avec crépitants des bases. ECG : [REDACTED] Patient hospitalisé le jour même. Examen clinique : apyrétique, normovigilant, Glasgow 15. Ictère conjonctival franc. Abdomen pléthorique, dououreux en regard de l'hypochondre droit avec défense et signe de Murphy positif. Pas de trouble du transit. Bruits du cœur assourdis, pas d'OMI. Champs pulmonaires libres et symétriques. Polyurie (diabète déséquilibré). Prise en charge et évolution dans le service Hydratation, nutrition parentérale et antibiothérapie parentérale probabiliste par ceftriaxone et métronidazole. Pas d'indication d'opérer en urgence (après avis du chirurgien, au vu des données cliniques et de l'imagerie). Dans la soirée du [REDACTED] : aggravation brutale, tableau de détresse respiratoire, suivi d'un arrêt cardio-respiratoire. Réanimation pendant 30 min sans succès. Biologie [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] Scanner abdomino-pelvien avec injection de produit de contraste du [REDACTED] : Pas de dilatation des voies biliaires intra ou extra hépatiques. Discrète augmentation du volume du pancréas avec infiltration péri-pancréatique prédominant à la face antérieure du corps et de la							

	queue du pancréas, en regard du fascia para-rénal gauche. Pas de collection pancréatique ou péri-pancréatique. Pas de dilatation du canal de Wirsung. Calcification pancréatique modérée. Echographie abdominale du [REDACTED] : vésicule distendue mesurée à [REDACTED] mm de grand axe et [REDACTED] mm de diamètre transverse avec épaissement de la paroi à [REDACTED] mm. Contenu échogène à type de sludge avec quelques micro-lithiases. Pas de dilatation des voies biliaires intra-hépatiques. Bili-IRM du [REDACTED] : Vésicule biliaire modérément dilatée présentant un sludge vésiculaire déclive avec niveau liquide. Aspect œdématisé du pancréas et de la graisse rétropéritonéale péri-pancréatique. Pas de dilatation des voies biliaires intra ni extra hépatiques. Cholédoque fin sans lésion obstructive endoluminale. Commentaires : pancréatite fatale, chronologie compatible, pas d'autre facteurs explicatif présents.
--	--

Enquête TRULICITY ; Décès - [REDACTED] : Choc septique sur ulcère perforé avec pancréatite aigüe chez un homme de [REDACTED] ans

- *H [REDACTED] ans*
- *Antécédents : diabète de type 2, obésité, [REDACTED] pas d'antécédents de pancréatite, [REDACTED]*
- *Traitement : liraglutide (mauvaise tolérance,) [REDACTED] metformine, [REDACTED] et [REDACTED]*
- *Autre : [REDACTED]*
- *[REDACTED] le patient a commencé le traitement par TRULICITY 1.5*
- *[REDACTED] il a été hospitalisé et directement transféré en unité de réanimation car il a présenté un choc septique sur probable ulcère perforé associé à une pancréatite aiguë nécrosante, une acidose métabolique lactique et un syndrome de détresse respiratoire aiguë.*
- *Les résultats de laboratoire comprenaient : [REDACTED] Le TDM a révélé la présence d'un pneumopéritoïne et d'un aéro-mésentère prédominant dans le sus-mésocolique. Présence d'un gaz veineux portal prédominant à côté du foie gauche. Doute sur une solution de continuité parentale du premier duodénum. Une chirurgie digestive en urgence a été réalisée.*
- *[REDACTED] le choc septique s'est aggravé.*
- *[REDACTED] le patient est décédé*

Conclusions :

- Risque sévère, force du signal élevée
- Le risque de pancréatite est bien documenté avec les aGLP-1.
- Les RCP renseignent de manière acceptable sur ce risque en 4.4 et 4.8. De plus, il n'existe pas de réelle mesure de prévention. La détection précoce des cas de pancréatite est encouragée.

2.6. Cancers pancréatiques

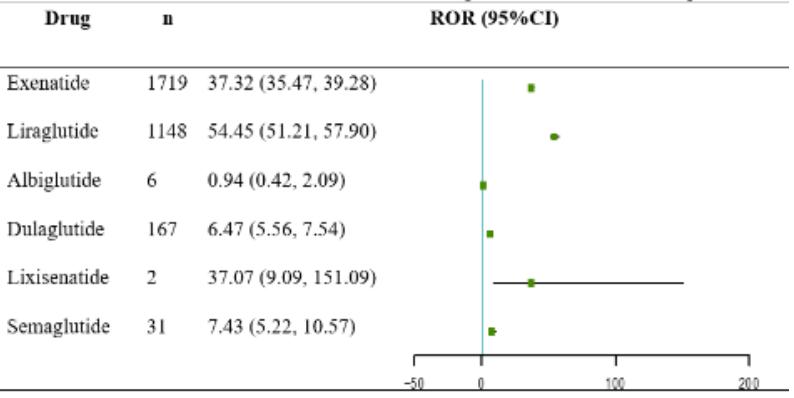
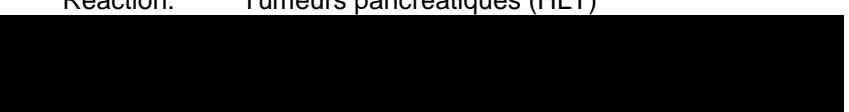
EIG d'intérêt	Cancers pancréatiques
Nombre de cas	11 cas (1,8% des cas graves totaux)
Charactéristiques des cas	Cf. tableau ci-dessous

Tableau 14. Description des cas de cancers pancréatiques

n	Product Name	Case Number	CRPV-Labo	Reporter Type	Sex	Age	Year	TTO	PT	Outcome
---	--------------	-------------	-----------	---------------	-----	-----	------	-----	----	---------

1	OZEMPIC		CRPV	HCP	F		5,5 M	Adenocarcinoma pancreas	Recovered
2	OZEMPIC		Labo	HCP	M		N/A	Pancreatic carcinoma	N/A
3	OZEMPIC		Labo	HCP	M		N/A	Pancreatic carcinoma	N/A
4	OZEMPIC		Labo	HCP	M		N/A	Pancreatic carcinoma	N/A
5	OZEMPIC		Labo	HCP	N/A		N/A	Pancreatic carcinoma	N/A
6	OZEMPIC		Labo	HCP	N/A		N/A	Pancreatic carcinoma	N/A
7	OZEMPIC		Labo	HCP	N/A		N/A	Pancreatic carcinoma	N/A
8	TRULICITY		CRPV	HCP	F		N/A	Adenocarcinoma pancreas	Fatal
9	TRULICITY		CRPV	HCP	F		35 M	Pancreatic cystadenoma	Not Recovered
10	TRULICITY		CRPV	HCP	M		84 M	Adenocarcinoma pancreas	Not Recovered
11	XULTOPHY		Labo	HCP	M		3 M	Pancreatic neoplasm, Pancreatitis acute, Tumour lysis syndrome	

PSUR (en cumulatif)	[REDACTED]
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: Adénocarcinome canalaire du pancréas (PT), Adénocarcinome du pancréas (PT), Cancer du pancréas récidivant (PT), Carcinome des cellules acineuses du pancréas (PT), Carcinome du pancréas métastatique (PT), Carcinome intracanalaire papillaire mucineux du pancréas (PT), Carcinome pancréatique (PT), Carcinome pancréatique de stade 0 (PT), Carcinome pancréatique de stade I (PT), Carcinome pancréatique de stade II (PT), Carcinome pancréatique de stade III (PT), Carcinome pancréatique de stade IV (PT), Cystadénocarcinome du pancréas (PT), Gastrinome malin (PT), Glucagonome (PT), Glucagonome métastatique (PT), Insulinome (PT), Neurotensinome (PT), Pancréatoblastome (PT), Sarcome pancréatique (PT), Somatostatinome (PT), Tumeur carcinoïde du pancréas (PT), Tumeur maligne des îlots de Langerhans (PT), Tumeur neuroendocrinienne pancréatique (PT), Tumeur neuroendocrinienne pancréatique métastatique (PT), Tumeur pseudopapillaire et solide du pancréas (PT), Vipome (PT) <p>Résultats : 2 819 cancers du pancréas</p> [REDACTED]

DAS	<p>Une étude de disproportionnalité (en preprint) sur la base FAERS retrouve 3073 carcinomes pancréatiques associés à des aGLP-1 (depuis 2004). Tous les aGLP-1 concernés présentent un signal de pharmacovigilance significatif [58].</p>  <table border="1"> <thead> <tr> <th>Drug</th> <th>n</th> <th>ROR (95%CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Exenatide</td> <td>1719</td> <td>37.32 (35.47, 39.28)</td> </tr> <tr> <td>Liraglutide</td> <td>1148</td> <td>54.45 (51.21, 57.90)</td> </tr> <tr> <td>Albiglutide</td> <td>6</td> <td>0.94 (0.42, 2.09)</td> </tr> <tr> <td>Dulaglutide</td> <td>167</td> <td>6.47 (5.56, 7.54)</td> </tr> <tr> <td>Lixisenatide</td> <td>2</td> <td>37.07 (9.09, 151.09)</td> </tr> <tr> <td>Semaglutide</td> <td>31</td> <td>7.43 (5.22, 10.57)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Analyse de disproportionnalité de Vigilyze Drug: A10BJ Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogues Reaction: Tumeurs pancréatiques (HLT)</p> 	Drug	n	ROR (95%CI)	Exenatide	1719	37.32 (35.47, 39.28)	Liraglutide	1148	54.45 (51.21, 57.90)	Albiglutide	6	0.94 (0.42, 2.09)	Dulaglutide	167	6.47 (5.56, 7.54)	Lixisenatide	2	37.07 (9.09, 151.09)	Semaglutide	31	7.43 (5.22, 10.57)
Drug	n	ROR (95%CI)																				
Exenatide	1719	37.32 (35.47, 39.28)																				
Liraglutide	1148	54.45 (51.21, 57.90)																				
Albiglutide	6	0.94 (0.42, 2.09)																				
Dulaglutide	167	6.47 (5.56, 7.54)																				
Lixisenatide	2	37.07 (9.09, 151.09)																				
Semaglutide	31	7.43 (5.22, 10.57)																				
Bibliographie	<p>Les données des essais cliniques n'étaient pas concluantes sur le risque de cancer du pancréas avec les aGLP-1. Les méta-analyses n'ont pas trouvé d'augmentation significative du risque [32,59–61] : Monami <i>et al.</i> 2017, Pinto <i>et al.</i> 2019, Cao <i>et al.</i> 2020, Nreu <i>et al.</i> 2020. Dans cette dernière, 43 essais cliniques randomisés, d'une durée ≥52 semaines, portant sur des patients atteints de diabète de type 2 et comparant un aGLP-1 à un placebo ou à tout autre médicament, l'OR pour le cancer du pancréas est 1,28 [0,87, 1,89] ($p=0,20$).</p> <p>En 2016, une large étude pharmaco-épidémiologique utilisant les données de 6 grandes bases de données médico-administratives au Canada, USA et Royaume-Uni a comparé, sur un total de plus de 2 000 000 patients-années diabétiques, l'incidence du cancer du pancréas chez les nouveaux utilisateurs d'incrétinomimétiques vs sulfonylurées [62]. Au total 1221 cancers du pancréas étaient identifiés et aucun risque accru n'était mis en évidence avec les incrétinomimétiques en général (OR=1,02, IC95% : 0,84 - 1,23) ni avec les aGLP-1 (HR 1,13, IC95% : 0,38 - 3,38). Cette étude était correctement conduite et les biais observés dans les précédentes études étaient largement réduits, toutefois, la durée médiane du suivi dans les différentes bases de données variait de 1,3 à 2,8 ans, ce qui peut être limité pour l'observation de cancer du pancréas. Avant cette étude, 7 études précédentes ne concluaient pas à un</p>																					

	<p>risque accru de cancer du pancréas avec les aGLP-1. Parmi ces études, une étude menée par l'ANSM sur la base de données du SNIIR-AM en France (ANSM. <i>Incretin-based therapies and the risk of pancreatic cancer in patients with type 2 diabetes</i>, 2016, non publiée) a suivi 1 346 055 patients diabétiques pendant 3,7 ans en moyenne (41,1 % sous gliptines et 7,2 % sous agonistes du récepteur du GLP-1). Au total, 3 113 cancers du pancréas sont survenus. L'exposition aux agonistes du récepteur du GLP-1 n'était pas associée au cancer du pancréas (aHR 0,98 [0,83-1,16]). En revanche, le risque de survenue d'un cancer du pancréas est apparu 30% plus élevé chez les personnes exposées aux gliptines (aHR 1,30 [1,20-1,40]) avec un risque plus important lors du début du suivi (la metformine et les sulfamides était également associée à un sur-risque de cancer du pancréas). Le phénomène de causalité inverse était avancé pour expliquer ce sur-risque, cependant l'inclusion de patients avec exposition prévalente reste problématique pour affirmer cette hypothèse.</p> <p>Par la suite, trois études pharmaco-épidémiologiques (deux sur des bases de données américaines et une taiwanaise) ne retrouvaient pas de risque de cancer pancréatique avec les aGLP-1 [63–65]. En 2018, une étude regroupant des données belges et italiennes (368 654 patients suivis entre 1,2 à 1,8 ans) retrouvait un risque accru de cancer du pancréas avec les aGLP-1 (HR 2,14, 95% CI 1,71-2,67), plus élevé en début de traitement mais toujours présent après 1 an. L'hypothèse de causalité inverse ne peut être exclue, toutefois, les auteurs ont sélectionné des nouveaux utilisateurs uniquement et le risque persistait avec une période de latence de 6 mois [66]. En 2022, une étude de cohorte rétrospective multicentrique a été réalisée par Krishnan <i>et al.</i> sur TriNetX une mégabase de donnée multinationale de données en vie réelle. Les patients adultes atteints de diabète et/ou de surpoids et d'obésité nouvellement traités par le aGLP-1 ou metformine entre 2006 et 2021 ont été appariés 1:1 par score de propension : 492 760 patients ont été identifiés dans le groupe aGLP-1 et 918 711 patients dans le groupe metformine. 351 patients du groupe aGLP-1 et 956 du groupe metformine ont développé un cancer du pancréas après un délai d'exposition d'un an. Les aGLP-1 ont été associés à un risque significativement plus faible de cancer du pancréas (RR, 0,47 ; IC à 95 %, 0,42-0,52) [67].</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 du pancréas [OR 0,40 (95%CI:0,09-1,87) ; P = 0,26 ; I² = 0%] [68].</p> <p>L'analyse pharmaco-épidémiologique de ce risque présente donc des résultats non concluant et nécessiterait d'être poursuivie en utilisant des méthodologies adaptées et avec un suivi plus long.</p> <p>Etude PASS en cours : A cohort study based on epidemiological data from the Nordic registry to estimate the risk of pancreatic cancer associated with the use of Ozempic® (semaglutide s.c. for T2D) and Rybelsus® (oral semaglutide for T2D) in T2D (database study conducted in Denmark, Norway, and Sweden)</p>
Mécanisme d'action	Stimulation de la prolifération des cellules canalaires par le GLP-1. Cf. section 7.5
Données précliniques	Cf. section 7.5

Mention du RCP (4.4, 4.6, 4.8)	TRULICITY, VICTOZA, SAXENDA, XULTOPHY, OZEMPIC, WEGOVY 4.4 : Néant 4.8 : Néant
Listé ou non dans PGR	Sémaglutide, liraglutide, dulaglutide et exénatide : risque potentiel important

Cas marquant [REDACTED] :

- Femme de [REDACTED] ans, qui présente plusieurs lésions diffuses du pancréas à type de tumeurs intracanalaire papillaires mucineuses lors d'un traitement par TRULICITY (dossier non documenté) (seul médicament suspect)

Décès [REDACTED] :

- Patiente de [REDACTED] ans (ATCD : DT2, [REDACTED] chez qui une découverte d'adénocarcinome du pancréas a été faite 1068 jours après une initiation de TRULICITY.
- Cancer de la queue du pancréas métastatique au niveau pulmonaire et probablement hépatique
- Effet menant au décès.

Enquête TRULICITY avant 2019 :

- [REDACTED] : Adénocarcinome pancréatique métastatique chez un homme de [REDACTED] ans
 - H [REDACTED] ans, [REDACTED] cm, [REDACTED] kg
 - Antécédents : [REDACTED]
 - Médicaments concomitants : METFORMINE, NOVONORM, [REDACTED] [REDACTED]
 - [REDACTED]
 - Depuis [REDACTED] : le patient a commencé le traitement par TRULICITY 0.75mg
 - [REDACTED] : début des symptômes pancréatite œdémateuse avec augmentation du diamètre de la tête du pancréas et 4 petites calcifications.
 - [REDACTED] : nouveau scanner retrouvant une majoration en taille et en nombre des lésions hépatiques hypodenses infra et juxtacentimétriques ainsi qu'une majoration de l'infiltration suspecte centrée sur l'uncus pancréatique.
 - [REDACTED] : échoendoscopie pancréatique avec biopsie retrouvant un aspect de pancréatite chronique isthmo corporéocaudal, plusieurs TIPMP des canaux secondaires de l'isthme, du corps et de la queue. Au niveau de la tête du pancréas : adénocarcinome pancréatique multimétastatique
 - Seul médicament suspect

Conclusions :

- Risque sévère, force du signal modéré
- Au total, il est rapporté 11 cas de cancer pancréatique en France dont 1 fatals. L'âge moyen est de 70 ans.
- Malgré les résultats non concordants des études épidémiologiques (réalisées avec un faible recul), le nombre de cas rapportés (surtout au niveau international), le signal de pharmacovigilance et le rationnel physiopathologique nécessitent la poursuite de la vigilance sur cet effet.
- Risque absent du RCP.
- Pas de signal retenu

2.7. Cholécystites, cholangites, lithiases biliaires

EIG d'intérêt	Cholécystites, cholangites, lithiases biliaires		
Nombre de cas	N = 17 (2,6% des cas graves totaux)		
Charactéristiques des cas	Caractéristiques	n	%
	Source		

	CRPV	10	58,8%
	Labo	7	41,2%
	Total général	17	100,0%
	Déclarant		
	HCP	16	94,1%
	Non-HCP	1	5,9%
	Total général	17	100,0%
	Année		
	2019	1	5,9%
	2020	2	11,8%
	2021	3	17,6%
	2022	4	23,5%
	2023	7	41,2%
	Total général	17	100,0%
	Produit		
	OZEMPIC	8	47,1%
	SAXENDA	1	5,9%
	TRULICITY	2	11,8%
	VICTOZA	1	5,9%
	WEGOVY	5	29,4%
	Total général	17	100,0%
	Indication pour perte de poids (officielle ou mésusage)		
	Oui	6	35,3%
	Sexe		
	F	8	50,0%
	M	8	50,0%
	Total général	16	100,0%
	Age		
	2. 18-44ans	3	23,1%
	3. 45-64ans	3	23,1%
	4. 65-74 ans	2	15,4%
	5. >=75ans	5	38,5%
	Total général	13	100,0%
	PT		
	Cholangite aiguë	3	17,6%
	Cholangite aiguë,		
	Cholélithiase, choc	1	5,9%
	septique		
	Cholangite, pancréatite	1	5,9%
	Cholécystite aiguë	3	17,6%
	Cholécystite aiguë,		
	pancréatite	1	5,9%
	Cholélithiase	7	41,2%
	Cholélithiase, pancréatite	1	5,9%
	Total général	17	100,0%
	Décès		
	(vide)	17	100,0%
	Dechallenge Positif		
	Oui	5	29,4%
	Rechallenge Positif		
	(vide)	17	100,0%

	<p>Résumé : 17 cas, avec toutes les spécialités, dans les 2 indications, environ la moitié a moins de 65 ans, autant d'H que de F, 0 décès, 1 choc septique</p> <p>EI :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cholangites 29,4% - Cholécystite 23,5% - Cholélithiase 47,1% - Associé à pancréatite 17,6% <p>TTO médian : 47 jours (min-max : 2 – 340)</p>
PSUR (en cumulatif)	[REDACTED]
DAS	N/A
Bibliographie	<p>Une méta-analyse récente (2022) de 76 essais cliniques randomisés impliquant 103 371 patients montre que le traitement par aGLP-1 a été associée à un risque accru de maladies de la vésicule biliaire ou des voies biliaires (RR, 1,37 ; IC à 95 %, 1,23-1,52) ; en particulier, cholélithiase (RR, 1,27 ; IC à 95 %, 1,10-1,47), cholécystite (RR, 1,36 ; IC à 95 %, 1,14-1,62) et maladie biliaire (RR, 1,55 ; IC à 95 %, 1,08-2,22). L'utilisation d'AR GLP-1 a également été associée à un risque accru de maladies de la vésicule biliaire ou des voies biliaires dans les essais portant sur la perte de poids ($n = 13$; RR, 2,29 ; IC à 95 %, 1,64-3,18) et sur le diabète de type 2 ou d'autres maladies ($n = 63$; RR, 1,27 ; IC à 95 %, 1,14-1,43 ; $P < 0,001$ pour l'interaction). Parmi tous les essais inclus, l'utilisation de GLP-1 RA a été associée à des risques plus élevés de maladies de la vésicule biliaire ou des voies biliaires à des doses plus élevées (RR, 1,56 ; IC à 95%, 1,36-1,78) par rapport à des doses plus faibles (RR, 0,99 ; IC à 95%, 0,73-1,33 ; $P = .006$ pour l'interaction) et à une durée d'utilisation plus longue (RR,</p>

	1,40 ; IC à 95%, 1,26-1,56) par rapport à une durée plus courte (RR, 0,79 ; IC à 95%, 0,48-1,31 ; P = .03 pour l'interaction) [69]. Une étude pharmaco-épidémiologique sur la base britannique de données de soins primaires du CPRD, a montré qu'au sein d'une cohorte de 71 369 patients diabétiques, qui ont commencé à prendre un médicament antidiabétique entre le 1er janvier 2007 et le 31 mars 2014, en comparaison à l'utilisation d'au moins deux médicaments antidiabétiques oraux, l'utilisation d'agonistes du récepteur du GLP-1 (exenatide ou liraglutide) était associée à une augmentation de 79% du risque de pathologies vésiculobiliaires telles que les cholélithiases, cholécystites ou cholangites (HR 1,79 ; IC-95% : 1,21 - 2,67) et d'un doublement des hospitalisations pour cholécystectomie (HR 2,08 ; IC-95% : 1,08 – 4,02) [70].
Mécanisme d'action	Ces effets pourraient en partie s'expliquer par la perte de poids. Cependant, dans l'essai LEADER, le risque de pathologie vésiculobiliaire était présent dans différentes catégories de perte de poids, ce qui suggère un autre mécanisme indépendant de la perte de poids [71]. Il a été montré que le GLP-1 améliore la prolifération et l'activité fonctionnelle des cholangiocytes [72,73]. Les agonistes du récepteur du GLP-1 peuvent réduire la vidange de la vésicule biliaire comme on l'a observé dans un essai en cross-over avec l'exenatide [74].
Données précliniques	N/A
Mention du RCP (4.4, 4.6, 4.8)	TRULICITY – 4.8 : Lithiase biliaire, cholécystite (peu fréquent) VICTOZA, SAXENDA – 4.8 : Lithiase biliaire (peu fréquent, fréquent pour Saxenda), cholécystite (peu fréquent) Peu de cas de lithiase biliaire (0,4 %) et de cholécystite (0,1 %) ont été rapportés au cours des essais cliniques de phase 3a, contrôlés, à long terme réalisés avec le liraglutide. Dans l'essai LEADER, la fréquence de lithiase biliaire et de cholécystite était respectivement de 1,5 % et de 1,1 % pour le liraglutide et de 1,1 % et 0,7 % pour le placebo (voir rubrique 5.1). OZEMPIC – 4.8 : Lithiase biliaire (fréquent) WEGOVY – 4.8 : Lithiase biliaire (fréquent) Une cholélithiasis a été rapportée chez 1,6 % des patients et a conduit à une cholécystite chez 0,6 % des patients traités par sémaglutide. Une cholélithiasis et une cholécystite ont été rapportées chez 1,1 % et 0,3 %, respectivement, des patients traités par placebo
Listé ou non dans PGR	Sémaglutide, et liraglutide, dulaglutide : Néant

Conclusions :

- Risque modéré à sévère, force du signal élevé
- Le risque d'affection biliaires de type cholécystite, lithiase biliaire, cholangite et cholécystectomie est bien établi par des données physiopathologiques, cliniques et épidémiologiques. Il concerne les patients diabétiques et les patients obèses.
- Les RCP mentionnent tous ce risque en 4.8 mais ne mettent pas en garde sur ce risque (en 4.4) dans un objectif de prise en charge précoce et de prévention des complications.

Un avertissement serait *a fortiori* pertinent pour les patients à risque présentant des antécédents biliaires.

2.8. Cancers des voies biliaires

EIG d'intérêt	Cancers des voies biliaires
Nombre de cas	2 cas (0,3% des cas graves totaux)
Caractéristiques des cas	<p>Liraglutide</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patient de █ ans - Antécédents : DT2, █ - Traitement : METFORMINE 1 000 mg matin et soir, LEVEMIR 22 UI le soir, GLICLAZIDE 30 mg le matin, █ liraglutide depuis une date inconnue (au moins depuis un an). - █ : un cholangiocarcinome est diagnostiqué, motivant une duodénopancréatectomie totale associée à une splénectomie, puis chimiothérapie adjuvante par capécitabine. Arrêt du liraglutide. - Evolution : Sujet non encore rétabli. <p>█ TRULICITY (cas labo)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patient de █ ans - Antécédents : non renseignés - Traitement : non renseignés - Trulicity 1.5 mg initié à une date inconnue - Cancer des voies biliaires survenu à une date inconnue - Evolution : inconnue
PSUR (en cumulatif)	█
Données de VigiBase	<p>Critères de recherche :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Drug: A10BJ Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogues (ATC4) - Adénocarcinome de la vésicule biliaire (PT), Adénocarcinome des voies biliaires (PT), Cancer biliaire métastatique (PT), Cancer de la vésicule biliaire (PT), Cancer de la vésicule biliaire de stade 0 (PT), Cancer de la vésicule biliaire de stade I (PT), Cancer de la vésicule biliaire métastatique (PT), Cancer de la vésicule biliaire récidivant (PT), Cancer de la vésicule biliaire stade II (PT), Cancer de la vésicule biliaire stade III (PT), Cancer de la vésicule biliaire stade IV (PT), Cancer des voies biliaires (PT), Cancer des voies biliaires HER2 positif (PT), Cancer des voies biliaires récidivant (PT), Cancer des voies biliaires stade 0 (PT), Cancer des voies biliaires stade I (PT), Cancer des voies biliaires stade II (PT), Cancer des voies biliaires stade III (PT), Cancer des voies biliaires stade IV (PT), Cancer hépatobiliaire (PT), Carcinome adénosquameux de la vésicule biliaire (PT), Carcinome adénosquameux des voies biliaires (PT), Carcinome épidermoïde de la vésicule biliaire (PT), Carcinome épidermoïde des voies biliaires (PT), Cholangiocarcinome (PT), Cholangiosarcome (PT) <p>Résultats : 86 cas</p>

DAS	<p>Analyse de disproportionnalité de Vigilyze :</p> <p>Drug: A10BJ Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogues</p> <p>Reaction: Tumeurs de la vésicule et des voies biliaires</p> 
Bibliographie	<p>Le récepteur du GLP-1 est exprimé dans les cholangiocytes [72], dont l'expression s'est avérée accrue dans les échantillons de tissus tumoraux de patients atteints de cholangiocarcinome intrahépatique [75]. Il a également été démontré que l'activation du récepteur du GLP-1 augmentait le taux de prolifération des cholangiocytes à la fois <i>in vitro</i> et <i>in vivo</i> [72], tout en réduisant le taux d'apoptose [73]. Dans l'essai LEADER [76], le liraglutide est associé à plus de cancers hépatobiliaires que le placebo (13 contre 8), dont 6 contre 2 cas de cancer bilaire, respectivement (tous les cas sauf un dans le groupe liraglutide étaient des cholangiocarcinomes) [77].</p> <p>En 2018, une étude de cohorte utilisant les données du UK Clinical Practice Research Datalink [78] suggérait que les agonistes du récepteur du GLP-1 par</p>

	<p>rapport à d'autres médicaments hypoglycémiants de deuxième ou troisième intention pourraient être associés à un risque accru de cholangiocarcinome, bien que non significatif, en raison du manque probable de puissance avec seulement sept événements survenus dans le groupe exposé (HR 1,97 [95 % CI 0,83, 4,66]). A noter, l'utilisation d'inhibiteurs de la DPP4 était associée à un risque accru de cholangiocarcinome (HR 1,77 [95 % CI 1,04, 3,01]).</p> <p>Par la suite, deux autres étude pharmaco-épidémiologiques étaient négatives. Une étude cas-témoin appariée à partir des données administratives de la région du Piémont en Italie identifiait 744 cas hospitalisés pour un cholangiocarcinome entre 2010 et 2016 et 2976 témoins appariés et retrouvait un OR pour les aGLP-1 à 1,09 (95% CI 0,63-1,89 ; p = 0,76) [79].</p> <p>Une autre étude sur une cohorte provenant de registres nationaux en Suède, au Danemark et en Norvège, de 2007 à 2018, sur 96 813 patients recevant des agonistes du récepteur du GLP-1 (durée médiane [IQR] de suivi, 4,4 [2,4-6,9] ans) et 142 578 patients recevant des sulfonylurées (durée médiane [IQR] de suivi, 5,5 [3,2-8,1] ans), retrouvait 249 cas de cholangiocarcinome et l'utilisation d'aGLP-1 n'a pas été associée à une augmentation statistiquement significative du risque de cholangiocarcinome (taux d'incidence 26 contre 23 pour 100 000 personnes-années ; HR ajusté, 1,25 [IC 95 % 0,89, 1,76]).</p> <p>L'analyse pharmaco-épidémiologique de ce risque présente donc des résultats non concluants.</p> <p>Ce signal de sécurité a été étudié en 2019 par le PRAC qui a convenu qu'il n'y avait pas suffisamment de preuves pour soutenir une association causale et qu'il était nécessaire de continuer à surveiller ces événements dans le cadre de la surveillance de routine [80].</p>
Mécanisme d'action	Stimulation de la prolifération des cellules canalaire par le GLP-1. Cf. section 7.5
Données précliniques	Cf. section 7.5
Mention du RCP (4.4, 4.6, 4.8)	TRULICITY, VICTOZA, OZEMPIC, WEGOVY 4.4 : Néant 4.8 : Néant
Listé ou non dans PGR	Dulaglutide : Néant Semaglutide : Néant Liraglutide : Néant

Conclusions :

- Risque sévère, force du signal faible
- Au total, il est rapporté 2 cas de cholangiocarcinome, peu documentés.
- Le rationnel physiopathologique existe et l'analyse globale de Vigibase retrouve un signal brut de pharmacovigilance avec 86 cas totaux mais les résultats des études épidémiologiques réalisées sont peu contributifs.
- Pas de signal retenu.
- Il est nécessaire de poursuivre la vigilance sur cet effet potentiel.

2.9. Hépatites

EIG d'intérêt	Hépatites		
Nombre de cas	N = 23 (3,6% des cas graves totaux)		
Description			
	Caractéristiques	n	%
Source			
	CRPV	14	60,9%
	Labo	9	39,1%
	Total général	23	100,0%
Déclarant			
	HCP	23	100,0%
	Total général	23	100,0%
Année			
	2017	1	4,3%
	2019	6	26,1%
	2020	2	8,7%
	2021	3	13,0%
	2022	8	34,8%
	2023	3	13,0%
	Total général	23	100,0%
Produit			
	OZEMPIC	12	52,2%
	TRULICITY	6	26,1%
	VICTOZA	2	8,7%
	WEGOVY	2	8,7%
	XULTOPHY	1	4,3%
	Total général	23	100,0%
Indication pour perte de poids (officielle ou mésusage)			
	Oui	3	13,0%
Sexe			
	F	8	36,4%
	M	14	63,6%
	Total général	22	100,0%
Age			
	2. 18-44ans	4	20,0%
	3. 45-64ans	7	35,0%
	4. 65-74 ans	9	45,0%
	Total général	20	100,0%
PT			
	Cholestase, Insuffisance hépatique	1	4,3%
	Cytolyse hépatique	7	30,4%
	Drug-induced liver injury	1	4,3%
	Hépatite	6	26,1%
	Hépatite aiguë, carcinome pancréatique	1	4,3%
	Hépatite mixte	1	4,3%
	Hépatite mixte, carcinome pancréatique	1	4,3%
	Hépatite mixte, pancréatite	1	4,3%
	Hépatite, pancréatite	1	4,3%
	Jaunisse	2	8,7%
	Lésion du foie	1	4,3%
	Total général	23	100,0%
Décès (vide)			
		23	100,0%

Dechallenge Positif			
Oui	7	30,4%	
Rechallenge Positif			
(vide)	23	100,0%	
Evolution			
Not recovered	4	17,4%	
Recovered	5	21,7%	
Recovering	11	47,8%	
(vide)	3	13,0%	
Total général	23	100,0%	

Résumé : 23 cas, avec toutes les spécialités, dans les 2 indications, 55% a moins de 65 ans, 2/3 d'H, 30% de dech. positif, 0 décès, 2 cas associés à une pancréatite, 2 cas associés à un cancer pancréatique.

Type :

- Cytolytiques : 53,8% des lésions caractérisées
- Cholestatiques : 23,1%
- Mixtes : 23,1%

TTO médian : 51,5 jours (min-max : 9 – 86)

PSUR (en cumulatif)



	[REDACTED]
VigiBase	<p>Requête :</p> <ul style="list-style-type: none"> - A10BJ Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogues (ATC4) - Cholestase et ictere d'origine hépatique (SMQ - Narrow), Hépatite non infectieuse (SMQ - Narrow), Insuffisance hépatique, fibrose et cirrhose et autres affections assoc à une lésion hépatique (SMQ - Narrow) <p>Résultats : 1043 cas de lésions hépatiques graves dont 228 décès</p> [REDACTED]
DAS	<p>Des analyses de disproportionnalité de la base de données US FAERS du 1er avril 2005 au 31 décembre 2021 ont retrouvé une disproportion faible mais significative des lésions hépatiques uniquement avec le semaglutide (n=10, IC025 = 0,02) [2].</p> <p>Disproportionnalité sur la plateforme Vigilyze : pas de signal mis en évidence</p> [REDACTED] <p>Analyse stratifiée selon le sexe :</p>

Bibliographie	<p>Les essais cliniques et les études non cliniques n'ont pas mis en évidence de problème de sécurité concernant le foie.</p> <p>On retrouve 2 <i>case reports</i> de DILI attribuée au liraglutide chez une patiente de 41 ans avec déchallenge positif [81] et une patiente de 52 ans [82].</p> <p>En 2022, une étude de cohorte sur la base de données britannique Clinical Practice Research Datalink incluant 9 470 nouveaux utilisateurs d'aGLP-1 comparés à 26 936 nouveaux utilisateurs d'iSGLT-2. Comparativement aux iSGLT-2, les aGLP-1 n'ont pas été associés à une augmentation globale du risque de lésions hépatiques aiguës (HR 1,11, IC à 95 % 0,57-2,16). Cependant, un risque est observé pour les femmes utilisatrices d'inhibiteurs d'aGLP-1 (HR 3,23, 95% CI 1,44-7,25). A noter, un risque accru était observé pour les utilisateurs d'iDPP-4 (HR 1,53, IC à 95 % 1,02-2,30) [83].</p> <p>A noter, plusieurs études suggèrent des effets positifs des aGLP-1 sur les lésions hépatiques, notamment la NASH [84].</p>	
Mécanisme d'action	Les agonistes du récepteur du GLP-1 sont des polypeptides recombinants, dont le métabolisme hépatique est faible ou nul.	
Données précliniques	Les études non cliniques sur le dulaglutide n'ont pas montré de signes de lésions hépatiques ou de lésions histologiques du foie induites par le médicament chez les rats et les singes à des expositions supérieures à l'exposition obtenue à la dose maximale recommandée chez l'homme. Ces résultats sont cohérents avec la structure et le métabolisme du dulaglutide et les données concernant d'autres agonistes du récepteur du GLP-1 commercialisés pour lesquels il n'a pas été démontré que le foie était un organe cible dans les programmes non cliniques.	
Mention du RCP (4.4, 4.6, 4.8)	<p>OZEMPIC WEGOVY TRULICITY VICTOZA SAXENDA</p> <ul style="list-style-type: none"> – 4.2 : « Insuffisance hépatique : Aucun ajustement de la dose n'est requis chez les patients présentant une insuffisance hépatique. » <ul style="list-style-type: none"> ○ + pour sémaglutide : « L'expérience relative à l'utilisation du – aGLP-1- chez des patients présentant une insuffisance hépatique sévère est limitée. Il convient d'être prudent lors du traitement de ces patients » ○ + pour VICTOZA : « Victoza n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère » – 4.4 : Néant – 4.8 : Néant 	
Listé ou non dans PGR	<ul style="list-style-type: none"> – Dulaglutide : néant – Liraglutide : néant 	

	<ul style="list-style-type: none"> - Semaglutide : Missing Information : Safety in patients with hepatic function disorder
--	---

Conclusions :

- Risque modéré à sévère, force du signal faible
- On compte 23 cas graves d'hépatite, il n'y a pas de signal suggéré ni confirmé dans la littérature. Les données de pharmacovigilance internationale notent 1043 cas graves dont 228 étaient mortels. Les atteintes hépatiques pourraient être un effet très rare mais d'un niveau de gravité important. Des mesures efficaces de prévention et de précaution manquent. Il y a peu d'élément pour distinguer des effets hépatiques différentiels entre les différents aGLP-1.
- Le laboratoire Eli Lilly a analysé les cas d'hépatite avec dulaglutide lors du dernier PSUR (période du 18/09/2020 au 18/09/2021). Selon le rapporteur du PSUSA, ces cas seraient confondus par les antécédents médicaux, les médicaments concomitants, les comorbidités et/ou le manque d'informations afin d'exclure d'autres causes potentielles de l'événement hépatique. Le rapporteur conclut que les données recueillies, incluant celles des essais cliniques, sont insuffisantes pour étayer une association causale entre le dulaglutide et les troubles hépatiques. La pharmacovigilance de routine reste adéquate pour surveiller cette question. Cette mesure semble correcte pour l'ensemble des aGLP-1.

2.10. Effets sur la fonction thyroïdienne

Aucun cas graves d'hyper/hyperthyroïdie/thyroïdite n'est rapporté dans cette enquête.

L'enquête précédente Dulaglutide ne relevait qu'un cas peu exploitable.

- [REDACTED] : hyperthyroïdie et endométriose
- Femme de [REDACTED] ans
 - Antécédents : [REDACTED], diabète, [REDACTED]. Les médicaments concomitants n'ont pas été signalés.
 - [REDACTED] : initiation de dulaglutide (TRULICITY)
 - 133 jours plus tard la patiente présente hyperthyroïdie sévère [REDACTED] entraînant une perte de poids de près de [REDACTED] kg et la survenue d'une endométriose de stade 4.
 - Aucune autre information disponible

Les données des PSUR et des PGR (notamment du liraglutide) ne sont pas contributives.

Les données des RCP relèvent uniquement une mention dans les RCP de VICTOZA et SAXENDA en 4.4 :

- Maladie thyroïdienne : Des effets indésirables thyroïdiens, comme un goitre, ont été rapportés dans les essais cliniques et en particulier chez les patients présentant une maladie thyroïdienne préexistante. Le liraglutide doit donc être utilisé avec précaution chez ces patients.

Conclusions :

- Les données sont insuffisantes pour générer un signal.

2.11. Cancers thyroïdiens

EIG d'intérêt	Cancers thyroïdiens
Nombre de cas	N = 1 (0,15% des cas graves totaux)
	<p>[REDACTED] – OZEMPIC - Cancer médullaire de la thyroïde</p> <ul style="list-style-type: none"> - Homme de [REDACTED] ans ([REDACTED] kg) - Antécédent(s) : [REDACTED] DNID, [REDACTED]

	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement habituel : Gliclazide 60 mg, [REDACTED] [REDACTED] Metformine 1000 mg, OZEMPIC® (Semaglutide) 1 mg, [REDACTED] [REDACTED] - Patient sous OZEMPIC depuis [REDACTED] dans un contexte de diabète de type 2 et haut risque cardio-vasculaire. - [REDACTED] : Découverte d'un goître multi-nodulaire plongeant de façon fortuite sur un scanner - [REDACTED] : échographie qui montre un goître multinodulaire plongeant avec plusieurs nodules supracentimétriques, le plus volumineux mesuré à [REDACTED] mm. - La TSH récente est à [REDACTED] (normale), et la calcitonine à [REDACTED] ng/ml (normale). - [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. - Du [REDACTED] le patient est hospitalisé pour le traitement chirurgical de son goître par thyroïdectomie totale. - L'effet est codé Cancer médullaire de la thyroïde - Evolution : Rétabli/Résolu avec séquelles <p>Cas hors-enquête : [REDACTED] : Semaglutide - F (âge inconnu) - cancer folliculaire de la thyroïde de stade 4 dans le cadre d'un mésusage, cas dont l'imputabilité est très douteuse, décrit dans la section 7.18</p>
PSUR (en cumulatif)	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
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: Cancer anaplasique de la thyroïde (PT), Cancer de la thyroïde (PT), Cancer de la thyroïde récidivant (PT), Cancer de la thyroïde stade 0 (PT), Cancer de la thyroïde stade I (PT), Cancer de la thyroïde stade II (PT), Cancer de la thyroïde stade III (PT), Cancer de la thyroïde stade IV (PT), Cancer folliculaire de la thyroïde (PT), Cancer médullaire de la thyroïde (PT), Cancer papillaire de la thyroïde (PT), Cancer thyroïdien médullaire familial (PT), Carcinome à cellules de Hürthle (PT), Carcinome thyroïdien peu différencié (PT), Lymphome thyroïdien à cellules B (PT) <p>Résultats : 726 cas dont 93 cancers médullaires de la thyroïde</p> [REDACTED]

DAS	<p>VigiBase (Bezin <i>et al.</i>) : Analyse complémentaire de VigiBase du 28 avril 2005 (première autorisation de mise sur le marché d'un AR GLP-1) au 1er mars 2021 : indentification de 606 notifications spontanées de cancers de la thyroïde avec les aGLP-1, suspectant principalement l'exénatide (n=374, 61,7%) et le liraglutide (n=206, 34,0%). Les analyses de disproportionnalité ont mis en évidence des signaux de notification disproportionnée avec les aGLP-1 pour le cancer de la thyroïde (PRR 30,5, IC à 95 % 25,1-37,2) et pour le cancer médullaire de la thyroïde (PRR 28,7, IC à 95 % 16,1-51,1) [85].</p> <p>EudraVigilance : 236 cas de cancer de la thyroïde enregistrés dans EudraVigilance avec des analogues du GLP-1 depuis leur première autorisation de mise sur le marché jusqu'au 30 janvier 2020. Signal de pharmacovigilance identifié pour liraglutide, suivi de l'exénatide, avec des PRR de 27,5 (IC à 95 %, 22,7-33,3) et 22,5 (IC à 95 %, 17,9-28,3), respectivement. Une disproportion a également été observée pour les PT cancer de la thyroïde (N = 111), cancer médullaire de la thyroïde (N = 64) et néoplasme de la thyroïde (N = 46) avec des PRR de 14,4 (IC 95 %, 11,8-17,4), 221,5 (IC 95 %, 155,7-315,1) et 35,5 (IC 95 %, 25,9-48,5), respectivement [86].</p>
Bibliographie	<p>Les essais contrôlés randomisés n'ont pas trouvé d'augmentation du risque de cancer de la thyroïde avec les différents agonistes du récepteur du GLP-1 individuellement [77,87,88], ni dans le cadre d'une méta-analyse [89] (OR 1,54 ; IC95% : 0,40-6,02) sur 25 essai clinique et plus récemment dans une méta-analyse de 35 études essais randomisées (RR de 1,30 ; 95% CI 0,86-1,97). La durée des études allait de 26 à 336 semaines, avec une durée moyenne de 103 semaines (environ 2 ans) [90]. Les estimateurs suggèrent un risque sans toutefois atteindre la significativité statistique. Un manque de puissance statistique est suspecté.</p> <p>Deux études observationnelles n'ont 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) [35,91].</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%] [68].</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 aGLP-1 par rapport aux autres antidiabétiques de</p>

	<p>seconde ligne. L'utilisation d'un aGLP-1 pendant 1 à 3 ans était associée à un risque accru de cancer de la thyroïde (HR ajusté : 1.58, 95% CI 1.27-1.95) et de cancer médullaire de la thyroïde (1.78, 95% CI 1.04-3.05). Plusieurs commentaires méthodologiques ont été émis mais n'ont pu exclure l'existence d'un risque potentiel [85,92].</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'aGLP-1 à 326 993 nouveaux utilisateurs d'iSGLT2 sur le risque de cancer de la thyroïde. L'utilisation des aGLP-1 n'a pas été associée à un risque accru de cancer de la thyroïde (RRa 0,98, IC 95 % 0,62-1,53). L'analyse sur le cancer médullaire de la thyroïde était cohérente avec les résultats de l'analyse primaire [93]. 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 réduit l'incidence. Etude limitée à albiglutide, exenatide, dulaglutide and lixisenatide. Liraglutide et semaglutide exclus car non disponible en Corée.</p> <p>Des études PASS sur ce risque sont en cours pour chacune de ces substances (résultats finaux attendus au 3ème trimestre 2028 pour l'exénatide, 09/2026 pour le liraglutide, 03/2031 et 12/2030 pour le dulaglutide et 05/2035 et 02/2037 pour le sémaglutide).</p>
Mécanisme d'action	Cf. données précliniques
Données précliniques	<p>Plusieurs études animales ont démontré que l'exposition à l'exénatide, au liraglutide ou au dulaglutide était associée au cancer médullaire de la thyroïde chez les rongeurs des deux sexes [33,56,94–96]. 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 [97]. 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 [56,94]. Madsen <i>et al.</i> a démontré chez la souris que les agonistes du récepteur 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 [98].</p> <p>Bien que l'expression des récepteurs du GLP-1 soit plus faible chez l'homme que chez les rongeurs[56], les récepteurs du GLP-1 sont présents dans le tissu thyroïdien et dans les cellules C néoplasiques de la thyroïde humaine [99,100].</p>
Mention du RCP (4.4, 4.6, 4.8)	<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	Sémaglutide, liraglutide, dulaglutide et exénatide : 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/>), Les aGLP-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.
- Le risque est mentionné de manière identique dans les informations de prescription de VICTOZA® (liraglutide), d'OZEMPIC® (semaglutide), de RYBELSUS® (semaglutide) et de BYDUREON® (exenatide extended-release) mais pas de BYETTA® (exenatide), ni d'ADLYXIN® (lixisenatide). Le risque est aussi mentionné pour le tirzepatide MOUNJARO®/ZEPBOUND® (double agoniste GLP-1 GIP), récemment autorisé.

Conclusions :

- Risque sévère, force du signal élevé.
- Malgré des données de PV française peu contributives, il existe un faisceau d'argument suggérant un risque accru de cancer de la thyroïde chez les patients traités par aGLP-1 :
 - o Mécanisme potentiel : par l'intermédiaire des récepteurs GLP-1 exprimés dans les tissus thyroïdiens
 - o 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 aGLP-1, même si la pertinence pour l'homme est inconnue. Cette information n'est actuellement rapportée que dans la section 5.3 des RCP ;
 - o Essais cliniques : Bien qu'ils n'aient pas atteint la signification statistique [redacted] les métas-

- analyses d'essais cliniques ont montré une tendance à l'augmentation du risque de cancer de la thyroïde chez les patients traités par aGLP-1.
- Données de PV internationale : les cas rapportés au niveau international génèrent un signal sur les cancers thyroïdiens
 - Données observationnelles : 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 aGLP-1.
 - Un effet de classe est fortement probable.
 - Risque absent des RCP des aGLP-1 en 4.4 et 4.8 à la différence des informations produits américaines des aGLP-1 (avertissement encadré, contre-indication et précaution d'emploi),
 - Au total, il semble recommandable que les patients de l'UE bénéficient d'avertissement et de précaution d'emploi concernant ce risque potentiel.
 - Un signal européen a été lancé par la France concernant ce risque (EPITT 19874 ; novembre 2022), sur la base de l'étude Bezin *et al.* Le PRAC a rendu ses conclusions en novembre 2023 et écarte un lien de causalité entre aGLP-1 et cancer de la thyroïde [101]. A ce jour, le PRAC considère qu'aucune mise à jour du RCP n'est justifiée sur la base des données disponibles. Le risque de cancers de la thyroïde reste étroitement surveillé dans l'attente de nouvelles données. Les rapporteurs n'approuvent pas les conclusions du PRAC.

2.12. Tumeurs (hors cancers pancréatiques, biliaires et thyroïdiens)

EIG d'intérêt	Tumeurs (hors cancers pancréatiques, biliaires et thyroïdiens)
Nombre de cas	13 cas (2,0% des cas graves totaux)
Charactéristiques des cas	Cf. tableau ci-dessous

Tableau 15. Description des cas de tumeurs (hors cancers pancréatiques, biliaires et thyroïdiens)

n	Product Name	Case Number	CRPV-Labo	Reporter Type	Sex	Age	Year	TTO	PT	Outcome	Comment.
1	OZEMPIK		Labo	HCP	F			N/A	Breast cancer	N/A	Non documenté
2	OZEMPIK		Labo	HCP	M			N/A	Colon neoplasm	N/A	Non documenté
3	OZEMPIK		Labo	HCP	M			N/A	Gastric cancer	N/A	Non documenté
4	XULTOPHY		Labo	HCP	M			N/A	Hepatic neoplasm	N/A	Non documenté
5	OZEMPIK		Labo	HCP	M			N/A	Neoplasm	N/A	Non documenté
6	TRULICITY		Labo	HCP	F			N/A	Ovarian cancer	N/A	Non documenté
7	VICTOZA		Labo	HCP	M			N/A	Pharyngeal cancer	N/A	Non documenté
8	XULTOPHY		Labo	HCP	M			365J	Rectal cancer	Not recovered	Non documenté
9	OZEMPIK		Labo	HCP	F			20J	Rectal cancer	N/A	Non documenté

n	Product Name	Case Number	CRPV-Labo	Reporter Type	Sex	Age	Year	TTO	PT	Outcome	Comment.
10	WEGOVY		Labo	HCP	F			N/A	Rectal cancer	N/A	Non documenté
11	SAXENDA		Labo	Non-HCP	F			N/A	Renal cancer	Not recovered	Non documenté
12	TRULICITY		Labo	Non-HCP	M			N/A	Renal cancer	N/A	Non documenté
13	OZEMPIC		Labo	HCP	F			40J	Soft tissue sarcoma	Not recovered	Non documenté

Données de VigiBase	Critères de recherche : <ul style="list-style-type: none"> - Drug: A10BJ Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogues (ATC4) - Reaction: tumeurs malignes ou non précisées, graves, exclusion des tumeurs de site non précisé Résultats : 2038 cas																																																																							
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>Tumeur</th> <th>n</th> <th>%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>sein</td><td>364</td><td>17,9%</td></tr> <tr><td>rein et voies urinaires</td><td>193</td><td>9,5%</td></tr> <tr><td>respiratoires et médiastinales</td><td>180</td><td>8,8%</td></tr> <tr><td>colorectales</td><td>166</td><td>8,1%</td></tr> <tr><td>appareil reproducteur masculin</td><td>131</td><td>6,4%</td></tr> <tr><td>appareil reproducteur féminin</td><td>116</td><td>5,7%</td></tr> <tr><td>peau</td><td>113</td><td>5,5%</td></tr> <tr><td>gastro-intestinales</td><td>145</td><td>7,1%</td></tr> <tr><td>foie</td><td>122</td><td>6,0%</td></tr> <tr><td>leucémies</td><td>85</td><td>4,2%</td></tr> <tr><td>lymphomes</td><td>147</td><td>7,2%</td></tr> <tr><td>système nerveux</td><td>70</td><td>3,4%</td></tr> <tr><td>estomac</td><td>60</td><td>2,9%</td></tr> <tr><td>oesophage</td><td>30</td><td>1,5%</td></tr> <tr><td>plasmocytaires</td><td>25</td><td>1,2%</td></tr> <tr><td>lèvres et cavité buccale</td><td>18</td><td>0,9%</td></tr> <tr><td>hématopoïétiques (excl leucémies et lymphomes)</td><td>14</td><td>0,7%</td></tr> <tr><td>squelettiques</td><td>14</td><td>0,7%</td></tr> <tr><td>tissus mous</td><td>13</td><td>0,6%</td></tr> <tr><td>intestin grêle</td><td>10</td><td>0,5%</td></tr> <tr><td>oculaires</td><td>9</td><td>0,4%</td></tr> <tr><td>colorectales et anales</td><td>6</td><td>0,3%</td></tr> <tr><td>glandes salivaires</td><td>7</td><td>0,3%</td></tr> </tbody> </table>	Tumeur	n	%	sein	364	17,9%	rein et voies urinaires	193	9,5%	respiratoires et médiastinales	180	8,8%	colorectales	166	8,1%	appareil reproducteur masculin	131	6,4%	appareil reproducteur féminin	116	5,7%	peau	113	5,5%	gastro-intestinales	145	7,1%	foie	122	6,0%	leucémies	85	4,2%	lymphomes	147	7,2%	système nerveux	70	3,4%	estomac	60	2,9%	oesophage	30	1,5%	plasmocytaires	25	1,2%	lèvres et cavité buccale	18	0,9%	hématopoïétiques (excl leucémies et lymphomes)	14	0,7%	squelettiques	14	0,7%	tissus mous	13	0,6%	intestin grêle	10	0,5%	oculaires	9	0,4%	colorectales et anales	6	0,3%	glandes salivaires	7
Tumeur	n	%																																																																						
sein	364	17,9%																																																																						
rein et voies urinaires	193	9,5%																																																																						
respiratoires et médiastinales	180	8,8%																																																																						
colorectales	166	8,1%																																																																						
appareil reproducteur masculin	131	6,4%																																																																						
appareil reproducteur féminin	116	5,7%																																																																						
peau	113	5,5%																																																																						
gastro-intestinales	145	7,1%																																																																						
foie	122	6,0%																																																																						
leucémies	85	4,2%																																																																						
lymphomes	147	7,2%																																																																						
système nerveux	70	3,4%																																																																						
estomac	60	2,9%																																																																						
oesophage	30	1,5%																																																																						
plasmocytaires	25	1,2%																																																																						
lèvres et cavité buccale	18	0,9%																																																																						
hématopoïétiques (excl leucémies et lymphomes)	14	0,7%																																																																						
squelettiques	14	0,7%																																																																						
tissus mous	13	0,6%																																																																						
intestin grêle	10	0,5%																																																																						
oculaires	9	0,4%																																																																						
colorectales et anales	6	0,3%																																																																						
glandes salivaires	7	0,3%																																																																						
Bibliographie	<p>Des analyses de disproportionnalité de la base de données US FAERS du 1er avril 2005 au 31 décembre 2021 ont retrouvé une disproportion significative pour les EI de cancer du rein avec l'exenatide (n=14) et le liraglutide (n=11) [2].</p> <p>Une autre analyse de ces données FAERS de 2004 à 2020 retrouvait 8718 tumeurs associées aux aGLP-1. En excluant les cas de tumeurs préexistantes, d'autres médicaments hypoglycémiants et d'autres effets indésirables liés au aGLP-1. Les aGLP-1 n'a pas entraîné une augmentation disproportionnée de tous les cas de tumeurs (PRR 0,83) au niveau SOC, et il n'y a pas eu non plus d'augmentation de la plupart des types de tumeurs associées au GLP-1RA aux niveaux HLT/HGT [102].</p>																																																																							

	<p>Dans une étude de la base de données agrégée de dossiers médicaux électroniques, Explorys, de 2005 à 2019, les GLP-1Ra était associé à un risque significativement plus faible de cancer de la prostate (aOR 0,81, p = 0,03), du poumon (aOR 0,81, p = 0,05) et du côlon (aOR 0,85, p = 0,03), tandis que le risque de cancer de la thyroïde était significativement plus élevé (aOR 1,65, p < 0,01). Des résultats similaires ont été observés dans la base de données FAERS de la FDA, où le GLP-1Ra était associé à un risque plus faible de cancer de la prostate (aOR 0,72, p = .08), du poumon (aOR 0,52, p < .01), du colon (aOR 0,82, p = .31), et à un risque plus élevé de cancer de la thyroïde (aOR 4,33, p < .01) [103].</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 du pancréas [OR 0,40 (95%CI:0,09-1,87) ; P = 0,26 ; I² = 0%], du cancer de la thyroïde [OR 1,19 (95%CI:0,15-9,66) ; P = 0.87 ; I² = 0%] et tous les néoplasmes (bénins, malins et non spécifiés) [OR 0.91 (95% CI : 0.44-1.89) ; P = 0.79 ; I² = 0%]. L'analyse des données en situation réelle a révélé un seul cas de cancer du pancréas et de lymphome à cellules B [68].</p> <p>Une étude de cohorte utilisant le United Kingdom Clinical Practice Research Datalink (2007-2019), a comparé 11 774 nouveaux utilisateurs de GLP-1 RA à 207 788 nouveaux utilisateurs de sulfonylurées. Les AR GLP-1 n'ont pas été associés à un risque accru de mélanome (42,6 vs. 43,9 pour 100 000 années-personnes, respectivement ; HR 0,96, IC à 95 % 0,53-1,75) ou de cancer de la peau autre que le mélanome (243,9 vs. 229,9 pour 100 000 années-personnes, respectivement ; HR 1,03, IC à 95 % 0,80-1,33). Il n'y avait aucune preuve d'une association entre la durée cumulative d'utilisation et le mélanome ou le cancer de la peau autre que le mélanome [104].</p>
Mention du RCP (4.4, 4.6, 4.8)	OZEMPIC WEGOVY TRULICITY VICTOZA SAXENDA – 4.4 : Néant – 4.8 : Néant
Listé ou non dans PGR	Liraglutide (SAXENDA, VICTOZA, XULTOPHY) : risque potentiel important Sémaglutide, dulaglutide et exénatide : Néant

Conclusions :

- Risque sévère, force du signal faible
- Peu de cas sont rapportés, ils sont tous peu documentés. La plupart des cancers ne sont reportés qu'une fois à l'exception des cancers rénaux (n=2) et rectaux (n=3).
- L'analyse des données de PV internationale et la littérature n'est pas contributive.
- Risque absent des RCP/Notices.
- Pas de signal retenu

2.13. Atteintes rénales

Au total, 54 cas graves (SOC troubles rénaux et urinaires) ont été identifiés. Parmi ces 54 cas graves, 22 doublons rapportés à la fois aux CRPV et aux laboratoires, 28 cas rapportés seulement aux laboratoires et 6 cas rapportés uniquement aux CRPV. Sur les 54 cas graves, 52 ont été rapportés par un professionnel de santé.

La répartition des cas était la suivante : 2 cas avec exenatide (BYDUREON), 8 cas avec dulaglutide (TRULICITY), 9 cas avec liraglutide (7 VICTOZA et 2 XULTOPHY) et 35 cas avec sémaglutide (32 OZEMPIC et 2 WEGOVY).

L'indication était dans 3 cas la perte de poids et 36 cas le diabète (15 cas d'indication inconnue).

Les cas étaient survenus chez 27 femmes et 24 hommes (3 données manquantes). L'âge moyen était de 66,6 ans (médiane : 66 ans, min-max : 40-93 ans ; 9 données manquantes sur l'âge).

Tableau 16. Description des PT rapportés (et regroupés) d'atteintes rénales

<i>Acute kidney injury with digestive disorders</i>	21	38,8%
<i>Acute kidney injury</i>	18	33,3%
<i>Acute kidney injury, Lactic acidosis</i>	4	7,4%
<i>Nephrolithiasis</i>	4	7,4%
<i>Acute kidney injury, Lipase increased, Salmonellosis</i>	1	1,8%
<i>Acute renal injury, fulminant hepatitis</i>	1	1,8%
<i>Renal failure, Influenza like illness, Sarcoidosis, Uveitis</i>	1	1,8%
<i>Renal failure with acetonemia, hyperglycemia</i>	1	1,8%
<i>Renal tubular necrosis</i>	1	1,8%
<i>Tubulointerstitial nephritis</i>	1	1,8%
<i>Urinary retention, respiratory distress</i>	1	1,8%
Total général	54	100%

Délai de survenue : moyenne 56 jours (médiane : 29 jours, min-max : 1-278 jours) (24 données manquantes)

Evolution

<i>Recovered</i>	20	37,0%
<i>Recovering</i>	15	27,8%
<i>Not Recovered</i>	6	11,1%
<i>Fatal</i>	1	1,8%
<i>Unknown</i>	12	22,2%

Tableau 17. Description des atteintes rénales fatales (n=1)

	OZEMPIC	Non-PS	M	[REDACTED]	[REDACTED]	Rétention urinaire, détresse respiratoire
					DNID, [REDACTED]	

Les antécédents rapportés pour ce patient sont : [REDACTED]
DNID, [REDACTED]

Le patient prenait ces médicaments de manière concomitante : metformine, [REDACTED]

Le [REDACTED], un cardiologue a prescrit au patient OZEMPIC (1 injection par semaine) pour traiter le diabète et perdre du poids.

A partir du [REDACTED], il a ressenti des courbatures et des douleurs articulaires, puis asthénie, anorexie nausées, des vomissements, et des vertiges. Devant ce tableau clinique et une faiblesse générale, le patient a été hospitalisé.

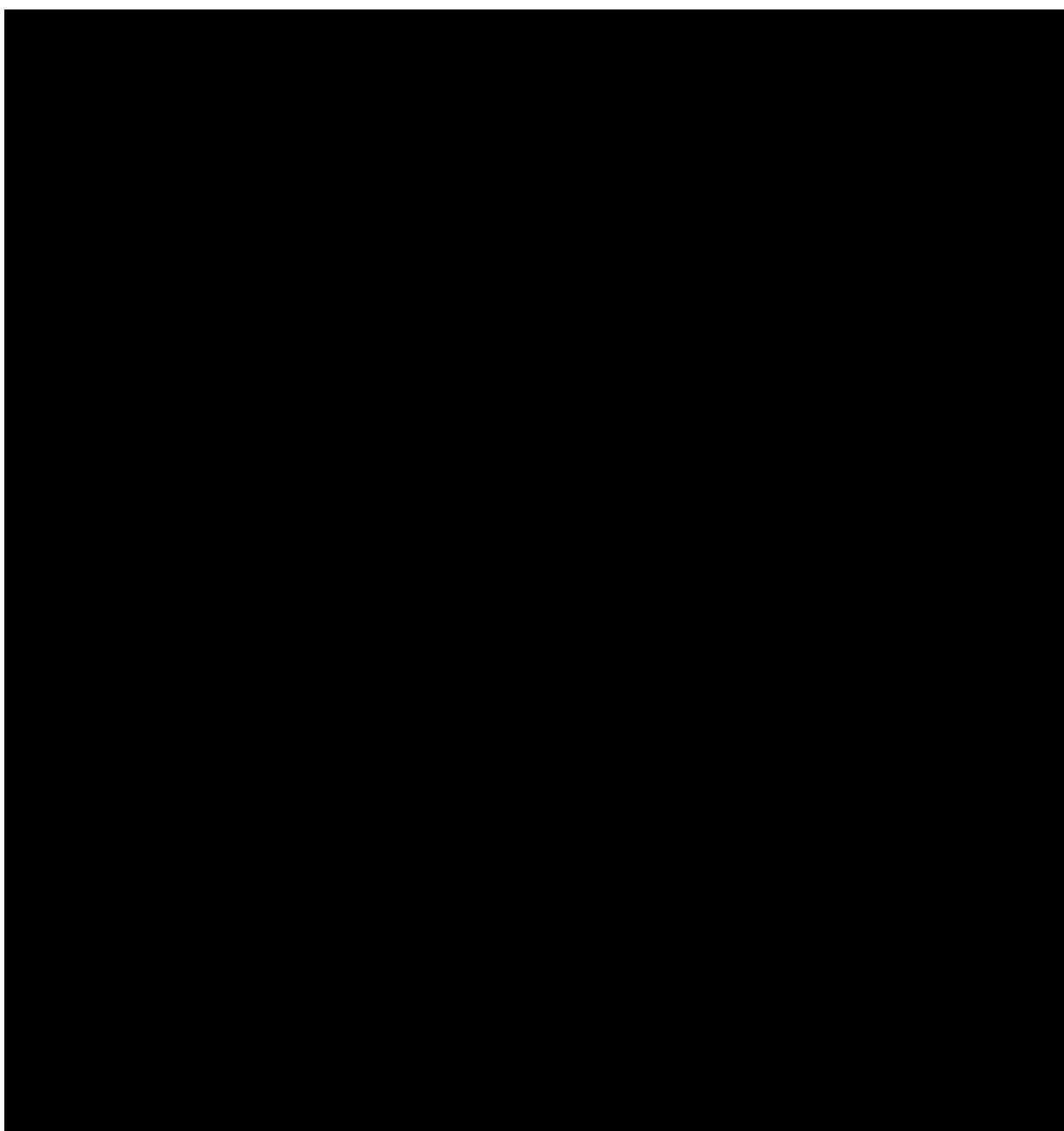
Au cours de l'hospitalisation, le patient a eu une rétention urinaire, ainsi qu'une détresse respiratoire aiguë avec saturation en oxygène à [REDACTED] %. Après 4 jours d'hospitalisation, le

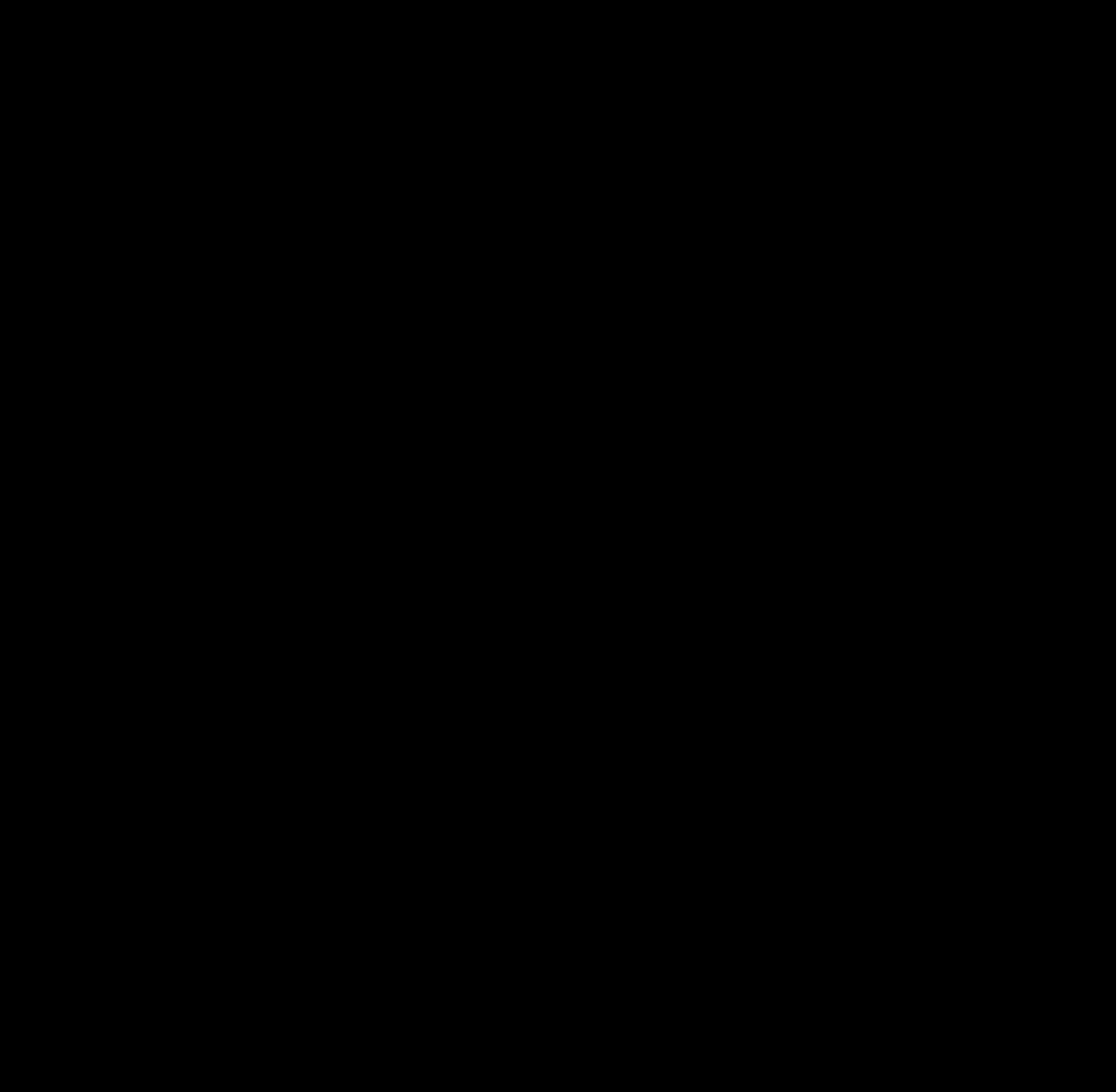
	patient est décédé. Décès sans cause établie à J14 de l'introduction d'OZEMPIC chez un patient âgé de █ ans polyvasculaire.
--	--

VigiBase (22/11/2023 - Monde)

<i>Drug</i>	Dulaglutide (Active ingredient), Exenatide (Active ingredient), Liraglutide (Active ingredient), Semaglutide (Active ingredient)
<i>Reaction</i>	Affections du rein et des voies urinaires (SOC)

Tableau 18. Atteintes rénales - Disproportionnalité VigiLyze (seulement les couples significatifs)





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

Dulaglutide (TRULICITY) :

4.4 : Des cas de déshydratation, entraînant parfois une insuffisance rénale aiguë ou une aggravation de l'insuffisance rénale, ont été rapportés chez des patients traités par dulaglutide, particulièrement lors de l'initiation du traitement. Parmi les cas d'effets indésirables rénaux rapportés, beaucoup sont survenus chez des patients ayant présenté des nausées, des vomissements, des diarrhées, ou une déshydratation. Les patients traités par dulaglutide doivent être avertis du risque potentiel de déshydratation, en particulier lié aux effets indésirables gastro-intestinaux, et doivent prendre des précautions pour éviter une perte hydrique.

4.8 : rien de mentionné dans le SOC « Affections du rein et des voies urinaires »

Notice : aucune mention

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

4.4 : Des signes et des symptômes de déshydratation, incluant une insuffisance rénale et une insuffisance rénale aiguë, ont été rapportés chez des patients traités par le liraglutide. Les patients traités par le liraglutide doivent être avertis du risque potentiel de déshydratation liée

aux effets indésirables gastro-intestinaux et doivent prendre des précautions pour éviter une perte hydrique.

4.8 : peu fréquent insuffisance rénale, insuffisance rénale aigüe pour VICTOZA ; rare insuffisance rénale, insuffisance rénale aigüe pour SAXENDA ; rien de signalé pour XULTOPHY

Notice : « perte de liquide (déshydratation »), fonction rénale reduite, insuffisance rénale aigüe

Sémaglutide (OZEMPIC et WEGOVY) :

4.4 : L'utilisation d'agonistes du récepteur du GLP-1 peut être associée à des réactions indésirables gastro-intestinales. Cela doit être pris en compte lors du traitement des patients présentant une altération de la fonction rénale, car les nausées, les vomissements et la diarrhée peuvent entraîner une déshydratation susceptible de détériorer la fonction rénale (voir rubrique 4.8)

4.8 : rien de mentionné dans le SOC « troubles rénaux et urinaires »

Notice : aucune mention

Exénatide (BYETTA, BYDUREON) :

4.4 : Insuffisance rénale Chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale, dialysés, la fréquence et la sévérité des effets indésirables gastro-intestinaux sont augmentées par des doses uniques d'exénatide à libération immédiate 5 µg. L'exénatide n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale ou sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min). L'expérience clinique chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée est très limitée (voir rubrique 4.2). Il y a eu des **notifications spontanées peu fréquentes d'altération de la fonction rénale incluant des cas d'augmentation de la créatinine sérique, d'atteinte rénale, d'aggravation d'une insuffisance rénale chronique et d'insuffisance rénale aiguë, nécessitant parfois une hémodialyse**. Certains de ces événements sont survenus chez des patients qui présentaient par ailleurs d'autres conditions pouvant entraîner une déshydratation parmi lesquelles des nausées, des vomissements et/ou des diarrhées et/ou recevant des médicaments connus pour affecter la fonction rénale et l'état d'hydratation. Ces médicaments peuvent être : les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens et les diurétiques. L'altération de la fonction rénale a été réversible sous traitement symptomatique et après l'arrêt des médicaments potentiellement en cause, dont l'exénatide.

4.8 : peu fréquent altération de la fonction rénale incluant insuffisance rénale aiguë, aggravation d'une insuffisance rénale chronique, dysfonctionnement rénal, augmentation de la créatinine sérique

Notice : diminution de la fonction rénale, déshydratation

Listage dans PGR

Dulaglutide : Missing information : Safety in patients with renal impairment

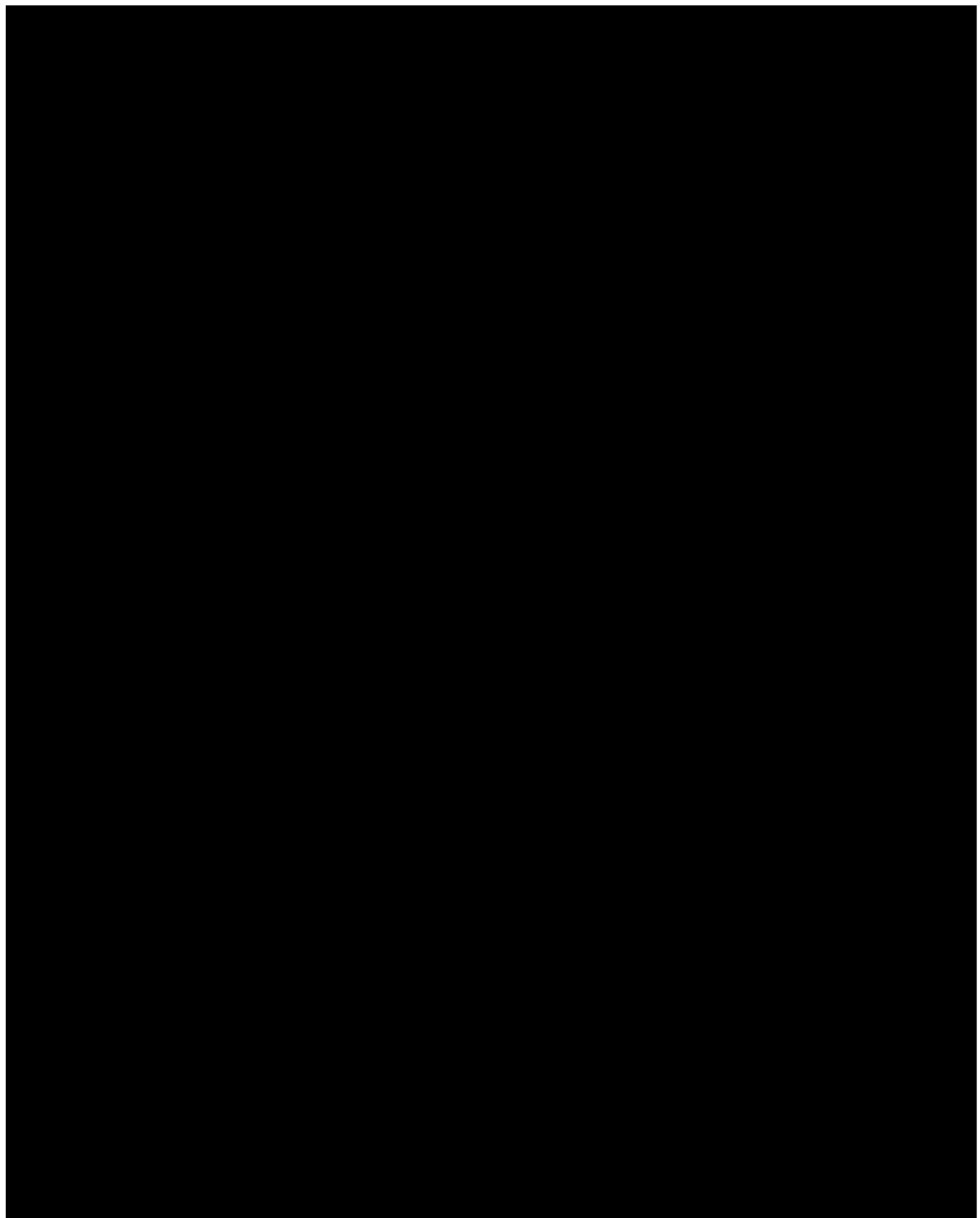
Etude PASS : Utilisation of dulaglutide in European countries: A cross-sectional, multi-country and multi-source drug utilisation study using electronic health record databases. = étude pour évaluer l'usage et le profil de sécurité du dulaglutide dans des sous-populations, en particulier chez les insuffisants rénaux sévères

Liraglutide et liraglurtide/insuline degludec : Néant

Sémaglutide : Néant

Exénatide : Néant

Analyse des PSURs



Analyse de la littérature

L'insuffisance rénale chronique (IRC) et le diabète coexistent souvent et, dans la majorité des cas, les lésions rénales et/ou la réduction de la fonction rénale sont directement dues à un diabète ancien et mal contrôlé. Jusqu'à 40 % des DNID présentent un certain degré d'IRC, et le diabète est la principale cause d'insuffisance rénale terminale (IRT) nécessitant un traitement par dialyse chronique ou une transplantation rénale [105]. Des essais cliniques récemment menés avec les aGLP-1 ont suggéré un possible effet réno-protecteur chez les patients souffrant de DNID, d'IRC et avec un risque cardiovasculaire (CV) élevé [106–111]. Les aGLP-1 sont fréquemment associés à des effets indésirables gastro-intestinaux tels que des nausées, des vomissements et des diarrhées qui peuvent entraîner une déshydratation. On sait que la déshydratation est associée à une fonction rénale compromise. En outre, les analogues GLP-1 pourraient avoir un impact sur l'homéostasie des fluides en augmentant l'excration rénale de sodium par inhibition de l'isoforme 3 de l'échangeur Na⁺ /H⁺ [112].

L'évaluation de la causalité des événements rénaux avec le traitement est altérée par le rôle confondant de la maladie elle-même, puisque les effets rénaux du diabète sont bien connus, et des co-médicaments associés.

Conclusions :

- Risque sévère, force du signal faible
- Beaucoup de cas sont en lien avec une déplétion volémique ou une déshydratation, certains conduisant à une aggravation d'insuffisance rénale pré-existante.
- Un effet de classe : les effets indésirables rénaux (insuffisance rénale aiguë, aggravation de l'insuffisance rénale chronique, augmentation de la créatinine sérique) sont déjà listés dans tous les RCP des aGLP-1. Toutefois, les effets rénaux ne sont mentionnés en 4.8 que pour le liraglutide et l'exénatide.
- Les RCP préviennent du risque de déplétion volémique mais ne mettent pas en garde sur le risque d'insuffisance rénale notamment chez les patients à risque tels que les insuffisants rénaux chroniques et les patients traités par des médicaments néphrotoxiques, excepté pour l'exénatide. De plus, la notice de dulaglutide et sémaglutide ne mentionne pas ce risque rénal.

2.14. Pemphigoïde bulleuse, réactions d'hypersensibilité, angioedème

2.14.1. Pemphigoïde bulleuse

2 cas de pemphigoïde bulleuse ont été identifiés.

Cas [REDACTED] (non grave) :

Homme de [REDACTED] ans, avec des antécédents de DT2, [REDACTED] et traité par [REDACTED] aspirine, [REDACTED], [REDACTED], amlodipine, metformine, ramipril, [REDACTED]
A reçu 3 injections de **dulaglutide** en sous cutané dans le cadre de la prise en charge du DT2 (1 injection par semaine). A la 4^{ème} injection, développement d'un placard érythémateux débutant aux deux bras et s'aggravant progressivement au niveau du tronc, faisant suspecter une pemphigoïde bulleuse. Présence d'une hyperéosinophilie (valeur inconnue). Non rétabli 15 jours après l'arrêt du dulaglutide.

Commentaire : Le diagnostic de pemphigoïde bulleuse n'est pas clairement posé dans ce cas D'autres médicaments pris par ce patient peuvent aussi être à l'origine de pemphigoïde bulleuse, bien que la chronologie soit moins probable : amiodarone, aspirine, ramipril, amlodipine. Enfin, l'âge avancé est aussi un facteur de risque.

Cas [REDACTED] (cas grave) :

Femme de [REDACTED] ans, IMC 58, DT2, obésité morbide, [REDACTED] sous metformine, [REDACTED] ayant présenté un prurit

sans lésion cutanée du cuir chevelu, du dos et des membres supérieurs, sans lésion cutanée associée, après augmentation de posologie d'un traitement par **OZEMPIC (sémaglutide)** instauré 2 mois plus tôt, Evolution favorable à l'arrêt du médicament assorti d'un traitement antihistaminique.

Deux mois plus tard, alors que la patiente n'est plus traitée par OZEMPIC, elle est hospitalisée pour prise d'une éruption cutanée fixe et prurigineuse ayant initialement débuté sur le bras gauche et s'étant étendue à distance, s'avérant être finalement une **pemphigoïde bulleuse** à Ac anti-peau et Ac anti BP180. Evolution favorable après initiation de dermocorticoïdes et antihistaminiques.

Commentaire : Le diagnostic de pemphigoïde bulleuse peut être difficilement imputable au sémaglutide qui a été arrêté 2 mois plus tôt.

Au total, les 2 cas codés « pemphigoïde bulleuse » peuvent être difficilement être retenu dans le cadre de cette enquête.

Cas issu de l'enquête dulaglutide précédente :

[REDACTED] : Dermatose bulleuse chez un homme de [REDACTED] ans

H [REDACTED] ans, [REDACTED] cm, [REDACTED] kg

Antécédents : diabète sucré de type II, [REDACTED]

Médicaments concomitants : [REDACTED]

[REDACTED] LANTUS, NOVONORM [REDACTED], [REDACTED]

Vaccination par [REDACTED] le [REDACTED]

Le patient a commencé un traitement par TRULICITY depuis [REDACTED]

Le [REDACTED] : apparition d'une éruption vésiculo-bulleuse diffuse, prurigineuse, cutanéomuqueuse. Le patient a été hospitalisé avec l'hypothèse d'une dermatose auto-immune. Expectoration de crachats sanglants avec dyspnée et asthénie nécessitant une nouvelle hospitalisation le [REDACTED] Franche amélioration de la symptomatologie sous corticoïde avec disparition des saignements œsophagiens extériorisés et cicatrisation des lésions bulleuses sans apparition de nouvelles lésions.

Complication secondaire avec bactériémie à SARM à point de départ cutané et décompensation cardio-respiratoire avec détresse respiratoire aigüe. Transfert en réanimation. Les examens complémentaires ont montré : FOGD d'aspect d'œsophagite avec très large décollement muqueux pouvant entrer dans le cadre d'une nécrolyse épidermique toxique. Immunofluorescence indirecte : [REDACTED]

Traitements : CGR, esoméprazole et corticothérapie. Biopsie cutanée : images pouvant correspondre à une pustule sous-cornée ou à un pemphigus superficiel. Mise en place d'une épuration extra rénale le [REDACTED] : dégradation brutale de l'état hémodynamique avec prolapsus. [REDACTED] décès : bactériémie à SARM avec possible foyers infectieux multiples (pneumopathie, spondylodiscite).

VigiBase (23/11/2023 - Monde)

Drug:	Dulaglutide (Active ingredient), Exenatide (Active ingredient), Liraglutide (Active ingredient), Semaglutide (Active ingredient)
Reaction:	Pemphigoïde bulleuse (LLT)

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

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

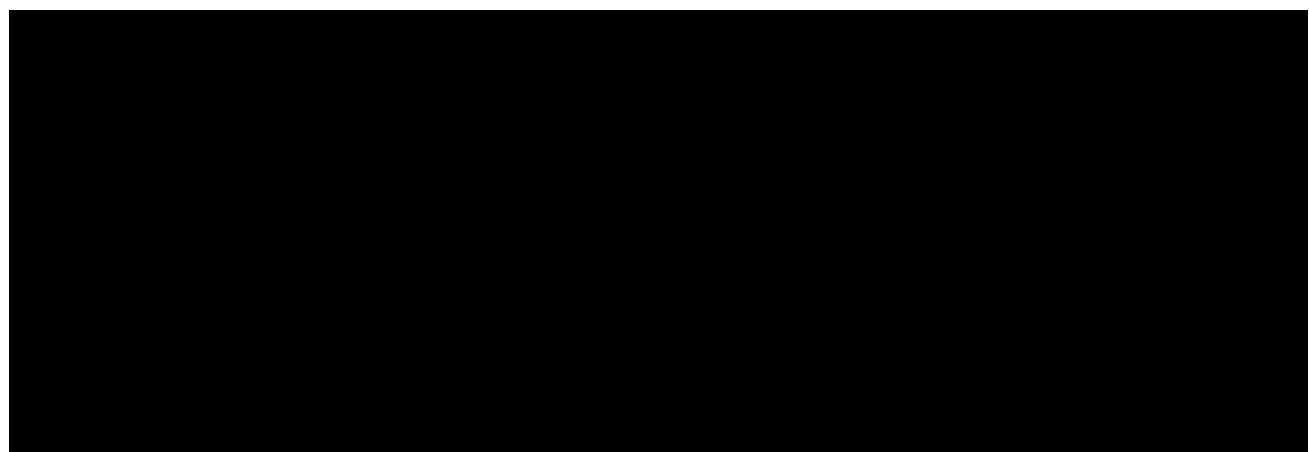
Sémaglutide (OZEMPIC et WEGOVY) : aucune mention sur la pemphigoïde bulleuse

Exénatide (BYETTA, BYDUREON) : aucune mention sur la pemphigoïde bulleuse

Listage dans PGR

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

Analyse des PSURs



Analyse de la littérature

- Sonego *et al.* (2023) [113] : Une femme de 84 ans, avec une insuffisance rénale chronique, une hyperthyroïdie et une HTA. Son DNID était traité depuis 20 ans par vildagliptine, repaglinide 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, traitée par prednisone et doxycycline. Le dulaglutide a été arrêté et le traitement précédent a été repris avec ajout d'insuline glargin. Evolution favorable sans récidive.
- D'autres cas sont décrits dans la littérature (cf. tableau suivant) :

Tableau 19. Pemphigoïdes bulleuses – cas littérature

Auteur, année	Age, sexe	DCI	Délai de survenue (semaine)
Fukuda, 2019 [114]	62, M	Dulaglutide	8
Buruss, 2021 [115]	61, F	Semaglutide Losartan	4
Collins, 2021 [116]	75, M	Liraglutide	2

Conclusions :

- Risque sévère, signal faible
- A surveiller dans les prochains rapports car le cas de la littérature de Sonego et al. montre la survenue d'une pemphigoïde bulleuse à 7 semaines de l'introduction du dulaglutide, et de l'arrêt de la vidagliptine donc a priori non imputable ici) avec une évolution favorable à l'arrêt du dulaglutide, bien que l'âge (84 ans) soit un facteur de risque important dans ce cas.

2.14.2. Réactions d'hypersensibilité et angioédèmes

Au total, 16 cas codés dans le groupe HLGT « troubles allergiques » ont été identifiés. Parmi ces 16 cas, 2 doublons rapportés à la fois aux CRPV et aux laboratoires, et 13 cas rapportés seulement aux laboratoires et 1 cas rapporté uniquement au CRPV. Sur les 16 cas, 11 ont été rapportés par un professionnel de santé.

La répartition des cas était la suivante : 5 cas avec dulaglutide (TRULICITY), 3 cas avec liraglutide (1 VICTOZA et 2 SAXENDA) et 8 cas avec sémaglutide (7 OZEMPIC et 1 WEGOVY).

L'indication était dans 1 cas la perte de poids et 5 cas le diabète (10 cas d'indication inconnue).

Les cas étaient survenus chez 13 femmes et 3 hommes. L'âge moyen était de 62 ans (médiane : 68 ans, min-max : 34-75 ans ; 7 données manquantes sur l'âge).

Sur les 16 cas, 5 ont été considérés comme graves. Aucun cas de décès.

Tableau 20. Description des cas graves d'anaphylaxie / hypersensibilité (n=5)

N	Réf.	Nom du produit	Sexe	Age	Année	Indication	Termes EI (PT)	Antécédent
DULAGLUTIDE – pas de cas								
LIRAGLUTIDE								
1	[REDACTED]	SAXENDA	F		[REDACTED]	inconnue	Réactions anaphylactique	
		(déclaration patiente [REDACTED]) Réactions anaphylactiques à répétition sur 2 semaines, un passage aux urgences, utilisation d'adrénaline, déclaration difficilement compréhensible, pas de délai par rapport à l'introduction du SAXENDA						
SEMAGLUTIDE								
1	[REDACTED]	OZEMPIC	F		[REDACTED]	inconnue	Hypersensibilité médicamenteuse	
	« hospitalisation pour allergie à OZEMPIC » - Aucune autre précision							
2	[REDACTED]	OZEMPIC	F	[REDACTED]	[REDACTED]	inconnue	Choc anaphylactique	BMI=33, DNID (metformine), [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
	Depuis plusieurs mois sous OZEMPIC 0.25 mg (mais date d'introduction inconnue) : 30 minutes après l'injection de 0,5 mg d'OZEMPIC (1 ^{ère} augmentation de dose) survenue d'un choc anaphylactique. Passage aux urgences et évolution favorable sous polaramine. Pas de consommation d'allergènes alimentaires a priori. OZEMPIC a été remplacé par gliclazide.							

N	Réf.	Nom du produit	Sexe	Age	Année	Indication	Termes EI (PT)	Antécédent
3	[REDACTED]	OZEMPIC	F	[REDACTED]	[REDACTED]	DNID	Réaction anaphylactique	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] gliclazide, metformine
		Première injection d'OZEMPIC 0.5 mg et survenue d'une réaction anaphylactique (pas plus de détail)						
4	[REDACTED]	OZEMPIC	F	[REDACTED]	[REDACTED]	inconnue	Réaction anaphylactique	
		Après un arrêt de 2 semaines volontairement par la patiente (voyage), à la reprise d'OZEMPIC 1 mg elle présente une réaction anaphylactique avec bronchospasme, passage aux urgences.						

Compte tenu de la classification comme risque important des angioédèmes pour le sémaglutide, il a été réalisé un focus sur ce problème. Parmi les cas rapportés, **14 cas d'angioedème** ont été retrouvés **dont 7 graves**. Parmi ces 14 cas, 8 sont survenus chez un patient traité par dulaglutide, 2 par liraglutide et 4 par sémaglutide. En excluant les erreurs de codage, la plupart des cas contiennent un IEC ou un sartan qui peut expliquer la survenue de cet effet. Un cas de réintroduction positive retient l'attention :

Cas [REDACTED] : patiente de [REDACTED] ans (lors du 2ème épisode), aux antécédents de diabète de type II depuis [REDACTED] insulino-requérant depuis [REDACTED], sans antécédent allergie. Traitement en cours (au moment de l'effet indésirable) par TRULICITY®, APIDRA®, TOUJEO®, [REDACTED], [REDACTED]®, JANUMET®, [REDACTED]®. [REDACTED] : première injection de TRULICITY® : survenue d'un gonflement des lèvres, du visage et du cou. La patiente n'a pas consulté à ce moment car a senti un dégonflement progressif. [REDACTED] : réintroduction de TRULICITY® : dans les 10 heures qui ont suivi l'injection, survenue d'un œdème des tissus du cou, du visage, en particulier du front, des paupières. Pas de prurit et de symptôme respiratoire associé. Persistance de cette symptomatologie pendant 7 jours.

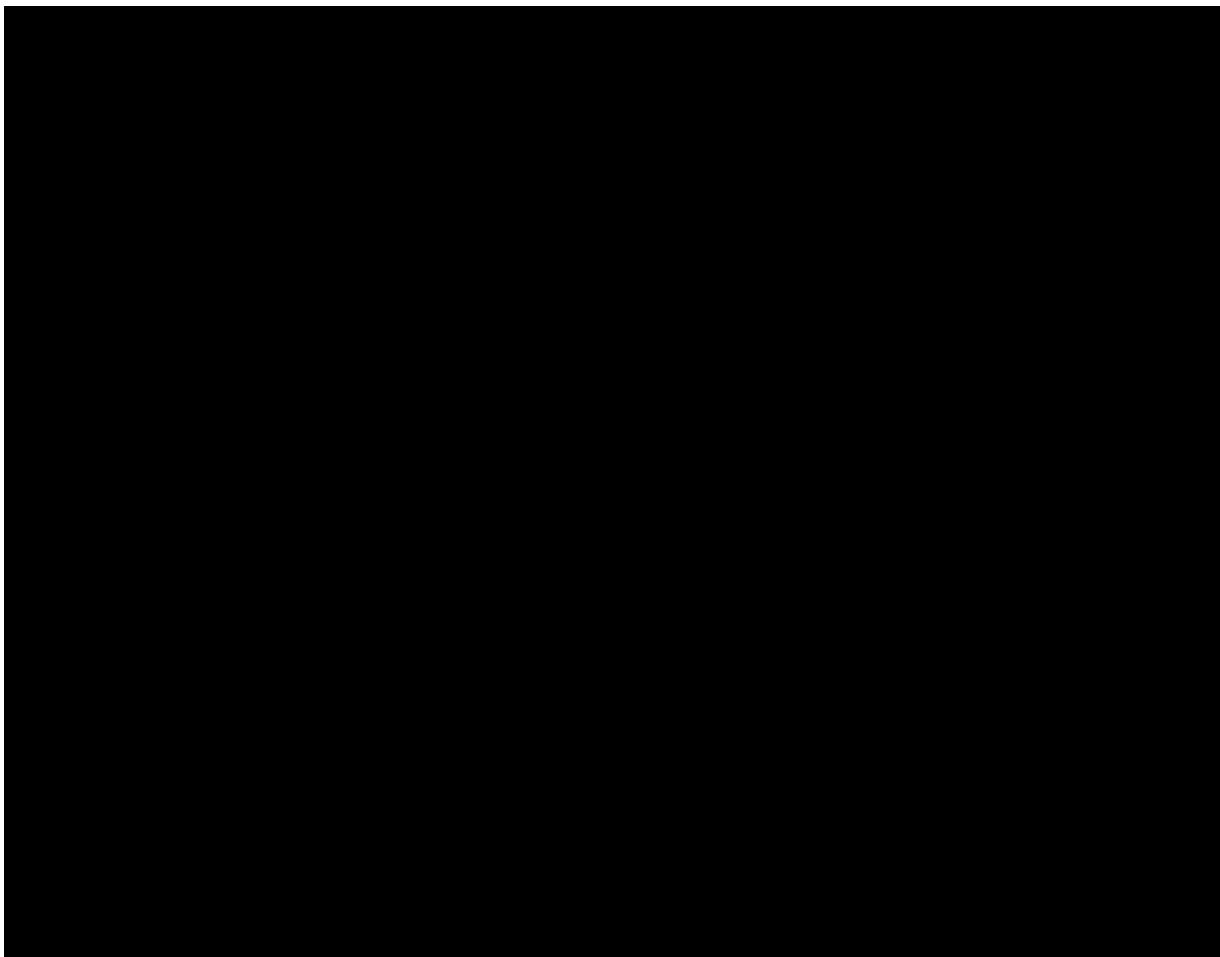
Commentaire : Il s'agit d'un cas avec réintroduction positive ; le sartan était poursuivi entre les deux épisodes sans signe d'angioedème et donc peut être a priori exclu en termes d'imputabilité.

VigiBase (20/11/2023 - Monde)

Drug:	Dulaglutide (Active ingredient), Exenatide (Active ingredient), Liraglutide (Active ingredient), Semaglutide (Active ingredient)
Reaction:	Troubles allergiques (HLGT)

Tableau 21. Troubles allergiques - Disproportionnalité VigiLyze (seulement les couples significatifs)

[REDACTED]



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

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

Dulaglutide (TRULICITY) :

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

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 angioedème 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 angioedème pour SAXENDA et XULTOPHY

Sémaglutide (OZEMPIC et WEGOVY) :

4.8 : peu fréquent : hypersensibilité ; rare : réaction anaphylactique ; fréquence indéterminée : angioedème

Notice : risque de réaction allergique et angioedème précisé

Exénatide (BYETTA, BYDUREON) :

4.8 : rare réaction anaphylactique ; fréquence indéterminée : œdème angioneurotique

Notice : risque de réaction allergique et angioedème précisé

Listage dans PGR

Dulaglutide : Important potential risks : hypersensitivity (e.g. anaphylaxis, angioedema)
En post-AMM : anaphylactic reaction : rare ($\geq 0.01\% < 0.1\%$) dans le RCP

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."

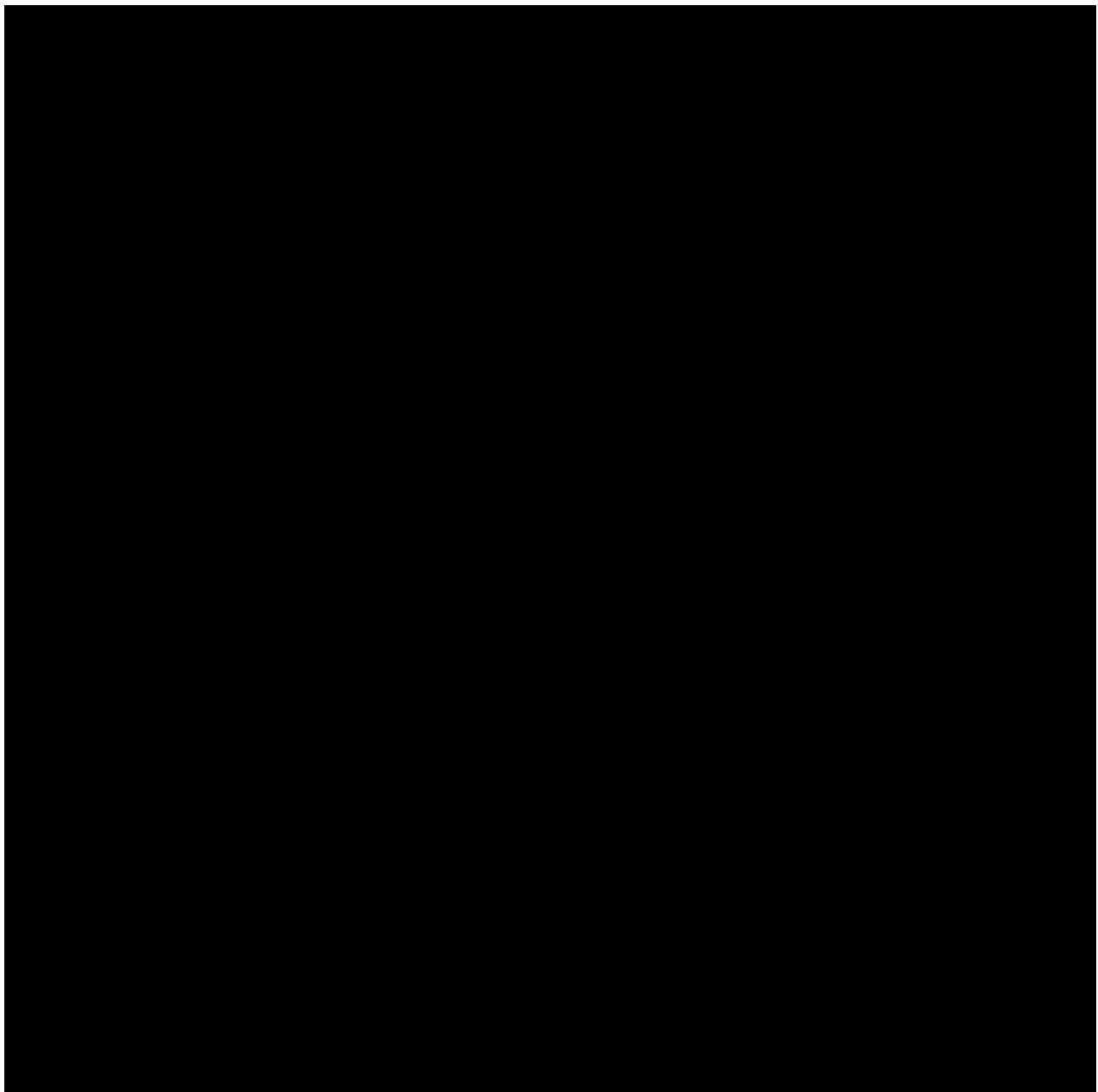
Indication dans perte de poids

"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 trials. 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 trial 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."

Exenatide : Risque déjà identifié et indiqué dans le RCP

Analyse des PSURs



Analyse de la littérature

- Pradhan *et al.* (2020) [117] : Une analyse de pharmacovigilance utilisant VigiBase a montré que les analogues 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 analogues

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) [118] : 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 étude comparant les nouveaux utilisateurs d'aGLP-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 analogues 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, IC à 95 % : 0,94, 1,42). Comparativement aux inhibiteurs du SGLT-2 ($n = 366\ 067$), les analogues 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, IC à 95 % : 1,02, 1,87). Dans cette vaste étude de cohorte multisite, **les analogues 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) [119] : 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'**angioedème** 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.

Conclusions

- Risque sévère et identifié, pas de nouveau signal
- Les réactions anaphylactiques sont mentionnées dans le RCP/notices des tous les analogues GLP-1 à l'étude.
- Les angioédèmes sont mentionnés dans tous les RCP/notices sauf pour SAXENDA et XULTOPHY.

2.15. Troubles du rythme et de la conduction cardiaque

Au total, **16 cas graves** (HLGT Troubles du rythme cardiaque) ont été identifiés. Parmi ces 16 cas graves, 15 ont été rapportés par un professionnel de santé.

La répartition des cas était la suivante : 1 cas avec exenatide (BYDUREON), 3 cas avec dulaglutide (TRULICITY), 3 cas avec liraglutide (2 VICTOZA et 1 SAXENDA) et 9 cas avec semaglutide (6 OZEMPIC et 3 WEGOVY).

L'indication était dans 4 cas la perte de poids et 11 cas le diabète (1 cas d'indication inconnue). Les cas étaient survenus chez 6 femmes et 10 hommes. L'âge moyen était de 56,5 ans (médiane : 56,5 ans, min-max : 29-77 ans ; 2 données manquantes sur l'âge).

PT rapportés

Tachycardie	4	25,0%
Arrêt cardiaque	3	18,8%
Fibrillation auriculaire	3	18,8%
Arythmie	3	18,8%
Bradycardie	1	6,3%
Extrasystoles	1	6,3%
Tachycardie sinusale	1	6,3%
Total général	16	100%

Dans les cas les mieux renseignés, il y avait des facteurs de risque cardio-vasculaire (trouble du rythme, cardiopathie ischémique, insuffisance cardiaque, rétrécissement aortique) pouvant conduire à un trouble du rythme cardiaque.

Sont présentés ici les cas les plus significatifs :

Cas [REDACTED] : femme de [REDACTED] ans, obèse et diabétique de type 2 sous metformine, [REDACTED], qui s'est vue prescrire début [REDACTED] [REDACTED] du sémaglutide (OZEMPIC) à la dose de 0,25 mg/semaine pendant un mois puis 0,5 mg/semaine par la suite. Cette patiente a, dans les semaines qui ont suivi, présenté un tableau d'altération de l'état général avec asthénie, anorexie et diarrhée importante. Perte de poids déjà de [REDACTED] kg en quelques semaines. Passage aux urgences devant un tableau clinico-biologique associant : asthénie, anorexie avec une perte de poids de [REDACTED] kg en 3 mois, tachycardie avec une hypotension, insuffisance rénale aiguë et hypokaliémie à [REDACTED] mmol/l. En résumé : Troubles gastro-intestinaux très probablement induits par l'introduction de sémaglutide OZEMPIC chez une patiente de [REDACTED] ans, se compliquant d'une dénutrition par anorexie secondaire, d'une déshydratation, d'une hypokaliémie, d'une tachycardie et d'une insuffisance rénale aiguë.

Commentaire : trouble digestif entraînant une déshydratation sévère, avec insuffisance rénale aigue et hypotension avec tachycardie réflexe, trouble ionique (hypokaliémie) potentialisé également par la présence de l'antihypertenseur.

Cas [REDACTED] (cas marquant) : femme de [REDACTED] ans, avec pour antécédents un [REDACTED] [REDACTED] ; coronaropathie frustre (athérome coronaire) et traitée par [REDACTED]®, atorvastatine, candésartan. Survenue d'une ACFA à J+27 de l'introduction d'un traitement par SAXENDA (liraglutide) à dose supra-thérapeutique [REDACTED] [REDACTED] pour une perte de poids chez une patiente ayant des facteurs de risque cardiovasculaire ([REDACTED]). Mise sous ELIQUIS et bisoprolol.

Il y 4 cas d'issues fatales.

Tableau 22. Description des cas d'issues fatales / trouble du rythme ou de la conduction cardiaque (n=4)

Référence	Produit	Type rapporteur	Sexe	Age	Année	Antécédents	Effets indésirables
LIRAGLUTIDE							
[REDACTED]	VICTOZA	PS	M	[REDACTED]	[REDACTED]	Insuffisance cardiaque, insuffisance rénale	Infarctus du myocarde,

Référence	Produit	Type rapporteur	Sexe	Age	Année	Antécédents	Effets indésirables
						chronique, maladie coronarienne	arrêt cardiaque
	Traitement associé : [REDACTED] sacubitril valsartan (Entresto), metformine À une date inconnue, le patient a eu un infarctus du myocarde à minuit, une tachycardie à [REDACTED] battements/min et un arrêt cardiaque. Il a été immédiatement pris en charge par les services d'urgence. Il a ensuite été transféré dans un autre hôpital où il est décédé une semaine plus tard. Une coronarographie a été effectuée et a montré que ses pontages étaient obstrués. Décès sur un infarctus du myocarde chez un patient cardiovasculaire						
SEMAGLUTIDE							
[REDACTED] (cas marquant)	OZEMPIC	PS	F	[REDACTED]	[REDACTED]	DNID, HTA	Cancer du pancréas, extrasystoles
	AJ5 de l'introduction d'OZEMPIC des troubles digestifs, un bigéminisme cardiaque. Arrêt de l'OZEMPIC à J25. Mise en évidence 2 mois après l'arrêt d'adénocarcinome de la queue du pancréas métastatique conduisant au décès du patient.						
[REDACTED]	OZEMPIC	PS	M	[REDACTED]	[REDACTED]	DNID	Pancréatite aiguë, arrêt cardiaque
	Diabète de type II insulino-requérant non équilibré, remplacement de l'exénatide par le sémaglutide (Ozempic) en [REDACTED]. Début à 0,5 mg par semaine pour un mois, puis 1 mg par semaine. Le [REDACTED] (5 mois après intro d'Ozempic) : arrivée aux urgences pour douleurs abdominales depuis la veille. Diagnostic de pancréatite Dans la soirée du [REDACTED] : aggravation brutale, tableau de détresse respiratoire, suivi d'un arrêt cardio-respiratoire. Réanimation pendant [REDACTED] min sans succès. Décès.						
EXENATIDE							
[REDACTED] (cas marquant)	BYDUREON	PS	F	[REDACTED]	[REDACTED]	HTA, DNID, Obésité	Arrêt cardiaque (codage)
	[REDACTED] cette patiente a rencontré en [REDACTED] un cardiologue (l'ECG, l'échographie cardiaque étaient sans particularité : FEVG à [REDACTED]%, bonne fonction systolique) et un pneumologue qui ne retrouve pas de pathologie respiratoire. L'endocrinologue instaura le Bydureon® (exénatide) le [REDACTED]. La patiente allait bien, elle avait perdu du poids. Le reste du traitement de la patiente, qu'elle prenait depuis longtemps était composé de : Glucophage® (metformine), Tarka® (vérapamil, trandolapril), Lodoz® (bisoprolol, hydrochlorothiazide) et Eupressyl® (urapidil). Le [REDACTED] elle décède dans la nuit à son domicile à J84 de l'introduction de BYDUREON. Aucune autopsie n'a été pratiquée.						

Cas issu de l'enquête dulaglutide précédente :

Décès rapporté pendant la période d'étude - [REDACTED] : Arrêt cardiorespiratoire chez une femme de [REDACTED] ans

F [REDACTED] ans

Antécédents : diabète sucré, HTA essentielle, obésité et douleurs non spécifiques

Médicaments concomitants : Metformine, Repaglinide, Losartan, [REDACTED]

Le [REDACTED] : la patiente a commencé un traitement par TRULICITY 1.5

Le [REDACTED] : la patiente a présenté des nausées, des vomissements et des troubles digestifs, qui se sont résolus le même jour. Le [REDACTED] après avoir reçu la deuxième injection de dulaglutide, la patiente a à nouveau présenté ces symptômes ainsi qu'une asthénie et des douleurs.

Dans la nuit du [REDACTED] la patiente s'est levée et [REDACTED] soudainement, elle a ressenti un malaise avec un arrêt cardiorespiratoire. Doutes sur des vomissements. Son mari a effectué un massage cardiaque en attendant l'arrivée du SAMU. À l'arrivée du médecin urgentiste, elle était dans le coma [REDACTED]. Pas de déshydratation, pas de signe allergique, ni d'hypoglycémie. La patiente a été intubée et ventilée, mais n'a pas pu être réanimée et est décédée le [REDACTED]. La cause du décès a été signalée comme un arrêt cardio-respiratoire.

VigiBase (23/11/2023 - Monde)

<i>Drug:</i>	Dulaglutide (Active ingredient), Exenatide (Active ingredient), Liraglutide (Active ingredient), Semaglutide (Active ingredient)
<i>Reaction:</i>	Troubles du rythme cardiaque (HLGT)

Aucun signal sur les troubles du rythme cardiaque au niveau mondial par l'analyse de disproportionnalité.

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

Dulaglutide (TRULICITY) :

4.8 : fréquent Tachycardie sinusale, bloc auriculoventriculaire (BAV) de 1er degré

Augmentation de la fréquence cardiaque : De légères augmentations de la fréquence cardiaque de 2 à 4 battements par minute (BPM) en moyenne et une incidence de 1,3 % et de 1,4 % de tachycardie sinusale, avec une augmentation concomitante \geq 15 BPM par rapport à la valeur à l'inclusion, ont été observées avec le dulaglutide respectivement à la dose de 0,75 mg et de 1,5 mg. Dans une étude de phase 3 avec le dulaglutide aux doses de 1,5 mg, 3 mg et 4,5 mg, l'incidence de tachycardie sinusale, avec une augmentation concomitante \geq 15 BPM par rapport à la valeur à l'inclusion, était respectivement de 2,6 %, 1,9 % et 2,6 %. Des augmentations moyennes de la fréquence cardiaque de 1 à 4 BPM ont été observées.

Bloc auriculo-ventriculaire de premier degré/allongement de l'intervalle PR : De légères augmentations de l'intervalle PR de 2 à 3 msec en moyenne par rapport à la valeur à l'inclusion et une incidence de 1,5 % et de 2,4 % des blocs auriculo-ventriculaire de premier degré ont été observées avec le dulaglutide respectivement à la dose de 0,75 mg et de 1,5 mg. Dans une étude de phase 3 avec le dulaglutide aux doses de 1,5 mg, 3 mg et 4,5 mg, l'incidence des blocs auriculo-ventriculaire de premier degré a été respectivement de 1,2 %, 3,8 % et 1,7 %. Des augmentations de l'intervalle PR de 3 à 5 msec en moyenne par rapport à la valeur à l'inclusion ont été observées.

Notice : « accélération du rythme cardiaque »

Liraglutide (VICTOZA, SAXENDA, XULTOPHY) :

4.4 : Fréquence cardiaque Une augmentation de la fréquence cardiaque a été observée avec le liraglutide lors des essais cliniques (voir rubrique 5.1). La fréquence cardiaque doit être contrôlée à intervalles réguliers conformément à la pratique clinique habituelle. Les patients doivent être informés des symptômes associés à une augmentation du rythme cardiaque (palpitations ou sensations d'emballement du cœur à l'état de repos). Le traitement par le liraglutide doit être arrêté chez les patients qui présentent une élévation durable cliniquement significative de la fréquence cardiaque au repos.

4.8 :

VICTOZA : fréquent : augmentation de la fréquence cardiaque

SAXENDA : néant dans le tableau des effets indésirables mais texte suivant :

Tachycardie : Lors des essais cliniques, des cas de tachycardie ont été rapportés chez 0,6 % des patients traités par Saxenda et chez 0,1 % des patients recevant un placebo. La majorité des événements était d'intensité légère ou modérée. Ces événements étaient isolés et la majorité d'entre eux s'est résolue lors de la poursuite du traitement par Saxenda

XULTOPHY : peu fréquent : augmentation de la fréquence cardiaque et texte suivant :

Fréquence cardiaque augmentée : Une augmentation de la fréquence cardiaque par rapport au début de l'essai, en moyenne de 2 à 3 battements par minute, a été observée dans les essais cliniques avec Xultophy. Dans l'essai LEADER, il n'a pas été observé d'impact clinique à long terme de l'augmentation de la fréquence cardiaque sur le risque d'évènements cardiovasculaires avec le liraglutide

Notice : « pouls plus rapide »

Sémaglutide (OZEMPIC et WEGOVY) :

4.8 : peu fréquent augmentation de la fréquence cardiaque

Augmentation de la fréquence cardiaque : Une augmentation de la fréquence cardiaque a été observée avec les agonistes du récepteur du GLP-1. Dans les essais de phase 3a, des augmentations moyennes de 1 à 6 battements par minute (BPM) par rapport à une valeur initiale de 72 à 76 BPM ont été observées chez les patients traités par Ozempic. Dans un essai à long terme sur des patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaires, 16% des patients traités par Ozempic ont présenté une augmentation de la fréquence cardiaque supérieure à 10 BPM, contre 11% des patients sous placebo après 2 ans de traitement.

Notice : « pouls rapide »

Exénatide (BYETTA, BYDUREON) :

Néant dans le RCP

Listage dans PGR

Néant pour tous les analogues GLP-1 à l'étude.

Analyse des PSURs

Néant pour tous les analogues GLP-1 à l'étude.

Analyse de la littérature

- Nreu *et al.* (2020) [120]: Une méta-analyse sur les agonistes du récepteur du GLP-1 (exenatide, liraglutide, lixisenatide, albiglutide, dulaglutide ou semaglutide) a été effectuée, rassemblant tous les essais cliniques randomisés d'une durée ≥ 52 semaines, recrutant des patients atteints de diabète de type 2 et comparant un agoniste du récepteur du GLP-1 à un placebo ou à tout autre médicament n'agissant pas sur les récepteurs du GLP-1. Il a été inclus 43 essais, enrôlant 63 134 patients. Une réduction significative des événements cardiaques majeurs (MH-OR 0,87 [0,83, 0,92]), de la mortalité toutes causes confondues (MH-OR 0,89 [0,83, 0,96]), et une tendance non statistique à la réduction de l'insuffisance cardiaque (MH-OR 0,93 [0,85, 1,01]) ont été observées. Les analogues GLP-1 n'ont pas augmenté le risque de fibrillation auriculaire (MH-OR 0,94 [0,84, 1,04]). En conclusion, les résultats confirment les effets favorables des analogues GLP-1 sur les événements cardiovasculaires majeurs, la mortalité cardiovasculaire et toutes causes confondues, les accidents vasculaires cérébraux et éventuellement les infarctus du myocarde. En revanche, les effets sur l'insuffisance cardiaque

restent incertains. **Les données disponibles sur la fibrillation auriculaire semblent exclure tout problème de sécurité majeur à cet égard.**

- Tougaard *et al.* (2020) [121] : Le liraglutide augmente la fréquence cardiaque (FC) et éventuellement le risque d'événements cardiovasculaires chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque chronique (ICC). Il a été étudié les associations potentielles entre les changements de la fréquence cardiaque et les paramètres cliniques, biologiques et échocardiographiques, ainsi que les événements cliniques chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique traités avec liraglutide. Il s'agissait d'une sous-étude de l'étude LIVE. Des patients atteints d'ICC (N = 241) avec une fraction d'éjection du ventricule gauche ≤45% ont été randomisés pour recevoir 1,8 mg de liraglutide par jour ou un placebo pendant 24 semaines. Les électrocardiogrammes (N = 117) et les relevés des dispositifs électroniques implantés dans le cœur (N = 20) ont été analysés pour déterminer la FC et les arythmies. Chez les patients en rythme sinusal, le liraglutide a augmenté la FC de 8 ± 9 BPM (mesures du pouls), 9 ± 9 BPM (mesures de l'ECG) et 9 ± 6 BPM (lectures de l'appareil) par rapport au placebo (tous p<0,005). L'augmentation de la FC est corrélée à la dose de liraglutide (p=0,01). La FC est restée inchangée chez les patients sans rythme sinusal. Les effets indésirables cardiaques graves n'ont pas été associés aux variations de la FC. **En conclusion, au cours des 6 mois de traitement, la FC a augmenté de manière substantielle chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique traités par le liraglutide, mais n'a pas été associée à des événements indésirables. La signification clinique à long terme de l'augmentation de la FC chez les patients atteints d'ICC traités par le liraglutide doit être déterminée.**
- Wu *et al.* (2022) [122] : Revue systématique et méta-analyses sur 56 essais cliniques incluant 79 720 participants (44 028 sous analogues GLP-1 vs 35 692 contrôle : âge moyen 57,3 ans). Dans l'ensemble, l'utilisation des analogues GLP-1 n'a pas augmenté de manière significative le risque de fibrillation auriculaire (RR 0,97, IC à 95 % 0,83-1,12), de flutter auriculaire (RR 0,83, IC à 95 % 0,59-1,17), d'arythmies ventriculaires (RR 1,24, IC à 95 % 0,92-1,67) et de décès soudain d'origine cardiaque (RR 0,89, IC à 95 % 0,67-1,19), par rapport aux groupes de contrôle. Dans d'autres analyses en sous-groupes, il a été observé une tendance à l'augmentation des fibrillations auriculaires avec le dulaglutide (RR 1,40, IC à 95 % 1,03-1,90) et une tendance inverse avec le sémaglutide oral (RR 0,43, IC à 95 % 0,21-0,87). En outre, des doses élevées d'analogues GLP-1 (RR 1,63, IC à 95 % 1,11-2,40) et un IMC de départ élevé (RR 1,60, IC à 95 % 1,04-2,48) pourraient augmenter de manière significative le risque d'arythmies ventriculaires. Aucune différence significative n'a été identifiée dans les autres analyses de sous-groupes. En conclusion : **Le traitement par analogues GLP-1 n'a pas été associé à un risque global plus élevé d'arythmies**, démontrant un profil de sécurité cardiovasculaire assuré. D'autres études sont nécessaires pour déterminer si l'effet anti arythmique ou arythmogène potentiel des AR GLP-1 est spécifique au médicament et varie en fonction des doses ou de l'IMC de départ.
- Al-Sadawi *et al.* (2023) [123] : L'objectif était pour évaluer l'effet des analogues GLP-1 sur la mortalité, les arythmies auriculaires et ventriculaires et la mort cardiaque subite chez les patients atteints de diabète de type II. La recherche de la littérature a inclus 44 études, incluant 78 702 patients (41 800 sous analogues GLP-1 contre 36 902 témoins). Le suivi allait de 52 à 208 semaines. Les analogues GLP-1 ont été associés à un risque plus faible de mortalité toutes causes confondues (odds ratio 0,891, intervalle de confiance à 95 % 0,837-0,949 ; P < 0,01) et à une réduction de la mortalité cardiovasculaire (odds ratio 0,88, intervalle de confiance à 95 % 0,881-0,954 ; P < 0,01). Les analogues GLP-1 n'ont pas été associés à un risque accru d'arythmie auriculaire (odds ratio 0,963, intervalle de confiance à 95 % 0,869-1,066 ; P 0,46) ou ventriculaire et de mort cardiaque subite (odds ratio 0,895, intervalle de confiance à 95 %

0,706-1,135 ; P 0,36). En conclusion, les aGLP-1 sont associés à une diminution de la mortalité toutes causes confondues et de la mortalité cardiovasculaire, sans augmentation du risque d'arythmie auriculaire et ventriculaire et de mort subite d'origine cardiaque.

Conclusions :

- Risque sévère, pas de signal
- Tous les RCP et notices mentionnent l'augmentation de la fréquence cardiaque.
- Les données de la littérature actuelle sont plutôt rassurantes en ne montrant pas d'augmentation du risque d'arythmie cardiaque ou de mort subite d'origine cardiaque

2.16. Analyse des cas d'utilisation au cours de la grossesse ou de l'allaitement

Au total, **7 cas d'exposition pendant la grossesse** : 3 cas sous sémaglutide et 4 cas sous liraglutide.

Il est identifié :

Deux cas de malformations :

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

Un cas de souffrance fœtale sous liraglutide conduisant à une césarienne à [REDACTED]

Trois cas d'avortement/accouchement prématûr sous liraglutide ou sémaglutide.

1. Cas [REDACTED] (cas marquant) : mère de [REDACTED] ans souffrant d'un [REDACTED] depuis plusieurs années, DNID et obésité. Traitée par **sémaglutide (OZEMPIC)** depuis le [REDACTED] jusqu'en [REDACTED]

[REDACTED] pour son diabète à la dose de 1 mg/semaine. **Grossesse spontanément**. A la découverte de la grossesse : arrêt OZEMPIC en [REDACTED]. La grossesse est datée au [REDACTED]. A l'échographie du 1 [REDACTED] : aspect de déséquilibre des gros vaisseaux avec aorte augmenté de taille et Ap avec ses branches de plus petit calibre. Positionnement de l'aorte à cheval possible. [REDACTED] : échocardiographie confirmant la **cardiopathie congénitale**. Diagnostic de **communication interventriculaire et de sténose pulmonaire**. [REDACTED] : [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED] Pas d'évolution connue.

Commentaire : *exposition au sémaglutide pendant [REDACTED] (fin embryogénèse cardiaque*

[REDACTED]

2. Cas [REDACTED] : femme de [REDACTED] ans, [REDACTED] (accouchements par voie basse en [REDACTED], [REDACTED] d'enfants nés en bonne santé), [REDACTED]

[REDACTED], DNID et obésité, traité pour son diabète par **sémaglutide (OZEMPIC)** 1 mg/semaine du [REDACTED] **Grossesse spontanée**, DDR [REDACTED], découverte à environ [REDACTED] SA - échographie de datation faite le [REDACTED]. **Mauvais contrôle glycémique** faisant ajouter par l'endocrinologue une insulinothérapie par LEVEMIR 10 UI et HUMALOG. [REDACTED] : quelques métrorragies de faible abondance, échographie endo-vaginale qui retrouve une grossesse intra-utérine évolutive. [REDACTED] : **fausse couche spontanée** [REDACTED]

[REDACTED]. Prise en charge par protocole MISOONE. [REDACTED] : reprise du traitement par OZEMPIC 1 mg/semaine et metformine, avec contraception efficace.

Commentaire : durée d'exposition au sémaglutide pendant les 2 premiers jours de grossesse, facteur de risque mauvais contrôle glycémique, âge

3. **Cas [redacted]** : femme de [redacted] ans, ayant déjà eu une grossesse avec enfant né vivant, traité par **sémaglutide (OZEMPIC)** pour une **DNID** du [redacted]. Découverte d'une **grossesse spontanée** environ [redacted] mois ; **mauvais contrôle glycémique pendant le 1^{er} trimestre**. Le [redacted], elle fait une **fausse couche**.
4. **Cas [redacted]** : femme d'âge inconnue, **DNID** avec neuropathie périphérique diabétique, avec des antécédents d'HTA durant la grossesse, d'accouchement(s) prématuré(s), [redacted] enfants vivants, traitée par **liraglutide (VICTOZA)** et NOVORAPID (insuline). A [redacted] SA, elle accouche d'un enfant prématuré (sexé inconnu) par césarienne en raison d'une **souffrance fœtale** (poids de naissance [redacted] g, taille inconnue, APGAR inconnu). Pas d'autres informations disponibles sur les conditions de la grossesse.
Commentaire : durée d'exposition au sémaglutide pendant les 2 premiers mois de grossesse, facteur de risque mauvais contrôle glycémique et âge
5. **Cas [redacted]** : femme d'âge inconnue, sans antécédent obstétrique, **DNID**, traité par **liraglutide (VICTOZA)** et metformine. Découverte d'une **grossesse spontanée, mauvais contrôle glycémique pendant le 1^{er} trimestre**. A une date inconnue, il est découvert à l'échographie un **syndrome polymalformatif avec fente labiale** conduisant à un **avortement thérapeutique** ([redacted]). Le bilan toxoplasmose, CMV, rubéole et parvovirus sont négatifs. Pas d'autres informations disponibles.
Commentaire : durée d'exposition au liraglutide inconnue
6. **Cas [redacted]** : femme d'âge inconnue, BMI 36, **DNID**, traitée par **liraglutide/insuline degludec (XULTOPHY)**, metformine et glimépiride, découverte d'une **grossesse spontanée** à [redacted] semaines ; passage de XULTOPHY à insuline basale. Il est rapporté un **avortement spontané** sans précision de date.
Commentaire : durée d'exposition au liraglutide inconnue, facteur de risque mauvais contrôle glycémique
7. **Cas [redacted]** : femme de [redacted] ans, **obésité**, traitée par **liraglutide (SAXENDA)**, elle est enceinte à une date inconnue. Aucune autre information disponible.

Un seul cas d'exposition pendant l'allaitement a été identifié :

Cas [redacted] (non grave) : enfant âgée de [redacted] 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). Evolution favorable lors du sevrage de l'allaitement.

Commentaire : 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. ». Le bébé est donc exposé au sémaglutide et à ses effets indésirables (vomissements).

Mention du 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 (OZEMPI 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 embryo-fœtal 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**.

Exénatide (BYETTA, BYDUREON) :

Rubrique 4.6 :

Femmes en âge d'avoir des enfants : **En cas de désir ou de survenue d'une grossesse, le traitement par l'exénatide doit être arrêté.**

Grossesse : Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de l'exénatide chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une **toxicité sur la reproduction** (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel chez l'Homme n'est pas connu. **L'exénatide ne doit pas être utilisé pendant la grossesse et l'utilisation d'insuline est alors recommandée.**

Allaitement : Aucune donnée n'existe sur l'excrétion d'exénatide dans le lait humain. **L'exénatide ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.**

Fécondité : Aucune étude de fécondité n'a été conduite chez l'Homme.

Rubrique 5.3 :

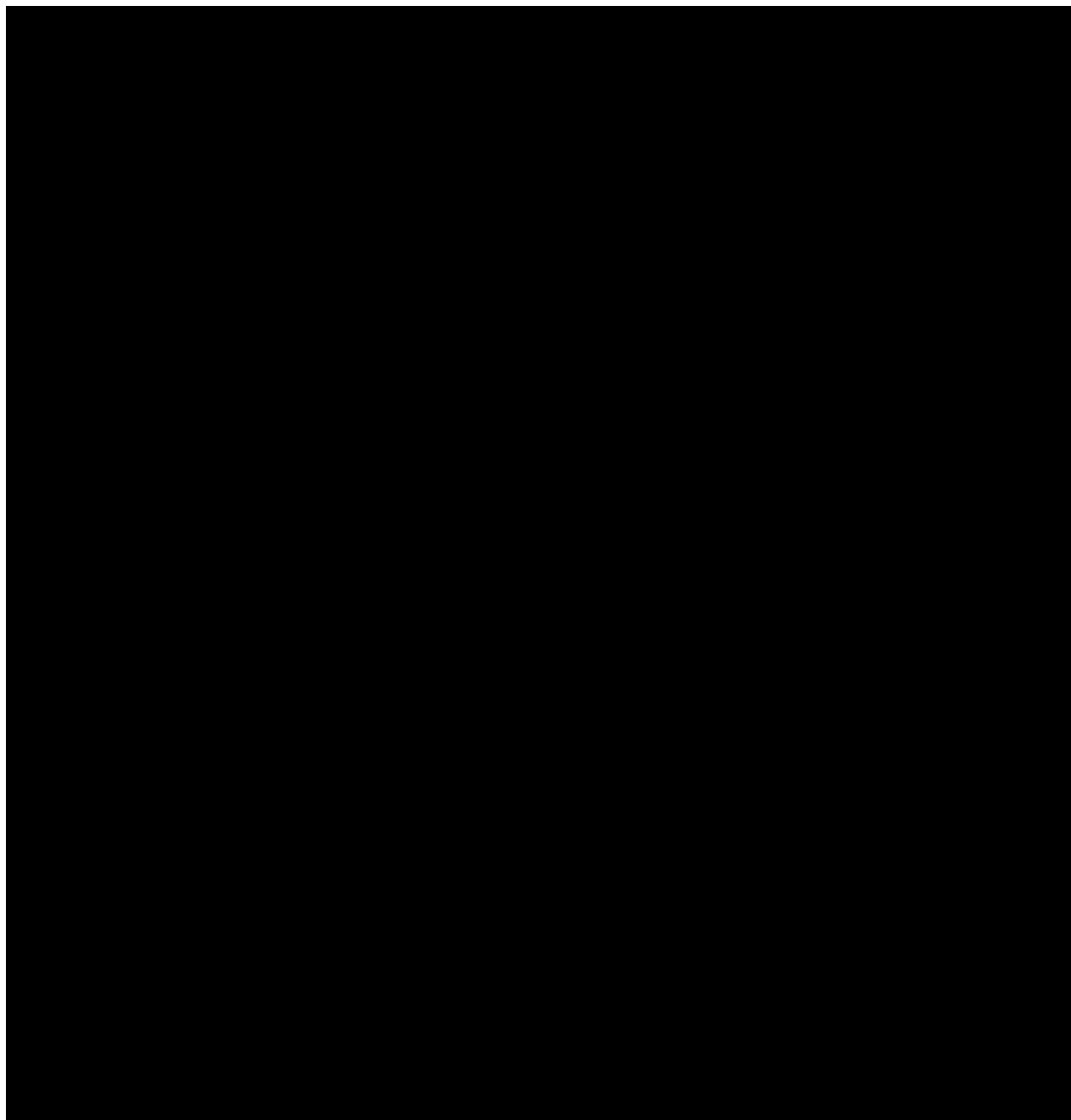
Des études chez l'animal n'ont pas montré d'effet délétère direct sur la fertilité ou la gestation. Des doses élevées d'exénatide en milieu de gestation ont entraîné des **effets sur le squelette chez les souris ainsi qu'une diminution de la croissance fœtale** chez les souris et les lapins. L'exposition à des doses élevées en **fin de gestation** et pendant l'allaitement a **diminué la croissance néonatale** chez les souris exposées.

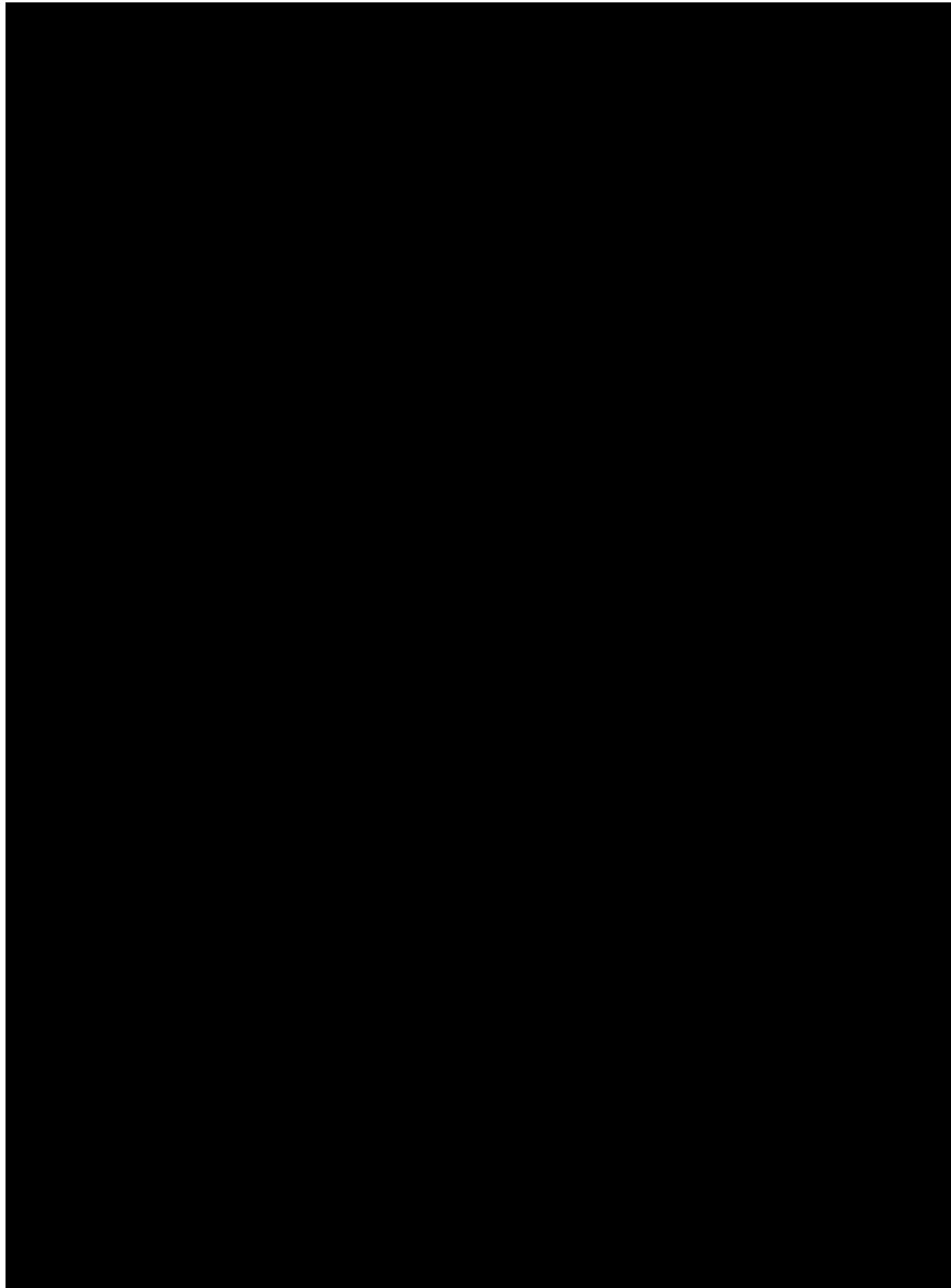
Listage dans PGR

Aucune mention sur l'exposition pendant la grossesse et l'allaitement pour dulaglutide, liraglutide, liraglutide/insuline degludec et exénatide

Considéré comme « information manquante » pour sémaglutide

Analyse des PSURs





Analyse de la littérature

- Muller *et al.* (2023) [124] : Revue de la littérature sur les données animales et humaines confirmant le risque materno-fœtale mais avec très peu de données disponibles chez la femme, nécessitant la mise en place de registre.
- Doğan *et al.* (2023) [125] : Une femme de **40 ans souffrant de diabète (BMI= 35)** est traitée par **exénatide**. Quatre semaines plus tard, l'échographie révèle la présence d'un fœtus à **17 SA**. Le traitement par **exénatide a été interrompu**. À la 37 SA, elle accouche d'une **fille** présentant une **communication inter-auriculaire (CIA)**. Le bébé a été suivi par échocardiographie tous les ans jusqu'à la fermeture spontanée de la CIA à l'âge de 3 ans. L'exénatide a été prescrit à nouveau pour une prise de poids. Après 6 mois, une échographie abdominale a révélé une stéatose hépatique et une **grossesse de 13 SA**. Elle accouche d'un **garçon en bonne santé**.
- Skov *et al.* (2023) [126] : Une femme de **31 ans** est traitée par **sémaglutide pour un syndrome des ovaires polykystiques** (0,5 mg/semaine pendant 6 mois, en augmentant à 1 mg/semaine un mois avant la conception) jusqu'à la découverte de la grossesse à 3 SA + 4 j. Pendant le traitement du syndrome, elle avait perdu 27 kg avec un IMC à 29 au moment de la conception. Elle prenait également **lévothyroxine** pour un myxoedème non compliqué. Il s'agissait de son **2^{ème} enfant**. Tous les examens prénatals de routine effectués au cours des 1^{er} et 2^{ème} trimestres étaient normaux. À 35 SA, l'échographie de croissance a révélé un poids foetal estimé dans la fourchette normale (+11%). Les tests de dépistage du diabète gestationnel étaient normaux, tant pendant la grossesse actuelle que pendant la précédente. La prise de poids totale a été de 35 kg, à raison d'environ 1 kg/semaine tout au long de la grossesse. Elle a accouché d'une fille par **voie basse à 41 + 5 SA**. Le **poids de naissance était de 5,230 g (+38%)** et le travail a été compliqué par une dystocie des épaules. L'examen pédiatrique postnatal a révélé une **hypoglycémie**, mais elle était par ailleurs en bonne santé. Aucun signe n'indiquait que la **macrosomie** était due à un diabète gestationnel. Hormis la difficulté à initier l'allaitement, la période postnatale s'est déroulée sans incident. À l'âge de 6 mois, l'enfant se développait normalement. La **prise de poids maternelle et la macrosomie fœtale seraient en partie dues à la prise de poids par rebond associée à l'arrêt du sémaglutide**.
- Greco *et al.* (2015) [127] : Une femme de **37 ans** atteinte d'un **DNID**, qui prenait du **liraglutide** depuis 2 ans, découvre sa grossesse à la **13 SA**. Le liraglutide a été immédiatement **arrêté et une insulinothérapie intensive a été mise en place**. La femme a donné naissance à un **enfant en bonne santé** après une période de gestation sans incident.

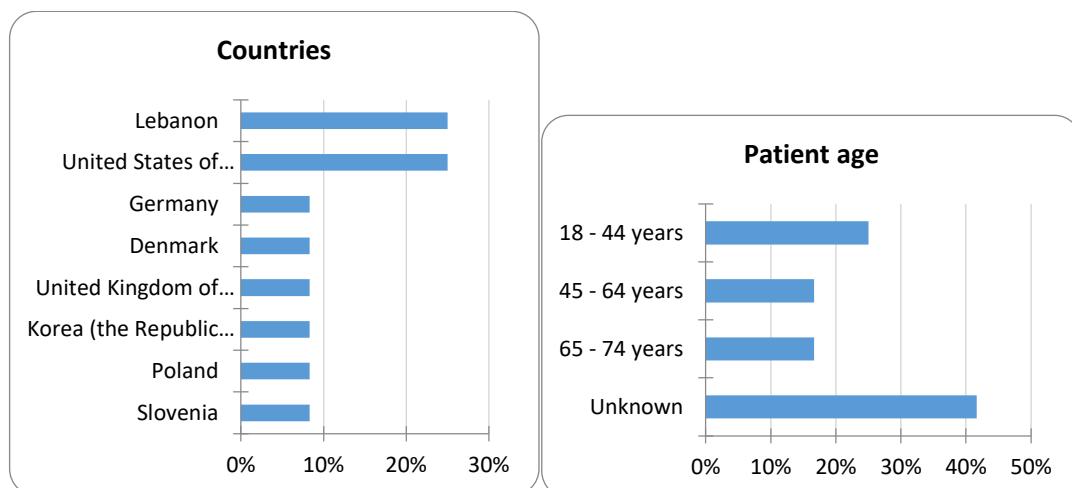
- Alghamdi *et al.* (2023) [128] : Cas d'une femme de **39 ans** atteinte d'un **DNID** sous **dulaglutide** (1,5 mg/semaine) associée à de l'insuline glargin avant la conception. Au cours du **troisième mois de grossesse**, elle a été vue en consultation pour la première fois. Le **dulaglutide a été arrêté et l'insulinothérapie basale-bolus** a été maintenue avec titrage des doses. Un **garçon** est né avec **un poids de naissance normal** pour son âge gestationnel. Le dulaglutide n'a pas affecté le développement. Aucune malformation mineure ou majeure n'a été observée chez le fœtus, à l'exception d'une **légère pyélectasie rénale bilatérale**. En outre, aucune complication maternelle ou fœtale n'a été observée.
- Burlina *et al.* (2022) [129] : Cas d'une femme de **38 ans** atteinte d'un **DNID** depuis 11 ans, sous metformine, avec ajout de **dulaglutide** 1.5 mg/semaine 6 semaines avant la conception et poursuivie jusqu'au 15 premières semaines de **grossesse non planifiée**. Elle est également traitée par atorvastatine qui est arrêté au commencement de la grossesse. Elle a été placée sous insuline permettant un bon équilibre glycémique pendant les 2nd et 3^e trimestres. A 20 semaines de grossesse, une hypertension gestationnelle survient, mise sous nifedipine et alpha-méthyldopa. A 37 SA, il est réalisé une césarienne en urgences par échec de l'induction. Un garçon est né de poids, morphologie normale, une jaunisse spontanément résolutive.
- Cesta *et al.* (2023) [130] : une large étude de cohorte observationnelle dans les registres de 4 pays nordiques (Finlande, Islande, Norvège et Suède), d'Israël et des Etats Unis, a été conduite chez des femmes souffrant de diabète de type 2 et exposés à au moins une délivrance d'antidiabétique dans les 90 jours avant la fin du premier trimestre de grossesse. Les malformations congénitales majeures (MCM) chez les enfants nés de ces patientes ont été relevés. Par rapport à l'insuline, les RR ajustés pour les MCM étaient de 1,18 (IC à 95 %, 0,94-1,48), 0,83 (IC à 95 %, 0,64-1,06), **0,95 (IC à 95 %, 0,72-1,26)** et 0,98 (IC à 95 %, 0,65-1,46) pour les nourrissons exposés aux sulfonylurées, aux inhibiteurs de la DPP-4, aux **agonistes des récepteurs du GLP-1** et aux inhibiteurs du SGLT2, respectivement. Pour les malformations cardiaques, le risque avec les agonistes des récepteurs du GLP-1 était de 0.68 (IC à 95%, 0.42-1.12). **Les résultats de cette première grande étude sur leur risque tératogène des agonistes des récepteurs du GLP-1 pendant la grossesse ne montrent pas un surrisque de MCM.**
- Fontoura *et al.* (2014) [131] : Un **homme de 35 ans** souffre d'**infertilité primaire et idiopathique depuis un an**. Il n'avait pas d'antécédents familiaux d'infertilité. Le premier spermogramme du patient a été réalisé en novembre 2011 et a montré des paramètres normaux de volume de sperme, de concentration de spermatozoïdes, de mobilité, de morphologie et de nombre de leucocytes selon la classification des spermatozoïdes établie par l'OMS 2010. Sa femme dont le bilan de fertilité était strictement normal était revenue 4 mois plus tard pour une insémination intra-utérine. A ce moment-là, l'analyse du sperme a montré une concentration de $0,2 \times 10^6$ spermatozoïdes/ml et une absence de mobilité des spermatozoïdes (100% de spermatozoïdes de type D). À cette époque, le patient a déclaré qu'il prenait une dose de **0,6 mg de liraglutide, et que c'était le seul médicament qu'il prenait**. Il n'a signalé aucun changement dans son mode de vie, ni aucune grippe ou fièvre. Il a commencé à prendre du **liraglutide en octobre 2011 (un mois avant la première et normale analyse de sperme)** en raison d'une légère augmentation de son taux de glucose et de son poids élevé (100 kg). Le patient a utilisé le **liraglutide pendant 5 mois** et a perdu 2 kg au cours de cette période. **Deux mois après l'interruption du traitement**, un nouveau spermogramme a été réalisé pour le patient. Les résultats ont montré un volume de sperme normal, une concentration en leucocytes normale, une concentration en spermatozoïdes de $0,01 \times 10^6$ spermatozoïdes/ml et une absence de mobilité des spermatozoïdes (100% de spermatozoïdes de type D). La morphologie des spermatozoïdes n'a pas pu être évaluée en raison de la faible concentration en spermatozoïdes. Deux mois plus tard (**4 mois après l'interruption du liraglutide**), un nouveau

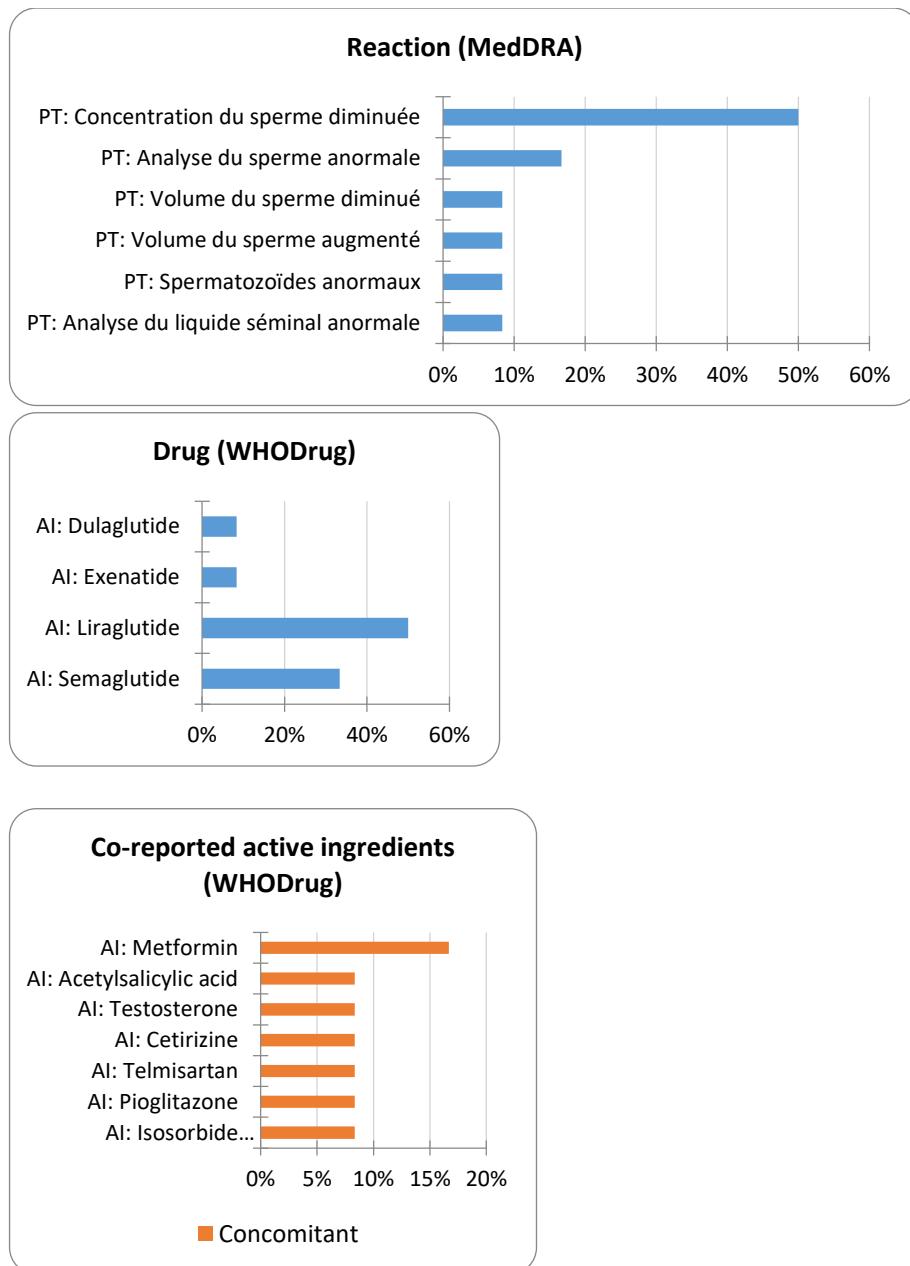
spermogramme était normal, sauf au niveau de la concentration de spermatozoïdes. Un mois plus tard (**5 mois après l'interruption du liraglutide**), le jour du prélèvement des ovocytes, **l'analyse du sperme a montré des valeurs normales pour tous les paramètres**. Le couple a eu une grossesse réussie et a donné **naissance à des jumeaux après 36 semaines**. Dans ce cas, l'utilisation du liraglutide a entraîné une **interruption de la production de spermatozoïdes, qui a été complètement rétablie après 5 mois d'interruption du liraglutide**. Étant donné que la spermatogenèse est un processus continu et que les cellules germinales ont besoin de 72 jours pour achever leur maturation, 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 [132]. 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. La première preuve du rôle du GLP-1 dans la reproduction a été apportée par des souris knockout. Un retard pubertaire a été observé chez les souris knockout réceptrices du GLP-1 femelles et un poids gonadique réduit chez les souris knockout réceptrices du GLP-1 mâles, malgré des taux d'hormones stéroïdiennes normaux dans les deux sexes (MacLusky *et al.*, 2000). Chez les hommes, la perfusion de GLP-1 a réduit la fréquence des impulsions de testostérone, suggérant un effet inhibiteur sur la sécrétion de testostérone qui est indépendant des changements dans les niveaux de LH (Jeibmann *et al.*, 2005). Chez les hommes en bonne santé, la perfusion de GLP-1 pendant 6 heures n'a entraîné aucune modification des taux de LH ou de la fréquence et de l'amplitude des impulsions de LH (Jeibmann *et al.*, 2005). La fréquence des impulsions de testostérone au cours des 6 heures chez les hommes est également réduite par la perfusion de GLP-1 (Jeibmann *et al.*, 2005). En outre, la relation entre le GLP-1 et la reproduction masculine doit encore être clarifiée. Les données actuelles sur le GLP-1 et la reproduction sont rares et controversées. Aucun mécanisme clair par lequel le liraglutide affecte le système reproducteur ne peut être fourni.

VigiBase (22/11/2023 – Monde)

12 cas rapportés au niveau mondial

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





Conclusions :

- Risque sévère, force du signal faible
- Fréquence d'exposition pendant la grossesse ou l'allaitement faible, exemple pour liraglutide : 0,00094%
- Pour les cas malformatifs ou avortements spontanés, le diabète est un facteur de risque important, y compris un équilibre glycémique non optimal pendant la grossesse. Toutefois, l'impact des aGLP-1 sur la reproduction est avérée et ceci nécessite de poursuivre la surveillance.
- Les RCP des aGLP-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 aGLP-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 aGLP-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**). Une récente étude de cohorte montre que l'exposition périconceptionnelle (30 jours avant la grossesse) et le premier trimestre de grossesse n'entraîne pas une augmentation du risque de malformations congénitales majeures en comparaison à l'insuline [130].

- Les aGLP-1 doivent être interrompus dès la découverte de la grossesse, comme bien mentionné dans le RCP de tous les aGLP-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.
- Dans la littérature, il a été retrouvé un cas rapportant l'impact sur la fertilité des hommes utilisateurs d'aGLP-1, réversible après plusieurs mois à l'arrêt du traitement. Il y a 12 cas de troubles des spermatozoïdes dans VigiBase. Ceci constitue un possible signal et ce point mériterait probablement d'être surveillé et approfondi.

2.17. Analyse des cas d'erreurs médicamenteuses liées aux stylos injecteurs

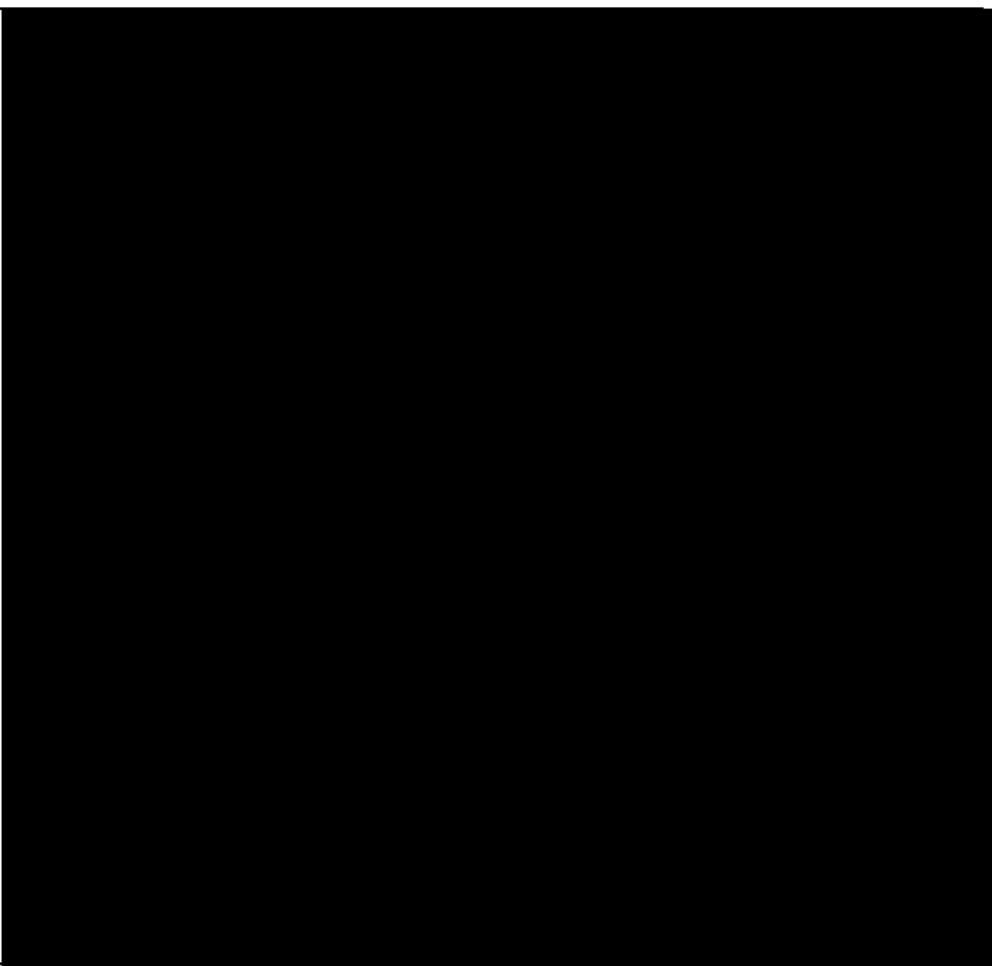
EIG d'intérêt	Erreurs médicamenteuses dues aux stylos injecteurs (notamment erreur de manipulation, problème de pression dans le stylo de Wegovy)
Nombre de cas	4 cas (0,6% des cas graves totaux)
Charactéristiques des cas	Cf. tableau ci-dessous

Tableau 23. Description des cas d'erreurs médicamenteuses liées aux stylos injecteurs

n	GLP-1a	Case Number	CRPV-Labo	Reporter Type	Sex	Age	Year	PT
1	OZEMPIC	[REDACTED]	Labo	HCP	F	[REDACTED]	[REDACTED]	Off label use, Pancreatitis, Wrong technique in product usage process
La patiente prenait Ozempic depuis [REDACTED] mais n'a enlevé le bouchon en plastique que fin [REDACTED] ou [REDACTED] pendant les injections. Plus tard, le patient a retiré le capuchon et s'est injecté directement 1 mg d'Ozempic. La patiente a perdu du poids très rapidement rapidement de [REDACTED] kg à [REDACTED] kg, et a présenté une pancréatite.								
2	OZEMPIC	[REDACTED]	Labo	HCP	M	[REDACTED]	[REDACTED]	Device delivery system issue, Diarrhoea, Fatigue
Le patient a présenté un problème lors de l'injection qui était très rapide (injection très rapide) et l'impression d'avoir une dose plus élevée malgré le réglage de l'arrêt du stylo. Le même jour, le patient a eu une diarrhée sévère (de [REDACTED] jours) et une forte fatigue. Il a également été signalé qu'après chaque injection le patient a eu des diarrhées et ressentie une très grande fatigue.								
3	OZEMPIC	[REDACTED]	Labo	HCP	M	[REDACTED]	[REDACTED]	Device failure, Diabetes mellitus inadequate control, Product packaging quantity issue
Le patient a eu l'impression de ne pas s'être injecté le produit Ozempic 0,25 mg lors des deux dernières injections, pensant que le stylo était vide. Le produit ne sortait pas et le								

n	GLP-1a	Case Number	CRPV-Labo	Reporter Type	Sex	Age	Year	PT
patient était très stressé par la situation. Le patient n'a pas pu effectuer l'injection ce qui a été suivi d'un déséquilibre glycémique [REDACTED] g).								
4	XULTOPHY	[REDACTED]	Labo	Non-HCP	F	[REDACTED]	[REDACTED]	Blood glucose decreased, Device defective, Incorrect dose administered by device, Muscle spasms, Musculoskeletal stiffness
Lors de l'utilisation de Xultophy, le produit était défectueux et le patient a injecté tout le produit alors que le cadran était à [REDACTED] unités (dose habituelle). Au moment de l'injection, la patiente a constaté que l'injection était longue. Après l'injection du produit, la patiente a eu des crampes sur tout le corps qui ont duré toute la nuit. Trois jours plus tard, la glycémie de la patiente était de [REDACTED]								

PSUR



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: SOC Problèmes de produit <p>Résultats : 1 577 cas graves</p> 



Bibliographie	N/A
Mention du RCP (4.4, 4.6, 4.8)	OZEMPIC WEGOVY TRULICITY VICTOZA SAXENDA – 4.4 : néant – 4.8 : néant – Les instructions d'utilisation du stylo injecteur paraissent claires.
Listé ou non dans PGR	Dulaglutide : Les erreurs médicamenteuses ont été retirées des <i>Important Potential Risks</i> Liraglutide : néant Semaglutide : <i>Medication errors (including lack of effect) mentionnées dans « Risks with minimal clinical impact on patients »</i>

Conclusions :

- Risque modéré, force du signal faible
- Peu de cas graves d'erreurs médicamenteuses dues aux stylos injecteurs sont rapportés avec les aGLP-1 (les cas non graves non analysés dans ce rapport semblent plus fréquents notamment pour semaglutide et au niveau international exenatide)
- Les instructions d'utilisation du stylo injecteur paraissent claires

- L'ensemble des données n'ont pas fait ressortir de problème de sécurité important lié aux erreurs médicamenteuses dues aux stylos injecteurs.

2.18. Analyse des cas d'utilisation hors-AMM/mésusage pour perte pondérale

Contexte

- Les agonistes du récepteur du GLP-1 (aGLP-1) ont un effet anorexigène et certains ont obtenu une autorisation de mise sur le marché dans l'indication patients obèses non diabétiques :
 - o Le liraglutide SAXENDA® en injection quotidienne, commercialisé depuis mars 2021, indiqué chez les patients obèses IMC \geq 30 ou \geq 27 avec comorbidités : hypertension artérielle, dyslipidémie ou un syndrome d'apnée obstructive du sommeil. Ce médicament n'est pas remboursé.
 - o Le sémaglutide WEGOVY® en injection hebdomadaire, non encore commercialisé en France, indiqué dans le contrôle du poids chez des adultes avec un indice de masse corporelle (IMC) IMC \geq 30 ou \geq 27 avec un facteur de comorbidité lié au poids tel qu'une dysglycémie (prédiabète ou diabète de type2), une hypertension artérielle, une dyslipidémie, un syndrome d'apnée obstructive du sommeil ou une maladie cardiovasculaire. Dans son avis du 22.12.2023, la CT HAS a formulé un « avis favorable au remboursement de la spécialité WEGOVY (semaglutide) indiquée 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, uniquement chez l'adulte ayant un indice de masse corporelle (IMC) initial \geq 35 kg/m² et âgé \leq 65 ans en cas d'échec de la prise en charge nutritionnelle bien conduite (< 5 % de perte de poids à six mois).
- Depuis courant 2022, sur les réseaux sociaux, de nombreuses 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. En ville, plusieurs pharmaciens d'officine ont signalé au réseau des CRPV des cas de mésusage témoignant d'utilisations ou de prescriptions d'aGLP-1 chez des patients non diabétiques en vue d'une perte pondérale.
- Le 29/09/2022, l'ANSM communiquait sur les tensions d'approvisionnement en aGLP-1, en lien avec l'accroissement de la demande mondiale, préjudiciables à la prise en charge des patients diabétiques et sur la conduite à tenir pour la prescription des aGLP-1 en rappelant la non indication dans la perte de poids des aGLP-1 indiqués dans le DT2 [133]. Pour le suivi et la caractérisation du mésusage, en complément du focus dans l'enquête de PV, est mise en place une surveillance en interne à l'ANSM consistant en l'évaluation des données remontées par le réseau des CRPV (notamment les cas de mésusage/hors AMM sans EI rapporté, les demandes de renseignements adressées aux CRPV, les ordonnances suspectes) colligées par le CRPV de Montpellier : le CRPV transmet ces données trimestriellement à l'ANSM ; des rapports trimestriels sur les données d'usage non conforme demandées aux différents titulaires d'AMM (cas de mésusage associés ou non à un EI, revue de la littérature, veille des réseaux sociaux)
- Fin 2022, une étude a été menée par la CNAM sur les données du SNDS pour identifier les patients utilisant des aGLP-1 (remboursés) dans un objectif de perte pondérale et non dans le traitement du DT2. L'algorithme utilisé pour définir ces patients était le suivant :
 - o Patients en monothérapie
 - o Absence d'ALD diabète (ALD 8)
 - o Aucun test HbA1c ou un seul réalisé au cours de l'année

Entre 01/10/2021 et 30/09/2022, environ 600 000 patients ont reçu un médicament de la classe des aGLP-1 dont [redacted] patients la spécialité Ozempic. On retrouvait 6992 patients correspondants aux critères de mésusage, dont 3376 avec au moins 3 boîtes et 3 délivrances et dont 2185 avec Ozempic. Ces patients étaient 54% d'hommes (vs. 30% pour l'ensemble des consommateurs) et d'âge moyen de 50,7 ans (vs. 64 ans pour l'ensemble des consommateurs). Les prescripteurs étaient 75% des médecins généralistes, 15% des établissements et 10% des endocrinologues libéraux. Le potentiel mésusage était estimé à 0,6% (3376/600 000) avec Ozempic comme médicament le plus concerné. Une actualisation de cette étude en juillet 2023 montrait que la part de patients considérés comme en mésusage parmi ceux ayant perçu un remboursement d'Ozempic est passée de 0,7% en mai 2022, 1% en septembre 2022 à 1,4% fin mai 2023.

- Le 01/03/2023 et le 31/07/2023, 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 [134].

Méthodes d'identification des cas d'utilisation hors-AMM/mésusage pour perte pondérale

- A partir du tableau de l'ensemble des cas graves et non graves (voir logigramme 6.2.1), les patients présentant un EI dans le cadre d'une d'utilisation hors-AMM/mésusage pour perte pondérale ont été identifié pour les spécialités sans indication pour perte de poids :
 - o Soit à partir de l'indication mentionnée dans le rapport de cas (obésité, perte de poids)
 - o Soit si le cas était associé un code de mésusage (*HLT Off label uses and intentional product misuses/use issues*) qui n'était pas un mésusage sur la dose administrée ou sur l'âge ou pour un diabète de type 1.

Problématique	Cas d'utilisation hors-AMM/mésusage pour perte pondérale		
Nombre de cas	N=38 (5,9% des cas totaux)		
Nombre d'EI	N=67		
Caractéristiques des cas	Source	n	%
	Labo	31	81,6%
	CRPV	7	18,4%
	Déclarant		
	HCP	26	68,4%
	Non-HCP	12	31,6%
	Sexe		
	F	21	58,3%
	M	15	41,7%
	Age		
	1. 0-17 ans	2	5,3%
	2. 18-44ans	6	15,8%
	3. 45-64ans	8	21,1%
	4. 65-74 ans	5	13,2%
	5. >=75ans	17	44,7%
	Gravité		
	No	28	73,7%
	Yes	10	26,3%
	Décès	0	0,0%
	Année		
	2019	1	2,6%
	2020	7	18,4%
	2021	5	13,2%
	2022	13	34,2%
	2023	12	31,6%
	Produit		
	OZEMPIC	35	92,1%
	TRULICITY	2	5,3%
	VICTOZA	1	2,6%
	Dechallenge Positif		
	Yes	3	7,9%
	Rechallenge Positif		
	Yes	0	0,0%
	Evolution		
	Not recovered	4	28,6%
	Recovered	6	42,9%
	Recovering	4	28,6%
	SOC		
	Gastrointestinal disorders	19	28,4%
	Investigations	10	14,9%
	General disorders and administration site conditions	10	14,9%
	Metabolism and nutrition disorders	8	11,9%

	Skin and subcutaneous tissue disorders	5	7,5%	
	Musculoskeletal and connective tissue disorders	5	7,5%	
	Nervous system disorders	4	6,0%	
	Cardiac disorders	2	3,0%	
	Vascular disorders	1	1,5%	
	Immune system disorders	1	1,5%	
	Hepatobiliary disorders	1	1,5%	
	Eye disorders	1	1,5%	
	EI graves : SOC et PT			
	Cardiac disorders			
	Tachycardia	1	4,8%	
	Myocardial infarction	1	4,8%	
	Gastrointestinal disorders			
	Vomiting	4	19,0%	
	Pancreatitis acute	1	4,8%	
	Diarrhoea	1	4,8%	
	General disorders and administration site conditions			
	Oedema	1	4,8%	
	Fatigue	1	4,8%	
	Asthenia	1	4,8%	
	Hepatobiliary disorders			
	Hepatic cytolysis	1	4,8%	
	Investigations			
	Weight decreased	2	9,5%	
	Musculoskeletal and connective tissue disorders			
	Tendonitis	1	4,8%	
	Pathological fracture	1	4,8%	
	Nervous system disorders			
	Paraesthesia	1	4,8%	
	Memory impairment	1	4,8%	
	Neoplasias			
	Thyroid cancer	1	4,8%	
	Skin and subcutaneous tissue disorders			
	Rash	2	9,5%	
	Angioedema	1	4,8%	
	EI non graves : SOC et PT			
	Eye disorders			

	Eye irritation	1	2,2%	
	Gastrointestinal disorders			
	Vomiting	2	4,3%	
	Regurgitation	1	2,2%	
	Nausea	3	6,5%	
	Gastrooesophageal reflux disease	1	2,2%	
	Gastrointestinal disorder	2	4,3%	
	Dyspepsia	2	4,3%	
	Diarrhoea	2	4,3%	
	Constipation	1	2,2%	
	Abdominal pain upper	1	2,2%	
	General disorders and administration site conditions			
	Malaise	1	2,2%	
	Feeling cold	1	2,2%	
	Drug intolerance	3	6,5%	
	Chills	1	2,2%	
	Asthenia	1	2,2%	
	Investigations			
	Weight decreased	6	13,0%	
	Blood glucose increased	1	2,2%	
	Blood glucose abnormal	1	2,2%	
	Metabolism and nutrition disorders			
	Hypoglycaemia	1	2,2%	
	Decreased appetite	6	13,0%	
	Musculoskeletal and connective tissue disorders			
	Myalgia	1	2,2%	
	Back pain	1	2,2%	
	Arthritis	1	2,2%	
	Nervous system disorders			
	Dysgeusia	1	2,2%	
	Burning sensation	1	2,2%	
	Skin and subcutaneous tissue disorders			
	Pruritus	1	2,2%	
	Alopecia	1	2,2%	
	Résumé : 38 cas, prédominance féminine (2/3 environ), près de la moitié a plus de 75 ans, plus d'un quart sont graves (n=10), 2/3 survenus en 2022 ou 2023, 92% avec OZEMPI, 30% d'EI non graves gastro-intestinaux, 1 pancréatite aigue, 1 hépatite, 1 angiooedème,			
Description des cas d'intérêt	████████ : TRULICITY - F████ - pancréatite aiguë			

- TRULICITY. Hospitalisation d'une [redacted] patiente pour pancréatite aiguë, suite à un mésusage de TRULICITY dans un but de perdre du poids.
 - Patiente de [redacted] ans, sans antécédents médicaux.
 - Le [redacted], prise d'1,5mg de TRULICITY dans un but d'amaigrissement. TRULICITY est le médicament de sa mère.
 - 4h après la prise, survenue d'une pancréatite aiguë avec douleurs abdominales et vomissements. Consultation médicale urgente et hospitalisation.
 - Lipasémie : [redacted]
 - Echographie abdominale : pas d'épanchement péritonéal, ni de lithiasè biliaire, présence d'un polype dans la vésicule biliaire.
 - Retour à domicile le [redacted].
 - Commentaire : imputabilité très probable du dulaglutide

: TRULICITY - F - hépatite cytolytique

- ATCD : [REDACTED]
 - [REDACTED] : traitement par dulaglutide (*Trulicity*) pour perte pondérale, traitement par isotrétinoïne [REDACTED]
 - [REDACTED] : traitement par diénogest [REDACTED]
 - [REDACTED] un jour après l'injection de dulaglutide, elle a été hospitalisée pour cytolysé hépatique
 - [REDACTED]
 - Evolution : en cours de rétablissement
 - Commentaire : présence d'un autre médicament suspect (isotrétinoïne)

[REDACTED] : OZEMPIC - F (âge inconnu) - suspicion d'évènement coronarien aigu

- ATCD : BMI<2, autres antécédent non connus
 - A une date inconnue, traitement par Ozempic pour la perte de poids a été prescrit par le médecin, avec une escalade de dose correcte. Le patient a été sous Ozempic 1 mg pendant au moins 3 mois.
 - A une date inconnue, au cours des 6 mois de traitement par Ozempic, le patient a présenté des symptômes de grande fatigue et a présenté un pseudo-infarctus du myocarde qui a conduit à une surveillance ECG aux urgences qui a montré une détresse cardiaque mais qui n'a pas été confirmée par un second ECG à l'hôpital.
 - Ozempic a été arrêté
 - Evolution inconnu
 - Commentaire : cas peu documenté, peu informatif

: Semaglutide - F (âge inconnu) - cancer thyroïdien

- [REDACTED] une personne âgée, femme caucasienne, [REDACTED] s'est livré à une auto-administration non autorisée de sémaglutide à une dose et à une fréquence inconnues, par voie sous-cutanée, dans le cadre d'un mésusage pour perte de poids.

– [REDACTED]

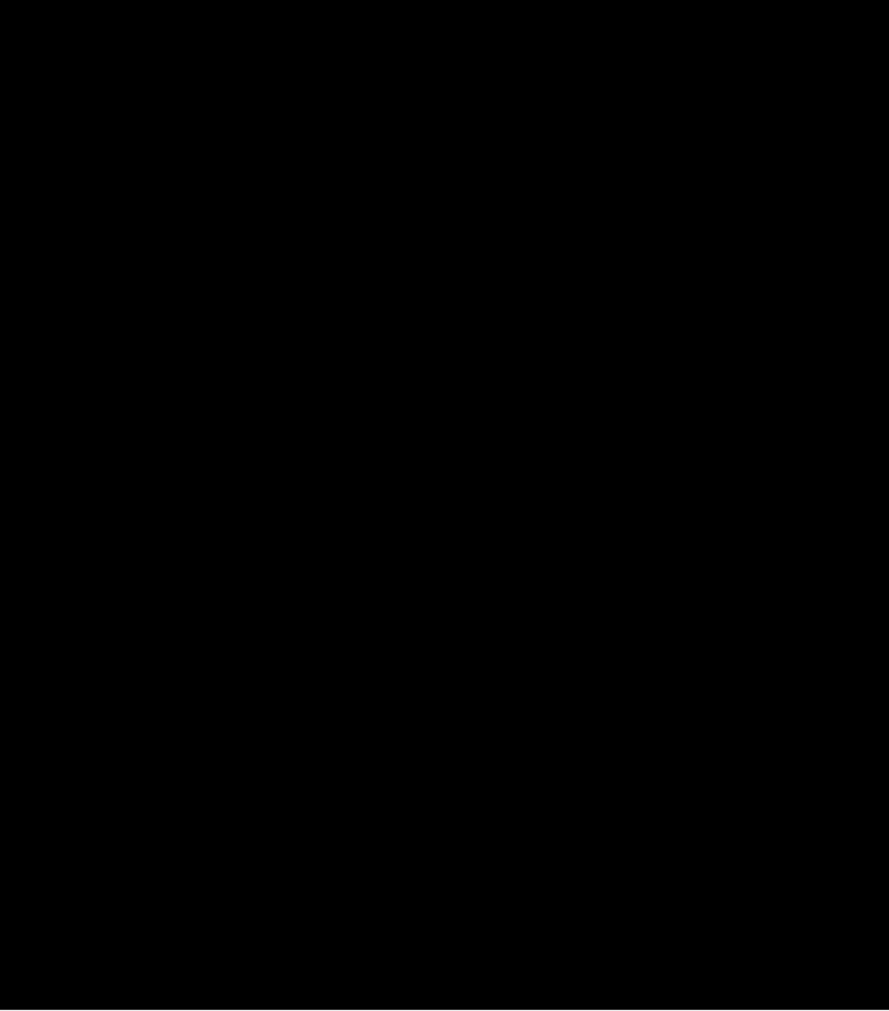
– [REDACTED]

– [REDACTED]

– Antécédents médicaux : aucun n'a été signalé, aucun médicament concomitant signalé

– À la fin du mois de [REDACTED] un cancer folliculaire de la thyroïde de stade 4 métastatique a été diagnostiqué. [REDACTED] l'oncologue [REDACTED] avait autorisé la reprise du semaglutide en [REDACTED]

	<p>après le diagnostic de cancer folliculaire de la thyroïde. Aucun test de laboratoire/diagnostic n'a été rapporté.</p> <ul style="list-style-type: none"> - [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] <p>- L'issue de cet événement a été rapportée comme non résolue.</p> <p>- Le rapport initial a été reçu le [REDACTED] et reçu par Gilead Safety le [REDACTED]</p> <ul style="list-style-type: none"> [REDACTED] <p>- Commentaire : diagnostic de cancer folliculaire de la thyroïde de stade 4 deux mois après le début de la prise du médicament. Étant donné le court délai d'apparition et le stade avancé au moment du diagnostic, l'imputabilité directe du sémaglutide est douteuse sans toutefois qu'on ne puisse exclure un effet potentialisateur sur une condition pré-existante.</p> <p>[REDACTED] : OZEMPIC – F [REDACTED] – fracture spontanée</p> <ul style="list-style-type: none"> - Déclaration d'une patiente signalant troubles de la mémoire, éruption cutanée, fracture spontanée, asthénie, tachycardie - Commentaire : cas non documenté, peu informatif <p>[REDACTED] VICTOZA – F [REDACTED] - Angioedème</p> <ul style="list-style-type: none"> - ATCD : [REDACTED] obésité, pré-diabète, antécédents familiaux non précisés. - À une date inconnue, le patient a commencé par prendre Victoza 0,6 mg, puis 1,2 mg après 1 semaine, qui a été bien toléré au début pendant 10 jours. - Le [REDACTED] le patient a présenté un œdème unilatéral du côté droit du visage et du front, ainsi qu'un œdème de la langue évoquant un œdème de Quincke mais sans prodrome, d'apparition soudaine. - Le patient a reçu un traitement par Cortisone (Solupred) et 1 comprimé de cétirizine (corticoïdes) aux urgences qui a permis une disparition rapide de l'œdème de la langue. - Il a également été rapporté qu'après l'arrêt du traitement, il n'y a pas eu de récidive de l'événement. Le produit n'a pas été réintroduit. - Commentaire : cas peu documenté, imputabilité du Victoza probable <p><u>Cas de vomissements sévères ayant nécessité un passage aux urgences :</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. [REDACTED] : H [REDACTED] OZEMPIC 1 mg 2. [REDACTED] : F? OZEMPIC 1 mg 3. [REDACTED] : F [REDACTED] OZEMPIC 4. [REDACTED] : F? OZEMPIC 4mg <p>Autre cas d'intérêt concernant d'autres spécialités d'aGLP-1 :</p> <p>[REDACTED] : RYBELSUS - F [REDACTED] - hémorragie sous-arachnoïdienne</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patiente traitée par [REDACTED] [REDACTED]. Cette patiente prend des aGLP-1 par intermittence pour perdre du poids, avec ATCD de traitement par sémaglutide par voie sous-cutanée pendant 3 à 4 mois avant la pandémie COVID-19. - Le [REDACTED] : a pris un comprimé de RYBELSUS (semaglutide oral commercialisé en Belgique depuis le 01.12.21), (s'est procurée le médicament par un moyen inconnu) [REDACTED] - Le [REDACTED] [REDACTED] apparition brutale d'une céphalée intense initialement pariétale puis diffuse, avec cervicalgie, vision floue et acouphène droit en contexte de réaction vagale ; dysarthrie
--	--

	<p><i>pendant 2-3 minutes avec paresthésies péribuccales, des nausées sans vomissement, pas de photophobie ni de phonophobie. Pas de déficit moteur.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Transportée au SAU vers [REDACTED]. L'angioscanne cérébral et des troncs supra-aortiques objective une hémorragie sous-arachnoïdienne périmésencéphalique et péripontique, semblant sine materia. Pas de prise de vasoconstricteurs.</i> - <i>Evolution inconnue</i> <p>Tirzépatide (MOUNJARO*) – H [REDACTED] - EI digestifs</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Tirzépatide : agoniste GLP-1 et GIP, non commercialisé en France,</i> - <i>ATCD : pas de surpoids, [REDACTED]</i> - <i>Le [REDACTED] injection de MOUNJARO® 2,5 mg en sous-cutanée, utilisé ici comme amaigrissant malgré l'absence de surpoids (injection réalisée à [REDACTED], médicament non commercialisé en France).</i> - <i>Survenue de douleurs abdominales, météorisme abdominal, diarrhées liquidiennes et éructations. Suivie de divers effets indésirables digestifs : douleurs abdominales, météorisme abdominal, diarrhées liquidiennes et éructations.</i> - <i>Consultation aux urgences et retour à domicile</i>
VigiBase	<p>Critères de recherche :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Drug (suspect) : Dulaglutide, Exenatide, Ozempic, Rybelsus, Victoza (exclusion des spécialités indiquées dans la perte de poids ou combinées avec metformine)</i> - <i>Reaction: Product use in unapproved indication (PT)</i> <p>Résultats : 955 cas dont 187 cas graves</p> <p>Sélection de termes graves co-rapportés :</p> 

Bibliographie	<p>Analyse de l'intérêt du public US pour l'utilisation hors-AMM des agonistes du 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 [135].</p> <p>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 : les ROR pour des codes de mésusages (abus/dépendance) de sémaglutide était de 4,05, 4,05, 3,60 et 1,80 (toutes < 0,01) [136].</p>

	<p>Revue des effets des aGLP-1 chez l'adulte non diabétique : quinze études portant sur liraglutide, semaglutide et tirzepatide 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 semaglutide et le tirzepatide, respectivement. Les données de sécurité étaient relativement similaires dans tous les essais et les effets indésirables gastro-intestinaux étaient les plus fréquents [137].</p> <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> <p>Etude sur 43 patients obèses non diabétiques suivi dans un centre spécialisé dans l'obésité en Allemagne et traité en off-label par liraglutide ou 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 leur traitement. La durée moyenne du traitement était de $2,98 \pm 2,71$ mois. Les raisons les plus fréquentes de l'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 €) [138].</p> <p>Etude 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'agonistes du 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]) [8].</p> <p>Commentaires : Malgré ces 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), cette étude est intéressante car suggère que le profil de risque chez les personnes obèses ressemble celui que l'on connaît chez les patients diabétiques.</p>
--	---

Données du PSUR	[REDACTED]
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 : « 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). »

Discussion et conclusions

- Limites de l'analyse des données de pharmacovigilance sur ce sujet :
 - Sous-notification et données manquantes : étant donné le contexte du mésusage, de l'utilisation et de la prescription hors-AMM, il faut considérer que la **sous-notification** spontanée est probablement particulièrement importante (les notificateurs prescripteurs ou patients ne sont pas incités à déclarer quand ils savent qu'ils sont « hors des clous »). Aussi, beaucoup de déclaration adressées notamment aux firmes sont **peu documentées** et donc non contributives. Les données **non renseignées sur l'IMC** n'ont pas permis de distinguer les utilisations en fonction du degré du surpoids.
 - **Identification du mésusage** : les algorithmes définis pour identifier le mésusage dans les données de pharmacovigilance ont essentiellement reposés sur la présence d'un code de mésusage spécifiant une utilisation non officielle pour perte de poids. Ces codes ne sont

pas systématiquement complétés et les cas sélectionnés peuvent sous-estimer le nombre réel de cas d'intérêt. Dans la même manière, l'estimation du mésusage par les données de la CNAM (de l'ordre de 1% pour Ozempic) est basée sur des données préliminaires, potentiellement sous-estimées et à confirmer. A noter, la surveillance des ordonnances falsifiées avait rapporté en aout 2023, plus de 180 signalements depuis juillet 2022 et dont les caractéristiques évoquent une systématisation et une circulation des ordonnances sur le territoire. A l'avenir, même si la spécialité WEGOVY est commercialisée et remboursée, il est probable que le mésusage des aGLP-1 perdure pour l'indication hors-AMM du léger surpoids.

- Risques médicamenteux dans le cadre d'un mésusage des aGLP-1 pour perte pondérale :
 - o L'analyse des cas de pharmacovigilance français ne permet pas de montrer que les aGLP-1 dans le cadre d'un mésusage pour perte pondérale présentent un profil de risque différent de celui de leur utilisation dans le DT2. Malgré les limites citées plus haut, nous observons des cas graves pancréatiques, notamment une pancréatite aigüe chez une patiente de ■■ ans, hépatiques, gastro-intestinaux et d'hypersensibilité. **Ces résultats suggèrent que les risques connus chez les patients diabétiques sont potentiellement transposables dans le cadre d'un mésusage pour perte pondérale**, voire dans le cadre de l'indication pour perte pondérale comme cela est suggéré par les articles retrouvés dans la littérature scientifique. On observe aussi une diversification des aGLP-1 mésusés, autre qu'Ozempic.
 - o On ne peut également exclure que certains EI observés dans le cadre d'un mésusage pour perte pondérale soient hypothétiquement plus fréquents que dans le DT2 : en effet, les doses recommandées pour la perte pondérale sont plus importantes et, dans plusieurs cas, les patients ont pris des posologies élevées d'emblée (ex. semaglutide 1 mg) alors qu'il est recommandé une escalade de dose.
- Autre conséquence du mésusage des aGLP-1 pour perte pondérale : la survenue de tensions d'approvisionnement comme signalées par l'ANSM est une autre conséquence potentielle du mésusage des aGLP-1 pour perte pondérale. La demande excessive sur ces produits peut entraîner une perte de chance pour les patients DT2 nécessitant un aGLP-1.
- Conclusions et estimation du rapport bénéfices/risques : les aGLP-1 s'accompagnent d'un bénéfice clinique intéressant dans le diabète de type 2 ou dans l'obésité sévère compliquée résistante avec un effet attendu sur la réduction des complications cardiovasculaires. Cependant, le bénéfice clinique dans le cadre d'un surpoids léger et pour la perte de poids (*a fortiori* temporaire) à visée esthétique n'est pas démontré. Etant donné que le profil de risque semble similaire dans les différentes indications, les prescripteurs et les patients doivent être bien informés que le rapport bénéfices/risques est défavorable pour l'utilisation des aGLP-1 dans ces indications hors-AMM.

2.19. Hypertriglycéridémie

Au total, **9 cas codés « Hypertriglycéridémie » ou « Triglycérides augmentées »,** dont 3 doublons rapportés à la fois aux CRPV et aux laboratoires, et 6 cas rapportés seulement aux laboratoires. Sur les 9 cas, 8 ont été rapportés par un professionnel de santé.

La répartition des cas était la suivante : 2 cas avec dulaglutide (TRULICITY), 2 cas avec liraglutide (VICTOZA) et 5 cas avec sémaglutide (2 OZEMPIC et 3 WEGOVY).

L'indication était dans 4 cas le diabète et 3 cas la perte de poids (2 cas d'indication inconnue).

Les cas étaient survenus chez 6 femmes et 3 hommes. L'âge moyen était de 55,3 ans (médiane : 55,5 ans, min-max : 26-73 ans ; 3 données manquantes sur l'âge).

Sur les 9 cas, 2 ont été considérés comme graves. Ils sont associés à la survenue d'une pancréatite aigüe sous liraglutide (VICTOZA) dans le cadre d'un traitement du diabète. Toutefois, dans un cas [REDACTED], il y avait un co-traitement plus récemment introduit qui pouvait faire augmenter le taux de triglycérides (baracitinib) ; chronologiquement ce dernier est plus imputable que le VICTOZA.

Dans un cas non grave ([REDACTED], l'augmentation des triglycérides était associée à une augmentation des lipases ; la baisse de la dose de sémaglutide (OZEMPIC) avait permis une baisse des lipases mais pas des triglycérides.

Tableau 24. Description des cas d'augmentation des triglycérides (n=9)

N	Référence	Nom du produit	Sexe	Age	Année	Gravité	Indication	Antécédent		
DULAGLUTIDE										
1	[REDACTED]	TRULICITY	M	[REDACTED]	[REDACTED]	N	Inconnue			
			Doublement du taux de TG dans un délai inconnu (dossier non informatif)							
2	[REDACTED]	TRULICITY	F	[REDACTED]	[REDACTED]	N	Diabète	HTA [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED], [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] insulin glargine, metformine		
			Triplement du taux de TG dans un délai inconnu (dossier succinct)							
LIRAGLUTIDE										
1	[REDACTED]	VICTOZA	M	-	[REDACTED]	O	DNID	[REDACTED] Hypertriglycéridémie		
			Patient non compliant sur le régime alimentaire avec antécédent d'hypertriglycéridémie. Pancréatite aiguë associée à des TG à 27 g/L							
2	[REDACTED]	VICTOZA	F	[REDACTED]	[REDACTED]	O	Diabète	Diabète Maladie de Still traité par ILARIS (canakinumab) 150 mg/15j, prednisone 10 mg x2/jr, ésoméprazole 40 mg/j, [REDACTED] [REDACTED] OLUMIANT (baricitinib) 8 mg/j,		

N	Référence	Nom du produit	Sexe	Age	Année	Gravité	Indication	Antécédent				
								VICTOZA® (liraglutide) 1,2 mg/j, metformine 850 mgx2/j, [REDACTED]				
							[REDACTED] d'une [REDACTED] ème ligne de traitement par baricitinib (OLUMIANT®) à 4 mg/j augmenté ensuite à 6 mg/j en [REDACTED] puis à 8 mg/j en [REDACTED] devant des douleurs articulaires non contrôlées. Le [REDACTED], une hypertriglycéridémie (10 g/L), Le [REDACTED] : hospitalisé pour une pancréatite aiguë Balthazar [REDACTED]. TG : 15 g/L) Les médecins ont écarté une cause virale, obstructive ou un syndrome d'activation macrophagique. Les traitements par ILARIS® et OLUMIANT® sont arrêtés devant une inefficacité, une hypertriglycéridémie et une cytolysé hépatique (pré-existante) ainsi que VICTOZA® qui est contre-indiqué en cas de pancréatite aiguë. <i>Commentaire : il est connu pour le baricitinib une augmentation dose-dépendant des paramètres lipidiques de LDL- et HDL-cholestérol et TG. Dans le RCP de baracitinib, l'hypertriglycéridémie est listée comme peu fréquent.</i>					

SEMAGLUTIDE

1	[REDACTED]	OZEMPI C	M	-	[REDACTED]	N	Diabète	metformine		
			Augmentation des TG, avec perte de poids [REDACTED] (dossier succinct, peu informatif)							
2	[REDACTED]	OZEMPI C	F	[REDACTED]	[REDACTED]	N	DNID	metformine BMI=42		
			Diabétologue rapportant une baisse de HDL cholestérol avec augmentation des TG, augmentation des lipases. Baisse de la dose d'OZEMPIC, amélioration sur les lipases mais les TG ont continué à augmenter.							
3	[REDACTED]	WEGOV Y	F	[REDACTED]	[REDACTED]	N	Obésité	HTA, [REDACTED] [REDACTED]		
			A l'introduction de WEGOVY® à 0,25 mg par semaine, le taux de TG était à 1,4 g/L. Cependant, 22 jours après le début du traitement, le taux de TG était à 1,8 g/L, tandis que la dose de WEGOVY® s'élevait à 1 mg par semaine, soit une élévation du taux de triglycérides de 0,4 g/L.							
4	[REDACTED]	WEGOV Y	F	[REDACTED]	[REDACTED]	N	Obésité	[REDACTED]		
			A l'introduction de WEGOVY® à 0,25 mg par semaine, le taux de TG était à 1,53 g/L. Cependant, 28 jours après le début du traitement, le taux de triglycérides était à 2,65 g/L tandis que la dose de WEGOVY s'élevait à 1 mg par semaine, soit une élévation du taux de triglycérides de 1,12 g/L.							

N	Référence	Nom du produit	Sexe	Age	Année	Gravité	Indication	Antécédent		
5	[REDACTED]	WEGOVY	F	-	[REDACTED]	N	Obésité morbide			
			Augmentation progressive des TG (dossier succinct, non informatif)							

VigiBase (Requête le 22/11/2023 - Monde)

Drug:	ATC: A10BJ Glucagon-like peptide-1 (GLP-1)
Reaction:	HLT: HypertriglycéridémiesPT: Triglycérides sanguins augmentés

Tableau 25. Augmentation des triglycérides - Disproportionnalité VigiLyze (seulement les couples significatifs)

Produit	Signe/symptôme	Fréquence
WEGOVY	Hypertriglycéridémie	Fréquent
WEGOVY	Triglycérides sanguins augmentés	Fréquent
WEGOVY	Augmentation progressive des TG	Fréquent
WEGOVY	Obésité morbide	Fréquent

Mention des RCP/Notices français (4.4, 4.6, 4.8)

- **Dulaglutide (TRULICITY)** : aucune mention d'hypertriglycéridémie
- **Liraglutide ± insuline degludec (VICTOZA, SAXENDA, XULTOPHY)** : aucune mention d'hypertriglycéridémie
- **Sémaglutide (OZEMPIC et WEGOVY)** : aucune mention d'hypertriglycéridémie
- **Exénatide (BYETTA, BYDUREON)** : aucune mention d'hypertriglycéridémie

Listage dans PGR

- Aucune mention d'augmentation des triglycérides quel que soit l'aGLP-1.

Analyse des PSURs

Produit	Signe/symptôme	Fréquence
WEGOVY	Hypertriglycéridémie	Fréquent
WEGOVY	Triglycérides sanguins augmentés	Fréquent
WEGOVY	Augmentation progressive des TG	Fréquent
WEGOVY	Obésité morbide	Fréquent

Analyse de la littérature :

Le DT2 représente l'un des facteurs de risque les plus importants des maladies cardiovasculaires. La « dyslipidémie diabétique » se caractérise par des taux élevés de lipoprotéines liées au développement de l'athérosclérose, notamment les lipoprotéines de très faible densité (VLDL), les lipoprotéines de faible densité (LDL) et les chylomicrons [139]. En outre, des niveaux élevés de triglycérides (TG) et un faible taux de cholestérol HDL sont généralement observés chez les patients diabétiques [139]. Dans l'étude DURATION-6 menée sur 911 patients, le traitement par liraglutide (1/j) ou par exénatide (1/semaine) chez les patients diabétiques a conduit à une diminution significative à 26 semaines de la glycémie, du cholestérol total, du LDL et une augmentation du cholestérol HDL [140]. L'étude LEAD-6, menée sur 464 patients, a montré que le liraglutide réduisait le cholestérol total (-0,20 mmol/L), le cholestérol LDL (-0,44 mmol/L), les triglycérides (-0,41 mmol/L) et le cholestérol HDL (-0,04 mmol/L) après 26 semaines, bien qu'il y ait eu une légère augmentation des LDL (+0,2 mmol/L) [141]. Des résultats similaires ont été observés chez les patients traités par exénatide, permettant une diminution du cholestérol total (-0,09 mmol/L), LDL-cholestérol (-0,40 mmol/L), des triglycérides (-0,23 mmol/L) et du HDL-cholestérol (-0,05 mmol/L), associé à une augmentation du cholestérol VLDL (+0,27 mmol/L). Enfin, dans une méta-analyse de Liu *et al.*, le liraglutide a induit une réduction plus importante des taux de lipides sanguins et de l'indice de masse corporelle que les thérapies traditionnelles [142]. L'utilisation du sémaglutide pendant 30 semaines a réduit significativement le cholestérol total, les acides gras libres et le cholestérol LDL par rapport au placebo dans l'étude SUSTAIN-1 [143]. En outre, le traitement par sémaglutide a entraîné une diminution plus importante des triglycérides, du LDL et du cholestérol total par rapport à l'insuline glargin après un suivi de 30 semaines, ainsi qu'un effet positif sur l'HbA1c et le poids [144]. Dans une méta-analyse publiée en 2015, Song *et al.* ont fourni des preuves préliminaires en faveur des aGLP-1 pour lutter contre le développement/la progression de l'athérosclérose par la diminution significative du cholestérol total, du cholestérol LDL et des triglycérides [145]. Dans le cadre du programme d'essais cliniques PIONEER, les patients traités par sémaglutide oral ont connu une réduction du taux de cholestérol LDL par rapport à ceux recevant un placebo, associée à des améliorations des taux de cholestérol HDL et de triglycérides [146]. La revue de la littérature de Piccirillo montre l'impact des aGLP-1 sur les différents paramètres lipidiques retrouvés dans différents essais cliniques. Le tableau de synthèse est présenté ci-dessous [147].

Tableau 26. Troubles lipidiques – données des essais cliniques (Piccirillo et al.)

Li et al., 202

Les publications actuelles tendent à montrer un bénéfice en faveur une baisse des triglycérides lors d'un traitement avec un aGLP-1. Aucune publication n'a été retrouvée relatant des cas d'augmentation des triglycérides.

Conclusions :

- Risque possiblement sévère car peut se compliquer d'une pancréatite aigüe, signal faible à ce jour
- Il existe des cas de pharmacovigilance rapportant des augmentations des triglycérides sanguins avec des délais de survenue compatible. Pas de déchallenge positif identifié à ce jour. Les cas sont peu informatifs.
- Par rapport aux données actuelles, surtout basées sur la littérature des essais cliniques, les aGLP-1 ont un impact positif en faisant baisser le taux de triglycérides sanguins.

2.20. Analyse des cas de comportements suicidaires/syndrome dépressif

Contexte : En juillet 2023, l'EMA a débuté une évaluation des cas de pensées suicidaires et automutilation associés à la prise des agonistes GLP-1 à la suite d'un signal lancé par l'agence islandaise du médicament avec le sémaglutide et le liraglutide [148].

Dans le cadre de ce nouveau signal européen étendu à toute la classe des aGLP-1 par l'EMA, l'ANSM a demandé aux rapporteurs de faire un focus particulier sur cette problématique.

Analyse des cas de pharmacovigilance

Méthodes : Tous les cas ayant au moins un codage dans le SOC "Troubles psychiatriques" pour les aGLP-1 suivants : liraglutide, sémaglutide, dulaglutide et exenatide, ont été considérés. Dans un premier temps, une description globale des cas avec au moins un effet indésirable codés dans le SOC "Troubles psychiatriques" a été réalisée, avec un focus particulier sur les effets graves. A l'issue de cette première approche, il a été fait un focus sur les cas graves et non graves ayant un codage à type d'idées suicidaires/suicide. Ce focus a été complété avec les cas graves et non graves portant sur 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.

2.20.1. Description globale de cas avec au moins un effet indésirable psychiatrique rapporté, avec un focus sur les cas graves

En explorant le SOC "Troubles psychiatriques", on compte 44 cas issus de la BNPV et 106 cas issus des laboratoires, dont 18 doublons avec les cas CRPV soit 88 cas uniquement rapportés aux laboratoires. Au total, il y a 132 cas contenant au moins un effet codé dans le domaine psychiatrique.

Tableau 27. Cas d'effets indésirables psychiatriques, graves et non graves, rapportés avec les aGLP-1 en fonction de la DCI

HLGT	PT	dulaglutide	exénatide	liraglutide	sémaglutide	Total
Anxiety symptoms		4		8	6	18
	Agitation	1				1
	Anxiety	3		5	3	11
	Anxiety aggravated				1	1
	Nervousness			1		1
	Stress			2		2
	Tension				2	2
Behaviour and socialisation disturbances		1		1	1	3
	Aggressive behavior				1	1
	Aversion	1		1		2
Bipolar disorders		1		2		3
	Bipolar disorder	1		1		2
	Hypomania			1		1
Confusion and disorientation		6		2	1	9
	Confused	2				2

HLGT	PT	dulaglutide	exénatide	liraglutide	sémaglutide	Total
	Confusion	2		2	1	5
	Disoriented	2				2
Disturbances in initiating and maintaining sleep		2		7	7	16
	Difficulty sleeping				1	1
	Insomnia	1		7	5	13
	Nocturnal awakening				1	1
	Sleep difficult	1				1
Eating disorders NEC				2	5	7
	Bulimia			1	2	3
	Eating disorder			1	3	4
Emotional and mood disturbances NEC				1		1
	Emotional distress			1		1
Fear symptoms and phobic disorders (incl social phobia)				2	3	5
	Fear			1	1	2
	Fear of injection			1	2	3
Fluctuating mood symptoms		1			1	2
	Mood swings	1			1	2
Hallucinations (excl sleep-related)		1		1		2
	Hallucination	1		1		2
Mental disorders NEC		2		3	2	7
	Psychiatric disorder NOS	1			1	2
	Psychological disorder	1		1	1	3
	Psychological disorder NOS			2		2
Mood alterations with depressive symptoms		3		10	6	19
	Anhedonia				1	1
	Anxiodepressive syndrome				1	1
	Chronic depression			1		1
	Depressed mood	2		1		3
	Depressed state			1		1
	Depression	1		4	1	6
	Depressive symptom				2	2
	Depressive syndrome			1		1
	Low mood			1	1	2
	Depression major			1		1
Mood disorders NEC		2		3	3	8
	Apathy				1	1
	Lack of motivation			2		2
	Laziness			1		1
	Mood disorder	1			1	2
	Affective disorder				1	1

HLGT	PT	dulaglutide	exénatide	liraglutide	sémaglutide	Total
	Irritability	1				1
	Obsessive-compulsive disorders and symptoms			1		1
	Compulsions			1		1
Panic attacks and disorders		1				1
	Panic attack	1				1
Parasomnias					3	3
	Abnormal dreams				1	1
	Nightmares				2	2
Psychotic disorder NEC				1	1	2
	Psychosis				1	1
	Alcoholism			1		1
Sleep disorders NEC		8	1	4	4	17
	Insomnia	4		2		6
	Sleep disorder	3	1	1	2	7
	Sleep disturbance				1	1
	Sleep disturbed	1				1
	Nightmare			1	1	2
Suicidal and self-injurious behaviour		1		2	2	5
	Attempted suicide			1	1	2
	Suicidal ideation	1		1	1	3
Sexual dysfunctions, disturbances and gender identity disorders		1				1
	Libido decreased	1				1
Disturbances in thinking and perception		1			1	2
	Hallucination	1			1	2
Personality disorders and disturbances in behaviour					1	1
	Agression				1	1
Total général		35	1	50	47	133

Sur les 133 effets psychiatriques graves et non graves rapportés, 37.6% sont rapportés avec le liraglutide, suivi de 35.3% avec le sémaglutide et 26.3% avec dulaglutide. Les troubles du sommeil sont les effets les plus fréquemment rapportés (25%, rassemblant HLGT Sleep disorders et Disturbances in initiating and maintaining sleep), suivis des troubles dépressifs (14%) et de l'anxiété (13,5%).

Parmi les 132 cas, **22 (16,7%) sont graves**. Ces 22 cas graves impliquaient 13 (59%) femmes et 9 (41%) hommes, d'âge moyen de 61,2 ans et médian de 66 ans (min-max: 12 à 93 ans) (4 données manquantes sur l'âge).

Parmi ces 22 cas, 7 cas ont été rapportés avec le dulaglutide (TRULICITY), 4 avec le liraglutide (2 avec SAXENDA et 2 avec XULTOPHY) et 11 avec sémaglutide (8 avec OZEMPIC et 3 avec WEGOVY). La moitié des cas (11) ont été rapportés en 2023 (5 dulaglutide, 5 sémaglutide et 1 liraglutide). **Aucun cas de décès.**

Parmi les 22 cas graves, on compte 1 erreur médicamenteuse avec un effet indésirable lié à une erreur de dispensation avec OZEMPIC. Parmi les 21 autres cas graves, il y a 2 cas de surdosage volontaire

(tentatives d'autolyse), 5 cas avec un codage d'idée suicidaire/tentative de suicide et 6 cas avec un codage de trouble dépressif.

Tableau 28. Description des 22 cas graves rapportant au moins un effet indésirable relevant de la « SOC Affections psychiatriques »

6	Médecin	TRULICITY dulaglutide 1,5 mg	M	■	Diabète de type 2 insulinorequérant	Surdos age volontaire	Décompensation psy.	■ ■ obésité ■ ■ ■	Rétablissement
7	Patient	TRULICITY dulaglutide	M	Inconnu	Diabète	EI	Attaque de panique	■ ■ ■ Glimépiride associé (co- suspect)	Inconnu

LIRAGLUTIDE

1	Patient (via portail de signalement des ESI)	XULTOPHY liraglutide	M	■	Diabète de type 2 BMI 27	EI	Trouble du sommeil, Atteinte de la mémoire	Inconnu	Non rétabli/non résolu
2	Médecin	XULTOPHY liraglutide	M	■	Indication inconnue	EI	Tentative de suicide	Inconnu	Rétablissement

3	Médecin (via portail de signalement des ESI)	SAXENDA liraglutide	F		Obésité BMI 42	EI	Dépression, Idées suicidaires	Troubles anxieux sur stress post-traumatique, obésité	Rétablissement/rétabli	
4	Médecin	SAXENDA liraglutide	F		Obésité	EI	Idées suicidaires, anxiété	Syndrome dépressif sous	Rétablissement /résolution en cours	

SEMAGLUTIDE

1	Pharmacien	OZEMPIC sémaglutide	M		Diabète de type 2	EI	Apathie Symptômes dépressifs Humeur dépressive	BMI=24,5, JANUMET +metformine, gliclazide associés	Rétablissement/rétabli	
2	Pharmacien	OZEMPIC sémaglutide	M		Diabète de type 2	EI	Idées suicidaires	Avait déjà eu du VICTOZA il y a plus de █ sans plus de précision sur la tolérance	Inconnu	
3	Médecin endocrinologue	OZEMPIC sémaglutide	F		Indication inconnue	EI	Troubles mentaux	Obésité Traité par metformine	Inconnu	

4	Médecin	OZEMPIC sémaglutide	F		Indication inconnue	Surdosage volontaire	Tentative de suicide	Inconnu	Inconnu
5	Pharmacien	OZEMPIC sémaglutide 0.5 mg	F		Diabète de type 2 BMI 29	EI	Etat confusionnel	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] pas de traitement psychotrope JANUVIA	Rétablissement/réolu
6	Médecin	OZEMPIC sémaglutide	F		Trouble métabolique BMI 32	EI	Agression, hyperactivité psychomotrice	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] obésité BMI=32, [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	Inconnu
7	Pharmacien	OZEMPIC sémaglutide	M		Diabète de type 2 BMI 35	EI	Cauchemars Hallucinations, mixtes	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED], BMI=35, insuline degludec, [REDACTED]	Rétablissement/ Résolu
8	Pharmacien	OZEMPIC sémaglutide	M		Diabète de type 2	EM avec EI	Symptôme somatique cardiovasculaire	Traitements au long cours par JANUMET. TRULICITY sera switché par OZEMPIC	Non rétabli/non résolu

						(asthénie neurocirculatoire)		
9	Médecin [REDACTED]	WEGOVY sémaglutide	F	[REDACTED]	Obésité BMI 38	EI	Syndrome dépressif aggravé	Syndrome dépressif [REDACTED] [REDACTED] pathologie psy. avec hospitalisation [REDACTED] [REDACTED] BMI=38
10	Patient [REDACTED]	WEGOVY sémaglutide	F	[REDACTED]	Indication inconnue BMI 38	EI	Syndrome anxiodépressif	Inconnu
11	Pharmacien [REDACTED]	WEGOVY sémaglutide	F	[REDACTED]	Obésité morbide	EI	Anxiété, psychose (aggravées)	Schizophrénie [REDACTED] [REDACTED]



2.20.2. Description des cas de comportements suicidaires

On compte 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 sont peu documentés.

- Cas [REDACTED] : une tentative de suicide par surdosage à une date inconnue en OZEMPIC (sémaglutide) à une date d'introduction inconnue pour une indication inconnue (BMI inconnu) chez une femme d'âge inconnu
- Cas [REDACTED] : un homme diabétique d'âge inconnu qui a présenté des idées suicidaires accompagnés de troubles digestifs, céphalées, vertiges, douleurs thoraciques, 48 heures après l'augmentation de posologie d'OZEMPIC (sémaglutide) de 0,5 mg à 1 mg, repassage à 0,5 mg mais évolution inconnue; il avait déjà eu il y [REDACTED] du VICTOZA (liraglutide) sans plus de précision sur la tolérance, BMI inconnu
- Cas [REDACTED] : une femme de [REDACTED] ans avec syndrome dépressif traité par antidépresseur [REDACTED] qui a présenté des idées noires avec anxiété 45 jours après l'augmentation de posologie de 0,6 mg/j à 3 mg/j du SAXENDA (liraglutide) indiqué pour l'obésité (BMI inconnu). A 2 mois de cette augmentation de posologie, les idées suicidaires sont envahissantes. Le SAXENDA est arrêté, en cours de régression.
- Cas [REDACTED] : une femme de [REDACTED] ans avec un antécédent de trouble anxieux (sur stress post-traumatique) et obésité qui présente 14 jours après l'introduction du SAXENDA (liraglutide) 1,2 mg/j indiqué pour l'obésité (BMI=42), un trouble dépressif avec idées suicidaires. L'arrêt du médicament a permis une régression en 15 jours. Ce cas a fait l'objet d'un cas marquant.
- Cas [REDACTED] : un homme de [REDACTED] ans hospitalisé pour une hypoglycémie sévère (insuline aspartate rapide) suivie d'une tentative d'autolyse à une date inconnue avec XULTOPHY (liraglutide/insuline degludec) à une date d'introduction inconnue pour une indication inconnue, BMI inconnu.
- Cas [REDACTED] : une tentative d'autolyse polymédicamenteuse [REDACTED] chez un homme de [REDACTED] ans diabétique souffrant d'une [REDACTED] obésité (anneau gastrique) [REDACTED] (BMI 45). Cet événement est survenu dans un contexte de déshydratation sur diarrhées chroniques survenues 4 mois après l'introduction du TRULICITY. A l'admission hospitalière pour cette tentative d'autolyse, le TRULICITY est arrêté. Pas d'information sur l'évolution psychiatrique.
- Cas [REDACTED] : un homme de [REDACTED] ans diabétique ayant des antécédents de syndrome dépressif et tentative d'autolyse a présenté des idées suicidaires, dépression, anxiété [REDACTED] [REDACTED] éruptions urticariennes survenues à une date inconnue après l'introduction de TRULICITY 1,5 mg (dulaglutide) à une date d'introduction inconnue (BMI inconnu). Evolution inconnue sur l'humeur.

Au regard de ce faible nombre de cas et souvent peu documentés, il ne semble pas y avoir d'effet lié à une spécialité en particulier puisque tous les aGLP-1 sont concernés (2 cas sémaglutide, 3 cas avec liraglutide et 2 cas avec dulaglutide). Pour 4 cas, il existe un antécédent à type de syndrome anxiodepressif, tentative d'autolyse ou de facteurs favorisant une humeur triste (hypothyroïdie, exogénose). Dans 2 cas, il y a une notion d'augmentation de dose avant la décompensation psychiatrique. Il n'y a jamais d'avis psychiatrique associé permettant de mieux catégoriser le contexte et facteurs déclenchants. L'évolution est favorable à l'arrêt du médicament en environ 15 jours mais 5 évolutions inconnues sur 7 cas.

Cas particulier [REDACTED] : une fille de [REDACTED] ans (BMI=32) présentant une [REDACTED] obésité syndromique [REDACTED] A la suite d'une prise de poids importante, l'OZEMPIC 5 mg/semaine en alternance avec 2.5 mg/semaine, a été instauré. La [REDACTED] fille a présenté à une date inconnue depuis l'introduction d'OZEMPIC, **une agitation psychomotrice, auto et hétéro-agressivité (sans plus de précision)**. Le médicament est arrêté et l'évolution est inconnue.

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

On compte 26 cas de syndrome dépressif, dont 6 graves. Aucun cas de décès.

Parmi les 6 cas graves (dont 2 déjà rapporté dans les cas de suicide) :

- Cas [REDACTED] : une femme de [REDACTED] ans avec un antécédent de trouble anxieux (sur stress post-traumatique) et obésité qui présente 14 jours après l'introduction du SAXENDA (liraglutide) 1.2 mg/j indiqué pour l'obésité (BMI=42), un trouble dépressif avec idées suicidaires. L'arrêt du médicament a permis une régression en 15 jours. Ce cas a fait l'objet d'un cas marquant et présenté dans la série de cas avec tentative d'autolyse.
- Cas [REDACTED] : un homme de [REDACTED] ans diabétique ayant des antécédents de syndrome dépressif et tentative d'autolyse a présenté des idées suicidaires, dépression, anxiété [REDACTED] [REDACTED] éruptions urticariennes survenues à une date inconnue après l'introduction de TRULICITY 1.5 mg (dulaglutide) à une date d'introduction inconnue (BMI inconnu). Evolution inconnu sur l'humeur.
- Cas [REDACTED] : une femme de [REDACTED] ans diabétique traité par un antidépresseur [REDACTED] pour une dépression, [REDACTED] qui présente à J2 de l'introduction de TRULICITY 1.5 mg/semaine (liraglutide/insuline dégludec) des troubles digestifs, fatigue et signe de dépression. Il est mentionné une perte de poids de [REDACTED] kg les 2 derniers mois (déjà sous TRULICITY ?) Evolution inconnue sur l'action sur le médicament et l'effet (pas d'autres informations disponibles, non médicalement confirmé).
- Cas [REDACTED] un homme diabétique de [REDACTED] ans (BMI=24,5) qui a présenté à 3 mois de l'introduction d'OZEMPIC (sémaglutide) pour son diabète une humeur dépressive avec douleur abdominale à la dose de 1 mg, alors qu'aux doses de 0,25 et 0,5 mg il n'avait pas eu de tels effets, pas d'évolution connue sur l'action réalisée sur le médicament. Effets résolus à la date des dernières nouvelles soit à 4 mois du début des effets.
- Cas [REDACTED] : une femme obèse (BMI=38) de [REDACTED] ans avec un antécédent d'hospitalisation pour un trouble psychiatrique non précisé (mais antécédent codé syndrome dépressif majeur [REDACTED] [REDACTED] et traité par [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]), qui a présenté à J10 de l'introduction de WEGOVY (sémaglutide) pour le traitement de l'obésité une récidive du syndrome dépressif entraînant une hospitalisation, le médicament est interrompu mais l'évolution est inconnue.
- Cas [REDACTED] : une femme de [REDACTED] ans traité par WEGOVY (sémaglutide) pour indication inconnue mais BMI=38, survenue dans un délai inconnu depuis l'introduction de WEGOVY de trouble digestifs, en particulier d'aérophagie et RGO accompagnés d'un syndrome anxiodépressif nécessitant une hospitalisation de 3 jours. La dose de WEGOVY a été réduite de 2,4 mg à 1,7 mg. Evolution inconnue.

Sur les 6 cas graves, la répartition est de 6 cas liraglutide et 6 cas sémaglutide. Pour la moitié des cas, il y a un terrain sous-jacent anxiodepressif, constituant probablement un facteur de risque. Il n'y a jamais

d'avis psychiatrique associé permettant de mieux catégoriser le contexte et facteurs déclenchants. L'évolution est 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 ont 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 ont été rapportés en █. La majorité des cas ne sont 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 a pu être identifié un terrain sous-jacent (hypothyroïdie substitué, exogenose et bipolarité). Les délais de survenue de l'effet varient entre 1 jours à 6 mois (9 inconnu). L'évolution à l'arrêt du médicament (9 cas connu) est 6 guérison et 3 non guérison. Comme pour les cas d'idées suicidaires/suicide, il est difficile d'en tirer des conclusions précises sur les cas relatifs à des syndromes dépressifs.

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

Bien que les cas soient souvent mal documentés, il semble ressortir qu'un terrain psychiatrique (anxiodépressif), ou des facteurs de risque (ex. : hypothyroïdie, exogénose), ainsi que l'augmentation de la dose de l'analogique GLP-1 soient potentiellement des facteurs de risque de troubles dépressifs allant jusqu'à des idées suicidaires ou tentative d'autolyse. Il n'y a jamais d'avis psychiatrique reportés dans les déclarations. Tous les analogues GLP-1 sont concernés. Il y a des cas aussi bien dans l'indication diabète que l'obésité. Les délais de survenue sont variables de quelques jours à plusieurs mois après l'introduction de l'analogique GLP-1. L'arrêt du traitement entraîne généralement une évolution favorable, mais évolution inconnue dans 70% des cas. Il n'y a pas été identifiés de co-médicaments susceptibles d'augmenter le risque de dépression/suicide.

2.20.5. Mention des RCP/Notices français (4.4, 4.6, 4.8)

- **Exénatide (BYETTA, BYDUREON)** : aucune mention d'effet psychiatrique, comportement suicidaire, syndrome dépressif (rien dans les FDA PI de BYETTA et BYDUREON BCISE datés du 21-12-2022).
- **Sémaglutide (OZEMPIC et WEGOVY)** : aucune mention d'effet psychiatrique, comportement suicidaire, syndrome dépressif.

Il existe des mentions sur le risque suicidaire, syndrome dépressif (y compris aggravation) et changements d'humeur/comportement dans le **FDA PI de WEGOVY** en vigueur daté du 21-07-2023 et ce depuis l'octroi de l'AMM US (04/06/2021).

Base de l'évaluation FDA/ Clinical review du 03/06/2021 : résumé (les détails sont dans la partie 8.5.9. Psychiatric Disorders)

« **10. Labeling Recommendations 10.1. Prescription Drug Labeling** : *Although suicidality was not reported frequently in the semaglutide program, the population is considered higher risk and suicidal ideation and behavior have been reported with other weight management products*. Given that risk mitigation language was proposed by the applicant (for Section 6), Section 5 was considered the appropriate placement of this warning.*”

*Sont mentionnés dans le rapport Clinique de la FDA parmi les « Important Safety and Tolerability Issues » :

WEGOVY – FDA prescribing information (21/07/2023): « HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION WARNINGS AND PRECAUTIONS

- **Dulaglutide (TRULICITY)** : aucune mention d'effet psychiatrique, comportement suicidaire, syndrome dépressif (rien dans le FDA PI de TRULICITY daté du 17/11/2022).
- **Liraglutide (VICTOZA, SAXENDA, XULTOPHY)** : seul le terme « insomnie » est reporté en 4.8 avec SAXENDA
Des mentions sur le risque suicidaire figurent dans le FDA PI de SAXENDA, mais pas de VICTOZA et XULTOPHY. Par ailleurs, rien sur des EI du type insomnie.

2.20.6. Listage dans les PGR

PGR VICTOZA v.30.1 datée du 08/08/2019 et SAXENDA v.32.0 datée du 12/04/2021

Parmi les critères d'exclusion des essais cliniques pivots du programme de développement de liraglutide dans le contrôle du poids, justifiant la catégorisation des « patients avec antécédents de dépression majeure ou autre affection psychiatrique sévère » en informations manquantes, sont mentionnés :

- Antécédents de troubles dépressifs majeurs au cours des 2 dernières années.
- Antécédents d'autres affections psychiatriques graves (p. ex, schizophrénie, trouble bipolaire) ou comportement suicidaire.

Ces sujets ont été exclus afin de garantir l'exclusion des pathologies graves susceptibles d'interférer le calendrier, la procédure ou les résultats de l'essai.

Population nécessitant une caractérisation plus approfondie

Les patients souffrant de dépression majeure et d'autres affections psychiatriques sévères ont été exclus du programme d'essai clinique sur le liraglutide dans le contrôle du poids.

Une grande partie des patients souffrant de surpoids et d'obésité ont des antécédents de troubles psychiatriques.

Une méta-analyse a montré que les patients souffrant d'obésité ont un risque accru de 55 % de développer une dépression. En outre, la dépression prédit le développement de l'obésité, puisque 58 % des personnes ayant reçu un diagnostic clinique de dépression ont développé une obésité.

Le sexe semble également jouer un rôle important, les femmes ayant une prévalence de la dépression presque deux fois plus élevée que les hommes.

Les traitements pharmacologiques de la dépression et d'autres troubles psychiatriques sévères sont également connus pour être associés à la prise de poids.

Il existe actuellement peu d'informations sur le profil de sécurité du liraglutide chez les patients en surpoids ou obèses souffrant de dépression majeure et d'autres troubles psychiatriques sévères.

Comme le liraglutide a un effet direct sur le SNC, cette population est classée dans la catégorie des informations manquantes pour le "liraglutide dans le contrôle du poids".

Cependant aucune mesure de réduction des risques n'est associée dans le PGR des spécialités à base de liraglutide (VICTOZA et SAXENDA)

Liraglutide dans l'indication perte de poids : listé dans les données manquantes du PGR 32.0 « *patient with a history of major depression or other severe psychiatric disorders* ». La justification apportée dans le PGR est la suivante : « *Les patients souffrant de dépression majeure et d'autres troubles psychiatriques graves ont été exclus du programme d'essai clinique du liraglutide dans l'indication perte de poids. Une grande partie des patients souffrant de surpoids et d'obésité ont des antécédents de troubles psychiatriques. Une méta-analyse a montré que les patients souffrant d'obésité ont un risque accru de 55% de développer une dépression. En outre, la dépression s'est avérée prédictive du développement de l'obésité, puisque 58 % des personnes ayant reçu un diagnostic clinique de dépression ont développé une obésité. Le sexe semble également jouer un rôle important, puisque la prévalence de la dépression est presque deux fois plus élevée chez les femmes que chez*

les hommes [149]. Les traitements pharmacologiques de la dépression et d'autres troubles psychiatriques graves sont également connus pour être associés à une prise de poids [150]. On dispose actuellement de peu d'informations sur le profil de sécurité du liraglutide chez les patients souffrant de surpoids et d'obésité et présentant une dépression majeure ou d'autres troubles psychiatriques sévères. Comme le liraglutide a un effet direct sur le système nerveux central (SNC), cette population est classée comme information manquante pour le liraglutide dans l'indication perte de poids. »

PGR TRULICITY v7.2 datée du 22/11/2022 : Parmi les co-morbidités importantes chez les patients pédiatriques diabétiques de type 2 sont cités les troubles neuropsychiatriques tels que symptômes dépressifs (15% à 22%) et anxiété (4%) (Anderson 2011; Silverstein 2015; Tryggestad 2015; Gulley 2020)

PGR XULTOPHY v9.0 datée du 25/09/2019 : Concernant le potentiel de mésusage à des fins illégales, le PGR mentionne que : « Tous les produits à base d'insuline sont susceptibles de faire l'objet d'un mésusage par des patients diabétiques ou non diabétiques. Les exemples de mésusage sont le surdosage intentionnel et les tentatives de suicide. Novo Nordisk surveille les événements indésirables (EI) concernant l'utilisation abusive à des fins illégales dans le cadre des activités de pharmacovigilance de routine et signale ces événements ces EI dans les PSUR/PBRER. Dans l'ensemble, aucun nouveau problème de sécurité n'a été identifié. »

PGR BYDUREON et BYETTA v36-s1 datée du 17/03/2023 : rien sur ces risques

PGR RYBELSUS, OZEMPIC et WEGOVY v8.1 datée du 25/04/2023

Parmi les critères d'exclusion des essais cliniques du programme de développement (Semaglutide SC 2,4 mg dans le contrôle du poids) sont mentionnés :

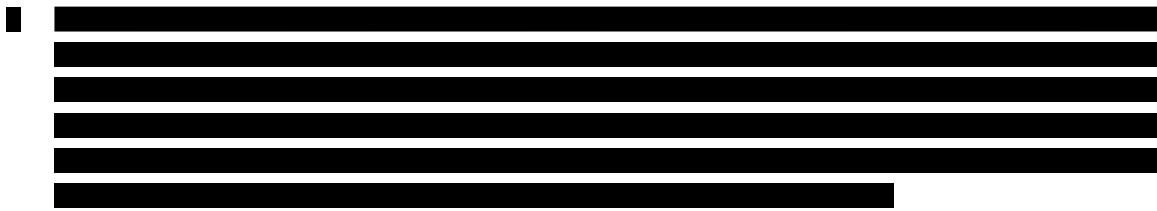
- Antécédents de troubles dépressifs majeurs dans les 2 ans précédent le screening
- Tentative de suicide au cours de la vie
- Comportement suicidaire dans les 30 jours précédent le screening
- Idées suicidaires correspondant au type 4 ou 5 selon l'échelle Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) au cours des 30 derniers jours précédent le screening

Parmi les co-morbidités/complications dans la population cible-surpoids et obésité est mentionné :

Autres affections et complications : dépression

2.20.7. Analyse des PSURs

- [REDACTED]



2.20.8. Analyse de la littérature

Le diabète et l'obésité sont associés aux troubles dépressifs [151,152]. L'obésité est un facteur de risque majeur pour la dépression, et vice versa, suggérant une association entre ces deux conditions [153]. 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 [154].

Étant donné la présence de récepteurs du GLP-1 dans le système nerveux central (SNC), 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 [155]. En effet, plusieurs études précliniques ont démontré un effet "antidépresseur" des aGLP-1a lorsqu'ils traversent la barrière hémato-encéphalique [155,156] Cependant, ces études sont méthodologiquement limitées en raison de leur nature préclinique. Plusieurs études cliniques tendent à confirmer cet effet chez l'homme [157–160].

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 [161]. 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.

Un case-report sur deux cas de dépression associée au sémaglutide a été publié dans *Frontiers in Psychiatry* : un homme sans antécédent de dépression qui a développé des symptômes dépressifs après un mois de traitement et une femme avec un antécédent de dépression avec réapparition de la maladie après un mois de traitement [162].

Le Prescribing Information américain de WEGOVY mentionne les comportements et idées suicidaires comme un effet indésirable et ajoute « *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* » [163]. Ce n'est pas le cas dans la version européenne [164].

Le Prescribing Information américain de SAXENDA mentionne les comportements et idées suicidaires comme un effet indésirable et ajoute « *Suicidal Behavior and Ideation In Saxenda clinical trials, 9 (0.3%) of 3384 Saxenda-treated patients and 2 (0.1%) of the 1941 placebo-treated patients reported suicidal ideation; one of these Saxenda-treated patients attempted suicide. Patients treated with Saxenda should be monitored for the emergence or worsening of depression, suicidal thoughts or behavior, and/or any unusual changes in mood or behavior. Discontinue Saxenda in patients who experience suicidal thoughts or behaviors. Avoid Saxenda in patients with a history of suicidal attempts or active suicidal ideation* » [165]. Ce n'est pas le cas dans la version européenne [166].

Enfin, à ce jour la littérature ne rapporte pas d'étude comparative des risques neuropsychiatriques des aGLP-1 entre eux, et avec d'autres incrétinomimétiques comme les inhibiteurs DPP-4 ou autres classes d'antidiabétiques.

Un article publié dans Nature Medicine en janvier 2024 a étudié l'association sémaglutide et risque d'idée suicidaire en vie réelle [167]. 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 resurgescence d'idées suicidaires dans les 6 mois après l'introduction du sémaglutide versus autres médicaments non analogues GLP1 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, IC 95 % = 0,24-0,31) et ressurgécentes (HR = 0,44, IC 95 % = 0,32-0,60), et ce, indépendamment du sexe, de l'âge et de l'origine ethnique. Des résultats similaires ont été observés chez les patients diabétiques (âge moyen 57,5 ans, 49,2 % de femmes) : idées suicidaires (HR = 0,36, IC 95 % = 0,25-0,32). **Les résultats ne confirment pas l'existence d'un risque plus élevé d'idées suicidaires avec le semaglutide qu'avec les médicaments anti-obésité ou anti-diabète qui ne sont pas des agonistes du GLP1R.**

2.20.9. Discussion et conclusions

- Limites de l'analyse des données de pharmacovigilance sur ce sujet :
 - Sous-notification et données manquantes : beaucoup de déclarations enregistrées notamment par les firmes sont peu documentées et donc non contributives.
 - Extension de l'analyse aux cas de syndromes dépressifs : compte tenu du peu de cas relatifs aux comportements suicidaires, l'analyse a été étendue aux cas de syndromes dépressifs étroitement liés au comportement suicidaire. Toutefois, les cas sont également peu documentés et ne permettent pas d'apporter des éléments complémentaires.
- Risque important, signal faible sur les données françaises
- A ce jour, les données françaises n'apportent pas d'arguments complémentaires et utiles pour renforcer le signal de l'EMA relatif au comportement suicidaire sous aGLP-1.
- 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 aGLP-1 seraient un facteur déclenchant même si l'on retrouve de rares cas en lien avec une augmentation de la posologie.
- On observe dans 60% des cas de comportements suicidaires et 50% des cas de troubles dépressifs, un terrain sous-jacent de type anxi-o-dépressif, d'antécédents de tentative d'autolyse ou de facteurs favorisants une humeur triste (hypothyroïdie, exogénose, hypothyroïdie, bipolarité).
- Les comportements suicidaires et symptômes dépressifs n'étaient pas particulièrement rapportés dans les essais cliniques. Dans les produits ayant l'indication dans le contrôle de la perte de poids, les patients avec des antécédents psychiatriques étaient exclus des essais cliniques.

3. CONCLUSIONS DES RAPPORTEURS

Analyse de risque :

- Risque d'obstruction intestinale : Risque important, force du signal élevée
- Risque du ralentissement vidange gastrique : risque sévère en raison des complications possibles notamment de pneumopathie d'inhalation dans un contexte d'anesthésie ou de sédation profonde, force du signal faible
- Risque de pancréatite : risque sévère, force du signal élevée
- Risque de cancer pancréatique : risque sévère, force du signal modéré
- Risque de cholécystite/cholangite : risque modéré à sévère, force du signal élevée
- Risque de cancer des voies biliaires : risque sévère, force du signal faible
- Risque d'hépatite : risque modéré à sévère, force du signal faible
- Risque de dysfonction thyroïdienne : risque modéré, force du signal faible
- Risque de cancer thyroïdien : risque sévère, force du signal élevé (bibliographie, pharmacovigilance internationale)
- Risque de tumeurs (hors cancers pancréatiques, biliaires et thyroïdiens) : risque sévère, pas de signal
- Risque d'atteinte rénale : risque sévère, force du signal faible
- Risque de pemphigoïde bulleuse : risque sévère, force du signal faible
- Risque de réactions d'hypersensibilité / angioédèmes : risque sévère et identifié, pas de nouveau signal
- Risque de troubles du rythme ou de la conduction cardiaque : risque sévère, pas de signal
- Risque lors de l'utilisation au cours de la grossesse ou de l'allaitement : risque sévère, force du signal faible
- Risque d'infertilité réversible chez hommes : signal issu de la littérature, à surveiller et à approfondir
- Risque d'erreurs médicamenteuses liées aux stylos injecteurs : risque modéré, force du signal faible
- Risque lors de l'utilisation hors-AMM/mésusage pour perte pondérale : risque modéré, force du signal modéré
- Risque d'hypertriglycéridémie : risque modéré possiblement sévère, force du signal faible
- Risque de comportements suicidaires : risque sévère, force du signal faible

Les RCP/Notices des agonistes du récepteur du GLP-1 ne sont pas harmonisés et devraient tous signaler les risques suivants :

- Risque d'obstruction intestinale (non mentionnés pour VICTOZA, OZEMPIC, WEGOVY)
- Risque de pneumopathie d'inhalation en raison du ralentissement vidange gastrique (procédure de signal européen EPITT en cours)
- Risque de cancers thyroïdiens (procédure de signal européen EPITT clôturé mais contesté par les rapporteurs)

- Risque d'angioédèmes (non mentionnés pour SAXENDA et XULTOPHY)

Les RCP/Notices des agonistes du récepteur du GLP-1 sont incomplètes concernant les risques suivants :

- Cholécystites, cholangites, lithiases biliaires : pas de mention en 4.4 notamment pour les patients présentant des antécédents biliaires)
- Atteintes rénales : pas de mention en 4.4 pour sémaglutide et dulaglutide du risque d'insuffisance rénale notamment pour les patients à risque et les interactions avec les médicaments néphrotoxiques
- Utilisation au cours de la grossesse ou de l'allaitement : mieux informer sur l'embryotoxicité, le risque sur la fertilité, le retard de la croissance fœtale, et sur l'utilisation d'une contraception pendant le traitement (seul le sémaglutide le précise clairement)

Les RCP/Notices renseignent de manière acceptable sur les risques suivants :

- Pancréatite
- Réactions anaphylactiques

Les rapporteurs ne retiennent pas, pour l'heure, de signal pour les risques suivants :

- Cancer pancréatique
- Cancer des voies biliaires
- Hépatite
- Troubles de la fonction thyroïdienne
- Tumeurs (hors cancers pancréatiques, biliaires et thyroïdiens)
- Pemphigoïde bulleuse
- Troubles du rythme et de la conduction cardiaque
- Erreurs médicamenteuses avec EI graves liées aux stylos injecteurs
- Hypertriglycéridémie
- Comportements suicidaires

Concernant le risque lors de l'utilisation hors-AMM/mésusage pour perte pondérale, les prescripteurs et les patients doivent être bien informés que le rapport bénéfices/risques est défavorable pour l'utilisation des aGLP-1 dans ces indications hors-AMM. Ces informations doivent être rappelées lors des communications de l'ANSM. Une mention du respect de l'escalade posologique pourrait prévenir le risque d'EI lors du mésusage avec doses importantes d'emblée.

Les résultats de ce rapport montrent que la surveillance des agonistes du récepteur du GLP-1 est toujours nécessaire.

Les rapporteurs souhaitent la poursuite du suivi national recentrés sur certains focus spécifiques : mésusage pour perte pondérale, grossesse/fertilité, pemphigoïde bulleuse ainsi que, selon les conclusions et suites données aux signaux analysés par l'EMA, les cancers thyroïdiens, les pneumopathies d'inhalation et les comportements suicidaires.

4. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1 Gudin B, Ladhari C, Robin P, et al. Incretin-based drugs and intestinal obstruction: A pharmacovigilance study. *Therapie*. Published Online First: 11 May 2020. doi: 10.1016/j.therap.2020.02.024
- 2 Wu T, Zhang Y, Shi Y, et al. Safety of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists: A Real-World Study Based on the US FDA Adverse Event Reporting System Database. *Clin Drug Investig*. 2022;42:965–75.
- 3 European Medicine Agency. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of the meeting – 7-10 January 2013. https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-7-10-january-2013_.pdf (accessed July 7, 2020).
- 4 Yoshida S et al. II-P-191: Study on six cases of intestinal obstruction during therapy with DDP-4 inhibitors. *Journal of the Japan Diabetes Society*. 2014; 57(S1): 311. The 57th Annual Meeting of the Japan Diabetes Society.
- 5 Kanasaki K, Konishi K, Hayashi R, et al. Three ileus cases associated with the use of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in diabetic patients. *J Diabetes Investig*. 2013;4:673–5.
- 6 Bennett D, Davé S, Sakaguchi M, et al. Association between therapy with dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors and risk of ileus: a cohort study. *Diabetol Int*. 2016;7:375–83.
- 7 Faillie J, Yin H, Yu OHY, et al. Incretin-Based Drugs and Risk of Intestinal Obstruction Among Patients With Type 2 Diabetes. *Clin Pharmacol Ther*. 2022;111:272–82.
- 8 Sodhi M, Rezaeianzadeh R, Kezouh A, et al. Risk of Gastrointestinal Adverse Events Associated With Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists for Weight Loss. *JAMA*. Published Online First: 5 October 2023. doi: 10.1001/jama.2023.19574
- 9 Drucker DJ. The biology of incretin hormones. *Cell Metab*. 2006;3:153–65.
- 10 Lu J, Liu H, Zhou Q, et al. A potentially serious adverse effect of GLP-1 receptor agonists. *Acta Pharm Sin B*. 2023;13:2291–3.
- 11 Simonsen L, Pilgaard S, Orskov C, et al. Exendin-4, but not dipeptidyl peptidase IV inhibition, increases small intestinal mass in GK rats. *Am J Physiol-Gastrointest Liver Physiol*. 2007;293:G288–95.
- 12 Reiner J, Thiery J, Held J, et al. The dual GLP-1 and GLP-2 receptor agonist dapagllutide promotes barrier function in murine short bowel. *Ann N Y Acad Sci*. 2022;1514:132–41.
- 13 Butler PC, Elashoff M, Elashoff R, et al. A Critical Analysis of the Clinical Use of Incretin-Based Therapies: Are the GLP-1 therapies safe? *Diabetes Care*. 2013;36:2118–25.
- 14 OZEMPIC (SEMAGLUTIDE) Safety-related Labeling Changes Approved by FDA <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=2183#>.
- 15 Marroquin-Harris M, Olesnickiy B. Aspiration risk with glucagon-like peptide 1 (GLP -1) agonists. *Anaesthesia*. 2023;78:1524–1524.
- 16 Gulak MA, Murphy P. Regurgitation under anesthesia in a fasted patient prescribed semaglutide for weight loss: a case report. *Can J Anesth Can Anesth*. 2023;70:1397–400.
- 17 Klein SR, Hobai IA. Semaglutide, delayed gastric emptying, and intraoperative pulmonary aspiration: a case report. *Can J Anesth Can Anesth*. 2023;70:1394–6.

- 18 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/>.
- 19 Kittner SL, Talbott AL, Vishneski SR, et al. Retained Gastric Contents After Adequate Fasting Associated with GLP-1 Receptor Agonist Use: A Report of 3 Cases. *JBJS Case Connect.* 2023;13. doi: 10.2106/JBJS.CC.23.00506
- 20 Sherwin M, Hamburger J, Katz D, et al. 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 Can Anesth.* 2023;70:1300–6.
- 21 Silveira SQ, Da Silva LM, De Campos Vieira Abib A, et al. Relationship between perioperative semaglutide use and residual gastric content: A retrospective analysis of patients undergoing elective upper endoscopy. *J Clin Anesth.* 2023;87:111091.
- 22 Kobori T, Onishi Y, Yoshida Y, et al. Association of GLUCAGON-LIKE PEPTIDE -1 receptor agonist treatment with gastric residue in an esophagogastroduodenoscopy. *J Diabetes Investig.* 2023;14:767–73.
- 23 Camilleri M, Carlson P, Dilmaghani S. Prevalence and variations in gastric emptying delay in response to GLP -1 receptor agonist liraglutide. *Obesity.* 2023;oby.23941.
- 24 Maselli DB, Camilleri M. 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.* Cham: Springer International Publishing 2020:171–92. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-496>
- 25 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-anesthesiologists-consensus-based-guidance-on-preoperative>.
- 26 Elashoff M, Matveyenko AV, Gier B, et al. Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies. *Gastroenterology.* 2011;141:150–6.
- 27 Raschi E, Piccinni C, Poluzzi E, et al. The association of pancreatitis with antidiabetic drug use: gaining insight through the FDA pharmacovigilance database. *Acta Diabetol.* 2013;50:569–77.
- 28 Faillie JL, Babai S, Crepin S, et al. Pancreatitis associated with the use of GLP-1 analogs and DPP-4 inhibitors: a case/non-case study from the French Pharmacovigilance Database. *Acta Diabetol.* 2014;51:491–7.
- 29 Butler AE, Campbell-Thompson M, Gurlo T, et al. Marked Expansion of Exocrine and Endocrine Pancreas with Incretin Therapy in Humans with increased Exocrine Pancreas Dysplasia and the potential for Glucagon-producing Neuroendocrine Tumors. *Diabetes.* 2013;62:2595–604.
- 30 Storgaard H, Cold F, Gluud LL, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and risk of acute pancreatitis in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19:906–8.
- 31 Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7:776–85.
- 32 Nreu B, Dicembrini I, Tinti F, et al. Pancreatitis and pancreatic cancer in patients with type 2 diabetes treated with glucagon-like peptide-1 receptor agonists: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Minerva Endocrinol.* Published Online First: July 2020. doi: 10.23736/S0391-1977.20.03219-8

- 33 Byrd RA, Sorden SD, Ryan T, et al. Chronic Toxicity and Carcinogenicity Studies of the Long-Acting GLP-1 Receptor Agonist Dulaglutide in Rodents. *Endocrinology*. 2015;156:2417–28.
- 34 Nauck MA, Frossard J-L, Barkin JS, et al. Assessment of Pancreas Safety in the Development Program of Once-Weekly GLP-1 Receptor Agonist Dulaglutide. *Diabetes Care*. 2017;40:647–54.
- 35 Dore DD, Seeger JD, Arnold Chan K. 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*. 2009;25:1019–27.
- 36 Garg R, Chen W, Pendergrass M. Acute pancreatitis in type 2 diabetes treated with exenatide or sitagliptin: a retrospective observational pharmacy claims analysis. *Diabetes Care*. 2010;33:2349–54.
- 37 Romley JA, Goldman DP, Solomon M, et al. Exenatide therapy and the risk of pancreatitis and pancreatic cancer in a privately insured population. *Diabetes Technol Ther*. 2012;14:904–11.
- 38 Wenten M, Gaebler JA, Hussein M, et al. Relative risk of acute pancreatitis in initiators of exenatide twice daily compared with other anti-diabetic medication: a follow-up study. *Diabet Med*. 2012;29:1412–8.
- 39 Eurich DT, Simpson S, Senthilselvan A, et al. Comparative safety and effectiveness of sitagliptin in patients with type 2 diabetes: retrospective population based cohort study. *BMJ*. 2013;346:f2267.
- 40 Funch D, Gydesen H, Tornoe K, et al. A prospective, claims-based assessment of the risk of pancreatitis and pancreatic cancer with liraglutide compared to other antidiabetic drugs. *Diabetes Obes Metab*. Published Online First: 2013. doi: 10.1111/dom.12230
- 41 Giorda CB, Picariello R, Nada E, et al. Incretin therapies and risk of hospital admission for acute pancreatitis in an unselected population of European patients with type 2 diabetes: a case-control study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2:111–5.
- 42 Faillie JL, Azoulay L, Patenaude V, et al. Incretin based drugs and risk of acute pancreatitis in patients with type 2 diabetes: cohort study. *BMJ*. 2014;348:g2780.
- 43 Chou HC, Chen WW, Hsiao FY. Acute pancreatitis in patients with type 2 diabetes mellitus treated with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: a population-based nested case-control study. *Drug Saf*. 2014;37:521–8.
- 44 Liao K-F, Lin C-L, Lai S-W, et al. Sitagliptin use and risk of acute pancreatitis in type 2 diabetes mellitus: A population-based case-control study in Taiwan. *Eur J Intern Med*. 2016;27:76–9.
- 45 Clemens KK, McArthur E, Fleet JL, et al. The risk of pancreatitis with sitagliptin therapy in older adults: a population-based cohort study. *CMAJ Open*. 2015;3:E172-181.
- 46 Chang H-Y, Hsieh C-F, Singh S, et al. Anti-diabetic therapies and the risk of acute pancreatitis: a nationwide retrospective cohort study from Taiwan. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2015;24:567–75.
- 47 Thomsen RW, Pedersen L, Møller N, et al. Incretin-based therapy and risk of acute pancreatitis: a nationwide population-based case-control study. *Diabetes Care*. 2015;38:1089–98.
- 48 Soranna D, Bosetti C, Casula M, et al. Incretin-based drugs and risk of acute pancreatitis: A nested-case control study within a healthcare database. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015;108:243–9.

- 49 Tseng C-H. Sitagliptin increases acute pancreatitis risk within 2 years of its initiation: A retrospective cohort analysis of the National Health Insurance database in Taiwan. *Ann Med*. 2015;47:561–9.
- 50 Singh S, Chang HY, Richards TM, et al. Glucagonlike peptide 1-based therapies and risk of hospitalization for acute pancreatitis in type 2 diabetes mellitus: a population-based matched case-control study. *JAMA Intern Med*. 2013;173:534–9.
- 51 Dore DD, Hussein M, Hoffman C, et al. A pooled analysis of exenatide use and risk of acute pancreatitis. *Curr Med Res Opin*. 2013;29:1577–86.
- 52 Knapen LM, de Jong RGPJ, Driessen JHM, et al. Use of incretin agents and risk of acute and chronic pancreatitis: A population-based cohort study. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19:401–11.
- 53 Azoulay L, Filion KB, Platt RW, et al. Association Between Incretin-Based Drugs and the Risk of Acute Pancreatitis. *JAMA Intern Med*. 2016;176:1464–73.
- 54 Hou Y, Ernst SA, Heidenreich K, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor is present in pancreatic acinar cells and regulates amylase secretion through cAMP. *Am J Physiol-Gastrointest Liver Physiol*. 2016;310:G26–33.
- 55 Wewer Albrechtsen NJ, Albrechtsen R, Bremholm L, et al. Glucagon-like Peptide 1 Receptor Signaling in Acinar Cells Causes Growth-Dependent Release of Pancreatic Enzymes. *Cell Rep*. 2016;17:2845–56.
- 56 Bjerre Knudsen L, Madsen LW, Andersen S, et al. Glucagon-like Peptide-1 receptor agonists activate rodent thyroid C-cells causing calcitonin release and C-cell proliferation. *Endocrinology*. 2010;151:1473–86.
- 57 Koehler JA, Baggio LL, Cao X, et al. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists Increase Pancreatic Mass by Induction of Protein Synthesis. *Diabetes*. 2015;64:1046–56.
- 58 Mingnan Cao, Chen Pan, Yue Tian et al. Glucagon-like peptide 1 receptor agonists and the potential risk of pancreatic carcinoma: a real-world pharmacovigilance study of post-marketing surveillance data, 13 September 2022, PREPRINT (Version 1) available at Research Square [https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-2020035/v1].
- 59 Monami M, Nreu B, Scatena A, et al. Safety issues with glucagon-like peptide-1 receptor agonists (pancreatitis, pancreatic cancer and cholelithiasis): Data from randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19:1233–41.
- 60 Pinto LC, Rados DV, Falcetta MR, et al. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists and Pancreatic Cancer—A Meta-analysis with Trial Sequential Analysis. *Diabetes*. 2018;67:1086–P.
- 61 Cao C, Yang S, Zhou Z. GLP-1 receptor agonists and pancreatic safety concerns in type 2 diabetic patients: data from cardiovascular outcome trials. *Endocrine*. 2020;68:518–25.
- 62 Azoulay L, Filion KB, Platt RW, et al. Incretin based drugs and the risk of pancreatic cancer: international multicentre cohort study. *BMJ*. 2016;352:i581.
- 63 Funch D, Mortimer K, Ziyadeh NJ, et al. Liraglutide use and evaluation of pancreatic outcomes in a US commercially insured population. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21:1837–48.
- 64 Montvida O, Green JB, Atherton J, et al. Treatment with incretins does not increase the risk of pancreatic diseases compared to older anti-hyperglycaemic drugs, when added to metformin: real world evidence in people with Type 2 diabetes. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. 2019;36:491–8.

- 65 Tseng C-M, Liao W-C, Chang C-Y, et al. Incretin-based pharmacotherapy and risk of adverse pancreatic events in the ethnic Chinese with diabetes mellitus: A population-based study in Taiwan. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP Al*. 2017;17:76–82.
- 66 Boniol M, Franchi M, Bota M, et al. Incretin-Based Therapies and the Short-term Risk of Pancreatic Cancer: Results From Two Retrospective Cohort Studies. *Diabetes Care*. 2018;41:286–92.
- 67 Krishnan A, Hadi Y, Hutson WR, et al. Glucagon-Like Peptide 1-Based Therapies and Risk of Pancreatic Cancer in Patients With Diabetes and Obesity. *Pancreas*. 2022;51:1398–403.
- 68 Nagendra L, Bg H, Sharma M, et al. Semaglutide and cancer: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2023;17:102834.
- 69 He L, Wang J, Ping F, et al. Association of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Use With Risk of Gallbladder and Biliary Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Intern Med*. 2022;182:513.
- 70 Faillie J-L, Yu OH, Yin H, et al. Association of Bile Duct and Gallbladder Diseases With the Use of Incretin-Based Drugs in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *JAMA Intern Med*. 2016;176:1474–81.
- 71 Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *N Engl J Med*. 2015;373:11–22.
- 72 Marzoni M, Alpini G, Saccomanno S, et al. Glucagon-like peptide-1 and its receptor agonist exendin-4 modulate cholangiocyte adaptive response to cholestasis. *Gastroenterology*. 2007;133:244–55.
- 73 Marzoni M, Alpini G, Saccomanno S, et al. Exendin-4, a glucagon-like peptide 1 receptor agonist, protects cholangiocytes from apoptosis. *Gut*. 2009;58:990–7.
- 74 Keller J, Trautmann ME, Haber H, et al. Effect of exenatide on cholecystokinin-induced gallbladder emptying in fasting healthy subjects. *Regul Pept*. 2012;179:77–83.
- 75 Chen B-D, Zhao W-C, Dong J-D, et al. Expression of GLP-1R protein and its clinical role in intrahepatic cholangiocarcinoma tissues. *Mol Biol Rep*. 2014;41:4313–20.
- 76 Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:311–22.
- 77 Nauck MA, Jensen TJ, Rosenkilde C, et al. Neoplasms Reported With Liraglutide or Placebo in People With Type 2 Diabetes: Results From the LEADER Randomized Trial. *Diabetes Care*. 2018;41:1663–71.
- 78 Abrahami D, Douros A, Yin H, et al. Incretin based drugs and risk of cholangiocarcinoma among patients with type 2 diabetes: population based cohort study. *BMJ*. 2018;k4880.
- 79 Giorda CB, Picariello R, Tartaglino B, et al. Incretin-based therapy and risk of cholangiocarcinoma: a nested case-control study in a population of subjects with type 2 diabetes. *Acta Diabetol*. 2020;57:401–8.
- 80 European Medicines Agency (2019) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC): Minutes of the meeting on 11–14 June 2019. Available from https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-11-14-june-2019_en.pdf.
- 81 Salehi AM, Hasanzarrini M, Salehi H, et al. Liraglutide and Liver Injury: rare case report with literature review. *Endocr Metab Immune Disord - Drug Targets*. 2023;23. doi: 10.2174/0118715303180615231011053011

- 82 Parvataneni S, Ramachandran R, Then E, et al. An Exceedingly Rare Case of Liraglutide-Induced Liver Injury. *Case Rep Gastrointest Med.* 2021;2021:1–3.
- 83 Pradhan R, Yin H, Yu OHY, et al. Incretin-Based Drugs and the Risk of Acute Liver Injury Among Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2022;45:2289–98.
- 84 Pradhan R, Yin H, Yu O, et al. Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists and Sodium–Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Risk of Nonalcoholic Fatty Liver Disease Among Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2022;45:819–29.
- 85 Bezin J, Gouverneur A, Pénichon M, et al. GLP-1 Receptor Agonists and the Risk of Thyroid Cancer. *Diabetes Care.* 2023;46:384–90.
- 86 Mali G, Ahuja V, Dubey K. Glucagon-like peptide-1 analogues and thyroid cancer: An analysis of cases reported in the European pharmacovigilance database. *J Clin Pharm Ther.* 2021;46:99–105.
- 87 Hegedüs L, Sherman SI, Tuttle RM, et al. 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.* 2018;41:620–2.
- 88 Bethel MA, Patel RA, Thompson VP, et al. 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.* 2019;42:1075–80.
- 89 Alves C, Batel-Marques F, Macedo AF. A meta-analysis of serious adverse events reported with exenatide and liraglutide: acute pancreatitis and cancer. *Diabetes Res Clin Pr.* 2012;98:271–84.
- 90 Hu W, Song R, Cheng R, et al. Use of GLP-1 Receptor Agonists and Occurrence of Thyroid Disorders: a Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Endocrinol.* 2022;13:927859.
- 91 Liang C, Bertoia ML, Ding Y, et al. Exenatide use and incidence of pancreatic and thyroid cancer: A retrospective cohort study. *Diabetes Obes Metab.* 2019;21:1037–42.
- 92 Bezin J, Mathieu C, Faillie J-L, et al. 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.* 2023;46:e121–2.
- 93 Bea S, Son H, Bae JH, et al. 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 Obes Metab.* 2023;dom.15292.
- 94 Bulchandani D, Nachnani JS, Herndon B, et al. Effect of exendin (exenatide)--GLP 1 receptor agonist on the thyroid and parathyroid gland in a rat model. *Eur J Pharmacol.* 2012;691:292–6.
- 95 European Medicines Agency. EPAR Victoza. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/victoza>.
- 96 European Medicines Agency. EPAR Trulicity. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/trulicity>.
- 97 Vemula H, Villanueva FS, Nguyen HD, et al. Medullary Carcinoma of Thyroid Due to GLP-1 Receptor Agonist. *J Endocr Soc.* 2021;5:A893–A893.
- 98 Madsen LW, Knauf JA, Gotfredsen C, et al. 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.* 2012;153:1538–47.

- 99 Song Y, Zhou M, Cao Y, et al. 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*. 2017;13:2684–90.
- 100 Waser B, Beetschen K, Pellegata NS, et al. Incretin receptors in non-neoplastic and neoplastic thyroid C cells in rodents and humans: relevance for incretin-based diabetes therapy. *Neuroendocrinology*. 2011;94:291–301.
- 101 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>.
- 102 Yang Z, Lv Y, Yu M, et al. GLP-1 receptor agonist-associated tumor adverse events: A real-world study from 2004 to 2021 based on FAERS. *Front Pharmacol*. 2022;13:925377.
- 103 Wang J, Kim CH. Differential Risk of Cancer Associated with Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists: Analysis of Real-world Databases. *Endocr Res*. 2022;47:18–25.
- 104 Pradhan R, Yu OHY, Platt RW, et al. Glucagon like peptide-1 receptor agonists and the risk of skin cancer among patients with type 2 diabetes: Population-based cohort study. *Diabet Med*. 2023;e15248.
- 105 Afkarian M, Sachs MC, Kestenbaum B, et al. Kidney Disease and Increased Mortality Risk in Type 2 Diabetes. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24:302–8.
- 106 Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:1834–44.
- 107 Von Scholten BJ, Ørsted DD, Svendsen AL, et al. The influence of pharmaceutically induced weight changes on estimates of renal function: A patient-level pooled analysis of seven randomised controlled trials of glucose lowering medication. *J Diabetes Complications*. 2015;29:1146–51.
- 108 Mann JFE, Ørsted DD, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377:839–48.
- 109 Bethel MA, Mentz RJ, Merrill P, et al. Renal Outcomes in the EXenatide Study of Cardiovascular Event Lowering (EXSCEL). *Diabetes*. 2018;67:522-P.
- 110 Tuttle KR, Lakshmanan MC, Rayner B, et al. Dulaglutide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic kidney disease (AWARD-7): a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6:605–17.
- 111 Mann JFE, Hansen T, Idorn T, et al. Effects of once-weekly subcutaneous semaglutide on kidney function and safety in patients with type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the SUSTAIN 1–7 randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8:880–93.
- 112 Lovshin JA, Barnie A, DeAlmeida A, et al. Liraglutide Promotes Natriuresis but Does Not Increase Circulating Levels of Atrial Natriuretic Peptide in Hypertensive Subjects With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38:132–9.
- 113 Sonego B, Zelin E, Zalaudek I, et al. Bullous pemphigoid triggered by dulaglutide: a case report and a review of the literature. *Dermatol Rep*. Published Online First: 6 June 2023. doi: 10.4081/dr.2023.9676
- 114 Fukuda G, Yoshida T, Hirayama A, et al. Dulaglutide-related bullous pemphigoid in a patient with type 2 diabetes: A case report. *Geriatr Gerontol Int*. 2019;19:1289–90.
- 115 Burruss CP, Jones JM, Burruss JB. Semaglutide-associated bullous pemphigoid. *JAAD Case Rep*. 2021;15:107–9.

- 116 Collins M-K. Bullous Pemphigoid Triggered by Liraglutide. *Cutis*. 2021;107. doi: 10.12788/cutis.0262
- 117 Pradhan R, Montastruc F, Rousseau V, et al. Exendin-based glucagon-like peptide-1 receptor agonists and anaphylactic reactions: a pharmacovigilance analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8:13–4.
- 118 Pradhan R, Patorno E, Tesfaye H, et al. Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists and Risk of Anaphylactic Reaction Among Patients With Type 2 Diabetes: A Multisite Population-Based Cohort Study. *Am J Epidemiol*. 2022;191:1352–67.
- 119 Karakousis N, Kostakopoulos NA, Georgakopoulou VE, et al. A Rare Case of Dulaglutide-Associated Angioedema in a Male Patient. *Cureus*. Published Online First: 30 November 2021. doi: 10.7759/cureus.20041
- 120 Nreu B, Dicembrini I, Tinti F, et al. Major cardiovascular events, heart failure, and atrial fibrillation in patients treated with glucagon-like peptide-1 receptor agonists: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2020;30:1106–14.
- 121 Tougaard RS, Jorsal A, Tarnow L, et al. Heart rate increases in liraglutide treated chronic heart failure patients: association with clinical parameters and adverse events: Liraglutide increases heart rate only in chronic heart failure patients with sinus rhythm and independently of beta-blocker dose. *Scand Cardiovasc J*. 2020;54:294–9.
- 122 Wu S, Lu W, Chen Z, et al. Association of glucagon-like peptide-1 receptor agonists with cardiac arrhythmias in patients with type 2 diabetes or obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetol Metab Syndr*. 2022;14:195.
- 123 Al-Sadawi MA, Aslam FM, Tao M, et al. Effects of GLP-1 Agonists on mortality and arrhythmias in patients with Type II diabetes. *IJC Heart Vasc*. 2023;47:101218.
- 124 Muller DRP, Stenvers DJ, Malekzadeh A, et al. Effects of GLP-1 agonists and SGLT2 inhibitors during pregnancy and lactation on offspring outcomes: a systematic review of the evidence. *Front Endocrinol*. 2023;14:1215356.
- 125 Doğan ŞE, Kuşkonmaz ŞM, Koc G, et al. Case Series: Exposure to Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonist in theFirst Trimester of Pregnancy in Two Siblings. *Endocr Metab Immune Disord - Drug Targets*. 2023;24. doi: 10.2174/0118715303252109231023115112
- 126 Skov K, Mandic IN, Nyborg KM. Semaglutide and pregnancy. *Int J Gynecol Obstet*. 2023;163:699–700.
- 127 Greco D. Normal pregnancy outcome after first-trimester exposure to liraglutide in a woman with Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2015;32. doi: 10.1111/dme.12726
- 128 Alghamdi A, Alsaeddi A, Malki H, et al. A Case Report of a Pregnant Woman With Type 2 Diabetes Mellitus Using Dulaglutide During the First Trimester of Pregnancy. *Cureus*. Published Online First: 4 September 2023. doi: 10.7759/cureus.44644
- 129 Burlina S, Dalfrà MG, Caprino R, et al. A case report on use of dulaglutide during the first weeks of pregnancy in woman affected by type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol*. 2022;60:137–8.
- 130 Cesta CE, Rotem R, Bateman BT, et al. Safety of GLP-1 Receptor Agonists and Other Second-Line Antidiabetics in Early Pregnancy. *JAMA Intern Med*. Published Online First: 11 December 2023. doi: 10.1001/jamainternmed.2023.6663
- 131 Fontoura P, Cardoso MCDA, Erthal-Martins MC, et al. The effects of liraglutide on male fertility: a case report. *Reprod Biomed Online*. 2014;29:644–6.

- 132 Victoza and Sperm count decreased - a phase IV clinical study of FDA data
<https://www.ehealthme.com/ds/victoza/sperm-count-decreased/>.
- 133 Diabète de type 2 et tensions d'approvisionnement : conduite à tenir pour la prescription des analogues de GLP1 - <https://ansm.sante.fr/actualites/diabete-de-type-2-et-tensions-dapprovisionnement-conduite-a-tenir-pour-la-prescription-des-analogues-de-glp1>.
- 134 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>.
- 135 Han SH, Safeek R, Ockerman K, et al. Public Interest in the Off-Label Use of Glucagon-like Peptide 1 Agonists (Ozempic) for Cosmetic Weight Loss: A Google Trends Analysis. *Aesthet Surg J.* 2023;sjad211.
- 136 Chiappini S, Vickers-Smith R, Harris D, et al. Is There a Risk for Semaglutide Misuse? Focus on the Food and Drug Administration's FDA Adverse Events Reporting System (FAERS) Pharmacovigilance Dataset. *Pharmaceuticals.* 2023;16:994.
- 137 Lobkovich A, Kale-Pradhan P, Lipari M. Incretin Analogs for Weight Management in Adults Without Diabetes. *Ann Pharmacother.* 2023;10600280231190089.
- 138 Sauer N, Reining F, Schulze Zur Wiesch C, et al. Off-Label Antiobesity Treatment in Patients without Diabetes with GLP-1 Agonists in Clinical Practice. *Horm Metab Res.* 2014;47:560–4.
- 139 Gupta M, Tummala R, Ghosh RK, et al. An update on pharmacotherapies in diabetic dyslipidemia. *Prog Cardiovasc Dis.* 2019;62:334–41.
- 140 Buse JB, Nauck M, Forst T, et al. Exenatide once weekly versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes (DURATION-6): a randomised, open-label study. *The Lancet.* 2013;381:117–24.
- 141 Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, et al. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *The Lancet.* 2009;374:39–47.
- 142 Liu W, Yu J, Tian T, et al. Meta-analysis of the efficacy of liraglutide in patients with type 2 diabetes accompanied by incipient nephropathy. *Exp Ther Med.* Published Online First: 13 May 2019. doi: 10.3892/etm.2019.7577
- 143 Sorli C, Harashima S, Tsoukas GM, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide monotherapy versus placebo in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 1): a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, multinational, multicentre phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5:251–60.
- 144 Aroda VR, Bain SC, Cariou B, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily insulin glargine as add-on to metformin (with or without sulfonylureas) in insulin-naïve patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, multinational, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5:355–66.
- 145 Song X, Jia H, Jiang Y, et al. Anti-atherosclerotic effects of the glucagon-like peptide-1 (GLP-1) based therapies in patients with type 2 Diabetes Mellitus: A meta-analysis. *Sci Rep.* 2015;5:10202.
- 146 Rosenstock J, Allison D, Birkenfeld AL, et al. Effect of Additional Oral Semaglutide vs Sitagliptin on Glycated Hemoglobin in Adults With Type 2 Diabetes Uncontrolled With Metformin Alone or With Sulfonylurea: The PIONEER 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019;321:1466.
- 147 Piccirillo F, Mastroberardino S, Nusca A, et al. Novel Antidiabetic Agents and Their Effects on Lipid Profile: A Single Shot for Several Cardiovascular Targets. *Int J Mol Sci.* 2023;24:10164.

- 148 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>.
- 149 Luppino FS, De Wit LM, Bouvy PF, et al. Overweight, Obesity, and Depression: A Systematic Review and Meta-analysis of Longitudinal Studies. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67:220.
- 150 Correll CU, Detraux J, De Lepeleire J, et al. Effects of antipsychotics, antidepressants and mood stabilizers on risk for physical diseases in people with schizophrenia, depression and bipolar disorder. *World Psychiatry*. 2015;14:119–36.
- 151 Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, et al. The Prevalence of Comorbid Depression in Adults With Diabetes. *Diabetes Care*. 2001;24:1069–78.
- 152 Read JR, Sharpe L, Modini M, et al. Multimorbidity and depression: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2017;221:36–46.
- 153 Blasco BV, García-Jiménez J, Bodoano I, et al. Obesity and Depression: Its Prevalence and Influence as a Prognostic Factor: A Systematic Review. *Psychiatry Investig*. 2020;17:715–24.
- 154 Holt RIG, De Groot M, Lucki I, et al. NIDDK International Conference Report on Diabetes and Depression: Current Understanding and Future Directions. *Diabetes Care*. 2014;37:2067–77.
- 155 Anderberg RH, Richard JE, Hansson C, et al. GLP-1 is both anxiogenic and antidepressant; divergent effects of acute and chronic GLP-1 on emotionality. *Psychoneuroendocrinology*. 2016;65:54–66.
- 156 Darwish AB, El Sayed NS, Salama AAA, et al. 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 Sci*. 2023;320:121546.
- 157 Mansur RB, Ahmed J, Cha DS, et al. Liraglutide promotes improvements in objective measures of cognitive dysfunction in individuals with mood disorders: A pilot, open-label study. *J Affect Disord*. 2017;207:114–20.
- 158 Mansur RB, Lee Y, Subramaniapillai M, et al. Cognitive dysfunction and metabolic comorbidities in mood disorders: A repurposing opportunity for glucagon-like peptide 1 receptor agonists? *Neuropharmacology*. 2018;136:335–42.
- 159 Grigolon RB, Brietzke E, Mansur RB, et al. Association between diabetes and mood disorders and the potential use of anti-hyperglycemic agents as antidepressants. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2019;95:109720.
- 160 Battini V, Van Manen RP, Gringeri M, et al. The potential antidepressant effect of antidiabetic agents: New insights from a pharmacovigilance study based on data from the reporting system databases FAERS and VigiBase. *Front Pharmacol*. 2023;14:1128387.
- 161 O'Neil PM, Aroda VR, Astrup A, et al. Neuropsychiatric safety with liraglutide 3.0 mg for weight management: Results from randomized controlled phase 2 and 3a trials. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19:1529–36.
- 162 Li J-R, Cao J, Wei J, et al. Case Report: Semaglutide-associated depression: a report of two cases. *Front Psychiatry*. 2023;14:1238353.
- 163 WEGOVY US PRESCRIBING INFORMATION
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/215256s000lbl.pdf.
- 164 WEGOVY - RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT
https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230717159861/anx_159861_fr.pdf.

165 SAXENDA PRESCRIBING INFORMATION - US FDA
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/206321s007lbl.pdf.

166 SAXENDA - RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT - EMA
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/saxenda-epar-product-information_fr.pdf.

167 Wang W, Volkow ND, Berger NA, *et al.* Association of semaglutide with risk of suicidal ideation in a real-world cohort. *Nat Med.* Published Online First: 5 January 2024. doi: 10.1038/s41591-023-02672-2

5. ANNEXES