

RESUME DU 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°3)

TRULICITY, OZEMPIC, WEGOVY, SAXENDA, VICTOZA, LIRAGLUTIDE SUN, XULTOPHY, MOUNJARO

CRPV rapporteur	CRPV de Montpellier
CRPV relecteur	CRPV de Limoges
CRPV référents	CRPV de Lille, CRPV de Reims
Période couverte par le rapport	du 01/02/2025 au 31/01/2026
Date du rapport	30/04/2026

Introduction

Les agonistes du récepteur du glucagon-like-peptide-1 (AR-GLP-1) sont indiqués dans le traitement du diabète de type 2 (insuffisamment contrôlé, en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique). Certains, comme le liraglutide, le sémaglutide et le tirzépate (co-agoniste des récepteurs GLP-1 et GIP) sont également indiqués dans le traitement de l'obésité sous certaines conditions. En 2022, l'ANSM a mis en place un suivi national renforcé de pharmacovigilance regroupant l'ensemble des enquêtes nationales de pharmacovigilance portant sur différents AR-GLP-1 en une enquête élargie à toute la classe pharmacologique. Cette enquête a pour objectif le suivi de la sécurité des AR-GLP-1 centré sur les cas d'effets indésirables (EI) en lien avec des problématiques de sécurité identifiées, y compris dans un contexte de mésusage. Le présent rapport est le 3ème rapport de cette enquête élargie..

Méthodes

L'enquête comprend l'analyse ciblée des cas d'effets indésirables d'intérêt rapportés avec les spécialités commercialisées TRULICITY® (dulaglutide), VICTOZA® (liraglutide), SAXENDA®, LIRAGLUTIDE Sun® (liraglutide), XULTOPHY® (liraglutide + insuline degludec), OZEMPIC® (sémaglutide), WEGOVY® (sémaglutide) et MOUNJARO® (tirzépate) codées en suspect ou interaction et enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) ou par les laboratoires titulaires des AMM. Ce rapport présente les effets indésirables d'intérêt rapportés avec les AR-GLP-1 pendant la période du 01/02/2025 au 31/01/2026. Une revue des décès, des cas marquants et de la littérature disponible a été effectuée. Les EI d'intérêt ciblés dans la méthodologie ou au fil de la transmission des cas marquants au CRPV rapporteur étaient : l'utilisation au cours de la grossesse ou de l'allaitement et les troubles de la fertilité (analyse réalisée par des experts de la cellule Reproduction grossesse allaitement de l'ANSM), le mésusage dans un contexte d'utilisation pour perte pondérale, les interactions médicamenteuses, les carences, les cytolyses hépatiques, les accidents cérébrovasculaires (focus hépatotoxicité et cardiovasculaire recentrés sur ces atteintes), les urolithiases, les cholangiocarcinomes, les effets ophtalmologiques hors neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique (NOIAN), les dysfonctions érectiles et les cholécystites (avec le sémaglutide). Des analyses selon l'indication ont été réalisées lorsque l'information était disponible. Dans le cadre d'un signal européen portant sur des cas de volvulus gastro-intestinal sous sémaglutide, une recherche de cas similaires survenus durant la période d'étude a été réalisée. Les données d'exposition présentées ont été fournies par les laboratoires titulaires des AMM. Les données générales des derniers plans de gestion des risques (PGR) en vigueur et PSURs évalués au niveau européen (y compris les rapports d'évaluation du PRAC, comité pour l'évaluation des risques en matière de PV) ont été également prises en compte dans l'analyse.

Principaux résultats et discussion

Du 01/02/2025 au 31/01/2026, l'exposition à un AR-GLP-1 inclus dans cette enquête était estimée à 840 827 patients-années, dont ■■■ % pour OZEMPIC®, ■■■ % pour TRULICITY®, ■■■ % pour XULTOPHY®, ■■■ % pour MOUNJARO®, ■■■ % pour VICTOZA®, ■■■ % pour WEGOVY® et ■■■ % pour SAXENDA®. Pour LIRAGLUTIDE Sun®, l'exposition cumulée sur la période demeure très limitée en raison de sa mise récente sur le marché. Sur cette période, 2 801 cas ont été notifiés en France incluant 515 cas graves (18,4 %) dont 13 décès. L'incidence des notifications était de 0,6 cas graves pour 1000 personnes-années et le nombre de cas graves rapportés par mois en France était de 43 cas/mois. Les patients présentant un cas grave avaient une moyenne d'âge de 53,1 ans (écart-type 16,7 ans) et 64,9 % étaient des femmes. Les cas étaient le plus souvent notifiés par des professionnels de santé (69,9 %). Les AR-GLP-1 suspects étaient par ordre décroissant OZEMPIC® (37,5 %), WEGOVY® (32,0 %), MOUNJARO® (16,1 %) et TRULICITY® (10,9 %). Les indications étaient :

diabète de type 2 (34,8 %), contrôle du poids (33,6 %) ou inconnue/autre (31,7 %). Les cas graves différaient selon l'indication. Pour l'indication contrôle du poids, les déclarations concernaient des patients plus jeunes ($44,2 \pm 16,7$ ans), plus majoritairement des femmes (78,0 %) et les médicaments les plus souvent impliqués étaient WEGOVY® (50,9 %) et MOUNJARO® (33,5 %), suivis d'OZEMPIC® (11,0 %). Parmi les 13 décès, l'imputabilité des AR-GLP-1 a été considérée comme possible dans 2 cas fatals de pancréatite aiguë (1 sémaglutide, 1 dulaglutide – EI listé dans les RCP/Notices) et un cas de cancer du pancréas (sémaglutide – risque potentiel important dans le PGR) et comme indirecte mais retenue dans deux cas fatals d'acidose lactique à la metformine favorisée par une déshydratation.

Les classes de systèmes d'organes (SOC) les plus représentées parmi les effets indésirables graves étaient les affections gastro-intestinales (34,2 %) et les troubles généraux et anomalies au site d'administration (10,9%). L'analyse des effets d'intérêt rapportait : 11 cas d'effets indésirables graves parmi les effets ophtalmologiques hors NOIAN (après exclusion de 19 cas trop peu documentés en termes de délai de survenue et/ou clinique et/ou d'âge du patient), 10 cas d'interactions médicamenteuses (impliquant majoritairement des médicaments à marge thérapeutique étroite ou des médicaments exposant à des effets graves en cas de surdosage) dont deux d'évolution fatale par acidose lactique sous metformine, 8 cas non graves de carence (6 cas de carences micronutritionnelles [fer, vitamines B12, D], un cas de carence protéique et un cas de malnutrition ; aucun cas de sarcopénie), 4 cas de dysfonction érectile, 3 cas graves de cytolysé hépatique, 2 cas graves d'accident cérébrovasculaire (un cas d'accident ischémique transitoire et un cas d'accident vasculaire cérébral ischémique chez des patients à haut risque cardiovasculaire) après exclusion de 3 cas sans information sur le terrain et le bilan réalisé, 2 cas graves de cholangiocarcinome, 1 cas marquant de cholécystite avec OZEMPIC® (rapporté après la fin de la période de la présente enquête) et aucun cas grave d'urolithiase. Deux cas graves de volvulus, peu documentés et sans données chronologiques ni évolutives exploitables, ont été identifiés. Concernant les cas en lien avec un mésusage d'AR-GLP-1 dans un contexte de perte pondérale, on retrouvait 36 cas dont 17 graves avec un âge médian de 29 ans, une forte prédominance féminine (83,3 %) et impliquant préférentiellement OZEMPIC® (58,3 %). Le mésusage impliquait une obtention du médicament en dehors d'un cadre médical dans deux tiers de ces cas (n=23) et des posologies trop élevées dans 92,6 %. Les vomissements, diarrhées et douleurs abdominales représentaient la majorité des effets rapportés (72,2%). Près de la moitié de l'ensemble des cas étaient rapportés comme graves (n=17) incluant 5 cas de pancréatite aiguë.

Conclusions

Le rapporteur identifie plusieurs signaux de sécurité nécessitant des mesures de prévention ou une surveillance renforcée. L'analyse de décès illustrent la gravité potentielle des effets indésirables associés aux AR-GLP-1, en particulier des complications pancréatiques, mais également le rôle possible d'interactions ou de mécanismes indirects favorisant des décompensations sévères, notamment l'acidose lactique sous metformine dans un contexte de déshydratation. Concernant le mésusage, la persistance de survenue de cas graves évitables confirme la nécessité de renforcer les actions d'encadrement des circuits d'obtention et de poursuivre les actions de communication et de prévention à destination du grand public, des patients et des professionnels de santé. L'information sur le risque d'interactions médicamenteuses potentiellement graves avec les médicaments à marge thérapeutique étroite ou présentant des effets indésirables dose-dépendants doit être renforcée afin de prévenir ces effets graves évitables. Concernant le risque de carence, l'information relative à la prévention, la surveillance et la prise en charge du risque carenciel et de dénutrition pourrait être renforcée en se basant sur les recommandations des sociétés savantes. Une évaluation pourrait être réalisée au niveau européen en vue d'un renforcement de l'information concernant les signaux potentiels suivants : cytolyses hépatiques avec tirzépate, les accidents cérébrovasculaires avec tirzépate, les aggravations de la rétinopathie diabétique avec dulaglutide, liraglutide et tirzépate, les neuropathies optiques non NOIAN avec sémaglutide et tirzépate, les dysfonctions érectiles avec sémaglutide (nouveau signal potentiel sur la présente période d'enquête par rapport aux précédentes), et les cholécystites avec sémaglutide. Aucun signal n'a été relevé pour les urolithiases, les atteintes cornéennes et les cholangiocarcinomes. Les cas de volvulus gastro-intestinal ne permettent pas de contribuer de manière significative à l'évaluation du signal européen sous sémaglutide mais sont à surveiller dans l'attente des conclusions du signal européen. Les données actuelles disponibles concernant l'exposition des agonistes GLP-1 au cours de la grossesse, avec un focus sur la période du 01/02/2025 au 31/01/2026 sont encore limitées, mais elles ne permettent pas de retenir d'augmentation du risque d'anomalies congénitales, ni d'augmentation clairement démontrée du risque de fausse couche. Par ailleurs, l'évaluation du risque de complications obstétricales (prématurité, troubles hypertensifs, déséquilibre métabolique) reste difficile à interpréter notamment en raison du profil des patientes exposées (diabète, obésité, en particulier). Le rapporteur souhaite la poursuite de l'enquête nationale recentrée sur les AR-GLP-1 utilisés dans le contrôle du poids et sur certains focus spécifiques : le mésusage pour perte pondérale, les interactions médicamenteuses, les carences (incluant notamment le risque de sarcopénie) et les éventuels signaux émergents.