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)

Dulaglutide : TRULICITY® 0,75 mg – 1,5 mg – 3 mg – 4,5 mg, solutions injectables en stylos préremplis
Sémaglutide : OZEMPIC® 0,25 mg – 0,5 mg – 1 mg, solutions injectables en stylos préremplis
WEGOVY® 0,25 mg – 0,5 mg – 1 mg – 1,7 mg – 2,4 mg, FlexTouch solutions injectables en stylos préremplis
Liraglutide : SAXENDA® 6 mg/ml, solution injectable en stylo prérempli
VICTOZA® 6 mg/ml, solution injectable en stylo prérempli
LIRAGLUTIDE SUN® 6 mg/mL, solution injectable en stylo prérempli
Liraglutide et Insuline degludec : XULTOPHY® 100 unités/ml + 3,6 mg/ml, solution injectable
Tirzépatide : MOUNJARO® 2,5 mg/dose KwikPen – 5 mg/dose KwikPen – 7,5 mg/dose KwikPen – 10 mg/dose KwikPen – 12,5 mg/dose KwikPen – 15 mg/dose KwikPen, solutions injectables en stylos préremplis

LABORATOIRES
Eli Lilly Nederland BV (TRULICITY® MOUNJARO®)
Novo Nordisk A/S (SAXENDA®, VICTOZA®, XULTOPHY®, OZEMPIC®, WEGOVY®)
Sun Pharmaceutical Industries Europe BV (LIRAGLUTIDE SUN®)

Référence de l'enquête	E_PV-2023-00980
Date d'ouverture de l'enquête	22/03/2023 (sous sa forme élargie à toute la classe pharmacologique)
CRPV rapporteurs	Montpellier
Nom de l'expert rapporteur*	[redacted]
Autres experts nommés par l'ANSM	[redacted] / [redacted] (Montpellier/ Toulouse) Expertise RGA 202631RGA EGA fertilité GLP 1
CRPV relecteur	Limoges
Nom de l'expert relecteur *	[redacted]
Nom de l'expert coordonnateur*	N/A
Nom du ou des laboratoires	Titulaires / Exploitants des spécialités commercialisées - Novo Nordisk A/S/ Novo Nordisk Puteaux - Eli Lilly Nederland BV / Lilly France Neuilly sur Seine - Sun Pharmaceutical Industries Europe BV/ Sun Pharma France
Date(s) du ou des rapports précédents +/- présentation en CSP Surveillance et Pharmacovigilance (Formation restreinte Expertise)	- Rapport n°1 (dulaglutide, sémaglutide, liraglutide, liraglutide-insuline degludec, exénatide) Date de rendu : 30/11/2023 Présentation en CSP : 30/01/2024 - Rapport n°2 (dulaglutide, sémaglutide, liraglutide, liraglutide-insuline degludec) Date de rendu : 11/07/2025 Présentation en CSP : 23/09/2025
Période couverte par le rapport	Du 01/02/2025 au 31/01/2026 (inclus)
Date du rapport	30/04/2026

*informations à occulter dans le rapport anonymisé (cf. annexe)
Anonymisation effectuée par ☐ NOM Signature (uniquement en cas d'anonymisation)

TABLE DES MATIERES

RESUME 8
1. INTRODUCTION 11
2. GENERALITES SUR LES AGONISTES DU RECEPTEUR DU GLP-1 18
2.1. Données de pharmacodynamie 18
2.2. Données pharmacocinétiques 19
2.3. Population cible, indication(s) et posologie 23
2.4. Condition de prescription et de délivrance en France 24
2.5. Avis de la HAS 24
2.6. Recommandations des sociétés savantes 25
2.7. Données sur le profil de sécurité des médicaments de la même classe pharmacologique ou ayant un mécanisme similaire 26
2.8. Plan de Gestion des Risques 26
3. CONTEXTE/OBJECTIFS/PERIMETRES 30
4. METHODES 32
4.1. Données issues de la BNPV 32
4.2. Données des laboratoires 32
4.3. Données de la littérature 32
4.4. Données d'exposition 32
4.5. Données de VigiBase 32
4.6. Données de détection automatisée des signaux (DAS) 33
4.7. Données des PGR 33
4.8. Données des PSURs 33
4.9. Données des RCP 33
5. RESULTATS 35
5.1. Données internationales 35
5.1.1. Données de VigiBase 35
5.1.2. Données issues des essais cliniques 39
5.1.3. Données de la littérature 39
5.2. Données nationales 40
5.2.1. Données d'exposition 40
5.2.2. Présentation générale des cas notifiés pendant la période d'étude 40
5.2.3. Présentation des EI (période du 01/02/2025 au 31/01/2026) 42
5.2.4. Présentation des cas graves (période du 01/02/2025 au 31/01/2026) 44
6. ANALYSE DETAILLEE ET DISCUSSION DES EFFETS D'INTERET 56
6.1. Utilisation au cours de la grossesse ou de l'allaitement, effets sur la reproduction et la fertilité 56
6.1.1. Echec de la contraception d'urgence 56
6.1.2. Placenta et passage placentaire 56
6.1.3. Agonistes GLP-1 et grossesse 56
6.1.4. Agonistes GLP-1 et allaitement 58

6.1.5. Agonistes GLP-1 et fertilité 59
6.2. Mésusage dans un contexte d'utilisation pour perte pondérale 60
6.2.1. Contexte 60
6.2.2. Définition du mésusage dans un contexte d'utilisation pour perte pondérale 60
6.2.3. Identification du mésusage à partir des données de pharmacovigilance 61
6.2.4. Cas rapportés 61
6.2.5. Description des faits marquants 68
6.2.6. Mention dans les PSURs 71
6.2.7. Bibliographie 71
6.2.8. Mentions dans les RCP 72
6.2.9. Discussion 72
6.2.10. Conclusions 73
6.3. Interactions médicamenteuses 75
6.3.1. Cas rapportés 75
6.3.2. Données internationales issues de VigiBase 79
6.3.3. Mentions dans les PSURs 80
6.3.4. Mécanismes d'action 82
6.3.5. Bibliographie 82
6.3.6. Mentions dans les RCP 84
6.3.7. Conclusions 86
6.4. Carences 87
6.4.1. Cas rapportés 87
6.4.2. Données internationales issues de VigiBase 88
6.4.3. Mentions dans les PSURs 90
6.4.4. Mécanismes d'action 91
6.4.5. Bibliographie 91
6.4.6. Mentions dans les RCP 92
6.4.7. Avis des sociétés savantes 92
6.4.8. Conclusions 93
6.5. Cytolyses hépatiques 94
6.5.1. Cas rapportés 94
6.5.2. Données internationales issues de VigiBase 96
6.5.3. Mentions dans les PSURs 96
6.5.4. Bibliographie 97
6.5.5. Mentions dans les RCP 97
6.5.6. Conclusions 97
6.6. Accidents cérébrovasculaires 98
6.6.1. Cas rapportés 98
6.6.2. Données internationales issues de VigiBase 99
6.6.3. Mentions dans les PSURs 99

6.6.4. Mécanismes d'action 100
6.6.5. Bibliographie 100
6.6.6. Mentions dans les RCP 100
6.6.7. Conclusions 100
6.7. Urolithiases 101
6.7.1. Cas rapportés 101
6.7.2. Mentions dans les PSURs 101
6.7.3. Mentions dans les RCP 102
6.7.4. Conclusions 102
6.8. Cholangiocarcinomes 103
6.8.1. Cas rapportés 103
6.8.2. Données internationales issues de VigiBase 104
6.8.3. Mentions dans les PSURs 104
6.8.4. Mécanismes d'action 104
6.8.5. Bibliographie 105
6.8.6. Mentions dans les RCP 105
6.8.7. Conclusions 105
6.9. Effets ophtalmologiques hors NOIAN 106
6.9.1. Cas rapportés 106
6.9.2. Données internationales issues de VigiBase 111
6.9.3. Mention dans les PSURs 112
6.9.4. Mécanismes d'action 113
6.9.5. Bibliographie 113
6.9.6. Mentions dans les RCP 114
6.9.7. Conclusions 115
6.10. Dysfonctions érectiles 117
6.10.1. Cas rapportés 117
6.10.2. Données internationales issues de VigiBase 118
6.10.3. Mention dans les PSURs 118
6.10.4. Mécanismes d'action 118
6.10.5. Bibliographie 118
6.10.6. Mentions dans les RCP 119
6.10.7. Conclusions 119
6.11. Cholécystites avec sémaglutide 120
6.11.1. Cas marquant 120
6.11.2. Données internationales issues de VigiBase 120
6.11.3. Mention dans les PSURs 120
6.11.4. Mécanismes d'action 120
6.11.5. Bibliographie 120
6.11.6. Mentions dans les RCP 121

6.11.7. Conclusions 121
6.12. Volvulus gastro-intestinal 121
6.12.1. Contexte 121
6.12.2. Résultats et conclusions 122
7. CONCLUSIONS DU RAPPORTEUR 123
8. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES 127
9. ANNEXES 134
9.1. Données d'exposition 134
9.2. Avis de la HAS 135
9.3. Résumé des caractéristiques du produit et notices 140
9.4. Effets indésirables rapportés (MedDRA SOC/PT) selon l'indication 140
9.5. Correspondances entre les numéros anonymisés et les numéros d'identification des cas 152
9.5.1. Décès 152
9.5.2. Cas marquants 152
9.5.3. Cas de mésusage exclus de l'analyse 153
9.5.4. Cas de mésusage dans un contexte d'utilisation pour perte pondérale 153
9.5.5. Cas d'interaction médicamenteuse 154
9.5.6. Cas non graves de carence 155
9.5.7. Cas de cytolyse hépatique 155
9.5.8. Cas d'accidents cérébrovasculaires 155
9.5.9. Cas de cholangiocarcinome 155
9.5.10. Cas d'EI ophtalmologiques hors NOIAN 155
9.5.11. Cas de dysfonction érectile 156
9.6. Rapport d'enquête sur l'utilisation des agonistes GLP-1 au cours de la grossesse ou de l'allaitement et les effets sur la reproduction et la fertilité 157
1. Contexte 160
2. Méthodes 160
3. Résultats 161
4. Discussion / Conclusion 181
5. Références bibliographiques 185

ABREVIATIONS

AAP – Autorisation d'Accès Précoce
ANSM – Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
AMM – Autorisation de Mise sur le Marché
AR-GLP-1 – Agoniste du récepteur du Glucagon-Like Peptide-1
ASMR – Amélioration du Service Médical Rendu
ATC – Anatomique, Thérapeutique et Chimique
BNPV – Base Nationale de Pharmacovigilance, appelée aussi ANPV (Application Nationale de Pharmacovigilance)
CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (Comité des médicaments à usage humain)
CKD – Chronic Kidney Disease (maladie rénale chronique)
CPD – Conditions de Prescription et de Délivrance
CRPV – Centre Régional de PharmacoVigilance
CSP – Comité Scientifique Permanent
DAS – Détection Automatisée des Signaux
DCI – Dénomination Commune Internationale
DFG – Débit de Filtration Glomérulaire
DILI – Drug Induced Liver Injury (lésion hépatique induite par une drogue ou un médicament)
DPP-4 – Dipeptidyl Peptidase 4
DRESS – Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques)
DT1 – Diabète de type 1
DT2 – Diabète de type 2
eGFR – Estimated Glomerular Filtration Rate (débit de filtration glomérulaire estimé)
EI – Effet indésirable
EMA – European Medicines Agency (Agence européenne du médicament)
EPITT – European Pharmacovigilance Issues Tracking Tool (base de données européenne pour le suivi des signaux européens)
EU – European Union (Union Européenne)
FDA – Food and Drug Administration (division du département de la santé américaine)
GIP – Glucose-dependent insulinotropic polypeptide
GLP-1 – Glucagon-Like Peptide 1
HAS – Haute Autorité de Santé
HbA1c – Hémoglobine glyquée A1c
HLGT – High Level Group Term (groupe de termes de haut niveau)
HLT – High Level Term (terme de haut niveau)
ICSR – Individual Case Safety Report (observation individuelle d'effets indésirables/ rapport de sécurité de cas individuel)
iDDP-4 – Inhibiteur(s) de la dipeptidyl peptidase 4
IMC – Indice de Masse Corporelle
iSGLT-2 – Inhibiteur(s) du co-transporteur de sodium-glucose de type 2
MedDRA – Medical Dictionary for Regulatory Activities (Dictionnaire médical des affaires réglementaires)
NA – Non attribuable, non renseigné
NOIAN – Neuropathie Optique Ischémique Antérieure Non artéritique
PA – Patient-année
OMS – Organisation Mondiale de la Santé
PASS – Post Authorisation Safety Study (étude de sécurité post-autorisation)
PBRER – Periodic Benefit-Risk Evaluation Report (format du PSUR défini au niveau européen, rapport périodique d'évaluation des données d'efficacité et de sécurité)
PGR – Plan de Gestion de Risque

PRAC – Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (Comité de pharmacovigilance et d'évaluation des risques des médicaments)
PSUR – Periodic Safety Update Report (rapport périodique actualisé de sécurité)
PSUSA / PSUSA AR – Periodic Safety Update Single Assessment (évaluation des rapports périodiques actualisés de sécurité par substance active) /Assessment Report (rapport d'évaluation)
PT – Preferred Term (terme préférentiel)
PV – Pharmacovigilance
RCP – Résumé des Caractéristiques du Produit
RMP – Risk Management Plan (voir PGR)
SFO – Société Française d'Ophtalmologie
SGLT-2 – Co-transporteur de sodium-glucose de type 2
SMR – Service Médical Rendu
SMQ – Standardised MedDRA Query (question MedDRA normalisée)
SNDS – Système National des Données de Santé
SOC – System Organ Class (classe de systèmes d'organes)
T2DM – Type 2 Diabetes Mellitus
TTO – Time to Onset (délai de survenue)
US – United States (Etats-Unis)
WHO – World Health Organization

RESUME

Introduction

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

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 carentiel 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 tirzépatide, les accidents cérébrovasculaires avec tirzépatide, les aggravations de la rétinopathie diabétique avec dulaglutide, liraglutide et tirzépatide, les neuropathies optiques non NOIAN avec sémaglutide et tirzépatide, 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.

1. INTRODUCTION

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

Nom commercial	TRULICITY®	VICTOZA®	LIRAGLUTIDE SUN ®	XULTOPHY®	SAXENDA®	OZEMPIC®	WEGOVY®	MOUNJARO®
DCI	Dulaglutide	Liraglutide	Liraglutide	Liraglutide + insuline degludec	Liraglutide	Sémaglutide	Sémaglutide	Tirzépatide
Classe ATC	A10BJ05	A10BJ02	A10BJ02	A10AE56	A10BJ02	A10BJ06	A10BJ06	A10BX16
Excipient(s) à effet notoire	Essentiellement sans sodium	Pas d'EEN notifié	Pas d'EEN notifié	Essentiellement sans sodium	Pas d'EEN notifié	Essentiellement sans sodium	Essentiellement sans sodium	alcool benzylique, essentiellement sans sodium
Forme pharmaceutique et dosage	Solution injectable en stylo prérempli. Dosage à 0,75 mg - 1,5 mg – 3 mg – 4,5 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 doses de 1,2 mg ou 10 doses de 1,8 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 doses de 1,2 mg ou 10 doses de 1,8 mg.	Solution injectable en stylo prérempli. 1 ml de solution contient 100 unités d'insuline dégludec et 3,6 mg de liraglutide. Un stylo prérempli contient 3 ml, équivalent à 300 unités d'insuline dégludec et 10,8 mg de liraglutide. Une dose unitaire contient 1 unité	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,	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	Solution injectable en stylo prérempli Dosage : 0,25 mg – 0,5 mg – 1 mg – 1,7 mg -2,4 mg Stylo prérempli, dose unique Stylo prérempli, Flex Touch (contient 4 doses)	Solution injectable en stylo prérempli Solution injectable en flacon Dosage : 2,5 mg – 5 mg – 7,5 mg – 10 mg -12,5 mg – 15 mg Stylo prérempli, dose unique Flacon unidose

Nom commercial	TRULICITY®	VICTOZA®	LIRAGLUTIDE SUN ®	XULTOPHY®	SAXENDA®	OZEMPIC®	WEGOVY®	MOUNJARO®
		Boite de 2 stylos de 3 ml	Boite de 2 stylos de 3 ml	d'insuline dégludec et 0,036 mg de liraglutide	1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg et 3,0 mg. Boite de 3 stylos de 3 ml	de sémaglutide pour la forme 2 mg.		Stylo prérempli (KwikPen), multidose
Classe pharmacologique	Analogue du récepteur du glucagon-like-peptide-1 (GLP-1), hypoglycémiants parentéraux sauf insulines	Analogue du récepteur duglucagon-like-peptide-1 (GLP-1), hypoglycémiants parentéraux sauf insulines	Analogue du récepteur duglucagon-like-peptide-1 (GLP-1), hypoglycémiants parentéraux sauf insulines	Agoniste du récepteur du glucagon-like-peptide-1 (GLP-1), hypoglycémiants parentéraux sauf insulines, insulines	Analogue du récepteur du glucagon-like-peptide-1 (GLP-1), anorexigènes centraux	Analogue du récepteur duglucagon-like-peptide-1 (GLP-1), hypoglycémiants parentéraux sauf insulines	Analogue du récepteur duglucagon-like-peptide-1 (GLP-1), anorexigènes centraux	Analogues du récepteur du glucagon-like peptide-1 (GLP-1), analogues du récepteur du peptide insulinotrope dépendant du glucose (GIP), hypoglycémiants parentéraux sauf insulines
Indication(s)	Chez les patients de 10 ans et plus pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique :	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 d'une activité physique :	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 d'une activité physique :	Chez les adultes pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé pour améliorer le contrôle glycémique en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique en association avec	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	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	Chez les adultes, 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	<u>Diabète de type 2 :</u> chez les adultes pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique :

Nom commercial	TRULICITY®	VICTOZA®	LIRAGLUTIDE SUN ®	XULTOPHY®	SAXENDA®	OZEMPIC®	WEGOVY®	MOUNJARO®
	- 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.	• 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.	• 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.	d'autres médicaments par voie orale destinés au traitement du diabète	et le maintien du poids chez les patients adultes avec un indice de masse corporelle (IMC) initial : • ≥30kg/m2(obésité), ou • ≥27kg/m2et <30 kg/m2 (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	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.	poids, chez des adultes avec un indice de masse corporelle (IMC) initial de : • ≥ 30 kg/m2 (obésité), ou • ≥ 27 kg/m2 et < 30 kg/m2 (surpoids) en présence d'au moins un facteur de comorbidité lié au poids tel qu'une dysglycémie (prédiabète ou diabète de type 2), une hypertension artérielle, une dyslipidémie, un syndrome d'apnée obstructive du sommeil ou une maladie cardiovasculaire Adolescent (≥12 ans) : en complément d'un régime hypocalorique et d'une	• 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 <u>Contrôle du poids</u> : 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

Nom commercial	TRULICITY®	VICTOZA®	LIRAGLUTIDE SUN ®	XULTOPHY®	SAXENDA®	OZEMPIC®	WEGOVY®	MOUNJARO®
					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 : • une obésité (correspondant à un IMC ≥30kg/m² chez les adultes selon les seuils internationaux)* et • un poids corporel supérieur à 60kg. »		augmentation de l'activité physique dans le contrôle du poids chez des adolescents âgés de 12 ans et plus avec : • une obésité* et • un poids corporel supérieur à 60 kg	corporelle (IMC) initial : • ≥ 30 kg/m2 (obésité) ou • ≥ 27 kg/m2 et < 30 kg/m2 (surpoids) en présence d'au moins un facteur de comorbidité lié au poids (par exemple, une hypertension artérielle, une dyslipidémie, un syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil, une maladie cardiovasculaire, un prédiabète ou un diabète de type 2).
Condition de prescription et de délivrance (France)	LISTE I	LISTE I	LISTE I	LISTE I	LISTE I	LISTE I	LISTE I	LISTE I

Nom commercial	TRULICITY®	VICTOZA®	LIRAGLUTIDE SUN ®	XULTOPHY®	SAXENDA®	OZEMPIC®	WEGOVY®	MOUNJARO®
Procédure d'enregistrement *(pays rapporteur et corapporteur si procédure européenne)*	Procédure centralisée européenne (rapporteur UK, Corapporteur Allemagne)	Procédure centralisée (rapporteur Pays-Bas, corapporteur Danemark)	Procédure centralisée (rapporteur Pays-Bas, corapporteur Danemark)	Procédure centralisée (rapporteur Suède, corapporteur UK)	Procédure centralisée (rapporteur Pays-Bas, corapporteur Danemark)	Procédure centralisée (rapporteur Pays-Bas, corapporteur Danemark)	Procédure centralisée (rapporteur Pays-Bas, co-rapporteur Danemark)	Procédure centralisée (rapporteur Allemagne, co-rapporteur Suède)
PSUR : EURD list (oui/non) Si oui : **- pays rapporteur** **- prochaine DLP** **- fréquence de soumission**	oui Italie 18/09/2027 triennale	oui Pays-Bas 31/12/2026 triennale	oui Pays-Bas 31/12/2026 triennale	oui Pays-Bas 30/09/2025 triennale	oui Pays-Bas 31/12/2026 triennale	oui Suède 31/05/2025 annuelle	oui Suède 31/05/2025 annuelle	oui Suède 13/05/2025 annuelle
Titulaire d'AMM / Exploitant	Eli Lilly Nederland BV	Novo Nordisk A/S	Sun Pharmaceutical Industries Europe BV	Novo Nordisk A/S	Novo Nordisk A/S	Novo Nordisk A/S	Novo Nordisk A/S	Eli Lilly Nederland BV
Date d'obtention de l'AMM	21 novembre 2014 (TRULICITY® 0,75 mg, solution injectable en stylo prérempli ; TRULICITY® 1,5 mg, solution injectable en stylo prérempli) 18/11/2020 (TRULICITY® 3 mg, solution injectable en stylo	30/06/2009	07/02/2025	18/09/2014	23/03/2015	08/02/2018 (OZEMPIC® 0,25 mg, solution injectable en stylo prérempli ; OZEMPIC® 0,5 mg, solution injectable en stylo prérempli ; OZEMPIC® 1 mg, solution injectable en stylo prérempli)	06/01/2022	15/09/2022 (MOUNJARO® 2,5-5-7,5-10-12,5-15 mg, solutions injectables en stylos préremplis) 19/04/2024 (MOUNJARO® 2,5-7,5-10-12,5-15 mg/dose KwikPen solutions

Nom commercial	TRULICITY®	VICTOZA®	LIRAGLUTIDE SUN ®	XULTOPHY®	SAXENDA®	OZEMPIC®	WEGOVY®	MOUNJARO®
	prérempli ; TRULICITY® 4,5 mg, solution injectable en stylo prérempli)					11/01/2022 (OZEMPIC® 2 mg, solution injectable en stylo prérempli)		injectables en stylos préremplis)
Date de commercialisa-tion 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 prérempli; TRULICITY® 4,5 mg, solution injectable en stylo prérempli)	22/03/2010	16/12/2025	09/09/2016	02/03/2021	17/04/2019 (OZEMPIC® 2 mg, solution injectable en stylo prérempli non commercialisé)	25/09/2024	06/11/2024 (MOUNJARO® 2,5-5 mg/dose KwikPen solutions injectables en stylos préremplis) 11/02/2025 (MOUNJARO® 7,5-10 mg/dose KwikPen solution injectables en stylos préremplis ;
Pays en Europe commercialisant la (les) spécialité(s)	94 countries including those in the EU, the US, Canada, Australia, Japan, and Switzerland.	Adulte: Europe (including the EU, Norway, Switzerland and the UK), Canada, Brazil, Mexico, China Japan, Russia, Argentina, Saudi	France	74 pays avec une AMM, disponible dans 46 pays (EU, Russian Federation and US)	Adulte: Europe (including the EU, Norway, Switzerland and the UK), Brazil, Canada, Republic of Korea, Saudi	>80 pays, Europe (including the EU, Norway, Switzerland and the UK),	Asia (UAE, Japan, Israel), Europe (Germany, Spain, Switzerland, Iceland, Norway, UK), North America (the	57 countries, including those in the EU, the US, Canada, Australia, Japan, Switzerland, and China region

Nom commercial	TRULICITY®	VICTOZA®	LIRAGLUTIDE SUN ®	XULTOPHY®	SAXENDA®	OZEMPIC®	WEGOVY®	MOUNJARO®
		Arabia, Australia and the US. Enfant de 10 ans et plus : EU, US, Argentina, Saudi Arabia, Switzerland, UK, Canada, Brazil, and Russia			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.		US), South America (Brazil)	

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

2.1. Données de pharmacodynamie

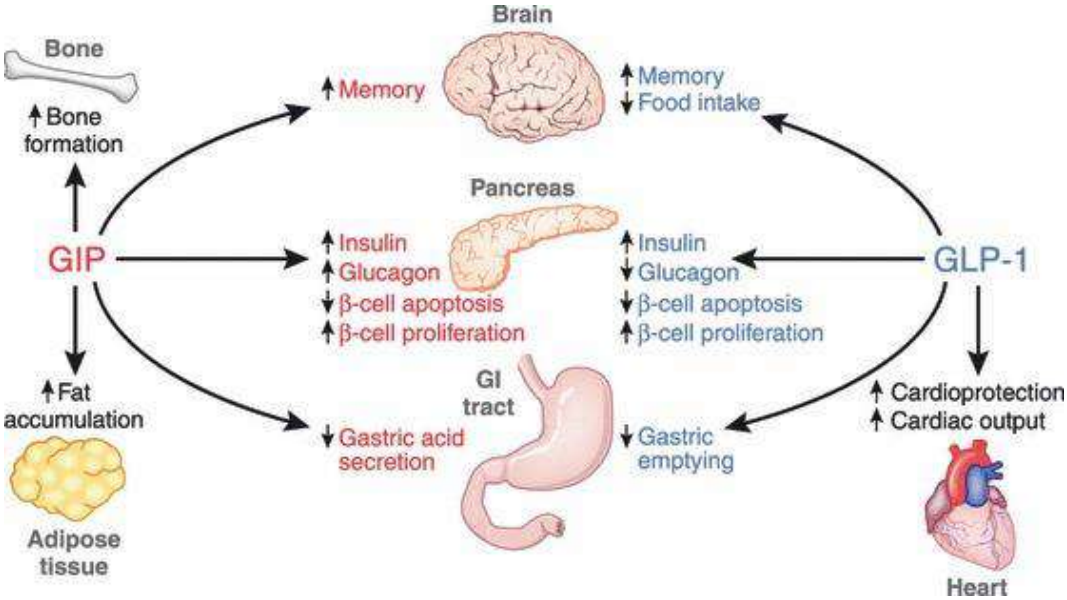


Figure 1. Cibles et actions principales des incrétines GLP-1 et GIP [1].

Le GLP-1 (*Glucagon-Like Peptide-1*) et le GIP (*Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide*) sont des hormones intestinales appelées incrétines et sécrétées respectivement par les cellules L de l'iléon et du côlon et les cellules K du duodénum et du jéjunum. Leur sécrétion est principalement stimulée par l'absorption de glucose et d'acides gras. Au niveau pancréatique, les deux hormones augmentent l'AMPc dans les cellules β, ce qui potentialise la sécrétion d'insuline en réponse au glucose. Elles favorisent également la prolifération des cellules β, inhibent leur apoptose et contribuent à l'augmentation de la masse β-cellulaire. La co-stimulation par GLP-1 et GIP exerce un effet synergique sur la réponse insulinique. Au-delà de l'effet sur la réponse insulinique, les incrétines modulent également la sécrétion de glucagon, réduisent la motilité et la sécrétion acide gastrique et stimulent la satiété. Le GLP-1 et le GIP natifs ont une demi-vie de quelques minutes en raison de leur dégradation rapide par l'enzyme dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) et de leur clairance rénale.

Les agonistes du récepteur du GLP-1 (AR-GLP-1) sont des médicament incrétinomimétiques résistants à la DPP-4, ce qui prolonge leurs effets sur le contrôle glycémique et la perte de poids. Le tirzépatide est un co-agoniste des récepteurs du GLP-1 et du GIP. Les AR-GLP-1 (tirzépatide inclus) améliorent le contrôle glycémique en abaissant les concentrations de glucose à jeun et postprandiales chez les patients ayant un diabète de type 2. Ils réduisent le poids corporel et la masse grasse corporelle par une diminution de l'apport alimentaire grâce à une augmentation de la sensation de satiété et de rassasiement et en réduisant l'intensité des envies alimentaires et les préférences pour les aliments riches en sucres et en graisses.

2.2. Données pharmacocinétiques

Tableau 2. Données pharmacocinétiques

Nom commercial	TRULICITY®	SAXENDA® VICTOZA® LIRAGLUTIDE SUN®	XULTOPHY®	OZEMPIC® ®	WEGOVY®	MOUNJARO®
DCI	Dulaglutide	Liraglutide	Liraglutide + insuline degludec	Sémaglutide	Sémaglutide	Tirzépatide
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	11 heures	11 heures	1 à 3 jours	Non précisé	8 à 72 heures
Concentrations plasmatiques totales (ASC)	14 000 ngh/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).	La concentration moyenne du liraglutide à l'état d'équilibre (ASCτ/24) était d'environ 31 nmol/l chez les patients obèses (IMC de 30 à 40 kg/m2) 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 (ASCτ/24) était d'environ 31 nmol/l chez les patients obèses (IMC de 30 à 40 kg/m2) après l'administration de 3 mg de liraglutide. L'exposition au liraglutide a augmenté proportionnellement à la dose.	Chez les patients diabétiques de type 2, les concentrations moyennes à l'état d'équilibre après administration sous-cutanée de 0,5 mg et 1 mg de sémaglutide étaient d'environ 16 nmol/l et 30 nmol/l, respectivement. Dans l'étude comparant le sémaglutide de 1 mg et de 2 mg, les concentrations moyennes à l'état	La concentration moyenne de sémaglutide à l'état d'équilibre après une administration sous-cutanée de la dose d'entretien de sémaglutide était environ 75 nmol/l chez les patients en surpoids (IMC ≥ 27 kg/m2 à < 30 kg/m2) ou souffrant d'obésité (IMC ≥ 30 kg/m2) d'après des données issues d'études de	L'exposition à l'état d'équilibre est atteinte après 4 semaines en administration hebdomadaire. L'exposition au tirzépatide augmente de manière proportionnelle à la dose. Une exposition similaire a été obtenue avec une administration sous-cutanée de tirzépatide dans l'abdomen, la

Nom commercial	TRULICITY®	SAXENDA® VICTOZA® LIRAGLUTIDE SUN®	XULTOPHY®	OZEMPIC® ®	WEGOVY®	MOUNJARO®
	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, l'augmentation de la concentration de dulaglutide était approximativement proportionnelle.			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 similaire a été obtenue avec une administration sous-cutanée de sémaglutide dans l'abdomen, la cuisse ou le haut du bras.	phase 3a, dans lesquelles 90% des patients avaient des concentrations moyennes comprises entre 51 nmol/l et 110 nmol/l. L'exposition au sémaglutide à l'état d'équilibre a augmenté proportionnellement à la dose entre 0,25 mg et 2,4 mg une fois par semaine. L'exposition à l'état d'équilibre était stable au fil du temps, et a été évaluée jusqu'à la semaine 68. Une exposition similaire a été obtenue avec une administration sous-cutanée de sémaglutide dans l'abdomen, la cuisse ou le haut du bras	cuisse ou le haut du bras.
Biodisponibilité	La biodisponibilité moyenne absolue du dulaglutide après l'administration sous-cutanée de doses uniques de	La biodisponibilité absolue du liraglutide après administration sous-cutanée est d'environ 55%. Le liraglutide se lie	La biodisponibilité absolue du liraglutide après administration sous-cutanée est d'environ 55%. Le liraglutide se lie	La biodisponibilité absolue du sémaglutide par voie sous-cutanée était de 89%. Le sémaglutide était fortement lié à	La biodisponibilité absolue du sémaglutide était de 89%. Le sémaglutide était fortement lié à l'albumine	La biodisponibilité absolue du tirzépatide par voie sous-cutanée était de 80%. Le tirzépatide est fortement lié à

Nom commercial	TRULICITY®	SAXENDA® VICTOZA® LIRAGLUTIDE SUN®	XULTOPHY®	OZEMPIC® ®	WEGOVY®	MOUNJARO®
	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 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.	largement aux protéines plasmatiques (> 98%).	largement aux protéines plasmatiques (> 98%).	l'albumine plasmatique (> 99%).	plasmatique (> 99%).	l'albumine plasmatique (99%).
Métabolisme	Le dulaglutide est supposé être dégradé en différents acides aminés qui le composent par les voies cataboliques générales des protéines.	Le liraglutide est métabolisé par voie endogène de la même manière que les grosses protéines et aucun organe en particulier n'a été identifié comme voie d'élimination principale	Le liraglutide est métabolisé par voie endogène de la même manière que les grosses protéines et aucun organe en particulier n'a été identifié comme voie d'élimination principale	Le 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	Le sémaglutide est fortement métabolisé par clivage protéolytique de la chaîne peptidique et bêta-oxydation séquentielle de la chaîne latérale d'acides gras. L'enzyme	Le tirzépatide est métabolisé par clivage protéolytique de la chaîne peptidique, bêta-oxydation du fragment diacide gras en C20 et hydrolyse des amides.

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

2.3. Population cible, indication(s) et posologie

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

Nom commercial	DCI	Indications (classe clinique)	Populations cibles	Posologies
TRULICITY®	Dulaglutide	Diabète de type 2	Adultes et enfants de 10 ans et plus	0,75 ou 1,5 mg par semaine, dose max 4,5 mg par semaine (adulte) et dose max 1,5 mg pour enfants
SAXENDA®	Liraglutide	Obésité (contrôle du poids)	Adultes et adolescents de 12 ans et plus*	0,6 mg à 3,0 mg par paliers de 0.6 mg par semaine
VICTOZA®	Liraglutide	Diabète de type 2	Adultes et enfants de 10 ans et plus	1,2 à 1,8 mg/jour en 1 injection (dose initiale: 0,6 mg/jour pendant 1 semaine)
LIRAGLUTIDE SUN®	Liraglutide	Diabète de type 2	Adultes et enfants de 10 ans et plus	1,2 à 1,8 mg/jour en 1 injection (dose initiale: 0,6 mg/jour pendant 1 semaine)
XULTOPHY®	Liraglutide + insuline degludec	Diabète de type 2	Adultes	Dose unitaire contient 1 unité d'insuline dégludec et 0,036 mg de liraglutide, ajustement de la dose en fonction de la glycémie
OZEMPIC®	Sémaglutide	Diabète de type 2	Adultes	0,5 à 2 mg/semaine en 1 injection (dose initiale: 0,25 mg/semaine pendant 4 semaines)
WEGOVY®	Sémaglutide	Obésité (contrôle du poids)	Adultes et adolescents de 12 ans et plus	0,25 mg à 2,4 mg, dose d'entretien 2,4 mg à atteindre en 16 semaines à partir de la dose initiale de à 0,25 mg
MOUNJARO®	Tirzépatide	Diabète de type 2 et obésité (contrôle du poids)**	Adultes	2,5 mg à 15 mg, par palier de 2,5 mg par mois

* Une extension d'indication chez l'enfant à partir de 6 ans jusqu'à moins de 12 ans est en cours d'approbation par la Commission européenne (CHMP de mai 2025)[1].
** Une extension d'indication dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique avec fraction d'éjection préservée (hfpef) chez l'adulte avec obésité, est en cours (CHMP de mai 2025)[2].

[1] https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-committee-medicinal-products-human-use-chmp-19-22-may-2025 ; https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/variation/SAXENDA®
[2] https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-5-8-may-2025_en.pdf ; https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-meeting-19-22-may-2025_en.pdf

2.4. Condition de prescription et de délivrance en France

Les AR-GLP-1 indiqués dans l'obésité (WEGOVY®, MOUNJARO®, SAXENDA®) sont disponibles uniquement sur ordonnance. Depuis le 23 juin 2025, la prescription initiale et le renouvellement peuvent être réalisés par tout médecin, y compris les médecins généralistes, dans le respect des indications de l'AMM. Ces médicaments ne sont pas remboursés par l'Assurance maladie à ce jour.

Les AR-GLP-1 indiqués uniquement dans le diabète de type 2 (OZEMPIC®, TRULICITY®, VICTOZA®, XULTOPHY®) sont disponibles uniquement sur ordonnance. La prescription reste libre pour tout médecin, sans restriction de spécialité. En revanche, depuis le 1er février 2025, le remboursement est conditionné au respect d'un dispositif réglementaire d'accompagnement à la prescription. Le prescripteur doit renseigner un formulaire spécifique, dématérialisé via Amelipro ou sur support papier, précisant notamment l'âge du patient, l'existence d'un diabète de type 2 et les modalités de prescription (monothérapie ou association). Sans ce document remis au patient avec l'ordonnance, aucun remboursement n'est possible lors de la délivrance en pharmacie. Le pharmacien est tenu de vérifier la conformité réglementaire avant dispensation. Ce dispositif vise à limiter les prescriptions hors AMM et le mésusage.

Le médicament MOUNJARO® (tirzépatide), ayant une double indication (obésité et diabète de type 2), est soumis, quelle que soit l'indication, aux conditions de prescription applicables à l'obésité, c'est-à-dire ordonnance médicale, respect strict de l'AMM et absence de remboursement.

2.5. Avis de la HAS

Cf. Annexes 9.2

Avis de la HAS du 9 janvier 2026 sur la prise en charge des AR-GLP-1[3] :

Avis n°2025.0075/AC/SEM du 18 décembre 2025 du collège de la Haute Autorité de santé portant sur les sous-populations à prendre en charge prioritairement parmi les patients éligibles aux médicaments WEGOVY® (sémaglutide) et MOUNJARO® (tirzépatide) :

- Les patients adultes ayant un indice de masse corporelle (IMC) initial ≥ 40 kg/m² (obésité de classe III ou obésité morbide) en présence d'au moins un facteur de comorbidité lié au poids : hypertension artérielle traitée, dyslipidémie traitée, maladie cardiovasculaire établie, syndrome d'apnée du sommeil appareillé ; en l'absence d'alternative thérapeutique".
- Les patients ayant été traités par WEGOVY® grâce à l'accès précoce constituent les premiers des sous-populations prioritaires pour une prise en charge des deux médicaments, selon la HAS. L'autorité évalue cette population à "moins de 9000 patients".
- En deuxième position, par ordre de priorité, figurent les patients correspondant à l'indication de l'accès précoce de WEGOVY®* mais n'ayant pas encore reçu le traitement, évalués potentiellement entre "9000 et 500 000 patients", mais "plus vraisemblablement" à "moins de 30 000" au regard du "nombre de personnes atteintes d'obésité qui consultent des centres spécialisés de l'obésité (CSO)".

[3] https://www.has-sante.fr/jcms/p_3807214/fr/avis-n2025-0075/ac/sem-du-18-decembre-2025-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-portant-sur-les-sous-populations-a-prendre-en-charge-prioritairement-parmi-les-patients-eligibles-aux-medicaments-WEGOVY®-semaglutide-et-MOUNJARO®-tirzepatide?xtmc=&xtcr=11

- La troisième population prioritaire est constituée des patients présentant un IMC initial ≥ 40 kg/m² avec une des comorbidités sévères susceptibles d'être améliorées avec la chirurgie bariatrique. Elle est estimée à 500 000 patients.
- Suivent les patients avec IMC initial ≥ 35 kg/m² avec une des comorbidités sévères susceptibles d'être améliorées avec la chirurgie bariatrique, soit 1 million à 1,5 million de personnes.
- La cinquième sous-population, estimée entre 1 million et 2,1 millions de patients, comprend les adultes avec IMC initial ≥ 35 kg/m² avec comorbidité et IMC ≥ 40 kg/m² sans comorbidité.
- Les derniers sont les adultes ayant un IMC ≥ 35 kg/m² en cas d'échec de la prise en charge nutritionnelle bien conduite (soit une perte de poids inférieure à 5% à six mois), en complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique pour la gestion du poids, incluant la perte de poids et le maintien du poids (périmètre actuellement défini dans les avis de la commission de la transparence). Ils sont estimés 1 million et 2,1 millions.

La HAS soutient par ailleurs la proposition de la Commission de Transparence de restreindre la prescription initiale aux médecins spécialistes de l'obésité et exerçant en partenariat avec les autres professionnels concernés par l'obésité, aux structures de soins de suite et réadaptation (SSR) spécialisées en "gastro-entérologie, endocrinologie, diabétologie, nutrition", aux CSO et aux CHU.

2.6. Recommandations des sociétés savantes

Des recommandations de la Société Française de Diabétologie concernant les stratégies d'utilisation des traitements anti-hyperglycémiants dans le diabète de type 2 ont été publiées en 2025.[4]

Fin 2025, le Groupe de Concertation et de Coordination des Centres Spécialisés de l'Obésité (GCC-CSO) et le réseau FORCE, ont publié un référentiel intitulé « Prise de position nationale sur les traitements médicamenteux de l'obésité et leur accompagnement en pratique »[5], destiné à accompagner les prescripteurs et les patients face aux nouveaux traitements médicamenteux de l'obésité. Cette prise de position adresse, entres autres, les recommandations suivantes :

- Préciser la place des Traitements Médicamenteux de l'Obésité (TMO) dans la prise en charge de l'obésité.
- Rappeler les indications validées, les prudences d'utilisation et les contre-indications.
- Proposer une prescription phénotypique des TMO (c'est-à-dire en fonction des complications de l'obésité présente chez le patient), basée sur les preuves publiées des bénéfices de ces TMO sur le poids mais aussi sur les maladies associées.
- Proposer un parcours de soin de suivi et accompagner les conditions de prescription.
- Promouvoir une utilisation sécurisée des TMO en mettant en évidence les complications possibles et leur gestion qu'elle soit diététique ou médicale.
- Informer le patient des bénéfices attendus mais aussi des risques potentiels et des signes d'alerte devant l'amener à consulter.

[4] https://www.sfdiabete.org/sites/www.sfdiabete.org/files/files/ressources/11-698.pdf
[5] https://www.obesitefrance.fr/actualites/prise-de-position-nationale-sur-les-traitements-medicamenteux-de-lobesite-et-leur-accompagnement-en-pratique

2.7. Données sur le profil de sécurité des médicaments de la même classe pharmacologique ou ayant un mécanisme similaire

Sans objet

2.8. Plan de Gestion des Risques

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

Pour MOUNJARO®, une procédure d'extension d'indication EMA/VR/0000310637 est en cours d'évaluation par le PRAC/CHMP (non encore autorisée)[6]. Une mise à jour du PGR européen (RMP) a été soumise dans le cadre de cette demande (version 8.1, DLP au 24 Juillet 2025) visant à intégrer les données de l'étude de phase III I8F-MC-GPGN (également connue sous le nom de SURPASS-CVOT) afin d'étayer l'indication revendiquée de réduction du risque d'événements cardiovasculaires indésirables majeurs (décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral) chez les adultes atteints de diabète sucré de type 2 et présentant une maladie cardiovasculaire établie.

•

[6] https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/start-procedure-type-ii-variation-extension-indication-under-evaluation-chmp-14-november-11-december-2025_en.xlsx
https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-9-12-february-2026_en.pdfhttps://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-meeting-4-7-may-2026_en.pdf

Tableau 4. Risques importants identifiés et potentiels, informations manquantes et activités additionnelles de PV dans les PGR des spécialités des agonistes du récepteur du GLP-1 commercialisés en France, sur la période du 01/02/2025 au 31/01/2026

Nom commercial	TRULICITY®	SAXENDA® VICTOZA®	LIRAGLUTIDE SUN	XULTOPHY®	OZEMPIC® ® WEGOVY®	MOUNJARO®
DCI	Dulaglutide	Liraglutide	Liraglutide	Liraglutide + insuline degludec	Sémaglutide	Tirzépatide
RMP	*8.1*	*34.0*	*0.1*	*9.0*	*9.1*	*7.1*
Important Identified Risk	*None*	*None*	*None*	*None*	• *Diabetic retinopathy complications (only for patients with T2D)*	*None*
Important Potential Risk	• *Thyroid C-cell tumours* • *Pancreatic malignancy*	• *Neoplasms (including melanoma)* • *Medullary thyroid cancer (C-cell carcinogenicity)* • *Pancreatic cancer*	• *Neoplasm (including melanoma)* • *Medullary thyroid cancer (C-cell carcinogenicity)* • *Pancreatic cancer*	• *Medullary thyroid cancer* • *Neoplasms* • *Pancreatic cancer* • *Medication errors, including errors with transfer from injectable diabetes therapy*	• *Pancreatic cancer* • *Medullary thyroid cancer*	• *Medullary thyroid cancer* • *Pancreatic malignancy* • *Diabetic retinopathy complications*
Missing Information	*None*	• *Patients with a history of major depression or other severe psychiatric disorders* • *Concomitant use of other weight lowering products*	• *Off-label use, including absue due to weight-lowering potential*	• *Transfer from basal insulin <20 units or >50 units*	• *Pregnancy* • *Lactation (only for semaglutide s.c. for T2D and semaglutide s.c. for WM)* • *Patients with severe hepatic impairment*	• *Use in pregnancy and lactation*
Additional PV activities	• ***H9X-MC-B001 "Medullary Thyroid Carcinoma (MTC) Surveillance Study"*** *To determine the annual incidence of MTC in the US and to identify any possible increase related to the introduction of long-acting GLP-1 RAs, including dulaglutide, into the US market. This study addresses the important potential risk of MTC*	• ***NN2211-3965 "Medullary Thyroid Carcinoma surveillance study: a case series registry (MTC- 22341)"*** *Objectives:* *- to systematically monitor the annual incidence of MTC in the US through North American Association of Central Cancer Registries (NAACCR) to identify any possible increase*	*Not applicable*	• ***Educational material for HCPs in the EU*** *(aRMM / Medication errors, including errors with transfer from*	• ***Study NN9535-4352 "Long-term effects of semaglutide on diabetic retinopathy in participants with T2D" (FOCUS)*** *using validated and standardised ophthalmic assessments. Results from the study will be relevant also for the ongoing evaluation of the risk for semaglutide s.c. 2.4 mg for WM in patients with T2D.* ***Milestones:*** ***Semaglutide s.c. for T2D:*** ***Approved with procedure EMEA/H/C/004174/MEA/003.1***	• ***I8F-MC-B013: A "Medullary Thyroid Carcinoma database linkage study"*** *to estimate (1) the incidence of medullary thyroid carcinoma among patients who are exposed to GLP-1 RAs and the GIP/GLP-1 RA tirzepatide, as compared to an unexposed matched comparator cohort using incidence rate ratios and 95% CIs.*

Nom commercial	TRULICITY®	SAXENDA®	VICTOZA®	LIRAGLUTIDE SUN	XULTOPHY®	OZEMPIC® ®	WEGOVY®	MOUNJARO®
	observed in rodents across all GLP-1 agonists. ***Milestones*: Estimated submission of study report: 31/03/2032** ***• H9X-MC-B013 "Dulaglutide Retrospective Study"*** *To estimate the incidence rates of events of interest among patients with T2DM treated with dulaglutide compared to other second-line anti-diabetes medications and long-acting GLP-1 RAs compared to other second-line anti-diabetes medications. It will address the safety concerns of pancreatic and thyroid cancers.* ***Milestones*:** ***- Protocol outline submission: 28/06/2019*** ***- Submission of study protocol: 22/04/2021*** ***- Estimated submission of final study report: 31/12/2030*** ***I8F-MC-B014 - Medullary Thyroid Carcinoma Database Linkage Study*** *To estimate the incidence of MTC among patients who initiated long-acting GLP-1 Ras* ***Milestones*:** ***Estimated submission of study report: 31/03/2027***	*related to the introduction of long-acting GLP-1 RAs into the US market* *- to establish a registry of incident cases of MTC in adults in the US in order to characterise their medical histories and possible risk factors, including history of treatment with long-acting GLP-1 RAs* ***Milestones*: Final study report submission: 15 Sep 2026**			*injectable diabetes therapy)* [7]	***Final study report submission: February 2028*** ***• Study NN9535-4447 "Epidemiological assessment of the risk for pancreatic cancer associated with the use of semaglutide in patients with T2D" – A cohort study based on Nordic registry data*** *Results from the study will also be relevant for the ongoing evaluation of the risk for semaglutide s.c. 2.4 mg for WM.* ***Milestones*:** ***Semaglutide s.c. for T2D*:** ***Approved with procedure EMEA/H/C/004174/MEA/002*** ***Final study report submission: March 2026*** ***Oral semaglutide for T2D*:** ***Approved with procedure EMEA/H/C/004953/MEA/002*** ***Final study report submission: March 2026*** ***• Study MTC-22341 "Medullary Thyroid Carcinoma Surveillance Study: a Case-Series Registry"*** *The MTC registry is an FDA post-marketing requirement for long–acting GLP-1 RA products.* ***Milestones*:** ***Semaglutide s.c. for T2D*:** ***PAM procedure: OZEMPIC® MEA 005*** ***Final study report submission: December 2033*** ***Oral semaglutide for T2D*:** ***PAM procedure: Rybelsus MEA 001*** ***Final study report submission: February 2037***		*(2) - systematically monitor the annual incidence of MTC in adults (18 years of age and older) in the US for identification of any possible increase related to the introduction of GLP-1 RAs and the GIP/GLP-1 RA tirzepatide, into the US market, and* *- characterise patients exposed to GLP-1 RAs and the GIP/GLP-1 RA tirzepatide, and unexposed matched comparator cohorts using demographic characteristics and other clinical characteristics, selected prescription medications dispensed during the baseline period, and duration of GLP-1 RA (including GIP/GLP-1 RA) use.* ***Milestones*: Draft protocol outline submitted to on 20 January 2023**. [8] ***• I8F-MC-B011: "Tirzepatide Pancreatic Malignancy Study"*** *a retrospective non-interventional cohort study to* *(1) - estimate the incidence rate of pancreatic cancer among new users of tirzepatide* *- compare the incidence rate of pancreatic cancer among new users of tirzepatide to patients who are new users of other incretin-based therapies, and* *- compare the incidence rate of pancreatic cancer among new users of tirzepatide to patients who are new users of non-incretin-based therapies*

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

Nom commercial	TRULICITY®	SAXENDA®	VICTOZA®	LIRAGLUTIDE SUN	XULTOPHY®	OZEMPIC® ®	WEGOVY®	MOUNJARO®
						Semaglutide s.c. 2.4 mg for weight management: ***PAM procedure: to be determined*** ***Final study report submission: February 2039***		*(2) describe baseline characteristics (including demographics, lifestyle variables, medical conditions, medications) among patients who are new users of tirzepatide and patients who are new users of other incretin-based therapies and non-incretin-based therapies.* ***Milestones: Draft protocol outline submitted to on 20 January 2023.***[9] ***• Retinopathy addendum to SURPASS-CVOT (I8F-MC-GPGN)*** *to be performed in addition to all procedures required by Protocol I8F-MC-GPGN or any subsequent amendments to that protocol.* *Objectives:* *- to compare the effect of tirzepatide dose up to 15 mg QW with dulaglutide 1.5 mg QW on DR progression.* *- to assess the safety of tirzepatide dose up to 15 mg QW when compared with dulaglutide 1.5 mg QW on DR* ***Milestones: Estimated submission of study report: Within 6 months after CSR approval (estimated CSR approval: 04/01/2025)***

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

3. CONTEXTE/OBJECTIFS/PERIMETRES

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

Le premier rapport d'enquête nationale de pharmacovigilance relative aux AR-GLP-1 a été présenté au Comité scientifique permanent (CSP) de surveillance et pharmacovigilance – Formation restreinte expertise lors de la séance du 30 janvier 2024[10]. Le deuxième rapport d'enquête nationale de pharmacovigilance relative aux AR-GLP-1 a été présenté au CSP de pharmaco-surveillance et bon usage – Formation restreinte expertise et bon usage lors de la séance du 23 septembre 2025[11]. La conclusion du CSP était la suivante : « Les membres du CSP sont en accord avec les conclusions du CRPV rapporteur : poursuite de l'enquête nationale de pharmacovigilance recentrée sur certains focus spécifiques : mésusage pour perte pondérale, grossesse/fertilité, interactions médicamenteuses, carences, hépatotoxicité. »

Pour ce troisième rapport, les focus spécifiques sont :

- Utilisation au cours de la grossesse ou de l'allaitement et troubles de la fertilité : cette analyse fait l'objet d'un rapport spécifique réalisé par des experts de la cellule Reproduction grossesse allaitement (RGA) de l'ANSM (voir annexe 9.6)
- Mésusage dans un contexte d'utilisation pour perte pondérale
- Interactions médicamenteuses
- Carences
- Cytolyses hépatiques (focus hépatotoxicité recentré uniquement sur ce type d'atteintes)

Les autres EI d'intérêt sont :

- Accidents cérébrovasculaires (focus EI cardiovasculaires recentré uniquement sur ce type d'atteintes)

Les EI à surveiller sont :

- Urolithiases (voies urinaires et rein ; notamment néphrolithiases avec dulaglutide et sémaglutide)
- Cholangiocarcinomes
- Effets ophtalmologiques hors neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique (NOIAN)

Au cours de l'enquête, un focus a été ajouté pour :

- Dysfonctions érectiles

---

[10] https://ansm.sante.fr/evenements/comite-scientifique-permanent-pharmaco-surveillance-et-bon-usage-formation-restreinte-expertise-et-bon-usage-2

[11] https://ansm.sante.fr/evenements/comite-scientifique-permanent-pharmaco-surveillance-et-bon-usage-formation-restreinte-expertise-et-bon-usage-11

- Cholécystites avec sémaglutide

4. METHODES

4.1. Données issues de la BNPV

Le présent rapport détaille les effets indésirables d'intérêt déclarés aux CRPV avec les spécialités TRULICITY®, OZEMPIC®, WEGOVY®, SAXENDA®, VICTOZA®, XULTOPHY®, LIRAGLUTIDE SUN® et MOUNJARO®. Les cas correspondants sont ceux dont l'imputabilité OMS a été codée en suspect ou interaction et enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) depuis la fin de la période de suivi de la dernière enquête (du 01/02/2025) jusqu'au 31/01/2026 (inclus). Les cas envoyés à l'ANSM selon la procédure des cas marquants ont également été analysés.
Les données ANSM (cas issus de la BNPV et listing récapitulatif des cas marquants) ont été reçues le 16/02/2026.

4.2. Données des laboratoires

Le présent rapport présente les effets indésirables d'intérêt incluant les cas dont l'imputabilité OMS a été codée en suspect ou interaction et enregistrés par les firmes Eli Lilly pour TRULICITY® et MOUNJARO®, Novo Nordisk pour SAXENDA®, VICTOZA®, XULTOPHY®, OZEMPIC® et WEGOVY® et Sun Pharma pour LIRAGLUTIDE SUN® depuis la fin de la période de suivi de la dernière enquête (du 01/02/2025) jusqu'au 31/01/2026 (inclus).

4.3. Données de la littérature

Ce rapport présente, les éléments bibliographiques disponibles sur les effets indésirables de la classe des agonistes du récepteur du GLP-1. Les recherches bibliographiques ont été réalisées sur la base de données Medline jusqu'au 21/04/2026.

4.4. Données d'exposition

Les chiffres de ventes des AR-GLP1 issues du GERS (ville et hôpital) ont été fournies par l'ANSM.
Les données d'exposition présentées ont été calculées et fournies par les laboratoires sur la période du 01/02/2025 au 31/01/2026. Elles correspondent au dénominateur du calcul du taux de notification, et sont présentées en annexe 9.1 du présent rapport.

4.5. Données de VigiBase

Les données de pharmacovigilance internationales ont été extraites de la base de données de pharmacovigilance VigiBase pour toutes les substances de la classe AR-GLP-1 (ATC A10BJ + tirzépatide) via la plateforme Vigilyze[12,13] et les données de PV nationales via une extraction réalisée par l'Uppsala Monitoring Center visant l'ensemble des cas rapportés en France avec les AR-GLP-1 (ATC A10BJ + tirzépatide). Les substances ainsi couvertes sont l'exénatide (uniquement au niveau international ; en France arrêt de commercialisation depuis le 29/11/2024 et AMM abrogées le

[12] https://vigilyze.who-umc.org/
[13] Lindquist M. VigiBase, the WHO Global ICSR Database System: Basic Facts. Drug Information Journal. 2008;42(5):409-19.(1), and the UMC webpage for more updated information.

01/01/2026), le liraglutide (+/- insuline degludec), le lixisénatide, le dulaglutide, le sémaglutide et le tirzépatide.

4.6. Données de détection automatisée des signaux (DAS)

Les données de détection automatisée du signal sur la BNPV transmises le 16/02/2026 par l'ANSM n'ont pas été utilisées, au profit de l'exploitation préférentielle des données de VigiLyze par le CRPV rapporteur. Le cas échéant, les résultats des analyses de disproportionnalité issus de la plateforme VigiLyze ont été intégrés à l'analyse des signaux.

4.7. Données des PGR

Les dernières versions des plans de gestion des risques (PGR), transmises par l'ANSM et les laboratoires concernés au CRPV rapporteur ont été prises en compte dans l'analyse.

4.8. Données des PSURs

Les données générales des PSUR/PBRER les plus récemment soumis par les laboratoires titulaires des AMM d'AR-GLP-1 et évalués au niveau européen, ainsi que les rapports d'évaluation du PRAC (PSUSAs) transmis le 04/03/2025 par l'ANSM au CRPV rapporteur, ont également été pris en compte dans l'analyse.
Documents utilisés :

- Tirzépatide (Mounjaro), PRAC PSUR assessment report, PSUSA/00011019/202505, période couverte : 14 novembre 2024 au 13 mai 2025.
- Sémaglutide (Ozempic, Wegovy, Rybelsus), PRAC assessment report, PSUSA/00010671/202505, période couverte : 1er juin 2024 au 31 mai 2025.
- Dulaglutide (Trulicity), PRAC PSUR assessment report, EMEA/H/C/PSUSA/00010311/202409, période couverte : 19 septembre 2021 au 18 septembre 2024.
- Insuline dégludec / Liraglutide (Xultophy), PRAC PSUR assessment report, EMEA/H/C/PSUSA/00010272/202209, période couverte : 1er octobre 2019 au 30 septembre 2022.
- Liraglutide (Saxenda, Victoza), PRAC PSUR assessment report, EMEA/H/C/PSUSA/00001892/202312, période couverte : 1er janvier 2021 au 31 décembre 2023.

4.9. Données des RCP

Documents utilisés :

- RCP MOUNJARO® (tirzépatide) :
  - MOUNJARO® solution injectable en stylo pré-rempli, en flacon ou KwikPen.
  - Date de dernière mise à jour : 26/02/2026
- RCP OZEMPIC® (sémaglutide)
  - OZEMPIC® solution injectable en stylo prérempli (0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg et 2 mg).
  - Date de dernière mise à jour : 13/02/2025
- RCP SAXENDA® (liraglutide) :
  - SAXENDA® 6 mg/ml, solution injectable en stylo prérempli.
  - Date de dernière mise à jour : 31/07/2025
- RCP TRULICITY® (dulaglutide) :
  - TRULICITY solution injectable en stylo pré-rempli (0,75 mg, 1,5 mg, 3 mg et 4,5 mg).

    - Date de dernière mise à jour : 30/01/2026
- RCP VICTOZA® (liraglutide) :
    - VICTOZA® 6 mg/ml, solution injectable en stylo prérempli.
    - Date de dernière mise à jour : 20/02/2025
- RCP WEGOVY® (sémaglutide) :
    - WEGOVY® solution injectable en stylo prérempli ou FlexTouch (0,25 mg à 2,4 mg).
    - Date de dernière mise à jour : 30/03/2026
- RCP XULTOPHY® (insuline dégludec / liraglutide) :
    - XULTOPHY® 100 unités/ml + 3,6 mg/ml, solution injectable.
    - Date de dernière mise à jour : 28/11/2024

5. RESULTATS

5.1. Données internationales

5.1.1. Données de VigiBase

Le nombre de cas cumulés rapportés jusqu'au 31/01/2026 au niveau mondial avec les AR-GLP-1 (tirzépatide inclus) était de 527 462 cas incluant 98 504 cas graves.
Durant la période d'étude (01/02/2025- 31/01/2026), le nombre de cas rapportés au niveau mondial avec les AR-GLP-1 (tirzépatide inclus) était de 178 768 cas incluant 33 559 cas graves. Les cas graves correspondants sont présentés ci-dessous.

Figure 2. Caractéristiques des cas graves rapportés au niveau mondial avec les AR-GLP-1 (tirzepatide inclus) durant la période d'étude (n=33 559). Les figures ci-dessous présentent la répartition des classes d'âge des patients, le sexe des patients, les principaux pays d'origine du déclarant, le type de déclarant, les substances concernées, les SOC des effets déclarés, les 25 PT les plus fréquement déclarés, les critères de gravité et les mois de déclaration.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

5.1.2. Données issues des essais cliniques

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

5.1.3. Données de la littérature

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

5.2. Données nationales

5.2.1. Données d'exposition

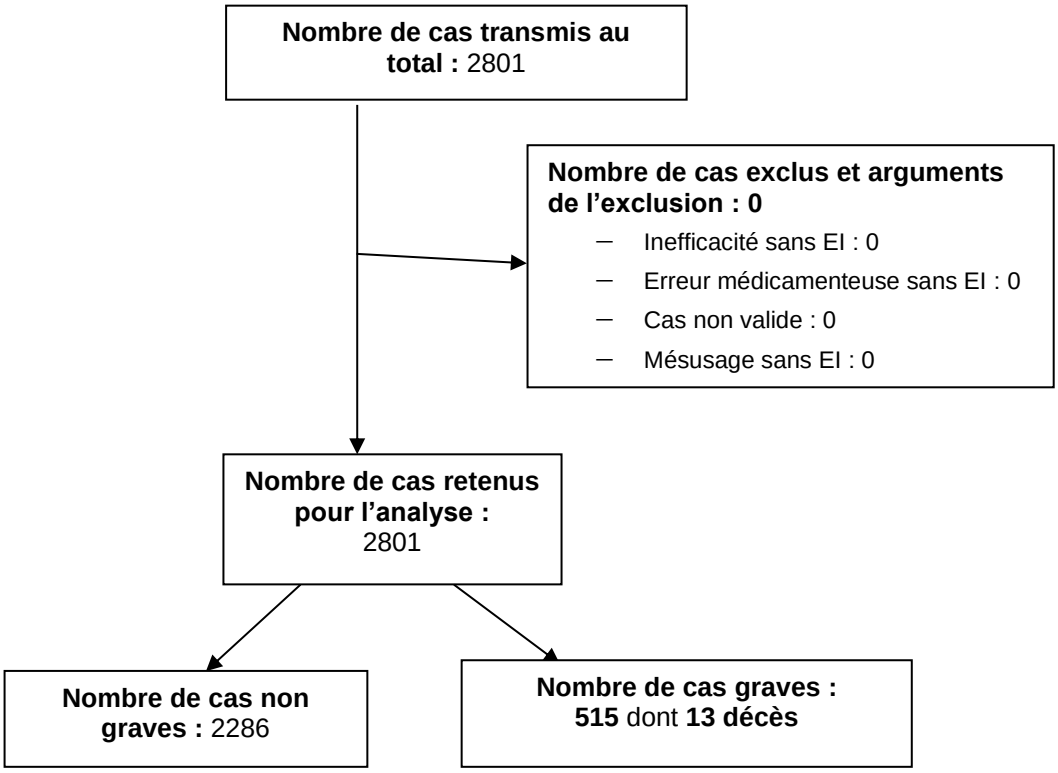
Les données d'exposition nationales figurent en Annexe 9.1 du rapport. Le total de l'exposition aux AR-GLP-1 sur la période correspond à 840 827 patients-années [redacted]

Le périmètre de l'enquête et la méthode de calcul de l'exposition n'étant pas strictement identiques, la comparaison de l'exposition sur la présente période à celles des périodes précédentes n'a pu être effectuée pour analyser leur évolution.

5.2.2. Présentation générale des cas notifiés pendant la période d'étude

L'analyse a porté sur l'ensemble des cas graves (sauf exceptions) rapportés sur la période de suivi (du 01/02/2025 au 31/01/2026), soit 515 cas graves.

5.2.2.1. Logigramme



5.2.2.2. Présentation générale des cas

Tableau 5. Présentation générale des cas d'EI issus de la BNPV et des bases de données des laboratoires avec le liraglutide, le lixisénatide, le dulaglutide, le sémaglutide et le tirzépatide sur la période du 01/02/2025 au 31/01/2026

	CRPV	Laboratoire(s)	Total
Nombre de cas totaux reçus	428	2373	2801
Nombre de doublons[a]	0	0	0
Nombre de cas exclus de l'analyse (non graves)	208	2078	2286
Nombre de cas analysés	220	295	515
Nombre de cas médicalement confirmés[b]	204	155	359
Nombre de cas non médicalement confirmés	16	140	156
Nombre de cas graves	220	295	515
Nombre de cas de décès	10	3	13
Nombre d'EI	516	1403	1919
Patients présentant un EI grave			
Age moyen ± écart type	54,4 ± 17,3	51,5 ± 15,8	53,1 ± 16,7
Groupe d'âge			
0-17 ans	2	4	6
18-44 ans	59	51	110
45-64 ans	79	77	156
65-74 ans	58	26	84
75 ans +	20	13	33
Non renseigné	2	124	126
Sexe			
Féminin	130	204	334
Masculin	90	87	177
Non renseigné	0	4	4

[a] Base de données dédoublonnée par l'algorithme VigiMatch
[b] La variable « médicalement confirmé » n'étant pas exploitable dans la base de données utilisée car insuffisamment renseignée, cette variable a été substituée par la variable indiquant que le cas a été rapporté par un professionnel de santé comme proxy de la confirmation médicale.

5.2.2.3. Incidence des notifications

Tableau 6. Incidence des notifications de cas d'EI avec le liraglutide (+/- insuline degludec), le lixisénatide, le dulaglutide, le sémaglutide et le tirzépatide en France (du 01/02/2025 au 31/01/2026, sur 840 827 patients-années)

	Nombre	Incidence des notifications (/1000 PA)
Cas totaux	2801	3,3
Cas graves	515	0,6
EI totaux	11886	14,1
EI graves	1919	2,3

Le nombre de cas graves rapportés par mois en France était de 42,9 cas/mois.

5.2.3. **Présentation des EI** (période du 01/02/2025 au 31/01/2026)

L'annexe 9.3 présente le détail des effets indésirables rapportés (MedDRA SOC/PT) selon l'indication codée, renseignée dans le narratif ou déduite à partir des informations du cas par le CRPV rapporteur.

Tableau 7. Répartition des EI graves avec le liraglutide (+/- insuline degludec), le lixisénatide, le dulaglutide, le sémaglutide et le tirzépatide par SOC selon l'indication à partir des données de PV extraites de VigiBase (du 01/02/2025 au 31/01/2026, en France)

[redacted]

5.2.4. **Présentation des cas graves** (période du 01/02/2025 au 31/01/2026)

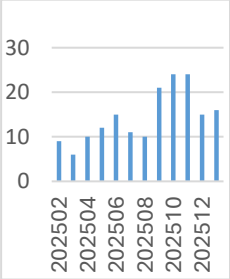
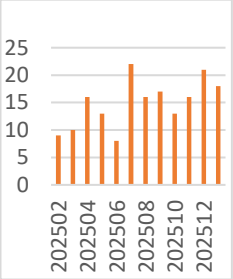
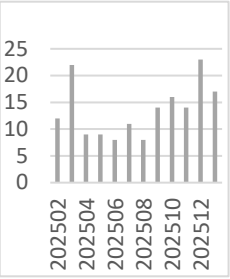
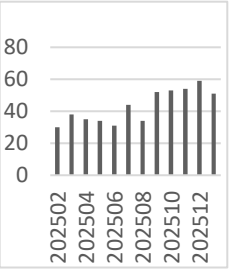
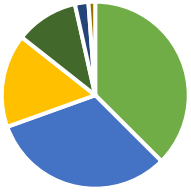
5.2.4.1. Présentation des cas graves selon l'indication

Les cas graves concernaient majoritairement des femmes (334 ; 64,9 %), l'âge moyen était de 53,1 ± 16,7 ans, le plus souvent notifiés par des professionnels de santé (360 ; 69,9 %). Les AR-GLP-1 suspects étaient principalement : OZEMPIC® (193 ; 37,5 %), WEGOVY® (165 ; 32,0 %), MOUNJARO (83 ; 16,1%) et TRULICITY® (56 ; 10,9%) (Tableau 8). Aucun cas d'EI grave n'a été notifié avec XULTOPHY® ni avec LIRAGLUTIDE SUN® en France sur la période.

Les indications étaient principalement le diabète de type 2 (179 cas, 34,8 %) et le contrôle du poids (173 cas, 33,6 %), l'indication était inconnue pour 155 cas (30,1 %) et 8 cas (1,5 %) présentaient d'autres indications renseignées : syndrome des ovaires polykistiques (n=2), prédiabète (n=1), diabète de type 1 (n=2), résistance à l'insuline (n=1), bulimia nervosa (n=1) et syndrome myeloprolifératif (n=1).
Les cas graves différaient nettement selon l'indication.

- L'indication contrôle du poids concernait des patients plus jeunes (44,2 ± 16,7 ans), majoritairement des femmes (n=135 ; 78,0 %). Les médicaments les plus souvent impliqués étaient WEGOVY® (88 ; 50,9 %) et MOUNJARO® (58 ; 33,5 %), suivis d'OZEMPIC® (19 ; 11,0 %).
- L'indication diabète de type 2 concernait des patients plus âgés (61,3 ± 13,4 ans), avec une légère prédominance masculine (sex-ratio 1,2) et une proportion de décès plus élevée que dans les autres indications (n=9 ; 5,0 %). Les médicaments les plus souvent impliqués étaient OZEMPIC® (123 ; 68,7 %) et TRULICITY® (49 ; 27,4 %).

Tableau 8. Caractéristiques des 515 cas d'EI graves avec le liraglutide, le lixisénatide, le dulaglutide, le sémaglutide et le tirzépatide selon l'indication (du 01/02/2025 au 31/01/2026, en France)

Caractéristiques	Contrôle du poids		Diabète de type 2		Inconnue / autre		Total	
Source (n, %)								
CRPV	67	38,7%	140	78,2%	13	8,0%	220	42,7%
Laboratoires	106	61,3%	39	21,8%	150	92,0%	295	57,3%
Délai de survenue (jours, moyenne)	79		382		165		242	
Evolution du nombre de cas déclarés par mois								
Décès (n, %)	4	2,3%	9	5,0%	0	0,0%	13	2,5%
Notificateur (n, %)								
Non PdS	80	46,2%	26	14,5%	49	30,1%	155	30,1%
PdS	93	53,8%	153	85,5%	114	69,9%	360	69,9%
Age (moyenne, écart-type)	44,2	16,7	61,3	13,4	50,5	15,2	53,1	16,7
Genre (n, %)								
Femme	135	78,0%	81	45,3%	118	72,4%	334	64,9%
Homme	37	21,4%	97	54,2%	43	26,4%	177	34,4%
Sex ratio H/F	0,3		1,2		0,4		0,5	
AR-GLP-1 (n, %)								
Ozempic	19	11,0%	123	68,7%	51	31,3%	193	37,5%
Wegovy	88	50,9%		0,0%	77	47,2%	165	32,0%
Mounjaro	58	33,5%	1	0,6%	24	14,7%	83	16,1%
Trulicity	1	0,6%	49	27,4%	6	3,7%	56	10,9%
Saxenda	7	4,0%	1	0,6%	4	2,5%	12	2,3%
Victoza		0,0%	5	2,8%	1	0,6%	6	1,2%
								

5.2.4.2. Description des décès

Sur la période du rapport n°3, 13 décès ont été notifiés avec les AR-GLP-1 concernés (Tableau 9). La majorité des décès sont survenus dans un contexte de comorbidités sévères ou de causes alternatives bien identifiées avec un rôle direct du médicament jugée douteuse, peu probable ou non évaluable en raison de données insuffisantes ou de facteurs confondants majeurs. L'imputabilité des AR-GLP-1 a été considérée comme possible dans deux 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 sous metformine favorisée par une déshydratation.
Les cas de décès sont, le cas échéant, détaillés dans la section d'analyse correspondant à l'effet indésirable d'intérêt.

Tableau 9. Caractéristiques des décès notifiés avec les AR-GLP-1 concernés sur la période d'étude (du 01/02/2025 au 31/01/2026, en France) **(n=13)**

N° cas	AR-GLP-1 (délai)	Indication	Sexe	Age	Effets indésirables	Détails	Discussion
9.1	TRULICITY® (au long cours)	DT2	[redacted]	[redacted] A	Acidose lactique	• Acidose lactique sévère dans un contexte de surdosage en metformine	• Imputabilité non retenue • Autre médicament plus fortement suspecté (metformine)
9.2	OZEMPIC® (au long cours)	DT2	[redacted]	[redacted] A	Occlusion intestinale Acidose lactique	• Syndrome occlusif mécanique par fécalome massif (polymédication anticholinergique et psychotrope) • Acidose lactique sous metformine	• Rôle indirect probable par ralentissement du transit, mais ne peut pas être retenu comme cause principale du décès • Autres médicaments plus fortement suspecté (metformine, anticholinergiques)
9.3	OZEMPIC® (au long cours)	DT2	[redacted]	[redacted] A	Mort subite inexpliquée	• Syncope vasovagale réflexe sévère per-opératoire suite à l'injection intra-oculaire d'anti-VEGF	• Autres médicaments plus fortement suspectés (injection intra-oculaire)
9.4	WEGOVY® (3 mois)	Obésité	[redacted]	[redacted] A	Pancréatite aiguë	• Absence d'alcoolisme, absence de terrain auto immun, absence de notion d'hypertriglycéridémie, cause lithiasique douteuse mais non retenue par l'équipe médicale • Doute sur la prise réelle de WEGOVY®	• Imputabilité possible • Effet indésirable attendu
9.5	OZEMPIC® (augmentation de dose 2 jours avant)	DT2	[redacted]	[redacted] A	Acidose lactique Insuffisance hépatocellulaire	• Acidose lactique à la metformine favorisée par IRA • Avec hypoxie et cytolyse massive avec insuffisance hépatocellulaire sévère • Chronologie évocatrice, pas d'autre étiologie retenue (ischémie, viral, toxique)	• Imputabilité retenue : rôle indirect de l'OZEMPIC® dans l'acidose lactique sous metformine • Cf. section interaction médicamenteuse

N° cas	AR-GLP-1 (délai)	Indication	Sexe	Age	Effets indésirables	Détails	Evaluation – imputabilité
9.6	OZEMPIC® (augmentation de dose 1 semaine)	DT2	[redacted]	[redacted] A	Acidose lactique	• Vomissements persistants, déshydratation • IRA fonctionnelle sur terrain à risque • Acidose lactique sous metformine	• Imputabilité retenue : rôle indirect par vomissements prolongés ayant favorisé l'acidose lactique fatale sous metformine • Cf. section Interaction médicamenteuse
9.7	OZEMPIC® (au long cours)	DT2	[redacted]	[redacted] A	Polymyosite Rhabdomyolyse	• Terrain : cirrhose décompensée, insuffisance rénale aiguë, SAS, diabète, infection fongique • Rhabdomyolyse majeure ([redacted]), tableau neuromusculaire avec tétraparésie • Chronologie peu évocatrice • Origine auto-immune, infectieuse ou tumorale écartée	• Imputabilité douteuse
9.8	OZEMPIC® (1 mois)	Obésité	[redacted]	[redacted] A	Arrêt cardiaque brutal	• Terrain : coronaropathie, sans traitement rapporté, [redacted] • Délai de survenu 1 mois • Peu d'information	• Imputabilité douteuse
9.9	TRULICITY® (environ 1 an)	DT2	[redacted]	[redacted] A	Pancréatite aiguë	• Pancréatite aiguë d'origine biliaire • Défaillance multi-viscérale	• Imputabilité possible • Effet indésirable attendu
9.10	OZEMPIC® (environ 1 an)	DT2	[redacted]	[redacted] A	Cancer du pancréas	• Cancer du pancréas métastasique avec TDM TAP normal 1 an avant • Décès en 2 mois	• Imputabilité possible • Signal identifié au niveau Européen considéré comme *Important Potential Risk* pour tous les AR-GLP-1
9.11 (12.17)	OZEMPIC® (délai non précisé)	Perte de poids	[redacted]	[redacted] A	Pancréatite aiguë	• Prise de 2 mg d'OZEMPIC® • Admission aux urgences pour pancréatite, évolution fatale en hospitalisation • Absence d'informations sur antécédents, comédications, FR	• Données insuffisantes pour une évaluation complète (cas laboratoire) • Effet indésirable attendu • Cf. section mésusage

N° cas	AR-GLP-1 (délai)	Indication	Sexe	Age	Effets indésirables	Détails	Evaluation – imputabilité
9.12	OZEMPIC® (délai non précisé)	DT2	[redacted]	[redacted] A	Décès (cause inconnue)	• Décès après s'être rendue aux urgences • Absence d'informations cliniques	• Données insuffisantes pour une évaluation complète (cas laboratoire)
9.13	MOUNJARO ® (2 mois)	Obésité	[redacted]	[redacted] A	Détresse respiratoire aiguë	• Historique médical très lourd, obésité [redacted] kg, polycomorbide • Détresse respiratoire aiguë avec décès le lendemain • Pas d'autopsie	• Cause de décès inconnue • Cas laboratoire • Imputabilité peu probable

L'analyse des 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.

5.2.4.3. Description des cas marquants transmis à l'ANSM

Au total, 36 cas marquants d'EI déclarés avec un AR-GLP-1 ont été transmis à l'ANSM par les CRPV sur la période de suivi (Tableau 10).
Les cas marquants sont, le cas échéant, plus détaillés dans la section d'analyse détaillée de l'EI d'intérêt.

Tableau 10. Caractéristiques des cas marquants transmis par les CRPV à l'ANSM pendant la période d'étude (du 01/02/2025 au 31/01/2026)

N° cas	AR-GLP-1	EI	Problématique	Discussion
10.1	OZEMPIC®	Neuropathie optique ischémique antérieure (NOAI)	• Femme de [redacted] ans ayant présenté le [redacted] une neuropathie optique ischémique antérieure aiguë de l'œil gauche, dans un contexte de traitement par OZEMPIC® pour diabète de type 2 depuis 20 mois.	• Signal confirmé (PRAC) ayant abouti à des mises à jour des RCP/Notices • CM non retenus par le CRPV rapporteur au vu des mesures déjà prises au niveau européen
10.2	OZEMPIC®	Neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique (NOIANA)	• Patiente septuagénaire [redacted] et de diabète de type 2 • Neuropathie optique ischémique antérieure aiguë de l'œil droit 3 mois environ après l'introduction d'OZEMPIC®, puis de l'œil gauche 6 mois plus tard.	
10.3	OZEMPIC®	NOIA	• Patient âgé de la cinquantaine, [redacted] traité depuis 3 ans par OZEMPIC® pour un diabète mal équilibré avec HbA1c à 10 • Cécité progressive de l'œil droit avec diagnostic de NOIAN	
10.4	OZEMPIC®	NOIANA	• Homme âgé de la soixantaine, diabétique de type 2 • Cécité unilatérale droite sur NOIAN 9 mois après l'instauration d'OZEMPIC®	
10.5	WEGOVY®	Cluster 2 cas : NOIANA	• Deux cas de NOIAN survenue chez deux patients traités par WEGOVY® survenant dans des délais rapides de l'ordre de quelques semaines après le début du traitement. • L'un des patients présentaient un antécédent de neuropathie optique compressive. Avec plus d'un an de recul, l'un des patients concernés présente des séquelles importantes avec persistance de difficultés visuelles.	

N° cas	AR-GLP-1	EI	Problématique	Discussion
10.6	WEGOVY®	Kératite oculaire chronique - kystes de la cornée	• CM analysés dans la section concernant les EI ophtalmologiques (autres que NOIAN)	
10.7	OZEMPIC®	Neuro-rétinite bilatérale		
10.8	VICTOZA®	Cytolyse hépatique	• CM analysés dans la section concernant les cytolyses hépatiques	
10.9	OZEMPIC®	Cytolyse hépatique		
10.10	OZEMPIC®	Gamma GT et transaminases augmentées		
10.11	MOUNJARO®	Gamma GT et transaminases augmentées		
10.12	OZEMPIC®	Néphrite tubulo-interstitielle aiguë	• Indication : perte de poids • Survenue d'une néphrite tubulo-interstitielle aiguë sous sémaglutide 5 mois après son introduction • Amélioration après l'arrêt	• Dechallenge non totalement probant • Autres médicaments potentiellement impliqués • Imputabilité douteuse • CM non retenu, pas de signal
10.13	OZEMPIC®	Néphrite tubulo-interstitielle - Insuffisance rénale - Atrophie tubulaire rénale	• Indication : diabète de type 2 • Insuffisance rénale de profil organique chez une patiente traitée par OZEMPIC® depuis 6 mois, persistante malgré l'arrêt • Antécédents : diabète de type 2, dyslipidémie, athérome de l'artère carotide, gastrite	• Chronologie non contributive • Mécanisme indirect possible d'aggravation par déshydratation due aux troubles digestifs • Imputabilité douteuse • CM non retenu, pas de signal
10.14	MOUNJARO®	Insuffisance rénale aiguë multifactorielle - IAM avec Tacrolimus - Mésusage	• CM analysé dans les sections concernant le mésusage et les interactions médicamenteuses	
10.15	WEGOVY®	Encéphalopathie de Gayet-Wernicke	• CM analysé dans le rapport précédent. Cf. section concernant les carences	

N° cas	AR-GLP-1	EI	Problématique	Discussion
10.16	OZEMPIC®	Vomissements - Hypoglycémie - Hypokaliémie - Mésusage	• CM analysés dans la section concernant le mésusage	
10.17	OZEMPIC®	Vomissements persistants - Perte de connaissance - Hypoglycémie - Déshydratation - Crise d'angoisse - Tachycardie		
10.18	WEGOVY®	Douleurs abdominales - Aphagie - Malaise		
10.19	OZEMPIC®	Nausées - Diarrhées - Mésusage		
10.20	OZEMPIC®	Douleurs épigastriques - Vomissements bilieux - Mésusage - Surdosage		
10.21	OZEMPIC®	EMM : Erreur de prescription portant sur la dose lors du renouvellement du médicament - Vomissements - Diarrhées	• Indication : diabète de type 2 • Homme de [redacted] ans • Troubles digestifs avec altération de l'état général à la suite d'une reprise d'OZEMPIC® à 1mg après interruption de 4 mois (sans escalade de dose) • Le patient arrête tous les traitements et présente une décompensation acidocétosique	• Le RCP recommande une augmentation progressive de la posologie mais ne précise pas la conduite à tenir après interruption prolongée • Situation très spécifique, cas qui semble isolé • CM non retenu, pas de signal
10.22	OZEMPIC®	Troubles de l'alimentation - Anxiété aggravée - Diarrhées	• Indication : diabète de type 2 • Patiente de [redacted] ans • Nausées et vomissements provoqués avec aggravation de son état d'anxiété • Amélioration avec la baisse posologique	• Troubles de conduites alimentaires non caractérisés • EI digestifs attendus • CM non retenu, pas de signal

N° cas	AR-GLP-1	EI	Problématique	Discussion
10.23	TRULICITY®	Trouble de la vidange gastrique	• Indication : diabète de type 2 • Retard de vidange gastrique avec la présence d'aliments non digérés dans l'estomac au cours d'une fibroscopie gastrique	• Problématique analysée dans le précédent rapport • En décembre 2025, la SFAR et le GCC-CSO ont émis des recommandations concernant l'anesthésie générale pour les patients sous TMO[14] • CM non retenu, pas de signal
10.24	WEGOVY®	Cholangiocarcinome	• CM analysé dans la section concernant les cholangiocarcinomes	
10.25	OZEMPIC® + XARELTO	Anomalie de la coagulation	• CM analysés dans la section concernant les interactions médicamenteuses	
10.26	MOUNJARO® + Lithium	Surexposition au Lithium		
10.27	MOUNJARO® + LEVONOR GESTREL	Inefficacité médicamenteuse		
10.28	WEGOVY® + CLIMASTON	Saignements post-ménopausique		
10.29	MOUNJARO® + OPTIMI-ZETTE	Troubles menstruels / Suspicion d'inefficacité /		

[14] Prise de position du GCC-CSO sur les traitements médicamenteux de l'obésité (TMO) chez l'adulte et leur accompagnement en pratique https://www.obesitefrance.fr/image/7315/2146?size=!800,800&region=full&format=pdf&download=1&crop=centre&realWidth=1240&realHeight=1654&force-inline

N° cas	AR-GLP-1	EI	Problématique	Discussion
10.30	OZEMPIC®	Adénocarcinome pancréatique	• Indication : diabète de type 2 • Patient septuagénaire • Adénocarcinome pancréatique après 6 ans de traitement	• Signal identifié au niveau européen • Considéré comme *Important Potential Risk* pour tous les AR-GLP-1 • CM non retenu
10.31	OZEMPIC®	Colite - Déshydratation - Dénutrition - Hypokaliémie - Décès	• Indication : diabète de type 2 • Diarrhées, vomissements, colite avec perte de poids qui malgré l'arrêt du traitement évoluent vers déshydratation, dénutrition, décès dans un contexte notamment d'hypokaliémie.	• Cas analysé dans le rapport précédent • L'analyse des autres cas français de colite ne permettait pas d'identifier un signal • CM non retenu
10.32	WEGOVY®	Trouble érectile	• Indication : perte de poids • Homme de [redacted] ans • A 1 mois de traitement, trouble érectile sans trouble de la libido, sans bénéfice du Tadalafil • Résolution complète après arrêt du traitement	• Chronologie contributive avec dechallenge positif • CM retenu • Cf. section concernant les dysfonctions érectiles
10.33	WEGOVY®	Orage rythmique - Arrêt cardio-respiratoire	• Indication : obésité • Femme, quarantainaire • Orage rythmique (> 8 épisodes de fibrillation ventriculaire) suivi d'un arrêt cardiaque le soir suivant la 1ère injection • Présence d'une hypokaliémie [redacted] et hypophosphorémie [redacted] sans troubles digestifs rapportés suite à l'injection de WEGOVY®	• Délai suggestif mais présence d'une cause alternative majeure (troubles ioniques) • CM non retenu
10.34	WEGOVY®	Réaction vasovagale - Bloc sino-auriculaire	• Indication : obésité (IMC à 41) • Patient âgé de la quarantaine, [redacted], • Perte de [redacted] kg en 6 mois avec WEGOVY® 2,4 mg. • Hospitalisation pour bloc sino-atrial de haut degré dans un contexte de plusieurs malaises vasovagaux dont l'un syncopal. • Bilan étiologique incomplet	• Les ARGLP-1 entrainent plutôt une augmentation de la FC par effet chronotrope sinusal • Pas d'autres cas français sur la période ni de littérature sur des réactions vagales isolées ou des bradycardies • Surstimulation vagale liée à la perte de poids sur un terrain particulier de dysfonction sinusale ? • CM non retenu

N° cas	AR-GLP-1	EI	Problématique	
10.35	WEGOVY®	Accident ischémique transitoire	• CM analysé dans la section concernant les accidents cérébrovasculaires	
10.36	OZEMPIC®	Panniculite - Induration	• Indication : diabète de type 2 • Patiente âgée de la soixantaine • Apparition de lésions sous-cutanées sur les membres inférieurs évoluant par poussées depuis deux mois après l'introduction d'OZEMPIC® • Diagnostic de panniculite (de type érythème noueux) avec un bilan étiologique complet ne retrouvant pas d'autres causes • Dechallenge : récidives 1 mois après l'arrêt du traitement	• Dechallenge négatif • EN idiopathique ? • Imputabilité douteuse • CM non retenu

6. ANALYSE DETAILLEE ET DISCUSSION DES EFFETS D'INTERET

6.1. Utilisation au cours de la grossesse ou de l'allaitement, effets sur la reproduction et la fertilité

Cf. Rapport spécifique réalisé par les experts de la cellule Reproduction grossesse allaitement de l'ANSM (annexe 9.6). Les conclusions de ce rapport sont présentées ci-dessous.

6.1.1. Echec de la contraception d'urgence

Concernant la survenue d'une grossesse non désirée rapportée sous tirzépatide avec échec de la contraception d'urgence et enregistrée dans la BNPV, le tirzépatide peut modifier les concentrations sanguines et l'efficacité des contraceptifs oraux contenant des hormones comme le lévonorgestrel. L'administration concomitante d'un contraceptif oral combiné et d'une dose unique de 5 mg de tirzépatide a entraîné une diminution de la concentration plasmatique maximale moyenne de l'éthinylestradiol, du norgestimate et de la norelgestromine (métabolite actif du norgestimate) de 59 %, 66 % et 55 %, respectivement, tandis que l'exposition systémique moyenne (AUC) a diminué de 20 %, 21 % et 23 %, respectivement. Le mécanisme serait une absorption retardée des principes actifs. Le rôle du tirzépatide dans le cas d'inefficacité du lévonorgestrel (pilule du lendemain) ne peut être complètement exclu. Néanmoins, des études avaient également évoqué une moindre efficacité du lévonorgestrel chez les femmes obèses, ce qui était le cas de la patiente. Les données sont toutefois contradictoires ; certaines études ont montré une réduction de l'efficacité en fonction du poids (à partir de 75 kg), tandis que d'autres études n'ont pas permis de retrouver ce lien (53).

6.1.2. Placenta et passage placentaire

Les données expérimentales suggèrent des effets potentiels sur le placenta et la croissance fœtale, en particulier via des altérations de la vascularisation placentaire ou du métabolisme materno-fœtal. Néanmoins, la transposabilité de ces données à l'humain reste incertaine, compte tenu des différences inter-espèces et des conditions expérimentales (doses, toxicité maternelle). Les caractéristiques pharmacocinétiques (poids moléculaire élevé, forte liaison aux protéines) suggèrent un passage placentaire limité. Cependant, les données disponibles sur le passage placentaire restent à ce jour limitées, ne permettant pas de conclure de manière formelle sur l'importance du passage placentaire des AR-GLP-1.

6.1.3. Agonistes GLP-1 et grossesse

6.1.3.1. Fausses couches spontanées

La majorité des cas d'effets indésirables enregistrés dans la BNPV et rapportés par les firmes concernent des fausses couches spontanées.
Les fausses couches spontanées (FCS) sont très fréquentes en population générale, entre 12 et 20 % des grossesses selon les études (54). Dans les cas présents, il existait des facteurs de risque de fausse couche tels qu'un âge supérieur à 35 ans, le tabac et surtout l'obésité. Une méta-analyse de 2011 évaluant l'association entre l'obésité et les fausses couches lors de conceptions spontanées a montré que les femmes obèses avaient 1,3 fois plus de risques de faire une fausse couche (OR : 1,31 ; IC à 95 % : 1,18–1,46) (55). Cette association a été confirmée par une étude observationnelle prospective menée auprès de plus de 18 000 femmes chinoises nullipares ayant conçu naturellement, dans laquelle

l'obésité était associée à un risque accru de fausse couche (RR ajusté : 1,51 ; IC à 95 % : 1,13–2,02) (56). Un risque accru de fausse couche est difficile à évaluer avec les seules données de pharmacovigilance.
Les études disponibles sont majoritairement rétrospectives et utilisent souvent des croisements de registres de prescriptions et de naissances, elles ne sont donc pas très informatives pour évaluer un potentiel surrisque de fausse couche. L'étude de Lewin à partir de la base de données américaine Epic Cosmos rapporte un taux plus élevé de fausses couches dans le groupe exposé aux analogues GLP-1. Toutefois, aucun ajustement sur les facteurs de confusion n'a été réalisé (IMC, équilibre glycémique, comorbidités), limitant fortement l'interprétation. Or, les femmes exposées aux analogues du GLP-1 présentent fréquemment des facteurs de risque de fausse couche : âge élevé, obésité, diabète de type 2.

Au total, à ce jour, les données disponibles chez l'humain ne mettent pas en évidence d'augmentation du risque de fausse couche associée aux analogues du GLP-1. Toutefois, peu d'études ont été spécifiquement conçues pour évaluer cet événement. Les signaux rapportés dans certaines analyses pourraient s'expliquer par des biais de confusion, notamment liés à la forte prévalence de facteurs de risque dans cette population. Un effet délétère ne peut donc pas être formellement exclu, en raison de données encore limitées à ce jour et des interactions possibles entre AR-GLP-1 et structure placentaire.

6.1.3.2. Anomalies congénitales

Parmi les cas d'anomalies congénitales enregistrés dans la BNPV et fournis par les firmes, dans 2 cas, il y avait une prise concomitante d'un médicament connu comme tératogène : warfarine et valproate. Pour tous les cas, la période d'exposition à l'agoniste GLP-1 était compatible avec la survenue de la malformation. Nous n'observons pas de cas d'anomalie congénitale similaire et donc d'organe cible, ce qui ne plaide pas en faveur d'un effet tératogène.

Les données issues de la littérature confirment globalement cette absence de signal. À ce jour, la majorité des études ne met pas en évidence d'augmentation significative du risque global de malformations congénitales. Seule une étude danoise (23) portant sur les expositions au premier trimestre a mis en évidence un surrisque de malformations congénitales majeures (sans autre précision) avec le liraglutide. Cependant, les analyses montrent la présence d'un signal similaire avec certaines insulines. Il s'agit d'une étude de détection de médicaments tératogènes dont la méthode n'est pas adaptée pour quantifier et confirmer un risque. Enfin, ce risque n'est pas retrouvé lorsqu'on compare les femmes exposées au liraglutide à celles exposées avant mais pas pendant la grossesse. Ces différents résultats limitent fortement l'interprétation des résultats de cette étude.
L'étude rétrospective de Lewin (24), à partir de la base de données Epic Cosmos (ensemble de données agrégées de santé Epic, regroupant plusieurs millions de dossiers de patients essentiellement américains) et concernant une population de patientes avec un diabète prégestationnel, ne retrouve pas de surrisque global de malformations congénitales en lien avec l'utilisation d'un agoniste GLP-1 mais un risque significativement augmenté de malformations urinaires et génitales. Les taux de ces anomalies diffèrent de manière minime et par ailleurs, les auteurs n'ont pas réalisé d'ajustement sur les facteurs de confusion limitant ainsi l'interprétation des résultats. Rappelons toutefois que chez l'animal (lapin) des malformations affectant plusieurs organes dont la vessie et les reins sont rapportées avec le liraglutide, à des doses inférieures à la MRDH. Dans la publication de Lewis, les malformations urogénitales n'ont pas fait l'objet d'une description détaillée ce qui ne permet pas d'identifier un éventuel profil malformatif spécifique.
Rappelons aussi que les données animales disponibles, issues pour la quasi-totalité des RCPs, ne sont pas équivalentes selon l'agoniste GLP-1 considéré. Des anomalies ont été rapportées avec plusieurs

agonistes GLP-1, affectant le squelette mais aussi plusieurs organes en particulier avec le liraglutide, pour des doses inférieures à la MRHD.

Un point important à souligner concerne la définition de la période d'exposition dans la majorité des études portant sur les agonistes du GLP-1 pendant la grossesse. Celle-ci est souvent imprécise et repose fréquemment sur des fenêtres temporelles incluant des périodes préconceptionnelles larges. Ainsi, certaines études considèrent comme exposées des patientes ayant reçu le traitement dans les trois mois précédant le début de la grossesse, sans certitude quant à une exposition effective durant la période d'organogenèse. Ce manque de précision temporelle peut conduire à une mauvaise classification de l'exposition et limite l'interprétation des résultats, en particulier pour l'évaluation du risque malformatif

Au total, les données actuelles sont encore limitées, globalement peu précises en particulier sur la période concernée par le présent rapport, et avec pour certaines études des biais importants (période d'exposition, ajustements…). Elles ne permettent pas de retenir à ce stade de signal en faveur d'un surrisque malformatif associé aux analogues du GLP-1.

6.1.3.3. Complications obstétricales

Les données disponibles concernant les complications obstétricales associées à l'exposition aux agonistes du GLP-1 sont limitées et hétérogènes. Les résultats des différentes études sont globalement discordants, certaines suggérant une augmentation du risque de prématurité, de diabète gestationnel ou de troubles hypertensifs (25,26), tandis que d'autres ne retrouvent pas d'association significative (27,28). Ces divergences s'expliquent en grande partie par des différences méthodologiques dans la définition de l'exposition et la prise en compte des nombreux facteurs de confusion, en particulier l'obésité et le diabète préexistant, plus fréquents chez les patientes exposées. Par ailleurs, l'utilisation de données issues de bases médico-administratives incluant des données cliniques parfois incomplètes et imprécises limitent la portée des conclusions.

Au total, Dans ce contexte, il apparaît difficile de conclure à un surrisque de complications obstétricales attribuable aux agonistes du GLP-1, les signaux observés pouvant refléter davantage le profil de risque des patientes que l'effet propre des agonistes GLP-1. L'arrêt fréquent du traitement en début de grossesse pourrait également jouer un rôle, en induisant une dégradation du contrôle glycémique ou une reprise pondérale, deux facteurs susceptibles d'augmenter le risque de complications obstétricales.

En conclusion, les données actuelles, encore limitées à ce jour, ne permettent pas de retenir d'augmentation du risque de malformation congénitale en lien avec un agoniste GLP-1, ni d'augmentation clairement démontrée du risque de fausse couche. Un risque augmenté de complications obstétricales (prématurité, troubles hypertensifs, déséquilibre métabolique) a été observé dans certaines études mais reste difficilement interprétable en raison du profil des patientes exposées aux agonistes GLP-1 (diabète, obésité, comorbidités).

6.1.4. Agonistes GLP-1 et allaitement

Les données disponibles concernant l'utilisation des analogues du GLP-1 pendant l'allaitement restent extrêmement limitées. Elles reposent majoritairement sur les informations issues des résumés des caractéristiques du produit (RCPs), complétées par quelques données précliniques et de très rares études cliniques de petite taille.

Les données précliniques sont difficilement interprétables. Chez le rat, des effets sur la croissance néonatale (liraglutide) ou sur les fonctions cognitives (dulaglutide à fortes doses) ont été observés. Néanmoins, leur extrapolation à l'humain est limitée, notamment en raison des différences inter espèces, des doses utilisées (souvent supra-thérapeutiques) et de l'absence de distinction claire entre effets directs du médicament et effets indirects (via une altération de la lactation ou de l'état nutritionnel maternel).
Les données cliniques sont très rares, sur de très faibles effectifs, elles concernent le sémaglutide et le tirzépatide, très faiblement ou non détectés dans le lait maternel.
Enfin, sur le plan pharmacocinétique, plusieurs arguments convergent vers une exposition théoriquement faible de l'enfant allaité. Les agonistes du GLP-1 sont des peptides de haut poids moléculaire, fortement liés aux protéines plasmatiques, ce qui limite leur passage dans le lait maternel. De plus, leur biodisponibilité orale est très faible, voire nulle, en raison de leur dégradation probable dans le tractus digestif. Ainsi, même en cas de passage dans le lait, l'absorption systémique par le nourrisson devrait rester limitée.

Au-delà du risque direct lié à l'exposition médicamenteuse, il convient de considérer les effets indirects potentiels des analogues du GLP-1. Leur impact sur l'appétit et la perte de poids maternelle pourrait théoriquement influencer la production lactée ou la composition du lait. Ces aspects n'ont pas été étudiés de manière spécifique.

Rappelons une hétérogénéité des positions dans les RCPs. Alors que certains analogues (dulaglutide, liraglutide, sémaglutide) « ne doivent pas être utilisés pendant l'allaitement » par principe de précaution, le tirzépatide bénéficie d'une formulation plus ouverte, probablement en lien avec la disponibilité de données cliniques spécifiques, bien que limitées.

En conclusion, les données actuelles suggèrent une exposition probablement faible des enfants allaités aux analogues du GLP-1 via le lait maternel. Toutefois, les données humaines restent très limitées et des études pharmacocinétiques supplémentaires seraient utiles.

6.1.5. Agonistes GLP-1 et fertilité

Les publications sur la fertilité féminine mais aussi masculine sont nombreuses durant la période concernée par ce rapport, mais l'on retrouve souvent des revues de la littérature.

En ce qui concerne la fertilité féminine, le GLP-1 exerce une action modulatrice au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire et de la fonction ovarienne. Plusieurs voies de régulation sont explorées pour mieux connaître l'impact des AR-GLP-1 et leurs conséquences en termes de régulation métabolique, d'inflammation, de fibrose. Les données globales sont en faveur d'une amélioration de la fonction reproductive, à la fois directement et indirectement par amélioration du statut métabolique des patientes, en particulier dans un contexte d'obésité et de SOPK, et ainsi d'une augmentation du taux de grossesse chez les patientes traitées par AR-GLP-1 (40, 42, 47). L'interprétation de ces résultats reste toutefois limitée par la prédominance d'études observationnelles de faible effectif, concernant uniquement des femmes atteintes de SOPK et avec l'absence fréquente d'un groupe témoin. Les études animales sont plus nuancées, notamment sur l'impact au niveau ovarien. Les effets des AR-GLP-1 restent donc encore à préciser, notamment au niveau de l'endomètre et des processus implantatoires.

En ce qui concerne la fertilité masculine, des effets via des récepteurs du GLP-1 présents dans les tissus reproducteurs masculins sont possibles, en plus des interactions du GLP-1 avec l'axe hypothalamo- hypophysaire. Comme pour la fertilité féminine, les données globales actuellement

disponibles sont également en faveur d'une action positive sur la fonction métabolique des sujets présentant une infertilité en relation avec une obésité ou un diabète de type 2, associé ou non à un hypogonadisme, avec amélioration de la spermatogénèse. Ces résultats reposent toutefois sur des données encore limitées et les conséquences sur le long terme à préciser.

6.2. Mésusage dans un contexte d'utilisation pour perte pondérale

6.2.1. Contexte

Depuis 2022, l'usage détourné des AR-GLP-1, en particulier du sémaglutide OZEMPIC® chez des personnes non diabétiques cherchant une perte de poids rapide, s'est largement diffusé sur les réseaux sociaux. Plusieurs signalements au réseau des CRPV ont confirmé ce mésusage.
Le 1er mars 2023 l'ANSM rappelait qu'OZEMPIC® ne doit être utilisé que dans le diabète de type 2 insuffisamment contrôlé, le détournement pouvant entraîner des tensions d'approvisionnement et des effets indésirables graves [2]. Depuis, plusieurs mises à jour de cette communication ont été régulièrement réalisées.

Depuis février 2025, la CNAM a mis en place un dispositif d'accompagnement pour OZEMPIC®, VICTOZA® et TRULICITY® : tout prescripteur doit valider en ligne, via Ameli Pro, l'indication et les conditions d'usage, et le patient doit présenter le justificatif en officine pour la délivrance et le remboursement.[15]
La prescription des spécialités d'AR-GLP-1 utilisées dans l'objectif de perte de poids a été élargie à tous les médecins à partir du 23 juin 2025 dans le respect des indications de leur AMM[16]. Ces spécialités ne sont, à ce jour, pas remboursées.

6.2.2. Définition du mésusage dans un contexte d'utilisation pour perte pondérale

Dans ce rapport, le mésusage dans un contexte de perte pondérale est défini comme toute utilisation intentionnelle et inappropriée d'un AR-GLP-1 ne respectant pas les règles d'utilisation et recommandations en vigueur. Cette définition inclut :

- l'usage hors cadre médical (achat sur Internet, échanges, trafic, ordonnances falsifiées)
- le non-respect des indications approuvées pour le diabète de type 2 ou l'obésité (à noter, la prescription hors-AMM d'OZEMPIC® chez un patient obèse n'a pas été pas considérée comme un mésusage médicalement pertinent, le sémaglutide étant déjà indiqué dans l'obésité sous une autre spécialité pharmaceutique)
- le non-respect des contre-indications (grossesse, absence de contraception, sarcopénie, troubles du comportement alimentaire, antécédent de pancréatite ou de pathologie biliaire)
- le non-respect de la posologie, de l'escalade de dose ou du mode d'administration.

[15] https://www.ameli.fr/medecin/exercice-liberal/regles-de-prescription-et-formalites/accompagnement-prescription
[16] https://ansm.sante.fr/actualites/analogues-du-glp-1-indiques-dans-le-traitement-de-lobesite-lansm-fait-evoluer-leurs-conditions-de-prescription-et-de-delivrance

Bien que difficilement identifiable à partir des données actuellement disponibles, cette définition pourrait théoriquement être étendue au non-respect des mesures d'accompagnement de la prise en charge (suivi nutritionnel et activité physique), ainsi qu'à l'absence de suivi médical de la perte pondérale, de la perte de masse musculaire et des signaux d'alerte. Elle pourrait également inclure le défaut de soutien psychologique, ainsi que l'insuffisance du dépistage, de la prévention et de la prise en charge des effets indésirables et des carences nutritionnelles. Ces éléments sont inhérents à l'usage hors cadre médical.

6.2.3. Identification du mésusage à partir des données de pharmacovigilance

Les cas de mésusage ont été recherchés parmi les déclarations de cas graves ou non graves qui mentionnaient un des termes suivants : *mésusage, utilisation d'un médicament pour une indication non approuvée, obtention illicite d'une prescription, mésusage intentionnel d'un médicament ou d'un produit, utilisation intentionnelle pour une indication non mentionnée dans l'AMM, posologie hors AMM, fréquence d'administration hors AMM, durée d'utilisation du produit hors AMM, utilisation hors AMM, utilisation hors AMM dans une tranche d'âge non approuvée, utilisation hors AMM pour une indication non approuvée, utilisation d'un produit pour une indication non approuvée, dose initiale non approuvée administrée.*
Les expressions *mésusage, AMM, internet, click, marché noir, illégal* ont également été recherchés dans l'ensemble des fiches denses pour permettre d'identifier les cas de mésusage.

6.2.4. Cas rapportés

Un total de 197 cas de mésusage potentiel a été sélectionné, parmi eux 157 ont été exclus car le caractère intentionnel de l'utilisation hors-AMM n'a pu être clairement identifié (ces cas étaient tous des cas laboratoires peu documentés et mentionnaient un usage hors-AMM sur l'indication, la dose administrée, le mode d'administration ou un usage hors-AMM sans autre indication). Quatre autres cas de mésusage ont été exclus : trois concernaient un mésusage dans un autre contexte que la perte pondérale et un dernier rapportait l'obtention par un circuit non officiel avec injection intra-musculaire sans effet déclaré (Tableau 11).

Tableau 11. Cas de mésusage exclus de l'analyse

N° cas	Age	Sexe	AR-GLP-1	Mésusage
11.1	[redacted]	[redacted]	OZEMPIC®	Autoprescription, la patiente/médecin déclare pour signaler un effet bénéfique du traitement sur son trouble alimentaire compulsif.
11.2	[redacted]	[redacted]	MOUNJARO®	Téléconsultation, pas de surpoids, auto-administration à visée addictolytique (cocaine)
11.3		[redacted]	WEGOVY®	Achat sur internet, le patient déclare pour signaler une réduction de son craving à la cocaine
11.4	[redacted]	[redacted]	WEGOVY®	Doctor shopping, téléconsultations, injection IM, pas d'EI déclaré

Au total, **36 cas en lien avec un mésusage d'AR-GLP-1 dans un contexte de perte pondérale ont été retenus** (27 cas CRPV, 9 cas laboratoire), **dont 17 cas graves**. Ces cas sont présentés dans le Tableau 12 ci-dessous.

Tableau 12. Description des cas de mésusage dans un contexte d'utilisation pour perte pondérale (n=36)

Nº cas	Age	Sexe	AR-GLP-1	Obtention	Non-respect de la posologie	Absence de surpoids	Autre mésusage	Effets	Gravité
12.1	[redacted]	[redacted]	OZEMPIC®	Marché noir	Oui	Non	N/A	Vomissements / troubles GI, malaise	Cas grave, passage aux urgences
12.2	[redacted]	[redacted]	OZEMPIC®	Ami	Oui	Non	N/A	Vomissements / troubles GI, malaise	Cas grave, passage aux urgences
12.3	[redacted]	[redacted]	OZEMPIC®	Marché noir	Oui	Non	N/A	Pancréatite	Cas grave
12.4	[redacted]	[redacted]	OZEMPIC®	Famille	Non	Non	Age 17 ans	Vomissements / troubles GI	Cas grave, passage aux urgences
12.5	[redacted]	[redacted]	OZEMPIC®	Pas d'élément attestant d'un usage hors cadre médical usuel	Oui	Non	N/A	Pancréatite	Cas grave
12.6	[redacted]	[redacted]	OZEMPIC®	Marché noir	Oui	Non	N/A	Vomissements / troubles GI, malaise	Cas grave
12.7	[redacted]	[redacted]	MOUNJARO®	Famille	Non	Oui	N/A	Gastrite	Cas grave, hospitalisation
12.8	[redacted]	[redacted]	MOUNJARO®	Internet	Oui	Oui	N/A	Attaque de panique	Cas grave
12.9	[redacted]	[redacted]	MOUNJARO®	Etranger	Oui	Non	N/A	Pancréatite	Cas grave, hospitalisation
12.10	[redacted]	[redacted]	OZEMPIC®	Réseaux sociaux (Snapchat)	Oui	Non	N/A	Vomissements / troubles GI	Cas grave, hospitalisation
12.11	[redacted]	[redacted]	OZEMPIC®	Réseaux sociaux	Oui	Non	N/A	Vomissements, déshydration, attaque de panique	Cas grave

Nº cas	Age	Sexe	AR-GLP-1	Obtention	Non-respect de la posologie	Absence de surpoids	Autre mésusage	Effets	Gravité
12.12	[redacted]	[redacted]	MOUNJARO®	Pas d'élément attestant d'un usage hors cadre médical usuel	Non	Non	SOPK	Vomissements, perte de connaissance	Cas grave
12.13	[redacted]	[redacted]	MOUNJARO®	Pas d'élément attestant d'un usage hors cadre médical usuel	Non	Non	[redacted]	Pancréatite	Cas grave
12.14	[redacted]	[redacted]	WEGOVY®	Pas d'élément attestant d'un usage hors cadre médical usuel	Oui	Non	N/A	Dysfonction erectile	Cas grave
12.15	[redacted]	[redacted]	WEGOVY®	Pas d'élément attestant d'un usage hors cadre médical usuel	Oui	Non	N/A	Douleurs abdominales, suspicion hépatite	Cas grave
12.16	[redacted]	[redacted]	WEGOVY®	Pas d'élément attestant d'un usage hors cadre médical usuel	Oui	Non	N/A	Hypoglycémie	Cas grave

Nº cas	Age	Sexe	AR-GLP-1	Obtention	Non-respect de la posologie	Absence de surpoids	Autre mésusage	Effets	Gravité
12.17	[redacted]	[redacted]	OZEMPIC®	Hors prescription	Oui	Non	N/A	Pancréatite	Cas grave, décès
12.18	[redacted]	[redacted]	OZEMPIC®	Famille	Oui	Non	N/A	Vomissements / troubles GI	Non
12.19	[redacted]	[redacted]	OZEMPIC®	Internet	Non	Non	N/A	Hyperphagie	Non
12.20	[redacted]	[redacted]	TRULICITY®	Pas d'élément attestant d'un usage hors cadre médical usuel	Oui	Non	N/A	Vomissements / troubles GI	Non
12.21	[redacted]	[redacted]	OZEMPIC®	Ami	Non	Non	N/A	Vomissements / troubles GI	Non
12.22	[redacted]	[redacted]	OZEMPIC®	Réseaux sociaux	Non	Non	N/A	Vomissements / troubles GI	Non
12.23	[redacted]	[redacted]	TRULICITY®	Ami	Non	Non	N/A	Diarrhée, hypoglycémie	Non
12.24	[redacted]	[redacted]	OZEMPIC®	Marché noir	Oui	Non	N/A	Vomissements / troubles GI	Non
12.25	[redacted]	[redacted]	WEGOVY®	Pas d'élément attestant d'un usage hors cadre médical usuel	Oui	Non	N/A	Vomissements / troubles GI	Non
12.26	[redacted]	[redacted]	OZEMPIC®	Ami	Oui	Non	N/A	Vomissements / troubles GI, malaise	Non
12.27	[redacted]	[redacted]	OZEMPIC®	Ami	Non	Non	N/A	Nausées, céphalées, asthénie	Non
12.28	[redacted]	[redacted]	TRULICITY®	Famille	Oui	Non	N/A	Vomissements / troubles GI, malaise	Non

Nº cas	Age	Sexe	ARGLP-1	Obtention	Non-respect de la posologie	Absence de surpoids	Autre mésusage	Effets	Gravité
12.29	[redacted]	[redacted]	WEGOVY®	Pas d'élément attestant d'un usage hors cadre médical usuel	Oui	Non	Prescription en clicks	Constipation	Non
12.30	[redacted]	[redacted]	OZEMPIC®	Famille	Oui	Non	N/A	Vomissements / troubles GI, malaise	SAMU, urgences
12.31	[redacted]	[redacted]	OZEMPIC®	Pas d'élément attestant d'un usage hors cadre médical usuel	Oui	Non	N/A	Troubles GI	Non
12.32	[redacted]	[redacted]	OZEMPIC®	Ami	Oui	Non	N/A	Vomissements / troubles GI, attaque de panique	Non
12.33	[redacted]	[redacted]	OZEMPIC®	Famille	Oui	Non	N/A	Vomissements / troubles GI, malaise	Non
12.34	[redacted]	[redacted]	MOUNJARO®	Pas d'élément attestant d'un usage hors cadre médical usuel	Oui (escalade trop rapide)	Non	N/A	Réaction au point d'injection	Non
12.35		[redacted]	MOUNJARO®	Pas d'élément attestant d'un usage hors cadre médical usuel	Oui (escalade trop rapide)	Non	N/A	Diarrhée, hypoglycémie	Non

Nº cas	Age	Sexe	ARGLP-1	Obtention	Non-respect de la posologie	Absence de surpoids	Autre mésusage	Effets	Gravité
12.36		■	OZEMPIC®	Pas d'élément attestant d'un usage hors cadre médical usuel	Oui	Non	N/A	Nausées, fatigue	Non

L’analyse de ces cas montre un âge médian de 29 ans (incluant deux mineurs), avec une forte prédominance féminine (83,3 %). Les médicaments les plus fréquemment impliqués étaient OZEMPIC® (58,3 %), suivi de MOUNJARO® (19,4 %), WEGOVY® (13,9 %) et TRULICITY® (8,3 %).

Les deux tiers des cas (n=23) témoignaient d’un mésusage impliquant une obtention du médicament en dehors d’un cadre médical, provenant du cercle social direct (amis 16,7 %, famille 16,7 %) ou de circuits illicites ou non réglementés (marché noir 8,3 %, achats en ligne ou via les réseaux sociaux 16,7 %). Les cas restants (n=13) ne présentaient pas d’éléments attestant d’une utilisation en dehors d’une prescription médicale usuelle. Le non-respect de la posologie recommandée représentait 92,6 % des cas de mésusage avec principalement des posologies d’emblée trop élevées mais aussi des escalades posologiques trop rapides. A noter que 5% des cas renseignaient que le patient ne présentait pas de surpoids.

Les troubles gastro-intestinaux tels que les vomissements, diarrhées, 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, 47,2 %) incluant 5 cas de pancréatite aigüe (d’évolution favorable ou non renseignée).

Un cas de décès dans un contexte de mésusage a été rapporté, il a été signalé au laboratoire et est peu documenté. Il s’agit d’une femme de [redacted] ans, non diabétique, admise aux urgences pour pancréatite d’évolution fatale à la suite d’une utilisation de 2 mg d’OZEMPIC (une demande d’information complémentaire par le rapporteur n’a pas aboutie).

Le rapport précédent concernait la période depuis la commercialisation des AR-GLP-1 jusqu’au 31/01/2025 et avait identifié 36 cas de mésusage pour perte pondérale dont 25 graves. Avec autant de cas sur la dernière année, on note donc une augmentation du signalement (et/ou de l’identification) du mésusage sur cette dernière période de suivi. Les cas analysés dans ce rapport présentent un profil globalement similaire à ceux identifiés dans le rapport précédent.

6.2.5. Description des faits marquants

Tableau 12bis. Description des faits marquants concernant le mésusage des AR-GLP-1

N° FM	Produit concerné	Problématique	Discussion
[redacted]	MOUNJARO®	• Femme de [redacted] ans, IMC[redacted], Mounjaro® prescrit via une plateforme de téléconsultation (ZAVAMED) • Absence de contraception • Aprés deux injections, découverte d'une grossesse non planifiée (DDR 20 jours avant la première injection) correspondant à une exposition en début de grossesse • Incertitude sur l'interrogatoire contraceptif et l'information délivrée lors de la prescription	• Le RCP recommande une contraception et un arrêt ≥1 mois avant un projet de grossesse • Cas illustrant les potentielles limites des plateformes de téléconsultation sur l'information correcte des patientes concernant les modalités d'utilisation et le risque notamment reproductif
[redacted] 12.8	MOUNJARO®	• Patiente s'étant procuré du MOUNJARO® via un site de prescription en lignepour une perte de poids après grossesse. • Patiente consciente de ne pas relever des indications	• FM correspondant au cas 12.8 • Mésusage assumé facilité par la prescription en ligne • Plaide pour une vigilance accrue sur les plateformes de prescription
[redacted]	MOUNJARO®	• Patiente traitée par MOUNJARO® présentant une vidange gastrique incomplète découverte en per-opératoire, ayant nécessité une aspiration par sonde nasogastrique	• La mention du risque de gastroparésie et de penumoapthie d'inhalation peropératoire est mentionnée dans les RCP • Depuis le dernier rapport, les recommandations pour la prise en charge du patient en péri-opératoire ont été publiées par la SFAR[17] : il est notamment recommandé de ne pas arrêter les AR-GLP-1, de rechercher des signes cliniques d'estomac plein, de ne pas allonger la durée du jeûne, de privilégier les anesthésies régionales, d'éventuellement utiliser une prophylaxie prokinétique et d'éventuellement réaliser une échographie gastrique.

[17] Prise en charge du patient diabétique en péri opératoire. G. Cheisson, D. Benhamou, E. Cosson, C. Ichai, S. Jacqueminet, B. Nicolescu-Catargi, A. Ouattara, I.Tauveron. Version 2025. https://sfar.org/wp-content/uploads/2025/09/Fiches-simplifieges-DiabeGte-2025-V4.pdf

N° FM	Produit concerné	Problématique	Discussion
[redacted] 12.7	MOUNJARO®	• Femme de [redacted] ans ([redacted]) • Délivrance de MOUNJARO® à l'officine sur ordonnance établie au nom du conjoint, la patiente indiquant explicitement être la consommatrice • Gastrite aiguë hospitalisée après la première injection • Cas initialement signalé par une étudiante en pharmacie avec difficultés de transmission complète des données au CRPV	• FM correspondant au cas 12.7 • Délivrance en pharmacie malgré un mésusage explicite
[redacted] 12.29	WEGOVY®	• Patiente utilisant WEGOVY® 2,4 mg pour des doses plus faibles selon un schéma non officiel « en clicks », prescrit par un endocrinologue afin de fractionner le stylo sur plusieurs mois pour des raisons économiques (non remboursement) • Utilisation de la même seringue >3 mois. • Blocage du dispositif et crainte d'une double dose	• FM correspondant au cas 12.29 • L'administration « en clicks » motivé par le coût et une pratique non conforme au RCP exposant à des risques d'erreurs de posologie, de surdosage, d'instabilité physico-chimique, de contamination ou de dysfonction du dispositif • Selon le médecin endocrinologue, cette pratique serait commune et aurait été présentée en congrès scientifique
[redacted]	AR-GLP-1 (classe)	• Diffusion sur Instagram d'une publicité de Novonordisk concernant l'utilisation d'AR-GLP-1 pour la prise de poids de la ménopause	• Contournement de la réglementation sur la publicité des médicaments et incitation au mésusage • Le 29 avril 2026, l'ANSM ordonnait des sanctions financières au laboratoires Novo Nordisk et Lilly pour publicité illégale de leurs traitements de l'obésité[18] • Appelle une surveillance accrue des réseaux sociaux

[18] https://ansm.sante.fr/actualites/decision-du-29-04-2026-portant-sanction-financiere-a-lencontre-de-la-societe-lilly-france
https://ansm.sante.fr/actualites/decision-du-29-04-2026-portant-sanction-financiere-a-lencontre-de-la-societe-novo-nordisk
https://ansm.sante.fr/actualites/decision-du-29-04-2026-portant-sanction-financiere-a-lencontre-de-la-societe-novo-nordisk-1

N° FM	Produit concerné	Problématique	Discussion
[redacted]	Produits frauduleux étiquetés « GLP-1 »	• Plusieurs signalements de produits présentés comme « GLP-1 oraux », avec logos ANSM usurpés, allégations thérapeutiques mensongères, vendus via réseaux sociaux, plateforme de vente en ligne comme Amazon, Cdiscount ou d'autres sites internet	• Fraude exploitant la notoriété des GLP-1, avec risque sanitaire potentiel et atteinte à la crédibilité des autorités • A la suite du dernier rapport, l'ANSM a engagé des mesures de police sanitaire à l'encontre des sites internet vendant des produits étiquetés « GLP-1 »[19]
[redacted]	OZEMPIC®	• Approvisionnement illégal d'OZEMPIC® via réseaux sociaux et application Telegram, avec livraison en personne • Produit paraissant authentique, chaîne du froid respectée • Utilisation chez une jeune femme non diabétique [redacted]	• Circuit de vente et de distribution parallèle organisé • Exercice illégal de la médecine et de la pharmacie • Appelle une surveillance accrue des réseaux sociaux • réseaux sociaux
[redacted]	OZEMPIC®	• Signalement anonyme de type d'un compte Instagram vendant de manière illégale de l'OZEMPIC®	
[redacted]	WEGOVY® OZEMPIC®	• Signalements répétés auprès des CAP de dysfonctionnements de stylos (ex. : écoulement au-delà du volume attendu), avec survenue de troubles digestifs non graves chez trois patients • Absence de numéros de lot • Problématique également décrite sur des forums de patients à l'étranger	• Fait marquant ne concernant pas à proprement parler la problématique du mésusage pour perte pondérale • Les dysfonctionnements de dispositifs d'injection ont fait l'objet de discussions dans les PSURs. • L'analyse des cas rapportés a conclu qu'ils n'étaient pas liés à des défauts de fabrication, mais résultaient de défauts de manipulation par l'utilisateur ou d'une incompréhension des caractéristiques de sécurité des stylos. • Concernant MOUNJARO® (KwikPen), de nombreuses plaintes relatives à l'impossibilité d'administrer la quatrième dose ont été clarifiées comme étant liées à la fonction IRD (Insufficient Remaining Dose), un mécanisme normal bloquant le sélecteur après quatre doses complètes. Cette analyse a conduit à une mise à jour de la notice pour mieux informer les patients. • Pour WEGOVY®, un signal d'ecchymoses mécaniques au site d'injection a été attribué à une force excessive exercée par les utilisateurs lors de l'activation de l'auto-injecteur.

[19] https://ansm.sante.fr/actualites/lansm-prend-des-mesures-de-police-sanitaire-a-lencontre-des-sites-internet-vendant-des-aglp-1

6.2.6. Mention dans les PSURs

Tirzépatide

- Suite à des cas de mésusage (doses initiales trop élevées ou utilisation sans supervision), il est demandé une surveillance étroite de la malnutrition et de l'acidocétose de jeune dans les prochains PSUR (cf. section sur les carences).

Sémaglutide

- Une tendance a été identifiée et confirmée au Brésil concernant le "comptage de clics" pour ajuster la dose du stylo WEGOVY®. Le matériel promotionnel a été mis à jour pour interdire la pratique non approuvée du "comptage de clics" pour ajuster la dose.
- L'usage hors AMM (*Off-label use*) a été retiré de la liste des Informations manquantes du PGR après que deux études d'utilisation ont montré que, bien qu'existant, le phénomène restait minoritaire par rapport à l'usage prescrit.

Liraglutide

- L'usage hors-AMM a été supprimé des informations manquantes suite aux résultats des études PASS.

Dulaglutide

- Néant

6.2.7. Bibliographie

Mise à jour de la bibliographie avec les publications de 2025 et 2026 non présentées dans le rapport précédent.

Case reports

- Nikolaeva *et al.,* 2025 : cas de subocclusion intestinale chez une femme de [redacted], IMC normal, ayant utilisé du sémaglutide à forte dose (4,8 mg x 2) sans prescription dans un but esthétique. L'imagerie abdominale exclue une obstruction mécanique. L'évolution est favorable après arrêt du médicament et traitement conservateur [3].
- Antonacci *et al.,* 2025 : coma hypoglycémique sévère chez une femme [redacted] après injection de sémaglutide (OZEMPIC®) falsifié acheté en ligne (en Italie). L'analyse toxicologique révèle la présence d'insuline dans le flacon injecté. Mise en garde sur le risque majeur des circuits illicites [4].

Bases de données de pharmacovigilance

- Zinzi *et al.,* 2026 : étude descriptive conduite sur EudraVigilance ciblant les produits suspects de contrefaçon de sémaglutide (2018–2025). Identification de 234 ICSRs associés à des termes de contrefaçon : 73 % concernaient des femmes, 89 % étaient graves. Les EI les plus fréquemment signalés étaient vomissements, nausées et hypoglycémie. L'analyse retrouvait une disproportionnalité montrant une déclaration plus fréquente des termes "hypoglycémie", "utilisation de produit dans une indication non approuvée", "malaise" et "inefficacité médicamenteuse" avec le sémaglutide contrefait potentiel par rapport au sémaglutide non contrefait [5].

Rapport institutionnel

- PAHO / WHO, 2026 : L'OMS (via la *Panamerican health organization, PAHO*) a publié une alerte épidémiologique spécifique sur le mésusage des AR-GLP-1, soulignant une augmentation des effets indésirables graves dans les contextes de mésusage et un risque particulier lié à l'usage hors indication pour la perte de poids. Les EI graves cités incluent pancréatite, pathologie biliaire,

obstruction intestinale, complications rénales, événements liés à la déshydratation et les risques représentés par les produits falsifiés. Recommandations de renforcement des systèmes de pharmacovigilance et de communication du risque [6].

Articles de presse

- Midi-Libre 18/02/2026 : suspicion de décès suite à l'administration d'OZEMPIC® falsifié : *« La justice belge enquête sur la mort d'une femme de 46 ans à Lommel, décédée en novembre dernier après avoir pris un produit minceur contrefait présenté comme du sémaglutide, principe actif de l'OZEMPIC®. Le parquet confirme que l'authenticité du médicament est en cause. Les autorités sanitaires mettent en garde contre l'achat illégal de ces produits dangereux sur internet »* [7].
- Le Moniteur des pharmacies, 28/02/2025 : signalement de contournement du dispositif de justificatif obligatoire pour la délivrance et le remboursement des AR-GLP-1 indiqués dans le diabète : il est signalé la présentation de faux justificatifs dans les officines [8].
- Fréquence Officines, 18/11/2024 : entre août et novembre 2024, le nouvel outil pour lutter contre les fausses ordonnances (Alerte sécurisée aux fausses ordonnances, ASAFO) recensait 2900 ordonnances dont 1462 étaient fausses. Parmi elles, 35% étaient représentés par les produits liés au diabète dont les AR-GLP-1 [9].

6.2.8. Mentions dans les RCP

MOUNJARO® / TRULICITY® / OZEMPIC® / VICTOZA® / WEGOVY®

- Notice : Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.

OZEMPIC® / SAXENDA® / VICTOZA® / WEGOVY® / XULTOPHY®

- Notice : Ne partagez jamais votre stylo ou vos aiguilles avec d'autres personnes. Le partage peut entraîner des infections croisées ou nuire à la santé d'autrui.

6.2.9. Discussion

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

Ces résultats mettent en évidence un phénomène persistant de mésusage à visée amaigrissante, concernant principalement un public jeune et féminin, lié à un non-respect de la posologie et un accès sans supervision médicale (circuits parallèles, marché noir, réseaux sociaux, achat sur internet et circulation du produit dans les cercles sociaux). Les cas graves et notamment les pancréatites observées chez des sujets jeunes, parfois mineurs, soulignent la sévérité potentielle de ces cas évitables.

Malgré les mesures de police sanitaire prises par l'ANSM à l'encontre de sites internet vendant des produits étiquetés « GLP-1 »[20], des sites tels que *Dokteronline*[21] ou *Doktorabc*[22]proposent lors d'une « téléconsultation » sous forme de questionnaire, l'achat en ligne et la livraison par voie postale d'AR-GLP-1 (ainsi que d'autres produits non commercialisés en France). Ces médicaments semblent être expédiés par des pharmacies établies dans d'autres pays européens sans que cette pratique apparaisse clairement illégale. Par ailleurs, comme cela a été noté dans une déclaration, des plateformes de téléconsultation telles que *Livi* ou *Qare* sont aussi utilisées par les patients pour obtenir des ordonnances d'AR-GLP-1. Ces pratiques de prescription sont difficilement compatibles avec les recommandations de prescription des traitements médicamenteux de l'obésité émises par les sociétés savantes[23] qui soulignent l'importance du diagnostic médical de l'obésité, du parcours de soin, de la prise en charge multidisciplinaire et du suivi individuel des patients. Il est également possible d'acheter du sémaglutide ou du tirzépatide en dehors du cadre médical via des plateformes de vente entre particuliers comme le site LeBonCoin[24], et des réseaux sociaux, tel que SnapChat ou TikTok[25].

L'analyse des cas français de pharmacovigilance ne met pas en évidence un profil de risque différent pour les AR-GLP-1 dans le cadre du mésusage à visée amaigrissante, comparativement à leur usage chez les patients diabétiques de type 2. Toutefois, le mésusage augmente le risque iatrogène du fait de la prise d'emblée de fortes doses sans respect de la progression des doses, de l'utilisation de produits obtenus hors prescription, parfois falsifiés et en l'absence de suivi médical.

Le mésusage des AR-GLP-1 pourrait s'amplifier à l'avenir avec l'augmentation de leur accessibilité, en particulier pour WEGOVY® et le MOUNJARO®, notamment avec l'arrivée prochaine sur le marché de génériques moins chers et en cas de décision de remboursement par l'assurance maladie. Toutefois, cette prise en charge pourrait également contribuer à réintégrer une partie des utilisateurs dans un cadre médical, susceptible de limiter les pratiques à risque.

6.2.10. Conclusions

- Niveau de risque élevé (cas graves évitables)
- Force du signal élevée, signal confirmé
- La persistance et la gravité des cas de mésusage observés au cours de la période de suivi soulignent l'importance du maintien d'une surveillance spécifique des risques liés au mésusage des AR-GLP-1.
- Les cas rapportés mettent en évidence le rôle des circuits d'obtention non conventionnels (réseaux sociaux, plateformes de téléconsultation, circuits parallèles) dans l'exposition à des usages non conformes aux indications autorisées.

---

[20] https://ansm.sante.fr/actualites/lansm-prend-des-mesures-de-police-sanitaire-a-lencontre-des-sites-internet-vendant-des-aglp-1
[21] https://www.dokteronline.com/fr-fr/produit/WEGOVY®/
[22] https://www.doktorabc.com/fr/commentcamarche
[23] https://www.obesitefrance.fr/actualites/prise-de-position-nationale-sur-les-traitements-medicamenteux-de-lobesite-et-leur-accompagnement-en-pratique
[24] https://www.leboncoin.fr/ad/decoration/3150413633 (dans la rubrique "décoration")
[25] https://www.tiktok.com/@OZEMPIC®france?_r=1&_t=ZN-95OTQHeHrE6

- Plusieurs cas questionnent la qualité de l'information délivrée lors des prescriptions réalisées via certaines plateformes de téléconsultation, notamment concernant les contre-indications, les précautions d'emploi et les recommandations associées aux traitements de l'obésité.
- Les signalements de schémas d'administration « en clicks » mettent en évidence un risque potentiel d'erreur médicamenteuse, d'incertitude posologique, de surutilisation des dispositifs d'injection et possiblement d'exposition à des conditions d'utilisation non évaluées.Au total, les données recueillies montrent que certains patients se procurent ces médicaments en dehors du cadre médical habituel et/ou sans respecter les modalités d'utilisation prévues par l'AMM, alors même que le bénéfice clinique des AR-GLP-1 n'est pas établi dans ces situations, tandis que les risques d'effets indésirables demeurent, voire paraissent majorés, conduisant potentiellement à un rapport bénéfice/risque défavorable.

6.3. Interactions médicamenteuses

6.3.1. Cas rapportés

Au total, 10 cas d'interactions médicamenteuses avec les AR GLP-1 ont été rapportés sur la période de l'enquête (Tableau 13).

Tableau 13. Cas d'interaction médicamenteuse identifiés avec les AR GLP-1 sur la période de suivi (du 01/02/2025 au 31/01/2026, en France).

N° cas	Médicaments	EI	Problématique	Discussion
13.1	OZEMPIC® + rivaroxaban	Excès de coagulation	• Excès de coagulation observé depuis l'initiation de d'OZEMPIC® chez une femme traitée par XARELTO • Effet amélioré par la modification de l'heure de prise du XARELTO au soir, au cours du repas plus important	• CM correspondant à un cas identifié et analysé dans le précèdent rapport. • L'absorption du XARELTO est conditionnée par la prise alimentaire pour des doses > 10 mg par prise • La diminution de la prise alimentaire a pu provoquer une diminution de l'efficacité de l'action anticoagulante
13.2	MOUNJARO® + lithium	Surexposition au lithium	• Femme [redacted] ans • Surexposition en lithium documentée et symptomatique (nausées, tremblements, syndrome cérébelleux, diplopie, associés à une insuffisance rénale aigue et une hypercalcémie), dans un contexte de perte de poids rapide [redacted]), environ 2 mois après l'initiation de MOUNJARO® • Evolution favorable après arrêt du lithium, de MOUNJARO® et hydratation	• Posologie de lithium a priori non modifiée à la suite de la perte poids • Problématique des médicaments à marge thérapeutique étroite (lithium, anticonvulsivants, …) évoquée comme risque possible lors du dernier rapport

N° cas	Médicaments	EI	Problématique	Discussion
13.3	MOUNJARO® + lévonorgestrel	Inefficacité médicamenteuse	• Femme [redacted] ans • Début de grossesse malgré l'utilisation de la pilule du lendemain environ 4 mois après l'initiation de MOUNJARO®	• Suspicion de baisse d'efficacité de la contraception hormonale par modifications pharmacocinétiques • Dans le rapport précédent : un cas de grossesse non désirée avec OZEMPIC® et contraception par désogestrel avec quelques oublis.
13.4	MOUNJARO® + désogestrel	Troubles menstruels / Suspicion d'inefficacité /	• Femme de [redacted] ans sous contraception hormonale (OPTIMIZETTE) [redacted], n'a plus de menstruations • Survenue de règles douloureuses [redacted] après un début de traitement par MOUNJARO®	
13.5	WEGOVY® + CLIMASTON	Saignements post-ménopausique	• Femme [redacted] ans, antécédents d'obésité et ménopause précoce sous traitement hormonal par CLIMASTON • Trois semaines après initiation de WEGOVY®, apparition de saignements à type de menstruations, douleurs pelviennes et disparition des symptômes climatériques. Deux cycles observés, puis arrêt du CLIMASTON • Perte de [redacted] kg en 3 mois	• CLIMASTON est un THS oestro-progestatif • Les saignements sont attendus en cas de surdosage ou de déséquilibre oestro-progestatif • Cas compatible avec un déséquilibre oestro-progestatif sous CLIMASTON, favorisé par la perte de poids induite

N° cas	Médicaments	EI	Problématique	Discussion
13.6	MOUNJARO® + tacrolimus	Insuffisance rénale aiguë	• Femme [redacted] ans, transplantée hépatique sous ENVARSUS (tacrolimus) et CELLCEPT, antécédents d'HTA, insuffisance rénale chronique modérée, absence d'obésité ([redacted]) • Diarrhées sévères et anorexie après introduction de MOUNJARO® prescrit hors-AMM [redacted] • Perte de [redacted] kg en 2 mois • Présente une IRA fonctionnelle sur déplétion hydro-électrolytique (diarrhée) et probablement organique par surdosage toxique en tacrolimus en l'absence d'ajustement posologique • Amélioration sous réhydratation IV, baisse de la posologie du tacrolimus et arrêt du MOUNJARO®	• Tacrolimus médicament à index thérapeutique étroit • Cas compatibles avec une toxicité du tacrolimus secondaire à une interaction indirecte avec un AR-GLP-1 • Hypothèses mécanistiques pour la surexposition : déshydratation secondaire à des diarrhées, modification de l'absorption ou perte de poids rapide
13.7	OZEMPIC® + tacrolimus	Tacrolémie élevée	• Femme de [redacted] ans, transplantée rénale sous ADVAGRAF (tacrolimus) depuis 13 mois, DT2, obésité • 13 jours après l'introduction d'OZEMPIC®, augmentation rapide et marquée de la tacrolémie, persistante malgré des diminutions de la posologie • Contexte intercurrent de diarrhées sur bicarbonate de sodium, thrombose de fistule AV, acidose métabolique • Poursuite volontaire d'OZEMPIC® pour perte pondérale malgré la recommandation d'arrêt transitoire • Switch vers belatacept, avec évolution favorable	

N° cas	Médicaments	EI	Problématique	Discussion
13.8	OZEMPIC® + metformine	Acidose lactique Fatale Défaillance multiviscérale fatale	• Homme de [redacted] ans, DT2 (traité par OZEMPIC®, metformine, dapagliflozine et insulines), IDM, HTA, tabagisme, gastrite • Tableau digestif aigu avec vomissements et AEG 48h après augmentation de la posologie d'OZEMPIC® • Evolution vers acidose lactique majeure, IRA sévère, cytolyse hépatique avec insuffisance hépatocellulaire aiguë • Evolution fatale en deux jours malgré la prise en charge en réanimation	• Metformine : élimination rénale, danger en cas de déshydratation avec insuffisance rénale • Interaction indirecte avec la metformine • Cas similaires compatibles avec une acidose lactique sous metformine avec défaillance multiviscérale entrainée par une déshydratation secondaire à un tableau digestif post augmentation de dose d'OZEMPIC®
13.9	OZEMPIC® + metformine	Acidose lactique Défaillance multiviscérale fatale	• Femme de [redacted] ans, terrain polyvasculaire sous AVK et corticothérapie chronique, DT2 récemment diagnostiqué, traité par metformine • Introduction d'OZEMPIC® depuis plusieurs semaines avec vomissements quotidiens persistants • Une semaine après augmentation de dose, acidose lactique massive avec défaillance multiviscérale (choc, IRA nécessitant EER, détresse respiratoire, insuffisance hépatocellulaire sévère avec hypoglycémies profondes) • Décès en réanimation malgré prise en charge	
13.10	OZEMPIC® + metformine + kétoprofène + irbésartan	Acidose lactique	• Femme de [redacted] ans, DT2, HTA, valve aortique bicuspide • Traitement par metformine, irbésartan et OZEMPIC® (sémaglutide) avec présence récurrente de vomissements depuis son introduction • Introduction de kétoprofène pour tendinite, dans un contexte de canicule • IRA sévère avec acidose métabolique majeure • Evolution favorable après prise en charge en réanimation : arrêt kétoprofène, irbésartan, metformine et OZEMPIC®, remplissage vasculaire et hémodialyse	• Acidose lactique sous metformine secondaire à une IRA favorisée par AINS, sartan, déshydratation par canicule, vomissement sous OZEMPIC® • OZEMPIC® n'apparait pas comme le médicament interactif principal mais a pu participer indirectement à l'aggravation de l'IRA

Les cas d'interactions médicamenteuses ont été rapportés chez des patients traités principalement par sémaglutide (OZEMPIC®, WEGOVY®) et tirzépatide (MOUNJARO®).
Ces cas mettent en évidence des interactions essentiellement indirectes (cf. mécanisme d'action), liées aux effets des AR-GLP-1 ayant conduit soit à une perte d'efficacité de traitements concomitants, soit à une surexposition médicamenteuse, notamment après des augmentations posologiques ou dans un contexte de symptômes digestifs persistants insuffisamment pris en compte.
Plusieurs cas graves ont été identifiés, dont deux évolutions fatales par acidose lactique sous metformine, dans lesquelles le sémaglutide apparaît comme un facteur déclenchant indirect par déshydratation et hypoperfusion tissulaire.
Les médicaments impliqués dans ces interactions sont majoritairement des médicaments à marge thérapeutique étroite (lithium, tacrolimus) ou des médicaments exposant à des effets graves en cas de surdosage tels que la metformine ou les anticoagulants oraux.

Le rapport précédent avait identifié quatre cas d'interactions médicamenteuses, incluant notamment : SAXENDA® et lévothyroxine, avec survenue d'une hypothyroïdie ; OZEMPIC® et effets de traitements antiparkinsoniens, avec dechallenge et rechallenge positifs ; OZEMPIC® et contraception orale par désogestrel (OPTIMIZETTE), associé à une grossesse non désirée et OZEMPIC® et XARELTO avec défaut d'anticoagulation.

6.3.2. Données internationales issues de VigiBase

<u>Anticoagulants :</u>

- Recherche :
  - ATC: B01 Antithrombotic agents AND (ATC: A10BJ Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) OR AI: Tirzepatide)
  - PT: Interaction médicamenteuse
- Résultats :
  - **57 cas** dont 25 graves et 1 décès
  - Coreported MedDRA PT (sélection) : INR diminué (13), INR augmenté (11), concentration infrathérapeutiques (4), hémoptysie (2), méléna (2), TP diminué (2)
  - Disproportionnalité :

$N_{observed}$	$N_{expected}$	N_{drug}	$N_{reaction}$	ROR_{025}	ROR
57	1	791	77 821	33.5	43.8

<u>Lithium :</u>

- Recherche :
  - ATC: AI: Lithium AND (ATC: A10BJ Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) OR AI: Tirzepatide)
  - PT: Interaction médicamenteuse
- Résultats :
  - **18 cas** dont 11 graves
  - Coreported MedDRA PT (sélection) : effet toxique de divers agents (10), concentration de médicament antipsychotique augmentée (7), nausée (3), sensation vertigineuse (2), déséquilibre électrolytique (2), fatigue (2), tachycardie (2), vomissement (2), poids augmenté (2), concentration médicamenteuse modifiée (1), concentration médicamenteuse augmentée (1), énurésie (1), troubles de la démarche (1), insomnie (3), tremblement intentionnel (1)
  - Disproportionnalité :

$N_{observed}$	$N_{expected}$	N_{drug}	$N_{reaction}$	ROR_{025}	ROR
18	0	50	77 821	178.0	317.1

Contraceptif hormonaux oraux et grossesses non intentionnelles

- Recherche :
  - G03A Hormonal contraceptives for systemic use AND (ATC: A10BJ Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) OR AI: Tirzepatide)
  - HLT : Grossesses non intentionnelles (HLT)
- Résultats :
  - **12 cas**
  - Coreported MedDRA PT (sélection) : grossesse sous contraceptifs oraux (9), grossesse non programmée (3), grossesse sur implant contraceptif (2), grossesse avec contraceptif (1).
  - Disproportionnalité :

$N_{observed}$	$N_{expected}$	N_{drug}	$N_{reaction}$	ROR_{025}	ROR
12	0	74	48 545	94.3	175.1

Tacrolimus

- Recherche :
  - ATC: AI: Tacrolimus AND (ATC: A10BJ Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) OR AI: Tirzepatide)
  - PT: Interaction médicamenteuse
- Résultats :
  - **10 cas** dont 3 graves
  - Coreported MedDRA PT (sélection) : rejet de greffe du rein (3), concentration médicamenteuse diminuée (2), créatinine sanguine augmentée (1), dialyse (1), concentration de médicament immunosuppresseur anormale (1)
  - Disproportionnalité :

$N_{observed}$	$N_{expected}$	N_{drug}	$N_{reaction}$	ROR_{025}	ROR
5	0	32	77 821	40.2	104.4

Metformine et acidose lactique

- Recherche :
  - ATC: AI: Metformine AND (ATC: A10BJ Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) OR AI: Tirzepatide)
  - PT: Interaction médicamenteuse, acidose lactique
- Résultats :
  - **11 cas** graves
  - MedDRA PT : Acidose lactique (11)
  - Disproportionnalité :

$N_{observed}$	$N_{expected}$	N_{drug}	$N_{reaction}$	ROR_{025}	ROR
11	0	4 107	225	300.6	551.4

6.3.3. Mentions dans les PSURs

Tirzépatide

- Contraceptifs oraux :
  - Modification du RCP (Sections 4.5 et 4.6) et de la notice : il a été décidé d'ajouter une recommandation spécifique pour les femmes en surpoids ou obèses. En raison d'une baisse d'environ 20 % de l'exposition (AUC) et d'une réduction de la Cmax (jusqu'à 66 %) des CO lors de l'initiation du traitement, les patientes doivent passer à une méthode non orale ou ajouter une méthode barrière (préservatif) dès le début du traitement et pendant toute la phase de titration (jusqu'à 4 semaines après la dernière augmentation de dose).

- Étude complémentaire : Le titulaire doit soumettre une modélisation et simulation pharmacocinétique (pop-PK/PBPK) pour évaluer plus précisément l'impact combiné de l'obésité et du retard de vidange gastrique sur l'exposition aux CO.
- Communication (DHPC) : Le PRAC a exigé l'envoi d'une lettre aux professionnels de santé pour informer de ce risque de grossesses inattendues.

- Lévothyroxine :
  - Des cas de thyrotoxicose liés à une perte de poids rapide (nécessitant un ajustement de la dose d'hormones thyroïdiennes) ont été rapportés. Une revue cumulative a été demandée pour évaluer l'interaction avec la lévothyroxine.
- Lithium et médicaments à marge thérapeutique étroite :
  - Le cas de toxicité au lithium suite à une perte de poids rapide sous tirzépatide a été discuté.
  - Pas de revue cumulative spécifique exigée pour le lithium à ce stade.
  - Le rapporteur a estimé que les données actuelles du RCP (section 4.5) mentionnent déjà que l'absorption des médicaments oraux peut être affectée par le retard de la vidange gastrique, en particulier pour ceux ayant une marge thérapeutique étroite (comme la warfarine ou la digoxine). Il a été conclu que la pharmacovigilance de routine est suffisante
  - Informations actualisées (ANSM) en dehors des mentions du PSUR (signal EPITT no 20275 « Signal of drug interaction between lithium and GLP-1 agonists leading to increased lithium levels »)[26] : Il est proposé de demander aux titulaires d'AMM du lithium de fournir une revue cumulative des cas d'augmentation des taux plasmatiques du lithium avec ou sans symptôme d'intoxication en lien avec cette interaction , à partir des données issues des essais cliniques, d'EudraVigilance, de leurs bases de pharmacovigilance des laboratoires et de la littérature publiée.Sur la base de cette analyse, une mise à jour des informations sur les produits et/ou PGR européens pourra être proposée si nécessaire.
- Acenocoumarol :
  - Signal EPITT no: 20198 *Drug interaction with acenocoumarol leading to international normalised ratio decreased with tirzepatide*
  - Evaluation des cas rapportés dans le cadre de la demande de revue cumulative des cas : le Rapporteur PRAC considère que l'évaluation des cas rapportés ne nécessite pas de modifications du RCP. Il demande au laboratoire de suivre les cas où une modification de l'INR a été observée dans le prochain PSUR.
  - Informations actualisées (ANSM) en dehors des mentions du PSUR[27] : Compte tenu de la gravité potentielle de cette interaction, une surveillance renforcée est demandée dans les prochains PSUR, en portant une attention particulière aux cas comportant des événements indésirables associés. Par ailleurs, les titulaires d'AMM de la warfarine et de l'acénocoumarol devront fournir des analyses cumulatives des cas d'interaction avec les agonistes du GLP-1, incluant les données de pharmacovigilance (EudraVigilance), les études cliniques et la littérature, ainsi qu'une discussion sur la plausibilité biologique. Sur la base de ces analyses, une mise à jour des informations sur les produits pourra être proposée si nécessaire.

---

[26] https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-meeting-8-11-june-2026_en.pdf ; https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/post-authorisation/pharmacovigilance-post-authorisation/signal-management/prac-recommendations-safety-signals#prac-recommendations-on-safety-signals-7890

[27] https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-7-10-april-2026-prac-meeting_en.pdf

Sémaglutide

- Rivaroxaban :
  - Le titulaire doit fournir pour le prochain PSUR une revue de sécurité de tous les cas d'interaction médicamenteuse entre le sémaglutide et le rivaroxaban à partir des données et de la littérature post-commercialisation, en tenant compte de l'indication et discuter de la nécessité de mettre à jour les informations sur les produits à base de sémaglutide.

Dulaglutide

Néant

Liraglutide

- Metformine :
  - Des cas d'acidose lactique ont été rapportés chez des patients sous liraglutide et metformine. Le mécanisme est indirect : les nausées et vomissements causés par le liraglutide entraînent une déshydratation qui précipite l'accumulation de metformine.
  - Les autorités ont estimé que les mises en garde actuelles sur la déshydratation (Sections 4.4 et 4.8) sont suffisantes pour gérer ce risque.

6.3.4. Mécanismes d'action

Plusieurs mécanismes pharmacocinétiques et pharmacodynamiques liés aux AR-GLP-1 sont susceptibles de modifier l'exposition et l'efficacité de médicaments concomitants :

- Ralentissement de la vidange gastrique et du transit intestinal pouvant retarder le Tmax et modifier l'aire sous la courbe de médicaments dont l'absorption est limitée par la vitesse de vidange gastrique
- Modification du pH et du contenu gastrique, susceptible d'altérer la solubilité et l'absorption de principes actifs pH-dépendants (ex. lévothyroxine, dabigatran).
- Modifications quantitatives et qualitatives des apports alimentaires pouvant influencer la biodisponibilité de médicaments dépendants de la prise alimentaire et l'apport en micronutriments (ex. vitamine K, avec conséquences potentielles sur l'effet des AVK).
- Effets digestifs indésirables (vomissements, diarrhées) susceptibles de réduire l'absorption des traitements oraux et d'induire une déshydratation, avec impact secondaire sur l'élimination rénale de médicaments à clairance rénale prédominante (ex. lithium, metformine).
- Perte pondérale rapide, pouvant entraîner :
  - Une réduction du volume de distribution pour les médicaments lipophiles
  - Une modification de la clairance hépatique et rénale
  - Une amélioration de la fertilité susceptible de compromettre l'efficacité des contraceptifs oraux

6.3.5. Bibliographie

Il est important de noter que les études pharmacocinétiques sur les interactions ne prennent généralement pas en compte les facteurs externes tels que les modifications alimentaires, les vomissements potentiels, ni les effets de la perte de poids ; facteurs pouvant impacter la pharmacocinétique ou la pharmacodynamie des médicaments concomitants et qui s'observent en vie réelle lors de traitements par AR-GLP-1.

Lithium

- Al-Soleiti *et al.,* 2025 : série de 3 cas décrivant une élévation cliniquement significative des concentrations plasmatiques de lithium chez des patients bipolaires stables après l'initiation du sémaglutide, avec survenue de toxicité malgré l'absence initiale d'altération majeure de la fonction rénale [10].
- Onggo *et al.,* 2025 : cas clinique rapportant une toxicité au lithium chez une patiente [redacted] ans, bien équilibrée avec un traitement par lithium au long cours et une insuffisance rénale de stade II stable, les premières manifestations cliniques étant survenues une semaine après l'association au sémaglutide, le diagnostic étant posé à 5 semaines de l'association avec une lithiémie à 2,4 mmol/l, une fonction rénale modérément altérée ([redacted]). L'évolution a été favorable après arrêt du lithium, hydratation et poursuite du sémaglutide. Le lithium a ensuite été repris à posologie réduite de moitié tout en poursuivant le sémaglutide, sans récidive [11].
- Kunnath & Kuriakose, 2024 : cas clinique rapportant une toxicité sévère au lithium à 6 semaines de traitement chez un patient de [redacted] bien équilibré sous lithium, qui avait perdu environ 5 kg, avec une lithiémie à [redacted] et des troubles neurologiques, une bradycardie, une insuffisance rénale aiguë, pris en charge par hémodialyse et d'évolution rapidement favorable [12].
- Burson *et al.,* 2026 : cas clinique rapportant une élévation rapide et symptomatique de la lithémie après le passage du sémaglutide au tirzepatide, indépendamment d'une déshydratation ou d'une insuffisance rénale manifeste [13].
- McIntyre *et al.,* 2026 (prépublication medRxiv) : étude observationnelle à large échelle (sur la base données américaine TriNetX) suggérant une réduction des événements rénaux chroniques chez les patients traités concomitamment par lithium et AR-GLP-1, sans toutefois exclure un risque de toxicité aiguë lié à des modifications de l'élimination du lithium [14].

AVK et anticoagulants oraux directs (cf. rapport précédent)

Contraceptifs oraux (cf. rapport précédent)

- Parmi les AR-GLP-1, les altérations pharmacocinétiques les plus importantes ont été rapportées tirzépatide, avec diminution significatives des valeurs de la Cmax et de l'ASC de l'éthynylestradiol et de norelgestromine [15]
- Noter que le retard de la vidange gastrique montre une tachyphylaxie (effet diminuant progressivement avec le temps). Par conséquent, les recommandations indiquent de passer à une option contraceptive non orale ou d'ajouter une méthode contraceptive de barrière pendant 4 semaines après le début de l'administration du tirzépatide ou si la dose est augmentée de manière substantielle.

Tacrolimus

- Plusieurs études de cohorte portant chez des transplantés ayant reçu un AR-GLP-1 après la transplantation n'ont rapporté aucune interaction médicamenteuse problématique avec le tacrolimus [16–18].
- Une revue systématique avec méta-analyse de 9 études observationnelles (338 transplantés rénaux) mesurait une variation non significative des concentrations de tacrolimus MD −0,43 ng/mL (IC95 % −0,99 à +0,13) sans impact sur le DFG ou la créatininémie [19].

Metformine et risque d'acidose lactique

- Hooda *et al.,* 2018 : case report, homme [redacted], traité depuis longtemps par metformine à dose stable, a développé une acidose lactique sévère après l'introduction du liraglutide, dans un contexte de nausées et vomissements incoercibles ayant entraîné une déshydratation et une insuffisance rénale aiguë, nécessitant une hémodiafiltration continue, avec récupération partielle de la fonction rénale après arrêt des traitements [20].
- Halderman *et al.,* 2021 : case report, homme [redacted] sous metformine chronique bien tolérée a présenté une insuffisance rénale aiguë sévère peu après l'initiation du sémaglutide oral, compliquée d'une acidose lactique majeure (lactate > 22 mmol/L, [redacted] nécessitant une épuration extrarénale, avec récupération complète de la fonction rénale après arrêt du sémaglutide et de la metformine [21].

6.3.6. Mentions dans les RCP

- TRULICITY® :
  - 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, 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.
  - Warfarine : après co-administration de dulaglutide (1,5 mg), l'exposition aux isomères S et R de la warfarine et la Cmax de l'isomère R de la warfarine n'ont pas été modifiées et la Cmax de l'isomère S de la warfarine a diminué de 22 %. L'ASC INR a augmenté de 2%, ce qui n'est pas jugé cliniquement significatif ; aucun effet sur l'INR max (…). Ces changements ne sont pas

significatifs d'un point de vue clinique. Aucun ajustement de la dose de warfarine n'est nécessaire en cas d'administration concomitante avec le dulaglutide
- Contraceptifs oraux : la co-administration de dulaglutide (1,5 mg) avec un contraceptif oral (norgestimate 0,18 mg/éthynylestradiol 0,025 mg) n'a pas affecté l'exposition globale à la norelgestromine, ni à l'éthynylestradiol. Des réductions statistiquement significatives de la Cmax de 26 % et 13 % et des allongements du Tmax de 2 heures et 30 minutes ont été observés pour la norelgestromine et l'éthynylestradiol, respectivement. Ces observations ne sont pas significatives d'un point de vue clinique. Aucun ajustement de la dose de contraceptif oral n'est nécessaire en cas d'administration concomitante avec le dulaglutide

- VICTOZA®, SAXENDA®, XULTOPHY® :
  - 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.
  - Warfarine et autres dérivés de la coumarine : aucune étude d'interaction n'a été réalisée. Une interaction cliniquement significative avec des principes actifs peu solubles ou à marge thérapeutique étroite comme la warfarine ne peut être exclue. Lors de l'initiation du traitement par le liraglutide chez les patients sous warfarine ou autres dérivés de la coumarine, il est recommandé de surveiller plus fréquemment l'INR.
  - Contraceptifs oraux : après administration d'une dose unique d'un contraceptif oral, le liraglutide a diminué la Cmax de l'éthynylestradiol et du lévonorgestrel de 12 et 13 % respectivement. Pour les deux composés, le Tmax a été retardé de 1,5 h avec le liraglutide. Aucun effet cliniquement significatif sur l'exposition totale à l'éthynylestradiol et au lévonorgestrel n'a été observé. Il n'est pas attendu de modification de l'effet contraceptif lors d'une administration concomitante avec le liraglutide.

- OZEMPIC®, WEGOVY® :
  - Le sémaglutide retarde la vidange gastrique et est susceptible d'influencer le taux d'absorption des médicaments administrés par voie orale de façon concomitante. Le sémaglutide doit être utilisé avec prudence chez les patients recevant des médicaments par voie orale nécessitant une absorption gastro-intestinale rapide.
  - Warfarine et autres dérivés de la coumarine : le sémaglutide n'a pas modifié l'exposition totale ou la Cmax de la R- et S-warfarine après une dose unique de warfarine (25 mg) et l'effet pharmacodynamique de la warfarine tel que mesuré par le rapport normalisé international (INR) n'a pas été affecté de manière cliniquement significative. Toutefois, des cas de diminution de l'INR ont été rapportés lors de l'utilisation concomitante d'acénocoumarol et de sémaglutide. Lors de l'initiation du traitement par sémaglutide chez des patients sous warfarine ou autres dérivés de la coumarine, il est recommandé de surveiller fréquemment l'INR
  - Contraceptifs oraux : le sémaglutide ne devrait pas réduire l'effet des contraceptifs oraux, car le sémaglutide ne modifie pas de manière cliniquement significative l'exposition totale à l'éthynylestradiol et au lévonorgestrel en cas d'administration concomitante d'un contraceptif oral combiné (0,03 mg d'éthynylestradiol/0,15 mg de lévonorgestrel) avec le sémaglutide. L'exposition à l'éthynylestradiol n'a pas été affectée ; une augmentation de 20% de l'exposition au lévonorgestrel à l'état d'équilibre a été observée. La Cmax n'a été affectée pour aucun des composés

- MOUNJARO® :
  - Le tirzépatide retarde la vidange gastrique et est donc susceptible d'influer sur le taux d'absorption des médicaments administrés par voie orale de façon concomitante. Cet effet, entraînant une diminution de la Cmax et un retard du Tmax, est plus prononcé au moment de l'instauration du traitement par tirzépatide.
  - Sur la base des résultats d'une étude avec du paracétamol, qui a été utilisé comme médicament modèle pour évaluer l'effet du tirzépatide sur la vidange gastrique, aucun ajustement de la posologie n'est attendu pour la plupart des médicaments administrés concomitamment par voie orale. Cependant, il est recommandé de surveiller les patients prenant des médicaments oraux ayant un index thérapeutique étroit (par exemple, warfarine, digoxine), en particulier au début du traitement par tirzépatide et après une augmentation de dose. Le risque d'effet différé doit également être pris en compte pour les médicaments oraux pour lesquels un délai d'action rapide est important
  - Contraceptifs oraux : l'administration d'un contraceptif oral combiné (0,035 mg d'éthynylestradiol plus 0,25 mg de norgestimate, un promédicament de la norelgestromine) en présence d'une dose unique de tirzépatide (5 mg) a entraîné une réduction de la Cmax et de l'aire sous la courbe (ASC) du contraceptif oral. La Cmax de l'éthynylestradiol a été réduite de 59 % et l'ASC de 20 % avec un retard du Tmax de 4 heures. La Cmax de la norelgestromine a été réduite de 55 % et l'ASC de 23 % avec un retard du Tmax de 4,5 heures. La Cmax du norgestimate a été réduite de 66 % et l'ASC de 20 % avec un retard du Tmax de 2,5 heures. Cette réduction de l'exposition après une dose unique de tirzépatide n'est pas considérée comme cliniquement pertinente. Aucun ajustement de la dose des contraceptifs oraux n'est nécessaire.
  - La monographie US et canadienne de MOUNJARO® recommande aux femmes en âge de procréer utilisant des contraceptifs hormonaux oraux de passer à une méthode contraceptive non orale ou d'ajouter une méthode de contraception barrière pendant 4 semaines après le début du traitement et pendant 4 semaines après chaque augmentation de dose de MOUNJARO®. Ce n'est pas le cas du RCP européen accessible en ligne.

6.3.7. Conclusions

- Niveau de risque élevé (cas graves évitables)
- Force du signal modéré reposant sur des cas de PV convaincants mais peu nombreux pour chaque interaction possible et quelques case reports dans la littérature
- Les AR-GLP-1 modifient de multiples facteurs pouvant impacter la pharmacocinétique des médicaments concomitants administrés par voie orale
- Des études de pharmacocinétiques ont été menées mais il est nécessaire de s'appuyer sur des études d'interactions médicamenteuses en vie réelle incluant tous les facteurs pouvant impacter la pharmacocinétique (perte de poids, modifications de la prise alimentaire)
- Pour les contraceptifs oraux, le RCP de MOUNJARO® est en cours de mise à jour pour recommander, comme les monographies US, britannique et canadienne, aux femmes en âge de procréer utilisant des contraceptifs hormonaux oraux de passer à une méthode contraceptive non orale ou d'ajouter une méthode de contraception barrière pendant 4 semaines après le début du traitement et pendant 4 semaines après chaque augmentation de dose de MOUNJARO®. Par ailleurs, les différentes spécialités d'AR-GLP-1 partageant les mêmes caractéristiques pharmacodynamiques susceptibles de modifier l'efficacité des contraceptifs, la question de l'adéquation de ces informations se pose pour l'ensemble de la classe, en particulier dans les indications de contrôle du poids.

- Pour les anticoagulants, le cas rapporté et les données de PV internationales montrent qu'une interaction cliniquement significative est possible. Les prescripteurs et patients pourraient être mieux informés du risque et de la nécessité de surveiller l'activité anticoagulante lors d'un traitement par AR-GLP-1. Une revue des cas d'interaction médicamenteuse entre le sémaglutide et le rivaroxaban est déjà demandée.
- Pour le lithium, le tacrolimus et la metformine, le rapport montre que des cas graves associés à une augmentation de l'exposition sont liés à une interaction généralement indirecte avec les AR-GLP-1. Ces cas pourraient en partie être évités. Le rapporteur estime que les mises en garde actuelles sur la perte de poids ou la déshydratation ne sont pas suffisantes pour augmenter la vigilance sur ces interactions graves.
- En règle générale, ces données soulignent l'importance d'une surveillance étroite des effets pharmacologiques voire des concentrations plasmatiques des médicaments à marge thérapeutique étroite ou avec des effets indésirables dose-dépendants lors de l'initiation ou l'ajustement posologique d'un AR-GLP-1.

6.4. Carences

6.4.1. Cas rapportés

La recherche de cas de carence en vitamines, folates, minéraux ou protéine et de cas de dénutrition/malnutrition, sarcopénie ou atrophie musculaire n'a pas permis d'identifier de cas graves rapportés sur la période. Huit cas non graves peu documentés ont été rapportés. Ils concernent des carences en fer, en protéine, en vitamines B12 et D et une malnutrition.

Tableau 14. Cas non graves de carence notifiés avec les AR GLP-1 sur la période de suivi (du 01/02/2025 au 31/01/2026, en France).

N° cas	AR-GLP-1	Gravité	Problématique
14.1	WEGOVY®	Non grave	• Femme, âge inconnu • Carence en Fer
14.2	OZEMPIC®	Non grave	• Femme [redacted] ans • Vomissements suivis d'asthénie et pâleur avec anémie par carence martiale • Délai de survenue 5 jours
14.3	MOUNJARO®	Non grave	• Femme, âge inconnu • Malnutrition
14.4	SAXENDA®	Non grave	• Femme, âge inconnu • Carence protéique
14.5	MOUNJARO®	Non grave	• Femme, [redacted] ans • Carence en vitamine B12, paresthésies/faiblesse du pied gauche
14.6	MOUNJARO®	Non grave	• Femme, [redacted] ans, perte de [redacted] kg • Carence en vitamine D • Dechallenge positif
14.7	WEGOVY®	Non grave	• Carence vitaminique • Délai de survenue 7 jours

14.8	OZEMPIC®	Non grave	• Femme [redacted] ans • Vomissements suivis d'asthénie et pâleur avec anémie par carence martiale • Délai de survenue 5 jours

Le rapport précédent avait identifié 3 cas graves et 4 cas non graves de carence : un cas grave d'encéphalopathie de Gayet-Wernicke avec WEGOVY®, un cas grave de carence martiale et en acide folique avec VICTOZA®, un cas grave d'anémie et carence martiale avec VICTOZA®, un cas non grave de carence en folates et vitamine C avec OZEMPIC® et deux cas non graves non renseignés d'amyotrophie avec TRULICITY®et OZEMPIC®.

6.4.2. Données internationales issues de VigiBase

<u>Carences en vitamines et minéraux :</u>

- Recherche :
  - ATC: A10BJ Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) OR AI: Tirzepatide)
  - PT : anémie macrocytaire, anémie mégaloblastique, anémie par déficience en folates, anémie par déficience en vitamine B12, anémie par déficience en vitamine B6, anémie scorbutique, déficience cérébrale en folates, déficience en acide nicotinique, déficience en biotine, déficience en folates, déficience en transcobalamine, déficience en vitamine B1, déficience en vitamine B12, déficience en vitamine B2, déficience en vitamine B6, déficience en vitamine C, déficience en vitamines du groupe B, déficience multivitaminique, dégénérescence subaiguë combinée de la moelle, encéphalopathie de Wernicke, hypovitaminose, neuropathie par déficience en vitamine B12, neuropathie par déficience en vitamine B6, Shoshin beriberi, syndrome de Korsakoff, syndrome de Wernicke-Korsakoff
- Résultats :
  - **138 cas** dont 82 graves et 2 décès
  - MedDRA PT (sélection) :

Reaction (MedDRA)	Count	Percentage
PT: Anémie macrocytaire	2	1.4
PT: Anémie mégaloblastique	2	1.4
PT: Anémie par déficience en vitamine B12	4	2.9
PT: Déficience en acide nicotinique	1	0.7
PT: Déficience en folates	19	13.8
PT: Déficience en vitamine B1	7	5.1
PT: Déficience en vitamine B12	54	39.1
PT: Déficience en vitamine C	5	3.6
PT: Déficience en vitamines du groupe B	10	7.2
PT: Dégénérescence subaiguë combinée de la moelle	1	0.7
PT: Encéphalopathie de Wernicke	25	18.1
PT: Hypovitaminose	29	21.0
PT: Syndrome de Wernicke-Korsakoff	2	1.4

- Disproportionnalité

Active ingredient variant - S/I	Reaction (PT)	$N_{observed}$	$N_{expected}$	ROR_{025}	ROR	$N_{singlesusp}$	$N_{serious}$	N_{fatal}
Semaglutide	Déficience en vitamine B1	6	1	4.9	10.9	6	6	0
Semaglutide	Déficience en vitamine B12	18	12	1.0	1.5	18	8	0
Semaglutide	Déficience en vitamine C	3	0	2.0	6.4	3	1	0
Semaglutide	Encéphalopathie de Wernicke	16	1	14.6	24.2	16	16	0
Tirzepatide	Encéphalopathie de Wernicke	8	1	3.9	7.8	8	8	1
Tirzepatide	Syndrome de Wernicke-Korsakoff	2	0	4.3	18.0	2	2	0
Semaglutide	Hypovitaminose	11	4	1.5	2.8	11	10	0

<u>Sarcopénie</u>

- Recherche :
  - ATC: A10BJ Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) OR AI: Tirzepatide)
  - PT : amyotrophie, atrophie musculaire, sarcopénie
- Résultats :
  - **537 cas** dont 156 graves et 6 décès
  - PT : atrophie musculaire (513), sarcopénie (25)
  - Disproportionnalité

$N_{observed}$	$N_{expected}$	N_{drug}	$N_{reaction}$	ROR_{025}	ROR
537	179	547 037	14 399	2.8	3.1

6.4.3. Mentions dans les PSURs

<u>Tirzépatide</u>

- Acidose de jeune / malnutrition : compte tenu du mécanisme d'action plausible de l'acidocétose de jeune et de l'examen précédent sur la malnutrition, il est demandé au titulaire de surveiller la malnutrition et l'acidocétose de jeune dans les prochains PSUR.
- La gravité des cas signalés et la possibilité de prévenir ces événements par des soins nutritionnels ont justifié l'inclusion de la malnutrition en tant que risque potentiel dans la section des avertissements et précautions du document CDS (*Core Data Sheet*) interne au laboratoire.
- Le CDS du tirzépatide liste désormais explicitement ces types de carences comme des risques associés à la malnutrition. Les risques associés à la malnutrition incluent, sans s'y limiter, les carences en vitamines et minéraux, les carences en protéines et un faible poids corporel. Il est recommandé d'envisager un soutien nutritionnel équilibré ou l'arrêt du traitement dans les cas graves.

<u>Sémaglutide</u>

- Encéphalopathie de Wernicke : deux articles relatifs à l'encéphalopathie de Wernicke induite par le sémaglutide ont été publiés après la date de verrouillage des données de ce PSUR : 1) Gras Eur J Clin Nutr. 2025, 2) Zahir BMC Neurol. 2025. Compte tenu de la gravité de ces lésions et des carences nutritionnelles potentielles causées par la perte de poids rapide associée au sémaglutide, il est demandé au titulaire d'analyser ces articles et d'autres articles pertinents sur ce sujet dans le prochain PSUR.

Dulaglutide
- Néant

Liraglutide
- Atrophie musculaire : à la demande de l'agence saoudienne, le laboratoire a analysé les données cumulatives pour l'atrophie musculaire mais a conclu qu'aucun lien causal ne pouvait être établi à ce stade, classant le sujet comme « non-signal ».

6.4.4. Mécanismes d'action

La réduction de la prise alimentaire, les modifications qualitatives des repas et les effets gastro-intestinaux secondaires à un traitement par AR-GLP-1 sont susceptibles d'entrainer des carences alimentaires.

6.4.5. Bibliographie

Cétoacidose de jeune (*starvation ketoacidosis*)
- Bitar *et al.,* 2024 : série de 4 patientes non diabétiques (âgées de 17 à 34 ans) ayant développé une acidocétose hypoglycémique après augmentation de la dose de tirzépatide pour perte de poids. Symptômes : vomissements, diarrhée, douleurs abdominales, perte de poids rapide. Mécanisme : déplétion des réserves de glycogène + restriction calorique sévère + effets gastro-intestinaux du tirzépatide [22].
- Iqbal *et al.,* 2024 : cas d'une femme de 21 ans, obèse mais non diabétique, ayant développé une acidocétose après 3 semaines de traitement par tirzépatide 5 mg (au lieu de la dose initiale recommandée de 2,5 mg) [23].
- Mercer *et al.,* 2023 : cas d'une femme de 29 ans, non diabétique (IMC 26,5), ayant présenté une acidocétose de famine après 3 doses de tirzépatide, avec nausées et vomissements sévères [24].

Carences micronutritionelles (publications 2025-2026 non présentées dans le rapport précédent)
- Urbina *et al.,* 2026 : revue narrative (PubMed et Cochrane, 2019–2025) des carences chez des patients obèses avec ou sans diabète traités par AR-GLP-1. Données majoritairement observationnelles :
  - Vitamine D : déficit le plus fréquemment rapporté (7–14 % selon durée de suivi)
  - Fer / ferritine : diminution significative de la ferritine
  - Calcium : apports alimentaires < ANC chez >60 % des patients
  - Protéines : apports insuffisants fréquents, associés à perte de masse maigre
  - Thiamine (B1) et cobalamine (B12) : augmentation progressive des déficits rapportés dans les cohortes de suivi prolongé [25]
- Sibal *et al.,* 2025 : revue narrative comparative avec la chirurgie bariatrique. Les mécanismes de carence sous AR-GLP-1 (restriction énergétique, apports protéiques réduits, nausées/vomissements) sont comparables à ceux observés après chirurgie bariatrique, sans cadre de surveillance équivalent [26].
- Mozaffarian *et al.,* 2025 : consensus d'experts. Les sociétés savantes américaines (nutrition, obésité) reconnaissent que les AR-GLP-1 exposent à des déficits micronutritionnels liés à la réduction calorique, même en l'absence de malabsorption [27].

Encéphalopathie de Gayet-Wernicke (publication 2025-2026 non présentées dans le rapport précédent)

- Zahir *et al.,* 2025 : case report d'une femme de 37 ans traitée par semaglutide pour diabète et perte de poids qui présente un déficit en thiamine documenté avec polyneuropathie axonale sévère et encéphalopathie de Wernicke non alcoolique [28].

Sarcopénie / atrophie musculaire (publications 2025-2026 non présentées dans le rapport précédent) :

- Memel *et al.,* 2025 : revue avec focus sur populations à haut risque (âge, IRC, maladies chroniques etc.). La perte de masse maigre peut atteindre 15-40% du poids perdu. Recommandation pour un régime plus protéiné [29].
- Pantazopoulos *et al.,* 2025 : revue narrative sur données cliniques et précliniques. Les preuves précliniques suggèrent que les AR-GLP-1 peuvent atténuer l'atrophie musculaire squelettique, améliorer la fonction musculaire et renforcer la santé mitochondriale. Les données cliniques limitées indiquent un rôle potentiel dans la préservation de la masse musculaire dans certaines conditions [30].
- Shaooli *et al.,* 2026 : les réductions de la masse musculaire identifiées par l'imagerie ou les analyses de composition corporelle ne doivent pas être interprétées comme de la sarcopénie en l'absence d'altération fonctionnelle. Une baisse de masse maigre seule ne suffit pas à diagnostiquer la sarcopénie [31].
- Prokopidis *et al.,* 2026 : les études à court/moyen terme montrent une préservation de la force de préhension malgré la perte de masse maigre, les données longitudinales et rétrospectives chez les adultes âgés diabétiques rapportent des réductions de la force de préhension et une sarcopénie accélérée avec l'utilisation prolongée de sémaglutide [32].

6.4.6. Mentions dans les RCP

- OZEMPIC® VICTOZA® TRULICITY®
  - 4.1. Indiqué en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique
  - Aucune mention sur le risque de carence

- MOUNJARO® WEGOVY® SAXENDA®
  - 4.1. Indiqué en complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique dans le contrôle du poids
  - Aucune mention sur le risque de carence

6.4.7. Avis des sociétés savantes

Plusieurs sociétés savantes américaines détaillent les précautions à prendre sur le plan nutritionnel en cas de traitement par AR-GLP-1 [27] :

- Le risque de carence protéino-énergétique, vitaminique et en oligo-éléments associée au traitement nécessite un suivi nutritionnel rigoureux bien qu'il ne soit pas recommandé de dosage sanguin ou de supplémentation systématique, ceux-ci devant se faire en fonction du terrain de chaque patient
- Afin de limiter la fonte musculaire (représentant environ 20 % de la perte de poids), la pratique d'une activité physique doit être recommandée de manière systématique : objectif de 150 minutes/semaine d'activité physique aérobie (endurance) d'intensité modérée et 3 séances par semaine de renforcement musculaire. Si besoin dans le cadre d'une activité physique adaptée.

En France, en décembre 2025, les sociétés savantes représentées par le Groupe de Concertation et de Coordination des Centres Spécialisés de l'Obésité (GCC-CSO) et le réseau FORCE ont diffusé une

prise de position nationale sur les traitements médicamenteux de l'obésité (TMO) et leur accompagnement en pratique [33] :

- Avec les TMO, les apports alimentaires diminuent d'environ 30 %, mais la qualité nutritionnelle reste insuffisante
- En cas de signes d'alerte de risque carentiel ou de dénutrition sous TMO ou d'obésité sarcopénique : adaptation du traitement médicamenteux (désescalade de doses ou arrêt temporaire, voire définitif) et avis auprès d'un professionnel compétent en nutrition
- À l'initiation du TMO, il est recommandé d'identifier les populations les plus à risque de présenter des carences micronutritionnelles
- À l'initiation du TMO dans les populations à risque micro-nutritionnel élevé, il est recommandé :
  - Un dépistage biologique des carences avant l'introduction du traitement et leurs corrections
  - L'instauration d'emblée d'une supplémentation en vitamines en oligo-éléments pour une durée d'au moins 6 mois
- Après l'introduction du TMO, certaines situations justifient le dépistage d'une carence micro-nutritionnelle par des dosages en vitamines et minéraux et l'instauration d'une supplémentation en vitamines et en oligo-éléments (ou supplémentation ciblée en fonction des situations). Situations à risque :
  - Une réduction drastique des apports alimentaires, en particulier en protéines ou une aphagie
  - Une perte de poids > à 10 % à trois mois, ou > 20 % à six mois
  - L'atteinte d'un IMC < 18,5 kg/m2
  - L'apparition de troubles digestifs d'intensité sévère, avec une vigilance particulière en cas de vomissements (situation à risque de carence en vitamine B1), qui justifieront d'une supplémentation parentérale en vitamine B1
  - La décompensation d'une pathologie qui peut être associée à une carence en micronutriments (ex. : neuropathie périphérique, insuffisance cardiaque. . .)
  - L'apparition de signes cliniques évocateurs d'une carence en micronutriments.
- En l'absence de données dans la littérature, il est proposé au minimum le bilan sanguin suivant : NFS, plaquettes, ionogramme, coefficient de saturation, ferritine, créatinine, CRP, albumine, créatinine, mesure de la clairance CKD EPI, calcémie, vitamine B9 et B12. Ce bilan biologique sera complété par des dosages spécifiques en fonction de la situation clinique. Si le bilan proposé est sans anomalie alors que la situation clinique reste préoccupante (ex. : anorexie, perte de poids majeure. . .), il est recommandé que le prescripteur adresse son patient à un expert en nutrition. Dans ces situations, une désescalade de dose, une suspension temporaire de traitement ou un arrêt du TMO doivent être discutés.
- Recommandations pour le risque de sarcopénie et stratégies de prévention :
  - Pratique d'exercices structurés et adaptés en activité physique en privilégiant les exercices de renforcement musculaire (résistance) en association à des exercices en endurance (aérobie).
  - Maintien d'un apport protéique quotidien minimal de 60 g sous TMO, ce qui peut nécessiter l'aide d'un professionnel de la nutrition (diététicien ou médecin nutritionniste) et/ou l'utilisation de supplémentations protéiques.

6.4.8. Conclusions

- Acidose de jeune : il n'y avait pas de cas rapportés mais un signal issu de la bibliographie pour tirzépatide. L'analyse de ce signal et celui de malnutrition est en cours au niveau européen pour tirzépatide. L'élargissement de l'analyse de ce risque à l'ensemble des AR-GLP-1 indiqués dans l'obésité (sémaglutide notamment) pourrait être discuté.

- Sarcopénie : Il n'y avait pas de cas rapporté en France sur la période de l'enquête. Le risque de réduction de la masse musculaire nécessite de suivre les stratégies de prévention recommandées et une vigilance accrue lors d'une perte de masse maigre importante chez les personnes à risque (personnes âgées ou sédentaires).
- Encéphalopathie de Wernicke : le signal est modéré (un cas lors du rapport précédent, données de pharmacovigilance internationale et plusieurs case reports dans la littérature) et le niveau de risque élevé. L'analyse de ce signal est en cours au niveau européen pour sémaglutide. Le rapporteur est en faveur d'un élargissement de l'analyse de ce risque à l'ensemble des AR-GLP-1 indiqués dans l'obésité (tirzépatide notamment).
- Carences micronutrionnelles : le signal est fort et le niveau de risque élevé (cas graves évitables).
- Les RCP des AR-GLP-1 indiqués dans l'obésité (WEGOVY®, SAXENDA®, MOUNJARO®) mentionnent uniquement que ces traitements sont indiqués en complément d'un « régime hypocalorique et de l'activité physique ». Ils ne signalent pas les effets potentiellement graves secondaires au risque carenciel ou de dénutrition.
- L'information relative à la prévention, la surveillance et la prise en charge du risque carentiel et de dénutrition pourrait être renforcée en se basant sur les recommandations des sociétés savantes.

6.5. Cytolyses hépatiques

Dans la méthodologie de l'enquête, il était prévu un focus sur les atteintes hépatiques médicamenteuses au sens large. Le CRPV rapporteur a recentré le focus sur les cytolyses en considérant qu'elles représentaient la majorité des atteintes hépatiques et que les troubles cholestatiques ne pouvaient généralement pas être distingués des troubles biliaires lithiasiques.

6.5.1. Cas rapportés

Sur la période, 21 cas d'atteintes hépatiques ont été identifiées mais les cas laboratoires non documentés et les cas qui présentaient une étiologie non médicamenteuse ou un facteur confondant majeur (ex. étiologie virale, lithiase biliaire, chronologie évocatrice pour un autre médicament tel qu'une statine, ...) n'ont pas été sélectionnés. Au total, on retrouve 3 cas, dont deux avec une imputabilité probable. Parmi ces deux cas, un cas avait été identifié et analysé lors du rapport précédent (Tableau 15).

Tableau 15. Cas identifiés sur la période de suivi.

N° cas	AR-GLP-1	Problématique	Discussion
15.1	OZEMPIC®	• Femme, [redacted] ans, [redacted] • Cytolyse hépatique majeure ([redacted]) • Délai : 6 semaines (escalade de dose) • Bilan étiologique négatif : sérologies virales, bilan immunologique, biopsie hépatique, aucune autre exposition toxique/médicamenteuse • Dechallenge positif : régression à 4 semaines, normalisation complète	• Imputabilité probable • (identifié et analysé lors du rapport précédent)
15.2	MOUNJARO®	• Femme, [redacted] ans • Cytolyse et cholestase biologique ([redacted] • Délai : 41 jours • Bilan étiologique : non renseigné • Dechallenge positif : normalisation biologique • Rechallenge : positif avec OZEMPIC®	• Imputabilité probable
15.3	OZEMPIC®	• Femme, [redacted] ans • Cytolyse sévère asymptomatique ([redacted]) • Délai : plusieurs mois après augmentation de dose • Bilan étiologique : non documenté • Autres médicaments : duloxétine, metformine • Dechallenge : arrêt OZEMPIC®, évolution inconnue	• Imputabilité indéterminée

6.5.2. Données internationales issues de VigiBase

- Recherche :
  - ATC : A10BJ Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) OR AI: Tirzepatide
  - PTs : cytolyse hépatique, hépatite, hépatite aiguë, hépatite fulminante, hépatite toxique, hépatotoxicité
- Résultats :
  - 370 cas dont 319 graves et 10 décès
  - MedDRA PT : cytolyse hépatique (52), hépatite (230), hépatite aiguë (46), hépatite fulminante (7), hépatite toxique (15), hépatotoxicité (23)
  - Disproportionnalité : pas de signal de disproportionnalité

$N_{observed}$	$N_{expected}$	N_{drug}	$N_{reaction}$	ROR_{025}	ROR
370	1 429	547 708	114 713	0.2	0.3

6.5.3. Mentions dans les PSURs

<u>Tirzépatide</u>
- Néant

<u>Sémaglutide</u>
- Le PSUR a totalisé 4 cas graves (11 cumulés) et 1 cas non grave (3 cumulés) de cytolyse hépatique.
- Le PRAC demande au titulaire de discuter spécifiquement des publications (Kalsi et al. 2024/2025 et Viard et al. 2025) dans le prochain PSUR. Le laboratoire doit évaluer si une mise à jour des informations sur le produit (RCP/Notice) est justifiée au vu de ces données émergentes.
- La surveillance étroite du risque de lésion hépatique, incluant la cytolyse, doit être maintenue malgré l'absence de signal de disproportionnalité statistique dans les bases de données EudraVigilance et VigiLyze à ce stade.

<u>Dulaglutide</u>
- Le titulaire a analysé les cas de DILI et de défaillance hépatique, mais la plupart ont été jugés inévaluables ou liés à des facteurs de confusion (médicaments concomitants comme le paracétamol ou pathologies sous-jacentes).
- Le rapport mentionne des actions entreprises par d'autres autorités : la FDA a demandé l'inclusion des événements hépatiques et hépatobiliaires dans les informations sur le produit aux États-Unis.
- Le PRAC a conclu qu'aucune action supplémentaire n'est nécessaire à ce stade pour l'Europe, les preuves de causalité étant jugées insuffisantes après examen des cas.

<u>Liraglutide</u>
- Un signal spécifique sur les DILI a été évalué.
- Le signal de DILI est considéré comme réfuté pour le moment, car les cas probables ne concernaient que des élévations légères des enzymes hépatiques sans lésion hépatique sévère. L'EMA a réalisé une étude de cohorte rétrospective sur les DILI avec le liraglutide (IQVIA™ DA Germany database), les résultats pour les lésions hépatiques aiguës n'étaient pas concluants, en raison des limites de la taille de l'échantillon.
- Le PRAC a décidé que ce risque peut être surveillé via la pharmacovigilance de routine.

6.5.4. Bibliographie

Le rapport précédent avait rapporté 10 *case reports* d'atteinte hépatique : 5 avec liraglutide (Salehi *et al.* [34] Komargodski *et al.* [35] Kern *et al.* [36] Parvataneni *et al*. [37] Maor *et al*. [38]), 1 avec dulaglutide (Patel *et al.* [39]), 1 avec sémaglutide (Ma *et al*. [40]) et 3 avec tirzépatide (Abdullah *et al*. [41] Phox *et al*. [42] Sohal *et al*. [43]).

<u>Sémaglutide</u>

- Viard *et al.,* 2025 : correspond au cas français identifié et analysé lors du rapport précédent [44].
- Kundu *et al.,* 2025 : atteinte hépatocellulaire marquée sous sémaglutide, bilan étiologique négatif et normalisation biologique après dechallenge, DILI jugé probable [45].
- Kalsi *et al.,* 2025 : cas d'hépatite aiguë compatible avec un DILI sous sémaglutide [46].
- Kempster *et al.,* 2025 : cas clinique et revue narrative soulignant le caractère idiosyncrasique et réversible de l'atteinte hépatique [47].

<u>Tirzépatide</u>

- Cao *et al.,* 2026 : hépatite cytolytique aiguë survenant dans le mois suivant l'introduction du tirzépatide, avec récupération complète après arrêt [48].
- Spaeth *et al.,* 2026 : hépatite sévère sous tirzépatide avec dechallenge positif chez une patiente ayant toléré d'autres AR-GLP-1, suggérant un signal spécifique au tirzépatide [49].
- Phox *et al.,* 2025 : hépatite aiguë confirmée histologiquement après exposition au tirzépatide [50].
- Huang *et al.,* 2025 : revue de 43 cas publiés d'ADR sous tirzépatide, incluant 3 cas de lésions hépatiques évalués par RUCAM, 2 cas comme « possible », 1 cas comme « probable » [51].

6.5.5. Mentions dans les RCP

TRULICITY®, VICTOZA®, SAXENDA®, XULTOPHY®, OZEMPIC®, WEGOVY®, MOUNJARO® :

- Néant

6.5.6. Conclusions

- Niveau de risque élevé
- Force du signal faible (peu de cas PV probant, beaucoup de cas présentent des facteurs confondants, plusieurs case reports publiés dans la littérature). Un risque rare d'atteinte hépatique cytolytique ne peut être exclu avec les AR-GLP-1.
- Signal suivi au niveau européen pour les AR-GLP-1, à l'exception de tirzépatide. Sur la base des case reports publiés, une analyse dédiée dans le prochain PSUR de tirzépatide peut être discutée

6.6. Accidents cérébrovasculaires

6.6.1. Cas rapportés

Nouveau signal analysé à la suite d'un cas marquant d'AIT sous WEGOVY®.
Au sein de l'HLGT *Central nervous system vascular disorders*, on retrouve 5 cas dont 2 seulement sont renseignés (3 cas laboratoires d'AIT ou d'accident cérébrovasculaire sans information sur le terrain et le bilan réalisé).

Tableau 16. Cas notifiés sur la période de suivi (du 01/02/2025 au 31/01/2026, en France).

N° cas	AR-GLP-1	EI	Problématique	Discussion
16.1	WEGOVY®	Accident ischémique transitoire	• Femme, [redacted] ans • Terrain : obésité ([redacted]), hypercholestérolémie ([redacted]), SAOS non appareillé, ex-tabagisme, athérome carotidien, antécédent d'hépatite médicamenteuse • 24–48 h après la première injection de WEGOVY® (1 mg), survenue d'un AIT sylvien gauche avec déficit sensitivo-moteur droit durant environ 20 minutes • Bilan étiologique négatif avec TDM cérébrale normale, ETO sans source cardio-embolique, pas de trouble du rythme, échodoppler carotidien : athérome stable, sans sténose significative • Évolution favorable, récupération complète, traitement pas aspirine	• Imputabilité reposant uniquement sur le délai de survenue • Profil à risque avec plusieurs facteurs de risque vasculaire majeurs • Pas d'éléments de contexte suggérant une cause médicamenteuse (déshydratation)
16.2	WEGOVY®	Accident vasculaire cérébral ischémique	• Femme, [redacted] ans • Terrain : obésité morbide, tabagisme actif important, sédentarité, dépression • 4 mois après l'initiation de WEGOVY®, AVC ischémique sylvien droit avec hémiplégie gauche, troubles • Bilan étiologique : échodoppler carotidien avec infiltration minime, sans plaque ni sténose, pas de trouble du rythme, ETO : pas de source cardio embolique, thrombophilie : lupus anticoagulant positif • Évolution : récupération neurologique complète après thrombolyse et thrombectomie avec traitement par AAP, statine, sevrage tabagique	• Profil à risque avec plusieurs facteurs de risque vasculaire majeurs • Pas d'éléments de contexte suggérant une cause médicamenteuse (déshydratation)

6.6.2. Données internationales issues de VigiBase

- Recherche :
  - ATC: A10BJ Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) OR AI: Tirzepatide
  - PT: Accident cérébrovasculaire
- Résultats :
  - **1376 cas** dont 1367 graves et 54 décès
  - AR-GLP-1 : dulaglutide (439), semaglutide (334, 79% OZEMPIC®), exénatide (266), tirzepatide (195), liraglutide (147)
  - Disproportionnalité : pas de signal de disproportionnalité sauf pour dulaglutide, spécialité qui concerne le plus de cas rapportés

$N_{observed}$	$N_{expected}$	N_{drug}	$N_{reaction}$	ROR_{025}	ROR
1 376	2 129	547 708	170 890	0.6	0.6

Active ingredient - S/I	Reaction (PT)	$N_{observed}$	$N_{expected}$	ROR_{025}	ROR	$N_{singlesusp}$
Dulaglutide	Accident cérébrovasculaire	439	331	1.2	1.3	342

6.6.3. Mentions dans les PSURs

<u>Tirzépatide</u>

- Néant

<u>Sémaglutide</u>

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

[28] https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-meeting-8-11-june-2026_en.pdf

[redacted]

Dulaglutide
- Néant

Liraglutide
- Néant

6.6.4. Mécanismes d’action

- Pas d’élément retrouvé pour un mécanisme pro-embolique direct.
- Les mécanismes envisagés relèvent d’effets indirects : les effets digestifs fréquents des AR-GLP-1 (vomissements, diarrhées, anorexie avec baisse des apports hydriques) peuvent entraîner déshydratation, hémoconcentration et diminution de pression de perfusion cérébrale, ce qui peut théoriquement augmenter le risque d’AVC embolique.

6.6.5. Bibliographie

- La littérature est focalisée sur l’effet protecteur des AR-GLP-1 sur le risque d’AVC.
- Un déséquilibre numérique pour le critère d'évaluation "AVC cardioembolique" a été observé dans les essais cliniques du sémaglutide (cf. section 6.7.3).
- Un case report (Koh *et al.,* 2025) décrit un cas d’*embolic stroke of undetermined source* (ESUS) chez une femme de 50 ans, présentant un AVC ischémique multifocal (occipitotemporal gauche et frontal droit) avec aphasie, déficit de champ visuel et faiblesse musculaire droite légère, une semaine après une deuxième dose de sémaglutide. Bilan initial cardiologique négatif, pas de FA, pas de sténose artérielle, pas de source cardio-embolique. Imagerie compatible avec embolie. Pas de notion de déshydratation. Traitement concomitant par progestérone [52].

6.6.6. Mentions dans les RCP

TRULICITY®, VICTOZA®, SAXENDA®, XULTOPHY®, OZEMPIC®, WEGOVY®, MOUNJARO®
- Aucun des RCP n'identifie l'AVC comme un risque potentiel. Les RCP soulignent plutôt le bénéfice protecteur vis-à-vis des accidents vasculaires cérébraux dans les populations à risque cardiovasculaire.

6.6.7. Conclusions

- Niveau de risque élevé
- Force du signal faible (cas de PV peu contributifs)

- Les cas rapportés d'accident cérébrovasculaires présentaient un terrain à haut risque cardiovasculaire, sans caractéristique cardioembolique claire et l'absence de contexte (ex. déshydratation) pouvant faire évoquer un effet médicamenteux.
- Les nombreux cas de pharmacovigilance internationale sont peu contributifs en raison de l'absence d'information sur le terrain et le contexte et le risque important de de biais d'indication (diabète, obésité).
- La littérature est focalisée sur l'effet protecteur cardiovasculaire.
- L'analyse de ce signal est en cours au niveau européen pour sémaglutide sur la base de résultats des essais cliniques montrant un déséquilibre numérique non significatif du nombre de cas d'AVC cardioembolique.

6.7. Urolithiases

6.7.1. Cas rapportés

Aucun cas rapporté sur la période de suivi.

Dans le rapport précédent, on comptait 6 cas graves de « néphrolithiase » : 3 avec OZEMPIC® et 1 avec WEGOVY®, 1 avec dulaglutide et 1 avec liraglutide. Le délai médian d'apparition était de 441 jours. Ces cas étaient succincts et l'imputabilité indéterminée.

6.7.2. Mentions dans les PSURs

Tirzépatide

- Le signal de néphrolithiase a été spécifiquement évalué suite à une demande de la Saudi Food and Drug Authority (SFDA).
  - Données des essais cliniques : le taux d'incidence ajusté à l'exposition est de 0,69 patient pour 100 années-patients sous tirzépatide, contre 0,62 pour les comparateurs non-AR-GLP-1 et 0,42 pour les comparateurs AR-GLP-1. Sur les 106 cas identifiés, 91 présentaient des facteurs de confusion (antécédents, hypertension, goutte, utilisation de diurétiques). Un cas fatal a été rapporté dans l'étude GPGL (choc septique sur pyélonéphrite obstructive), mais le lien de causalité a été jugé improbable en raison de douleurs abdominales préexistantes au traitement.
  - Données post-commercialisation : le taux de notification est jugé très rare (0,001 %) par rapport à l'exposition mondiale. L'analyse de disproportionnalité dans la base FAERS (FDA) n'a pas montré de signal spécifique pour le tirzépatide.
- Le signal est considéré comme réfuté. L'analyse des données ne soutient pas de relation causale directe, et aucune modification du RCP ou de la notice n'est jugée nécessaire à ce stade

Sémaglutide

- Le rapport présente une revue cumulative de la néphrolithiase et de l'urétérolithiase.
  - Données des essais cliniques : une légère disproportion numérique a été observée dans les données groupées des essais de phase 3 : l'incidence de la néphrolithiase était de 0,52 % pour le sémaglutide contre 0,34 % pour le placebo. Pour l'urétérolithiase, l'incidence était de 0,19 % contre 0,12 % pour le placebo.
  - Données post-commercialisation : un total de 513 cas a été rapporté cumulativement jusqu'en mai 2025. Le taux de notification a été légèrement plus élevé pour WEGOVY® en 2024-2025, principalement en raison de programmes de soutien aux patients et de lancements récents dans plusieurs pays (dont la France).

- Le PRAC considère que les preuves actuelles n'indiquent pas de relation causale. L'inclusion dans les informations sur le produit n'est pas jugée justifiée, car l'incidence dans les essais reste très faible par rapport à la prévalence de l'urolithiase dans la population générale (estimée entre 5 % et 13 %).

Dulaglutide
- Le titulaire doit soumettre une revue de sécurité exhaustive de tous les cas de néphrolithiase provenant de toutes les sources dans le prochain PSUR.

Liraglutide
- Néant

6.7.3. Mentions dans les RCP

TRULICITY®, VICTOZA®, SAXENDA®, XULTOPHY®, OZEMPIC®, WEGOVY®, MOUNJARO® :
- Néant

6.7.4. Conclusions

- Niveau de risque modéré
- Aucun cas rapporté sur la période de suivi.
- Le risque de néphro/urolithiase est évalué au niveau européen et réfuté pour tirzépatide et sémaglutide, en cours pour dulaglutide.
- Pas de signal

6.8. Cholangiocarcinomes

6.8.1. Cas rapportés

Tableau 17. Cas de cholangiocarnicome ou de cancer bilaire notifiés sur la période de suivi (du 01/02/2025 au 31/01/2026, en France).

N° cas	AR-GLP-1	EI	Problématique	Discussion
17.1	WEGOVY®	Cholangio-carcinome	• Homme [redacted], présentant une obésité morbide et un diabète de type 2, compliqués d'une fibrillation auriculaire. • Après 18 mois de traitement par WEGOVY®, il présente des douleurs de l'hypochondre mettant en évidence une volumineuse masse intra-hépatique (segment VIII) avec métastases hépatiques. La biopsie montre un cholangiocarcinome très bien différencié sur hépatite chronique cholestatique avec obstacle biliaire • Evolution non rétablie avec indication de chimiothérapie	• CM correspondant à un cas identifié et analysé dans le précédent rapport • Délai de 18 mois • Facteurs confondants : DT2 + obésité, cholestase chronique
17.2	VICTOZA® OZEMPIC®	Carcinome pancréaticobiliaire	• Homme [redacted], présentant un diabète de type 2 ancien et compliqué (rétinopathie, neuropathie), une obésité sévère (IMC > 40 kg/m²), une cirrhose métabolique, de multiples comorbidités cardiovasculaires, un antécédent de lymphome en 2022, traité par chimiothérapie. • Traité depuis [redacted] par sémaglutide (OZEMPIC® 0,5 mg/semaine), après un traitement depuis [redacted] par liraglutide (VICTOZA®). Le diabète correctement équilibré au prix d'une insulinothérapie intensive avec épisodes d'hypoglycémies récurrentes. • [redacted], une biopsie hépatique réalisée sur une lésion du segment IV met en évidence un néocarcinome compatible avec une origine bilio-pancréatique, évoquant une extension hépatique d'une tumeur vésiculaire ou pancréatique. • Evolution non rétablie	• Délai de survenue entre 3 et 8 ans • Facteurs confondants : DT2 + obésité, cirrhose, dyslipidémie, antécédent de lymphome, chimiothérapie

En plus du CM décrit plus haut, le précédent rapport avait identifié un autre cas de cholangiocarcinome avec dulaglutide (délai de 2 ans).

6.8.2. Données internationales issues de VigiBase

- Recherche :
  - ATC: A10BJ Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) OR AI: Tirzepatide
  - PT : adénocarcinome de la vésicule biliaire, adénocarcinome des voies biliaires, cancer de la vésicule biliaire (…), cancer des voies biliaires (…), carcinome adénosquameux de la vésicule biliaire, carcinome adénosquameux des voies biliaires, carcinome épidermoïde de la vésicule biliaire, carcinome épidermoïde des voies biliaires, cholangiocarcinome, cholangiosarcome, hépatocholangiocarcinome
- Résultats :
  - 116 cas dont 38 décès
  - EI : cancers de la vésicule biliaire (18), cancers des voies biliaires (hors vésicule) (104)
  - AR-GLP-1 : exénatide (37), liraglutide (32), semaglutide (21), dulaglutide (15), tirzépatide (14), lixisénatide (1)
  - Disproportionnalité :

$N_{observed}$	$N_{expected}$	N_{drug}	$N_{reaction}$	ROR_{025}	ROR
116	47	548 349	3 736	2.1	2.5

6.8.3. Mentions dans les PSURs

<u>Tirzépatide, sémaglutide, dulaglutide, liraglutide :</u>

- Néant

<u>Evaluation antérieure :</u>

- En 2019, un signal EPITT (n°19343) sur un risque potentiel de cholangiocarcinome avait fait l'objet d'une évaluation par le PRAC suite à la publication dans le BMJ par Abrahami *et al.* d'une étude concluant que l'utilisation d'inhibiteurs de la DPP-4 et potentiellement d'AR-GLP-1 pourrait être associée à un risque accru de cholangiocarcinome chez les adultes atteints de diabète de type 2 [53].
- Après analyse des éléments disponibles (informations fournies par le laboratoire, clarifications des auteurs de l'étude), le PRAC a conclu en juin 2019 qu'aucune preuve suffisante n'a été trouvée pour soutenir une association causale, recommandant une surveillance de routine[29].

6.8.4. Mécanismes d'action

- Aucun mécanisme direct carcinogène des AR-GLP-1 sur les cholangiocytes n'est démontré à ce jour.
- Des effets indirects chroniques peuvent être susceptibles de majorer des facteurs de risque reconnus du cholangiocarcinome : le ralentissement de la motricité biliaire et vésiculaire et l'augmentation du risque de cholestase, d'inflammation et de lithiase biliaire.

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

6.8.5. Bibliographie

- Certains modèles expérimentaux animaux suggèrent des effets potentiellement antitumoraux du GLP-1 sur le cholangiocarcinome : *in vitro* et *in vivo,* le liraglutide inhibe la transition épithélio-mésenchymateuse et les voies Akt/STAT3, entraînant une réduction significative de la progression tumorale [54]. Toutefois, il a démontré que l'activation du récepteur du GLP-1 augmentait le taux de prolifération des cholangiocytes à la fois *in vitro* et *in vivo* [55], tout en réduisant le taux d'apoptose [56].
- Chez l'homme, le récepteur du GLP-1 est exprimé dans les cholangiocytes [55], dont l'expression s'est avérée accrue dans les échantillons de tissus tumoraux de patients atteints de cholangiocarcinome intrahépatique [57]. Dans l'essai LEADER [58], le liraglutide était associé à numériquement plus de cancers biliaires que le placebo (6 contre 2, tous les cas sauf un dans le groupe liraglutide étaient des cholangiocarcinomes) [59].
- En 2018, l'étude de cohorte d'Abrahami *et al.* utilisant les données du UK Clinical Practice Research Datalink [60] suggérait que les agonistes du récepteur du GLP-1 par 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]).
- Les résultats de cette étude n'ont pas été confirmés par les données observationnelles ultérieures.
  - 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 AR-GLP-1 à 1,09 (95% CI 0,63-1,89) [61].
  - Une étude de cohorte provenant de registres nationaux en Suède, au Danemark et en Norvège, de 2007 à 2018, sur 96 813 patients recevant des AR-GLP-1 et 142 578 patients recevant des sulfonylurées (durées médianes de suivi de 4,4 ans et 5,5 ans), retrouvait 249 cas de cholangiocarcinome. L'utilisation d'AR-GLP-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]).
  - En 2024, une grande étude de cohorte rétrospective sur la base de données nationale américaine de dossiers médicaux électroniques TriNetX a inclus 1 651 452 patients adultes atteints de DT2 pour comparer le risque de cancers associés à l'obésité des AR-GLP-1 par rapport à l'insuline et à la metformine. Comparativement à l'insuline, l'utilisation d'AR-GLP-1 était associée à une réduction significative du risque de cancer de la vésicule biliaire (HR 0,35 ; IC 95 % 0,15–0,83). Aucune réduction statistiquement significative n'était observée par rapport à la metformine [62].

6.8.6. Mentions dans les RCP

TRULICITY®, VICTOZA®, SAXENDA®, XULTOPHY®, OZEMPIC®, WEGOVY®, MOUNJARO® :

- Néant

6.8.7. Conclusions

- Niveau de risque élevé
- Force du signal faible : les cas rapportés n'apportent pas d'éléments probant pour une causalité. Le DT2 et l'obésité sont eux-mêmes des facteurs confondants.
- Le signal a été réfuté au niveau européen en 2019.
- Suivi dans le cadre de la pharmacovigilance de routine.

6.9. Effets ophtalmologiques hors NOIAN

6.9.1. Cas rapportés

Au sein du *SOC Eye disorders*, en excluant les cas de NOIAN et 19 cas laboratoires hors NOIAN trop peu documentés (en l'absence des dates permettant le calcul du délai de survenue, d'informations cliniques pertinentes et de l'âge pour la moitié), on retrouve 11 cas graves parmi les EI ophtalmologiques hors-NOIAN.

Tableau 18. Cas d'EI ophtalmologiques hors NOIAN identifiés sur la période de suivi (du 01/02/2025 au 31/01/2026, en France).

N° cas	AR-GLP-1	EI	Problématique	Discussion
18.1	WEGOVY®	Kératite chronique, kystes cornéens	• Femme [redacted], IMC [redacted], myopie ancienne avec port de lentilles, sans changement de matériel ni produit, pas de sécheresse oculaire antérieure • Initiation de WEGOVY® avec perte de [redacted] et une perte de cheveux diffuse • 3 mois après initiation, diagnostic de kératite chronique sur irritation cornéenne douloureuse, sensation de corps étranger, yeux rouges, apparition d'un flottant • Le bilan montre des kystes cornéens multiples • CHIBRO CADRON collyre et vitamine A pommade, sans amélioration initiale, arrêt du port de lentilles • Évolution à 4 mois avec amélioration partielle sous collyres, régression de certains kystes mais guérison non complète • Perte de cheveux persistante. • Traitement WEGOVY® toujours poursuivi	• CM • Délai compatible • Dechallenge négatif • Lentilles facteur favorisant • Atteinte cutanéo-muqueuse kératique en lien avec des déficits micronutritionnels ? • Imputabilité indirecte possible
18.2	TRULICITY®	Kérato-conjonctivite sévère	• Femme [redacted], ATCD HTA et diabète de type 2 • TRULICITY® depuis 4 ans, après augmentation posologique, apparition d'une kérato-conjonctivite sévère bilatérale avec blépharite, antihistaminiques inefficaces	• Cas initialement codé en non grave • Chronologie suggestive avec dechallenge positif, absence de facteurs favorisant

			• Amélioration nette et rétablissement après arrêt du TRULICITY®	• Imputabilité possible
N° cas	**AR-GLP-1**	**EI**	**Problématique**	**Discussion**
18.3	TRULICITY®	Glaucome néovasculaire	• Homme [redacted], DT2, HTA, ancien fumeur, [redacted] • Glaucome néovasculaire de l'œil gauche, 2 mois après initiation de TRULICITY® • Mention d'une probable acutisation par traitement rapide du diabète ([redacted] • Arrêt TRULICITY® et amélioration à 1 mois	• Dossier succinct • Le glaucome néovasculaire est une complication de la rétinopathie diabétique • Phénomène d'early worsening de la rétinopathie diabétique avec comme FR : HbA1c initiale très élevée, correction glycémique très rapide et importante, HTA associée • Dechallenge positif • Imputabilité indirecte
18.4	OZEMPIC®	Œdème papillaire	• Homme [redacted]s, DT2, PPR, HTA, dyslipidémie, SAOS appareillé, asthme, arthrose, HBP, amblyopie OD, chirurgie de cataracte bilatérale [redacted], allergie pénicilline • OZEMPIC® depuis 11 mois. • Après passage à 1 mg : HbA1c 12% → 6%, altération de l'état général avec perte pondérale rapide ([redacted]), fonte musculaire, troubles de l'équilibre et survenue œdème papillaire bilatéral à bascule, prédominant OD • Bilan : rétinopathie diabétique non proliférante modérée bilatérale, VS modérément augmentée (34), CRP normale, suspicion initiale Horton, pas d'HTIC, pas d'argument vasculaire significatif • Evolution : œdème papillaire bilatéral fluctuant, sans retentissement visuel majeur, pas d'argument pour NOIA • PET-scan compatible avec PPR, corticothérapie • Œdème papillaire rétabli, AEG en cours d'amélioration • Hypothèse retenue : papillopathie diabétique	• Papillopathie diabétique (atteinte du nerf optique liée à la rétinopathie diabétique) associée à l'early worsening • Contrôle glycémique rapide lors du passage à 1 mg • Imputabilité indirecte via la correction glycémique

N° cas	AR-GLP-1	EI	Problématique	Discussion
18.5	OZEMPIC®	Œdème maculaire diabétique (aggravation)	• Femme [redacted]. DT2 avec rétinopathie diabétique connue, avec œdème maculaire diabétique bilatéral ancien, HTA, obésité sévère • 2 mois après introduction OZEMPIC® ([redacted]), baisse brutale de vision bilatérale, aggravation de l'œdème maculaire, surtout œil gauche, augmentation concomitante de la cataracte nucléaire OG, HTA déséquilibrée • Amélioration après arrêt OZEMPIC® et injection d'OZURDEX • HbA1c stable autour de 8,5–8,7 %.	• Aggravation d'un œdème maculaire diabétique sévère préexistant • Dechallenge non contributif (traitement local) • Early worsening possible sans normalisation glycémique complète • Imputabilité indirecte possible
18.6	OZEMPIC®	Neuro-rétinite bilatérale	• Homme [redacted], diabétique de type 2, bien équilibré ([redacted]), présentant comme comorbidités hypercholestérolémie, amblyopie congénitale • Initiation d'OZEMPIC® en association à la metformine suivis d'une perte de poids d'environ 15 kg • 7 mois après introduction, atteinte aiguë et bilatéralisée du nerf optique, avec œdème papillaire droit puis gauche, hémorragies péripapillaires en flammèches et déficit du champ visuel. Le diagnostic initial évoqué est celui de NOIAN, conduisant à l'arrêt du sémaglutide. • Le bilan étiologique (vasculaire, infectieux, inflammatoire, immunologique, neurologique) est négatif • Evolution sous corticothérapie systémique favorable mais dépendante de la dose, avec aggravation à la décroissance, conduisant à la révision diagnostique vers une neurorétinite bilatérale. • Le patient stabilisé après décroissance lente des corticoïdes	• CM • Non typique d'une NOIAN (habituellement unilatérale, non inflammatoire, peu corticosensible) : neurorétinite inflammatoire • Délai compatible, dechallenge peu contributif étant donné la corticothérapie, bilan étiologique complet négatif • Corticosensible • A priori pas de correction glycémique majeure mais perte de poids importante • Imputabilité possible

N° cas	AR-GLP-1	EI	Problématique	Discussion
18.7	OZEMPIC®	Œdème papillaire	• Femme [redacted], DT2, diabète gestationnel, cataracte • 6 mois après introduction OZEMPIC®, baisse brutale de l'acuité visuelle, indolore, sans céphalée ni signe neurologique : œdème papillaire bilatéral (OD sans hémorragie, OG avec flammèches) • TDM normal, PL normale (HTIC éliminée), angiographie sans diffusion vasculaire, pas d'arguments en faveur d'une NOIAN, bilan infectieux/inflammatoire/auto-immun négatif • Pas d'arrêt d'OZEMPIC® • Corticothérapie avec amélioration progressive mais atrophie optique séquellaire	• Œdème papillaire non ischémique, corticosensible • Atteinte du nerf optique, non NOIAN, non rétinienne • Neuropathie optique non spécifique, inflammatoire ? • Imputabilité possible
18.8	OZEMPIC®	Œdème papillaire	• Homme, [redacted] IMC [redacted], DT2, dyslipidémie, algie vasculaire de la face • Traitements : atorvastatine, bilastine, lercanidipine, spironolactone, irbésartan, acide acétylsalicylique, KALEORID, • Un mois après introduction d'OZEMPIC®, œdème papillaire bilatéral franc (apparition brutale d'un flou visuel avec diminution du champ visuel, sans céphalées, ni nausées/vomissements, OP au FO), IRM cérébrale : pas d'HTIC, examen neurologique normal. • Régression progressive sous corticothérapie per os 60 mg/j • Bilan étiologique : négatif (imagerie, pas d'HTIC, pas d'œdème de stase), hypothèse de NOIAN évoquée • 2 mois plus tard, récidive de l'œdème papillaire, reprise de la corticothérapie	• Non typique d'une NOIAN (habituellement unilatérale, non inflammatoire, peu corticosensible) • Neuropathie optique non spécifique, inflammatoire ou dysimmunitaire ? • Imputabilité possible

N° cas	AR-GLP-1	EI	Problématique	Discussion
18.9	Semaglutide	Hématome maculaire, trou maculaire	• Femme [redacted], DT2, HTA, cirrhose dysmétabolique, hypertriglycéridémie, SAOS appareillé • Traitement par sémaglutide depuis 24 mois, sans modification récente • Survenue d'hématome maculaire, opéré puis 2 mois plus tard d'un trou maculaire, opéré • Pas de notion rapportée de modification aiguë récente du contrôle glycémique	• Dossier succinct • A priori non directement liée à un phénomène classique d'early worsening mais possiblement évolution naturelle d'une atteinte rétinienne diabétique chronique et vasculaire • Facteurs de risque potentiels : ancienneté du diabète, HTA, terrain dysmétabolique, âge • Imputabilité douteuse
18.10	WEGOVY®	Décollement de rétine	• Femme [redacted], obésité de grade 3, SAOS appareillé, dyslipidémie non traitée, stéatohépatite dysmétabolique, prédiabète, HTA, BPCO post -tabagique, hypothyroïdie • 5 mois après initiation WEGOWY, décollement de rétine de l'œil gauche, prise en charge chirurgicale • Récidive 5 mois après, avec réintervention chirurgicale • Pas d'arrêt du WEGOWY	• Absence de dechallenge. • Terrain vasculo-métabolique à risque de DR • Imputabilité douteuse
18.11	MOUNJARO®	Neuropathie oculomotrice	• Femme [redacted], sans antécédents médicaux renseignés hormis la notion d'un traitement anticoagulant rapportés, [redacted] • 7 semaines après initiation de MOUNJARO®, survenue de céphalées intenses puis, une semaine plus tard (une heure après la dernière injection), paralysie aiguë du nerf oculomoteur associée à une blépharoptose marquée. • Les explorations complémentaires (IRM cérébrale, examen neurologique spécialisé, ponction lombaire) sont normales, sans argument en faveur d'une cause vasculaire, compressive, infectieuse ou inflammatoire identifiée • Evolution progressivement favorable sur environ deux mois, sans séquelles rapportées	• Cas succinct • Neuropathie oculomotrice spontanément résolutive, dechallenge inconnu • Traitement anticoagulant pouvant suggérer un terrain vasculaire mais bilans négatifs • Imputabilité douteuse

Les cas rapportés font état de principalement de 3 effets ophtalmologiques potentiels :

- Aggravation de la rétinopathie diabétique (œdème maculaire, papillopathie diabétique, glaucome néovasculaire), compatibles avec un phénomène d'early worsening lors de la correction glycémique sous AR-GLP-1, avec sémaglutide mais aussi dulaglutide
- Neuropathies optiques non ischémiques non spécifiques avec sémaglutide
- Atteintes cornéennes avec sémaglutide et dulaglutide

6.9.2. Données internationales issues de VigiBase

Rétinopathie diabétique

- Recherche :
  - ATC: A10BJ Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) OR AI: Tirzepatide
  - PT : œdème maculaire, rétinopathie diabétique
- Résultats :
  - **524 cas** dont 367 graves
  - AR-GLP-1 : semaglutide (228), dulaglutide (122), liraglutide (55), tirzepatide (74)
  - Disproportionnalité :

Active ingredient - S/I	Reaction (PT)	$N_{observed}$	ROR_{025}	ROR	$N_{singlesusp}$	$N_{dechall}$	$N_{rechall}$	$N_{serious}$
Semaglutide	Rétinopathie diabétique	191	18.5	21.4	166	16	0	152
Dulaglutide	Rétinopathie diabétique	107	13.7	16.6	83	2	1	61
Liraglutide	Rétinopathie diabétique	45	5.9	7.9	26	1	0	41

Neuropathies optiques (hors NOIAN)

- Recherche :
  - ATC: A10BJ Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) OR AI: Tirzepatide
  - PT : neuropathie optique, œdème de la papille optique, œdème papillaire
- Résultats :
  - **110 cas** dont 97 graves
  - AR-GLP-1 : semaglutide (65), dulaglutide (8), liraglutide (9), tirzepatide (29)
  - Disproportionnalité :

Active ingredient - S/I	Reaction (PT)	$N_{observed}$	ROR_{025}	ROR	$N_{singlesusp}$	$N_{dechall}$
Semaglutide	Oedème de la papille optique	13	6.7	11.6	12	3
Tirzepatide	Oedème de la papille optique	9	2.7	5.3	7	2
Semaglutide	Oedème papillaire	40	2.1	2.9	39	5
Semaglutide	Neuropathie optique	14	1.7	2.8	14	1

Atteintes cornéennes

- Recherche :
  - ATC: A10BJ Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) OR AI: Tirzepatide
  - PT : kératite, kératite ulcérative, œdème de la cornée
- Résultats :
  - **13 cas** dont 8 graves
  - AR-GLP-1 : semaglutide (7), dulaglutide (0), liraglutide (1), tirzepatide (4)

- Disproportionnalité :

$N_{observed}$	$N_{expected}$	N_{drug}	$N_{reaction}$	ROR_{025}	ROR
13	156	549 928	12 494	0.0	0.1

6.9.3. Mention dans les PSURs

Aucune discussion dans les PSURs concernant les neuropathies optiques non ischémiques ou les atteintes cornéennes.

<u>Tirzépatide</u>

[redacted]

<u>Sémaglutide</u>

- [redacted]

[redacted]

<u>Dulaglutide</u>

- [redacted]

<u>Liraglutide</u>

- [redacted]

6.9.4. Mécanismes d'action

- Les œdèmes maculaires, papillopathies diabétiques, glaucomes néovasculaires en lien avec une aggravation de la rétinopathie diabétique (phénomène d'early worsening) peuvent survenir lors de la correction glycémique rapide sous AR-GLP-1. L'early worsening, historiquement décrit avec l'insulinothérapie intensive, est lié à la rapidité et à l'ampleur de la baisse de l'HbA1c, indépendamment d'une toxicité rétinienne propre des AR-GLP-1 [63]. L'aggravation de la rétinopathie diabétique peut être responsable d'atteinte du nerf optique telle que la papillopathie [64]
- Les neuropathies optiques non ischémiques pourraient également être en lien avec une correction rapide de l'hyperglycémie responsable d'un œdème du nerf optique. Dans les cas de NOIAN, l'œdème du nerf optique pourrait précéder un infarctus dû à une ischémie par effet de compartiment [65].
- Un effet inflammatoire direct étayé par l'efficacité des corticostéroïdes dans les cas de neuropathies optiques peut également être évoqué [66].
- Dans un essai émulé utilisant une grande cohorte américaine, le sémaglutide et le tirzepatide était associé à un risque accru de neuropathies optiques (autres que NOIAN) comparativement aux autres AR-GLP-1 plus anciens [67], suggérant que le risque pourrait être soit spécifique aux propriétés pharmacologiques du sémaglutide et du tirzepatide plutôt qu'un effet de classe des AR-GLP-1, soit lié à l'intensité de l'efficacité des AR-GLP-1.
- Des déficits micronutritionnels dans le contexte de perte de poids rapide et de modifications alimentaires quantitatives et qualitatives pourraient être responsables de neuropathies optiques (notamment lors de déficit en vitamine B1) ainsi que d'atteintes cornéennes (notamment lors de déficit en vitamine A, à noter qu'un cas rapporté présente une perte de cheveux concomitante). Les procédures bariatriques malabsorptives sont documentées comme causes de déficit en thiamine (vitamine B1) avec neuropathies optiques [68] et de déficit en vitamine A avec atteintes cornéennes sévères [69].
- Une déshydratation secondaire aux effets gastro-intestinaux des AR-GLP-1, en diminuant la sécrétion lacrymale, pourrait favoriser les kératites via la sécheresse oculaire.

6.9.5. Bibliographie

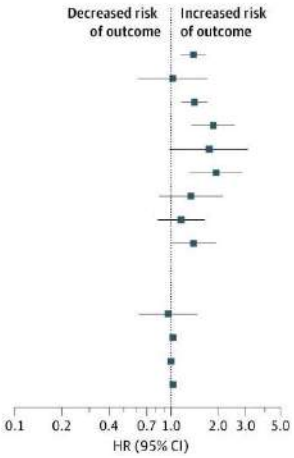
- <u>Rétinopathie diabétique et œdème maculaire diabétique</u> :
  - L'essai SUSTAIN-6 avait initialement rapporté un risque accru de complications rétiniennes (hémorragie vitréenne, cécité ou nécessité de traitement intravitréen/photocoagulation) avec le sémaglutide (HR = 1,76 ; IC 95% : 1,11-2,78), attribué secondairement à une chute rapide de l'HbA1c principalement chez les patients présentant une rétinopathie diabétique préexistante et un contrôle glycémique médiocre [70].
  - Une méta-analyse de 38 essais randomisés contrôlés ne retrouvait pas d'augmentation significative du risque de rétinopathie diabétique avec le sémaglutide [71] tandis qu'une autre méta-analyse sur 93 essais, montrait que l'utilisation de AR-GLP-1 était associée à un risque accru de rétinopathie diabétique au stade précoce (RR = 1,31, IC à 95% 1,01, 1,68) et d'effets indésirables rétiniens (RR = 1,29, IC à 95% 1,01, 1,66) par rapport au placebo [72].
  - Les résultats des études observationnelles sont plutôt en faveur d'une augmentation modeste du risque de rétinopathie diabétique avec les AR-GLP-1 [73, 74].

- <u>Neuropathies optiques non-NAION</u> :
  - Katz *et al.* ont rapporté une série de cas de 9 patients présentant des complications ophtalmiques sous sémaglutide ou tirzepatide, incluant 7 cas de NOAIN, 1 cas de papillite

bilatérale et 1 cas de maculopathie aiguë moyenne paracentrale (PAMM). Le cas de papillite présentait un œdème du nerf optique bilatéral dans le contexte de réductions significatives de l'HbA1c, avec des signes et symptômes apparaissant le jour suivant les injections de sémaglutide [65].

- Un case report décrit la survenue d'une atteinte neuro-ophtalmologique inflammatoire associant névrite optique inflammatoire et sclérite survenue chez une femme de 43 ans, un mois après l'initiation du sémaglutide avec bilan étiologique exhaustif négatif (vasculaire, infectieux, auto-immun, maladies systémiques et connectivites). Le traitement par corticothérapie systémique a entraîné une amélioration progressive, avec récupération complète de l'acuité visuelle en trois mois [75].
- L'essai émulé utilisant une grande cohorte américaine comparant le sémaglutide et le tirzepatide aux autres AR-GLP-1 montrait risque accru de neuropathie optique non NOIAN incluant névrite optique et papilloedeme [67] (cf. tableau ci dessous).

	Patients, No. (%)		
Outcomes: optic nerve and visual pathway disorders	Semaglutide or tirzepatide (n=71 459)	Other GLP-RAs (n=71 459)	HR (95% CI)
Disorders of optic nerve and visual pathways (H46-H47)	297 (0.42)	205 (0.29)	1.39 (1.16-1.66)
Optic neuritis (H46)	31 (0.04)	29 (0.04)	1.02 (0.62-1.70)
Other disorders of optic nerve and visual pathways (H47)	282 (0.40)	191 (0.27)	1.41 (1.18-1.70)
Disorders of optic nerve (H47.0)	111 (0.16)	57 (0.08)	1.86 (1.35-2.57)
NAION (H47.01)	33 (0.05)	18 (0.03)	1.75 (0.98-3.10)
Other optic nerve disorders (H47.02, H47.03, H47.09)	79 (0.11)	39 (0.06)	1.94 (1.32-2.85)
Papilledema (H47.1)	42 (0.06)	30 (0.04)	1.34 (0.84-2.14)
Optic atrophy (H47.2)	70 (0.10)	58 (0.08)	1.16 (0.82-1.64)
Other disorders of optic disc (H47.3)	87 (0.12)	60 (0.08)	1.39 (1.00-1.93)
Negative control outcomes			
Congenital eye diseases (Q10-Q15)	42 (0.06)	42 (0.06)	0.96 (0.62-1.47)
Diseases of the eye and adnexa (H00-H59)	8297 (11.61)	7739 (10.83)	1.03 (0.99-1.06)
Outpatient medical encounters	59 462 (83.21)	58 797 (82.28)	1.00 (0.99-1.02)
Overall medical encounter	69 974 (97.92)	69 126 (96.74)	1.03 (1.02-1.04)



- <u>Atteintes cornéennes</u> : une étude de cohorte utilisant la base nationale d'assurance-maladie taïwanaise ne montrait pas d'augmentation significative du risque de kératite superficielle ou infectieuse chez les patients avec diabète de type 2 traités par AR-GLP-1, l'association était plutôt protectrice vis-à-vis de la sécheresse oculaire [76].

6.9.6. Mentions dans les RCP

Les neuropathies optiques non ischémiques, papillopathies diabétiques, glaucomes néovasculaires ou atteintes cornéennes (kératites) ne figurent dans aucun des RCP.

OZEMPIC®, WEGOVY® :

- Aggravation d'une rétinopathie diabétique : classée comme EI fréquent. Un risque accru de complications liées à la rétinopathie diabétique a été observé chez les patients souffrant de rétinopathie diabétique et traités par insuline et sémaglutide. Une amélioration rapide du contrôle glycémique a été associée à une aggravation provisoire de la rétinopathie diabétique. Les complications incluent photocoagulation rétinienne, traitement par des médicaments intravitréens, hémorragie intravitréenne, cécité diabétique. Dans l'étude STEP 2, des « troubles de la rétine » ont été rapportés chez 6,9 % des patients sous WEGOVY® contre 4,2 % sous placebo.

- A noter, concernant les NOIAN : NOIAN classée comme effet indésirable rare. Les données issues d'études épidémiologiques indiquent un risque accru de NOIAN pendant le traitement par sémaglutide. Une perte soudaine de la vision doit conduire à une consultation ophtalmologique et le traitement par sémaglutide doit être interrompu si le diagnostic de NOIAN est confirmé.

MOUNJARO® :
- Aggravation d'une rétinopathie diabétique : le tirzépatide n'a pas été étudié chez les patients atteints de rétinopathie diabétique non proliférante nécessitant un traitement aigu, de rétinopathie diabétique proliférante ou d'œdème maculaire diabétique, et doit être utilisé avec prudence chez ces patients avec une surveillance appropriée. La notice demande au patient d'informer son médecin s'il a «un problème aux yeux (rétinopathie diabétique ou œdème maculaire) ».

XULTOPHY® :
- Aggravation de la rétinopathie : une intensification de l'insulinothérapie [...] avec une amélioration soudaine de l'équilibre glycémique peut être associée à une aggravation transitoire de la rétinopathie diabétique.

VICTOZA® SAXENDA® TRULICITY® :
- Néant

6.9.7. Conclusions

<u>Aggravation de la rétinopathie diabétique</u>
- Le niveau de risque est élevé
- Pour sémaglutide, le signal est fort et confirmé avec mentions explicites dans le RCP
- Pour les autres AR-GLP-1 (dulaglutide, liraglutide, tirzépatide) le signal est faible à modéré : un cas avec TRULICITY® a été rapporté durant cette période, la pharmacovigilance internationale et la littérature sont contributives pour tous les AR-GLP-1 et le mécanisme d'action ne semble pas lié à une spécialité en particulier mais plutôt à la rapidité de correction glycémique, concernant potentiellement tous les AR-GLP-1.
- Une évaluation européenne de ce signal pour dulaglutide, liraglutide, tirzépatide peut être à discuter en vue d'un renforcement de l'information sur ce risque et sur la surveillance ophtalmologique (une recommandation de prudence est indiquée dans le RCP du tirzépatide mais elle n'est pas explicite).

<u>Neuropathies optiques non NOAIN</u>
- Le niveau de risque est élevé
- Trois cas d'œdème papillaires rapportés durant cette période avec sémaglutide, la pharmacovigilance internationale et la littérature sont contributives pour semaglutide et tirzépatide : le signal est modéré pour semaglutide, faible à modéré pour tirzépatide.
- Les mécanismes potentiels de ces complications oculaires graves nécessitent d'être discutés par un expert ophtalmologue pour évaluer un éventuel effet de classe
- Une évaluation européenne concernant des complications oculaires graves est prévue pour sémaglutide dans le prochain PSUR. Un point sur les atteintes du nerf optiques non NOAIN pourrait être proposé pour sémaglutide et tirzépatide en vue d'un reforcement de l'information sur ce risque.

<u>Atteintes cornéennes avec sémaglutide et dulaglutide</u>
- Le niveau de risque est modéré

- Pas de signal retenu pour sémaglutide et dulaglutide, peu de cas internationaux, pas de signal dans la littérature
- Mécanisme carentiel indirect possible, le risque qui pourrait bénéficier des mesures nutritionnelles recommandées par ailleurs
- Suivi dans le cadre de la pharmacovigilance de routine

6.10. Dysfonctions érectiles

6.10.1. Cas rapportés

On retrouve 4 cas de dysfonction érectile.

Tableau 19. Cas notifiés sur la période de suivi (du 01/02/2025 au 31/01/2026, en France).

N° cas	AR-GLP-1	EI	Problématique	Discussion
19.1	WEGOVY®	Trouble érectile	• Homme [redacted] ans, antécédents d'obésité morbide avec sleeve gastrectomie • 1 mois après initiation de WEGOVY®, trouble érectile sans trouble de la libido, sans bénéfice du tadalafil, pas de bilan étiologique complet • Résolution complète après arrêt du traitement	• Cas rapporté comme grave • Chronologie contributive avec dechallenge positif
19.2	Semaglutide	Trouble érectile	• Homme de [redacted] ans, DT2, pas d'autres FR CV • 11 jours après le début d'un traitement pas sémaglutide, survenue d'une dysfonction érectile • Episode résolutif après arrêt du traitement pendant 3 semaines en décembre • Récidive de la dysfonction érectile depuis la reprise du traitement.	• Cas non grave • Chronologie contributive avec dechallenge et rechallenge positif
19.3	WEGOVY®	Dysérection	• Homme [redacted] ans, obésité [redacted], HTA, dyslipidémie, SAOS, maladie de Basedow, précédemment traité par SAXENDA® • 1 jour après initiation de WEGOVY®, survenue d'un dysfonction érectile rapportée comme grave • Résolution complète après arrêt du traitement	• Cas rapporté comme grave • Chronologie contributive avec dechallenge positif
19.4	OZEMPIC®	Dysérection	• Cas non renseigné	• Cas non grave

Cas rapportés dans la BNPV avant la période de ce rapport :

- Un cas de troubles de l'érection sans autre cause identifiée, 4 jours après une initiation d'OZEMPIC® chez un homme de [redacted] ans ([redacted], DT2, HTA, hypercholestérolémie et SAOS) avec dechallenge positif.
- Un cas de troubles de l'érection apparu progressivement sous liraglutide (VICTOZA®) depuis 4 ans chez un homme de [redacted] ans (DT2, HTA, hypercholestérolémie, surcharge pondérale et SAOS et diplopie avec lésion cérébelleuse gauche.

6.10.2. Données internationales issues de VigiBase

- Recherche :
  - ATC: A10BJ Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) OR AI: Tirzepatide
  - PT: dysérection
- Résultats :
  - **270 cas** dont 105 graves
  - AR-GLP-1 : semaglutide (125), liraglutide (62), exénatide (47), dulaglutide (38)
  - Disproportionnalité : pas de signal, y compris pour sémaglutide seul

$N_{observed}$	$N_{expected}$	N_{drug}	$N_{reaction}$	ROR_{025}	ROR
270	389	369 696	46 320	0.6	0.7

6.10.3. Mention dans les PSURs

TRULICITY® VICTOZA®, SAXENDA®, XULTOPHY® OZEMPIC®, WEGOVY® MOUNJARO® :

- Néant

6.10.4. Mécanismes d'action

- Les hypothèses mécanistiques pour expliquer un potentiel effet délétère restent limitées.
- Des études précliniques chez la souris ont montré que l'activation des récepteurs GLP-1, particulièrement dans le noyau du tractus solitaire (NTS), réduit les comportements sexuels chez les souris mâles sexuellement naïves [77]. La modulation des circuits de récompense pourrait théoriquement affecter la libido et la fonction sexuelle.
- Des données observationnelles chez des hommes non diabétiques traités pour l'obésité suggèrent qu'une dysfonction érectile est associée à un hypogonadisme avec déficit en testostérone [78].
- Des mécanismes protecteurs sur la fonction sexuelle sont également documentés : amélioration de la fonction endothéliale et production de NO, réduction du stress oxydatif et de la voie RhoA/ROCK chez le rat [79], effets métaboliques indirects et amélioration des taux de testostérone [80].

6.10.5. Bibliographie

- Une analyse exploratoire de l'essai randomisé contrôlé REWIND en 2021 a évalué la fonction érectile chez des hommes atteints de diabète de type 2 traités par dulaglutide versus placebo suivis prospectivement avec évaluation de la fonction érectile par questionnaire sur plus de 5 ans. Le groupe dulaglutide a présenté une incidence plus faible de dysfonction érectile modérée ou sévère comparativement au placebo (21,3 vs 22,0 pour 100 personnes-années, HR 0,92, IC 95% : 0,85-0,99, p=0,021), suggérant un effet protecteur d'un AR-GLP-1 sur la fonction érectile chez l'homme.

- Une revue systématique avec méta-analyse incluant 7 études (n=680) évaluant l'effet des AR-GLP-1 sur la fonction testiculaire chez des hommes en surpoids ou obèses a montré une augmentation significative de la testostérone totale (SMD +1,39 ng/mL ; IC 95 % : 0,70–2,09), ainsi que de la testostérone libre, de la SHBG et des gonadotrophines, parallèlement à une baisse du poids et de l'IMC. Cette amélioration hormonale est inversement corrélée à la perte de poids, suggérant un mécanisme principalement indirect [81].
- Une cohorte récente avec *target trial emulation* à partir de dossiers médicaux électroniques américains (2019–2024) a comparé des hommes adultes atteints de diabète de type 2 initiant un AR-GLP-1 vs inhibiteur de la DPP-4. L'analyse avec IPTW montrait une incidence de dysfonction érectile plus élevée chez les utilisateurs d'AR-GLP-1 (35 pour 1000 personnes-années) que chez les utilisateurs de DPP-4i (28 pour 1000 personnes-années), avec un HR à 1,26 (IC95% 1,08–1,46). Toutefois, après analyses de sensibilité avancées, l'association était atténuée et devenait non significative [82].
- D'autres études observationnelles étudiant la dysfonction érectile avec l'ensemble des AR-GLP-1 concluaient à une association nulle ou modeste, probablement expliquée en partie par des facteurs résiduels de confusion liés au diabète et au terrain métabolique [83, 84].
- Concernant spécifiquement le sémaglutide, une cohorte menée à partir de la base de données TriNetX chez 3094 hommes obèses non diabétiques (sans antécédent de dysfonction érectile, traitements par inhibiteurs de la PDE-5, hypogonadisme, chirurgie prostatique ou radiothérapie pelvienne) a montré que le risque nouvelle dysfonction érectile et/ou d'une nouvelle prescription d'inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5 était de 1,47 % des hommes exposés au sémaglutide versus 0,32 % chez les témoins (RR 4,5 ; IC 95 % : 2,3–9,0) et que le diagnostic de déficit en testostérone était également plus fréquent chez les patients exposés (1,53 % vs 0,80 %), avec un RR de 1,9 (IC 95 % : 1,2–3,1). Sans pouvoir exclure des biais résiduels (absence de données sur la perte de poids), cette étude suggère un effet négatif probablement indirect et contextuel du sémaglutide sur la fonction érectile [78].

6.10.6. Mentions dans les RCP

TRULICITY®, VICTOZA®, SAXENDA®, XULTOPHY®, OZEMPIC®, WEGOVY®, MOUNJARO® :

- Néant

6.10.7. Conclusions

- Niveau de risqué modéré
- Force du signal modéré pour sémaglutide : plusieurs cas français de dysfonction érectile rapportés avec semaglutide (3 cas avec dechallenge positif, 1 rechallenge positif).
- Pharmacovigilance internationale non contributive, littérature suggérant une absence de risque voire un effet bénéfique pour les AR-GLP-1 avec toutefois une incertitude sur un risque potentiellement plus élevé pour sémaglutide chez des hommes non diabétiques.
- Le profil différentiel du sémaglutide pourrait être expliqué par une perte de poids plus importante, une plus forte affinité pour les récepteurs GLP-1 centraux ou un biais de prescription et de détection, le sémaglutide pouvant être prescrit à des patients plus jeunes et non diabétiques plus attentifs aux effets sur la fonction sexuelle.
- Une évaluation européenne des troubles érectiles avec sémaglutide pourrait être proposée pour sémaglutide et tirzépatide en vue d'un reforcement de l'information

6.11. Cholécystites avec sémaglutide

6.11.1. Cas marquant

Un cas marquant de cholécystite avec OZEMPIC® a été reçu après la fin de la période de suivi :

- Homme de [redacted] ans, [redacted], [redacted]e.
- 6 mois après le début du traitement par OZEMPIC® pour obésité, le patient est hospitalisé pour exacerbation de douleurs des épisodes de coliques hépatiques récidivantes qu'il présente depuis plusieurs mois. Diagnostic de cholécystite aigue lithiasique.
- Absence d'amélioration clinico-biologique sous traitement antibiotique, décision d'une cholécystectomie sous coelioscopie, évolution favorable.

6.11.2. Données internationales issues de VigiBase

- Recherche :
  - ATC: A10BJ Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) OR AI: Tirzepatide
  - PT: Cholécystite ; Cholécystite aiguë
- Résultats :
  - **528 cas** dont 517 graves et 3 fatals
  - Disproportionnalité :

Active ingredient - S/I	Reaction (PT)	$N_{observed}$	$N_{expected}$	N_{drug}	ROR_{025}	ROR	$N_{singlesusp}$	$N_{dechall}$	$N_{rechall}$
Semaglutide	Cholécystite	418	33	127 728	12.1	13.4	358	102	0
Semaglutide	Cholécystite aiguë	110	14	127 728	6.8	8.3	104	25	0

6.11.3. Mention dans les PSURs

OZEMPIC®, WEGOVY®:

- Néant

6.11.4. Mécanismes d'action

Les mécanismes potentiels font état d'un effet de la classe des AR-GLP-1 reposant sur la prolifération et l'activité fonctionnelle accrue des cholangiocytes ainsi que sur une altération de la réponse à la cholécystokinine (CCK), hormone régulant la contraction de la vésicule, ce qui favorise la stase biliaire [85–87].

6.11.5. Bibliographie

- Selon le label FDA de WEGOVY®, la cholécystite a été rapportée chez 0,6 % des patients sous sémaglutide vs 0,2 % sous placebo[30].
- Une méta-analyse portant sur 76 essais cliniques et 103 371 patients a démontré pour l'ensemble des AR-GLP-1 un risque significativement accru de cholécystite (RR : 1,36 ; IC 95% : 1,14-1,62).

[30] https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/215256s024lbl.pdf

Pour le sémaglutide, le risque global de maladie vésiculobiliaire devenait significatif aux doses ≥1,0 mg (RR : 1,58 ; IC 95% : 1,13-2,22) [88]. Le risque est dose-dépendant et plus marqué dans les essais de perte de poids que dans ceux du diabète

- L'étude de cohorte de Faillie *et al.*, utilisant la base CPRD britannique, a montré que les AR-GLP-1 étaient associés à un risque accru de 79 % de maladie biliaire et vésiculaire, incluant les cholécystites (HR : 1,79; IC 95% : 1,21-2,67) et à un doublement du risque de cholécystectomie, avec un risque maximal dans les 180 premiers jours d'utilisation [89].

6.11.6. Mentions dans les RCP

TRULICITY®, VICTOZA®, SAXENDA®, XULTOPHY®, MOUNJARO® :

- Cholécystite mentionnée et classée comme effet indésirable fréquent ou peu fréquent

OZEMPIC®, WEGOVY®

- Absence de mention spécifique.
- Les RCP mentionnent uniquement la « lithiase biliaire » ou les « calculs biliaires » comme effets fréquents.

Le risque de cholécystite est inscrit dans les informations sur le produit de la FDA pour sémaglutide[31].

6.11.7. Conclusions

- Niveau de risque élevé
- Signal fort pour sémaglutide, confirmé pour les autres AR-GLP-1
- Les données de la littérature suggèrent une augmentation du risque de cholécystite sous AR-GLP-1 avec un effet de classe dose-dépendant en particulier dans le contexte d'une perte pondérale rapide.
- Les RCP des autres AR-GLP-1 (ainsi que les informations du produit de la FDA pour le sémaglutide) mentionnent explicitement le risque de cholécystite
- Ces éléments pourraient justifer l'inscription explicite de la cholécystite parmi les effets indésirables du sémaglutide dans son RCP

6.12. Volvulus gastro-intestinal

6.12.1. Contexte

- A la suite de deux cas de volvulus gastro-intestinal (1 volvulus gastrique et 1 volvulus caecal) chez des patients diabétiques recevant un traitement avec OZEMPIC® rapportés au niveau Européen. Un signal EPITT (no 20260) a été initié par le PRAC. Le laboratoire doit fournir une revue cumulative de tous les cas de volvulus intestinal en lien avec une exposition au sémaglutide identifié comme médicament suspect.

[31] https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/215256s024lbl.pdf

- Dans ce cadre, il est demandé au rapporteur d'identifier des cas similaires survenu durant la période d'étude de ce rapport.

6.12.2. Résultats et conclusions

- Le volvulus (torsion de l'intestin sur son mésentère) est une cause spécifique d'obstruction intestinale mécanique.
- Outre plusieurs cas rapportés d'occlusion/obstruction intestinale, terme déjà listé pour le sémaglutide, on retrouve deux cas rapportés en France avec le PT volvulus. Il s'agit de deux cas laboratoire peu documentés :
  - 1 cas de « volvulus gastrique » rapporté par un patient, un homme de [redacted] ans traité par MOUNJARO® sans autre précision (terrain, dates, délai, prise en charge et évolution inconnus)
  - 1 cas de volvulus rapporté chez un patient de [redacted] ans traité par WEGOVY® pour obésité [redacted]) ayant par ailleurs un SOAS, une stéatose hépatique, un antécédent de chirurgie bariatrique (dates, délai, prise en charge et évolution inconnus).
- Le rapporteur considère que ces cas n'apportent pas d'éléments contributifs à l'analyse de ce signal.
- A noter, en 2022, dans l'étude de cohorte de Faillie *et al.* utilisant la base de données du CPRD britannique et ayant retrouvé un risque accru d'obstruction intestinale nécessitant une hospitalisation avec les AR-GLP-1 comparés aux iSGLT2 (1,9 vs 1,1 pour 1 000 personnes-années ; HR : 1,69, IC 95% : 1,04-2,74), les codes diagnostiques utilisés pour le critère de jugement principal avaient inclus le diagnostic de volvulus (ICD K56.2) [90].
- Le niveau de risque est modéré
- Pas de signal, suivi dans le cadre de la pharmacovigilance de routine

7. CONCLUSIONS DU RAPPORTEUR

Analyse des risques

Mésusage dans un contexte d'utilisation pour perte pondérale :

- Niveau de risque élevé
- Force du signal élevé, signal confirmé
- Les cas rapportés mettent en évidence le rôle des circuits d'obtention non conventionnels (réseaux sociaux, plateformes de téléconsultation, circuits parallèles) dans l'exposition à des usages non conformes aux indications autorisées.
- Plusieurs cas questionnent la qualité de l'information délivrée lors des prescriptions réalisées via certaines plateformes de téléconsultation, notamment concernant les contre indications, les précautions d'emploi et les recommandations associées aux traitements de l'obésité.
- Dans les situations de mésusage, le bénéfice clinique des AR-GLP-1 n'est pas établi, tandis que les risques demeurent, voire sont accrus, conduisant à un rapport bénéfices/risques défavorable.

Interactions médicamenteuses :

- Niveau de risque élevé
- Force du signal modéré
- Pour les contraceptifs oraux, la mise à jour du RCP de MOUNJARO® pour recommander une méthode contraceptive non orale pendant 4 semaines pourrait être discutée pour application à l'ensemble des AR-GLP-1 utilisés dans le contrôle du poids.
- Pour les anticoagulants, le lithium, le tacrolimus et la metformine, les mises en garde actuelles sur la perte de poids ou la déshydratation ne sont pas suffisantes pour augmenter la vigilance et prévenir ces interactions graves.
- En règle générale, ces données soulignent l'importance d'une surveillance étroite des effets pharmacologiques voire des concentrations plasmatiques des médicaments à marge thérapeutique étroite ou avec des effets indésirables dose-dépendants lors de l'initiation ou l'ajustement posologique d'un AR-GLP-1.

Carences :

Acidose de jeune avec tirzépatide :

- Pas de cas rapporté
- Recommandations :
- L'analyse de ce signal est en cours au niveau européen pour tirzépatide. L'élargissement de l'analyse de ce risque à l'ensemble des AR-GLP-1 indiqués dans l'obésité (sémaglutide notamment) pourrait être discuté.

Encéphalopathie de Wernicke :

- Niveau de risque élevé
- Force du signal modéré
- L'analyse de ce signal est en cours au niveau européen pour sémaglutide. L'élargissement de l'analyse de ce risque à l'ensemble des AR-GLP-1 utilisés dans le contrôle du poids (tirzépatide notamment) pourrait être discuté.

Carences micronutritionelles :

- Niveau de risque élevé

- Force du signal élevé
- L'information relative à la prévention, la surveillance et la prise en charge du risque carentiel et de dénutrition pourrait être renforcée en se basant sur les recommandations des sociétés savantes

Sarcopénies :
- Aucun cas rapporté au niveau national sur la période de l'enquête

Cytolyses hépatiques :
- Niveau de risque élevé
- Force du signal faible

Sur la base des case reports publiés, une analyse dédiée dans le prochain PSUR de tirzépatide peut être discutée.

Accidents cérébrovasculaires :
- Niveau de risque élevé
- Force du signal faible L'analyse de ce signal est en cours au niveau européen pour tirzépatide

Urolithiases :
- Niveau de risque modéré
- Pas de signal

Cholangiocarcinomes :
- Niveau de risque élevé
- Pas de signal
- Suivi dans le cadre de la pharmacovigilance de routine.

Effets ophtalmologiques hors NOIAN :

Aggravations de la rétinopathie diabétique :
- Le niveau de risque est élevé
- Pour sémaglutide, le signal est fort et confirmé
- Pour dulaglutide, liraglutide, tirzépatide le signal est faible à modéré
- Une évaluation européenne de ce signal pour dulaglutide, liraglutide, tirzépatide peut être à discuter en vue d'un reforcement de l'information sur ce risque et sur la surveillance ophtalmologique

Neuropathies optiques non NOIAN :
- Le niveau de risque est élevé
- Le signal est modéré pour semaglutide, faible à modéré pour tirzépatide.
- Les mécanismes potentiels de ces complications oculaires graves nécessitent d'être discutés par un expert ophtalmologue pour évaluer un éventuel effet de classe
- Une évaluation européenne concernant les atteintes du nerf optiques non NOAIN pourrait être proposée pour sémaglutide et tirzépatide en vue d'un renforcement de l'information.

Atteintes cornéennes avec sémaglutide et dulaglutide :
- Le niveau de risque est modéré
- Pas de signal pour sémaglutide et dulaglutide
- Suivi dans le cadre de la pharmacovigilance de routine.

Dysfonctions érectiles :

- Niveau de risqué modéré
- Force du signal modéré pour sémaglutide

Une évaluation européenne des troubles érectiles avec sémaglutide pourrait être proposée pour sémaglutide et tirzépatide en vue d'un reforcement de l'informationen

Cholécystites avec sémaglutide :

- Niveau de risque élevé
- Signal fort pour sémaglutide
- L'inscription explicite de la cholécystite parmi les effets indésirables du sémaglutide dans son RCP pourrait être discutée

Volvulus gastro-intestinal

- Le niveau de risque est modéré
- Pas de signal, EI à surveiller

Tableau d'analyse des risques

Force du signal	Problématique	Risque sanitaire
Signaux forts	Mésusage dans le cadre de la perte pondérale	Risque élevé Rapport bénéfice/risque défavorable en situation de mésusage
	Carences micronutritionnelles / dénutrition	Risque élevé Complications graves nécessitant une surveillance adaptée
	Cholécystites (sémaglutide)	Risque élevé Complications biliaires pouvant nécessiter une hospitalisation
Signaux modérés	Interactions médicamenteuses (contraceptifs oraux, anticoagulants, lithium, tacrolimus, metformine)	Risque élevé Interactions principalement indirectes, pouvant entraîner des complications graves (acidose lactique, surdosage)
	Encéphalopathie de Wernicke	Risque élevé
	Neuropathies optiques non NOIAN (sémaglutide, tirzépatide)	Risque élevé Complications ophtalmologiques graves nécessitant une surveillance adaptée
	Dysfonctions érectiles (sémaglutide)	Risque modéré
Signaux faibles	Cytolyses hépatiques (tirzépatide)	Risque élevé
	Accidents cérébrovasculaires (tirzépatide)	Risque élevé
	Aggravation de la rétinopathie diabétique (dulaglutide, liraglutide, tirzépatide)	Risque élevé Complications ophtalmologiques graves nécessitant une surveillance adaptée
Pas de signal	Urolithiases	Risque modéré
	Cholangiocarcinomes	Risque élevé
	Atteintes cornéennes	Risque modéré

EI à surveiller : sarcopénies (dans le cadre des carences), volvulus gastro-intestinal (dans l'attente des conclusions du signal européen)

Poursuite de l'enquête

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.

8. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Seino Y, Fukushima M, Yabe D (2010) GIP and GLP-1, the two incretin hormones: Similarities and differences. J of Diabetes Invest 1:8–23. https://doi.org/10.1111/j.2040-1124.2010.00022.x

2. 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

3. Nikolaeva A, Vandeputte M (2025) Subocclusive ileus following off-label high-dose semaglutide use. Endocrinology, Diabetes & Metabolism Case Reports 2025:. https://doi.org/10.1530/EDM-25-0081

4. Antonacci G, Bortignon E, Bolognesi M, et al (2025) Hypoglycaemic coma induced by a falsified semaglutide product: a case report. Eur J Hosp Pharm. https://doi.org/10.1136/ejhpharm-2025-004656

5. Zinzi A, Gaio M, Ruggiero R, et al (2026) Unmasking Counterfeit Semaglutide: Analysis of Real-World Safety Data from EudraVigilance. Front Pharmacol 17:. https://doi.org/10.3389/fphar.2026.1805842

6. (2026) Epidemiological Alert: Misuse of GLP-1 receptor agonist medications and considerations for the Americas Region - 27 February 2026 - PAHO/WHO | Pan American Health Organization. https://www.paho.org/en/documents/epidemiological-alert-misuse-glp-1-receptor-agonist-medications-and-considerations. Accessed 8 Apr 2026

7. Elle pensait prendre de l'Ozempic pour maigrir : une femme meurt après avoir ingéré un médicament de contrefaçon illégal. In: midilibre.fr. https://www.midilibre.fr/2026/02/18/elle-pensait-prendre-de-lozempic-pour-maigrir-une-femme-meurt-apres-avoir-ingere-un-medicament-de-contrefacon-illegal-13231718.php. Accessed 8 Apr 2026

8. (2025) Analogues du GLP-1 : alerte sur les faux justificatifs. In: Le Moniteur des pharmacies. https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/therapeutique/vigilances/analogues-du-glp-1-alerte-sur-les-faux-justificatifs. Accessed 8 Apr 2026

9. Fréquence Officines. https://www.frequenceofficines.com/gestiondelofficine/communication/10325-ASAFO-un-outil-en-rodage-pour-contrer-les-fausses-ordonnances. Accessed 8 Apr 2026

10. Al-Soleiti M, Leung JG, Mubaydeen T, et al (2025) Lithium Toxicity and Altered Clearance Following Initiation of Semaglutide in Patients With Bipolar Disorder: A Case Series and Literature Review. Journal of Clinical Psychopharmacology 45:613. https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000002090

11. Onggo S, Chang R, Marlett J, et al (2025) Semaglutide-Mediated Lithium Toxicity. Journal of Clinical Psychopharmacology 45:393. https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000002017

12. Kunnath A, Kuriakose JL Emerging Perspectives: GLP-1 Agonists and Lithium Toxicity - A Case Report

13. Burson JR, Leung JG (NaN/NaN/NaN) Lithium toxicity following a change from semaglutide to tirzepatide for weight loss management. Mental Health Clinician 16:34–38. https://doi.org/10.9740/mhc.2026.02.034

14. McIntyre RS, Zhang-James Y, Goldberg JF, Kwan ATH (2026) Nephroprotective Effect of GLP-1 Receptor Agonists (GLP-1 RAs) in Patients Receiving Lithium Therapy: A Population-Based Study Using the TriNetX Network. 2026.02.09.26345925

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

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

17. Orandi BJ, Chen Y, Li Y, et al (2025) GLP-1 receptor agonists in kidney transplant recipients with pre-existing diabetes: a retrospective cohort study. Lancet Diabetes Endocrinol 13:374–383. https://doi.org/10.1016/S2213-8587(24)00371-1

18. Sweiss H, Hall R, Acosta A, et al (2025) Impact of Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists on Tacrolimus Dose-to-Concentration Ratios in Solid Organ Transplantation. Diabetes Spectr 38:630–633. https://doi.org/10.2337/ds25-0031

19. Krisanapan P, Suppadungsuk S, Sanpawithayakul K, et al (2024) Safety and efficacy of glucagon-like peptide-1 receptor agonists among kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. Clin Kidney J 17:. https://doi.org/10.1093/ckj/sfae018

20. Hooda A, Mehta A, Hannallah F (2018) Metformin-associated lactic acidosis precipitated by liraglutide use: adverse effects of aggressive antihyperglycaemic therapy. BMJ Case Reports CP 11:e227102. https://doi.org/10.1136/bcr-2018-227102

21. Nesbitt H American Society of Nephrology | Kidney Week - Abstract Details (2021). https://www.asn-online.org/education/kidneyweek/2021/program-abstract.aspx?controlId=3606446. Accessed 1 Apr 2026

22. Bitar Z, Abdelraouf HM, Maig RA, et al (2024) Exploring Hypoglycemic Ketoacidosis in Nondiabetic Patients on Tirzepatide: Is Starvation the Culprit? Am J Case Rep 25:e946133. https://doi.org/10.12659/AJCR.946133

23. Iqbal PMR, Maadarani OS, Bitar ZI (2024) Tirzepatide-Induced Ketoacidosis in Non-Diabetic Patients. Eur J Case Rep Intern Med 11:004357. https://doi.org/10.12890/2024_004357

24. Mercer J, Lipscomb J, Lipscomba J, et al (2023) Tirzepatide-associated starvation ketoacidosis. Clin Toxicol (Phila) 61:1064–1065. https://doi.org/10.1080/15563650.2023.2277337

25. Urbina J, Salinas-Ruiz LE, Valenciano C, Clapp B (2026) Micronutrient and Nutritional Deficiencies Associated With GLP -1 Receptor Agonist Therapy: A Narrative Review. Clinical Obesity 16:e70070. https://doi.org/10.1111/cob.70070

26. Macronutrient, Micronutrient Supplementation and Monitoring for Patients on GLP-1 Agonists: Can We Learn from Metabolic and Bariatric Surgery? https://www.mdpi.com/2072-6643/17/23/3659. Accessed 3 Apr 2026

27. Mozaffarian D, Agarwal M, Aggarwal M, et al (2025) Nutritional priorities to support GLP-1 therapy for obesity: a joint Advisory from the American College of Lifestyle Medicine, the American Society for Nutrition, the Obesity Medicine Association, and The Obesity Society. The American Journal of Clinical Nutrition 122:344–367. https://doi.org/10.1016/j.ajcnut.2025.04.023

28. Zahir A, Collins D, Ip S, et al (2025) Neurological complications associated with rapid weight loss and nutritional deficiencies following GLP-1 agonist use: a case report. BMC Neurol 26:5. https://doi.org/10.1186/s12883-025-04540-7

29. Memel Z, Gold SL, Pearlman M, et al (2025) Impact of GLP- 1 Receptor Agonist Therapy in Patients High Risk for Sarcopenia. Curr Nutr Rep 14:63. https://doi.org/10.1007/s13668-025-00649-w

30. Pantazopoulos D, Gouveri E, Papazoglou D, Papanas N (2025) GLP-1 receptor agonists and sarcopenia: Weight loss at a cost? A brief narrative review. Diabetes Research and Clinical Practice 229:. https://doi.org/10.1016/j.diabres.2025.112924

31. Shaooli RC (2026) Sarcopenia in the Era of GLP-1 Receptor Agonists: Implications for the Internist. The American Journal of Medicine 0: https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2026.02.034

32. Prokopidis K (2026) Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and muscle strength changes in older adults: Risks beyond muscle mass reductions. Br J Pharmacol. https://doi.org/10.1111/bph.70355

33. Aron-Wisnewsky J, Tatulashvili S, Segrestin B, et al (2025) Prise de position du GCC-CSO sur les traitements médicamenteux de l'obésité (TMO) chez l'adulte et leur accompagnement en pratique. Médecine des Maladies Métaboliques 19:597–628. https://doi.org/10.1016/j.mmm.2025.10.003

34. Salehi AM, Hasanzarrini M, Salehi H, Jenabi E (2024) Liraglutide and Liver Injury: Rare Case Report with Literature Review. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets 24:725–729. https://doi.org/10.2174/0118715303180615231011053011

35. Komargodski R, Wittenberg A, Bahat H, Rachmiel M (2024) Acute Kidney and Liver Injury Associated With Low-Dose Liraglutide in an Obese Adolescent Patient. Pediatrics 154:e2023063719. https://doi.org/10.1542/peds.2023-063719

36. Kern E, VanWagner LB, Yang G-Y, Rinella ME (2014) Liraglutide-induced autoimmune hepatitis. JAMA Intern Med 174:984–987. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2014.674

37. Parvataneni S, Ramachandran R, Then E, et al (2021) An Exceedingly Rare Case of Liraglutide-Induced Liver Injury. Case Rep Gastrointest Med 2021:6306149. https://doi.org/10.1155/2021/6306149

38. Liraglutide-Induced Hepatotoxicity. https://www.mdpi.com/2227-9059/9/2/106. Accessed 7 July 2025

39. Patel AV, Jotwani PM, Lee T-P (2019) Drug-Induced Liver Injury Due to Dulaglutide Use. Am J Ther 26:e620–e622. https://doi.org/10.1097/MJT.0000000000000826

40. Ma J, Mathur K, Muldoon JL, et al (2022) Progressive Cholestasis and Biliary Cirrhosis After Initiating Oral Semaglutide: Report From the Drug-Induced Liver Injury Network. ACG Case Rep J 9:e00922. https://doi.org/10.14309/crj.0000000000000922

41. Abdullah I, El-Ghousain H, Alenezi M (2024) Tirzepatide-Related Acute Liver Injury. Eur J Case Rep Intern Med 11:004813. https://doi.org/10.12890/2024_004813

42. Phox M, Thesing J, Kilgore WR, Alderson J (2025) Tirzepatide-Induced Liver Injury: A Rare Medication Side Effect. ACG Case Rep J 12:e01661. https://doi.org/10.14309/crj.0000000000001661

43. Sohal A, Casanova L, Kowdley KV (2024) A Rare Case of Tirzepatide-Induced Hepatotoxicity. ACG Case Rep J 11:e01484. https://doi.org/10.14309/crj.0000000000001484

44. Viard D, Rey P, Gérard AO (2025) Semaglutide-associated Hepatic Cytolysis. Clin Gastroenterol Hepatol S1542-3565(25)00645–7. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2025.07.029

45. Kundu R, Shtoff L (2025) Semaglutide-Induced Hepatic Injury: A Rare Case of Drug Induced Liver Injury. Clin Case Rep 13:e70783. https://doi.org/10.1002/ccr3.70783

46. Kalsi H, Arora SS, Essilfie-Quaye K, et al (2025) Semaglutide-Induced Liver Injury. ACG Case Rep J 12:e01776. https://doi.org/10.14309/crj.0000000000001776

47. Kempster I, Fernandes D, Saeed MS, et al (2025) Semaglutide-associated drug-induced liver injury: a case report and review of the literature. Oxf Med Case Reports 2025:omaf177. https://doi.org/10.1093/omcr/omaf177

48. Cao CY, Subhaharan D, Mikhail-Gouda P, Haig A (2026) Drug-induced liver injury secondary to tirzepatide. BMJ Case Rep 19:e269172. https://doi.org/10.1136/bcr-2025-269172

49. Spaeth LD, Jordan KM, Barlow MP, Cottrell DA (2026) Tirzepatide-Induced Liver Injury: A Rare Complication. AACE Endocrinol Diabetes 13:193–197. https://doi.org/10.1016/j.aed.2025.11.009

50. Phox M, Thesing J, Kilgore WR, Alderson J (2025) Tirzepatide-Induced Liver Injury: A Rare Medication Side Effect. ACG Case Rep J 12:e01661. https://doi.org/10.14309/crj.0000000000001661

51. Huang M, Liu G, Zhang C, et al (2025) A retrospective observational study on case reports of adverse drug reactions (ADRs) to tirzepatide. Front Pharmacol 16:1608657. https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1608657

52. Koh E, Inamullah O, Liaugminas A (2025) A Case Report: New Onset Aphasia, Visual Field Defects, and Right-sided Weakness following Semaglutide Administration.

53. Abrahami D, Douros A, Yin H, et al (2018) Incretin based drugs and risk of cholangiocarcinoma among patients with type 2 diabetes: population based cohort study. BMJ 363:k4880. https://doi.org/10.1136/bmj.k4880

54. Trakoonsenathong R, Kunprom W, Aphivatanasiri C, et al (2024) Liraglutide exhibits potential anti-tumor effects on the progression of intrahepatic cholangiocarcinoma, in vitro and in vivo. Sci Rep 14:13726. https://doi.org/10.1038/s41598-024-64774-2

55. Marzioni M, Alpini G, Saccomanno S, et al (2007) Glucagon-like peptide-1 and its receptor agonist exendin-4 modulate cholangiocyte adaptive response to cholestasis. Gastroenterology 133:244–55. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.04.007

56. Marzioni M, Alpini G, Saccomanno S, et al (2009) Exendin-4, a glucagon-like peptide 1 receptor agonist, protects cholangiocytes from apoptosis. Gut 58:990–7. https://doi.org/10.1136/gut.2008.150870

57. Chen B-D, Zhao W-C, Dong J-D, Sima H (2014) Expression of GLP-1R protein and its clinical role in intrahepatic cholangiocarcinoma tissues. Mol Biol Rep 41:4313–4320. https://doi.org/10.1007/s11033-014-3302-7

58. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al (2016) Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 375:311–322. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603827

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

60. Abrahami D, Douros A, Yin H, et al (2018) Incretin based drugs and risk of cholangiocarcinoma among patients with type 2 diabetes: population based cohort study. BMJ k4880. https://doi.org/10.1136/bmj.k4880

61. Giorda CB, Picariello R, Tartaglino B, et al (2020) Incretin-based therapy and risk of cholangiocarcinoma: a nested case–control study in a population of subjects with type 2 diabetes. Acta Diabetol 57:401–408. https://doi.org/10.1007/s00592-019-01444-0

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

63. Vujosevic S, Toma C, Ferrulli A, et al (2025) New generation agents for glycemic control and diabetic retinopathy progression: what we need to know? Acta Diabetol 62:1573–1583. https://doi.org/10.1007/s00592-025-02552-w

64. Arus Victor A (2019) Optic Nerve Changes in Diabetic Retinopathy. In: M. Ferreri F (ed) Optic Nerve. IntechOpen

65. Katz BJ, Lee MS, Lincoff NS, et al (2025) Ophthalmic Complications Associated With the Antidiabetic Drugs Semaglutide and Tirzepatide. JAMA Ophthalmol 143:215–220. https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2024.6058

66. Maher CB, Guo B, Dunlop AA (2025) Inflammatory optic neuritis and scleritis following commencement of semaglutide: a case report. J Surg Case Rep 2025:rjaf937. https://doi.org/10.1093/jscr/rjaf937

67. Wang L, Volkow ND, Kaelber DC, Xu R (2025) Semaglutide or Tirzepatide and Optic Nerve and Visual Pathway Disorders in Type 2 Diabetes. JAMA Netw Open 8:e2526327. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2025.26327

68. Nuzzo A, Czernichow S, Hertig A, et al (2021) Prevention and treatment of nutritional complications after bariatric surgery. Lancet Gastroenterol Hepatol 6:238–251. https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30331-9

69. Lee WB, Hamilton SM, Harris JP, Schwab IR (2005) Ocular complications of hypovitaminosis a after bariatric surgery. Ophthalmology 112:1031–1034. https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2004.12.045

70. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al (2016) Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med 375:1834–1844. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607141

71. Natividade GR, Spiazzi BF, Baumgarten MW, et al (2025) Ocular Adverse Events With Semaglutide: A Systematic Review and Meta-Analysis. JAMA Ophthalmol 143:759–768. https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2025.2489

72. Kapoor I, Sarvepalli SM, D'Alessio D, et al (2023) GLP-1 receptor agonists and diabetic retinopathy: A meta-analysis of randomized clinical trials. Survey of Ophthalmology 68:1071–1083. https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2023.07.002

73. Eleftheriadou A, Riley D, Zhao SS, et al (2024) Risk of diabetic retinopathy and diabetic macular oedema with sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and glucagon-like peptide 1 receptor agonists in type 2 diabetes: a real-world data study from a global federated database. Diabetologia 67:1271–1282. https://doi.org/10.1007/s00125-024-06132-5

74. Ramsey DJ, Makwana B, Dani SS, et al (2025) GLP-1 Receptor Agonists and Sight-Threatening Ophthalmic Complications in Patients With Type 2 Diabetes. JAMA Netw Open 8:e2526321–e2526321. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2025.26321

75. Maher CB, Guo B, Dunlop AA (2025) Inflammatory optic neuritis and scleritis following commencement of semaglutide: a case report. J Surg Case Rep 2025:rjaf937. https://doi.org/10.1093/jscr/rjaf937

76. Fan Y-C, Peng S-Y, Chang C-K, et al (2023) The Utilization of Glucagon-like Peptide 1 Agonists and Risk of Following External Eye Diseases in Type 2 Diabetes Mellitus Individuals: A Population-Based Study. Healthcare (Basel) 11:2749. https://doi.org/10.3390/healthcare11202749

77. Vestlund J, Jerlhag E (2020) Glucagon-like peptide-1 receptors and sexual behaviors in male mice. Psychoneuroendocrinology 117:104687. https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2020.104687

78. Able C, Liao B, Saffati G, et al (2025) Prescribing semaglutide for weight loss in non-diabetic, obese patients is associated with an increased risk of erectile dysfunction: a TriNetX database study. Int J Impot Res 37:315–319. https://doi.org/10.1038/s41443-024-00895-6

79. Yuan P, Ma D, Gao X, et al (2020) Liraglutide Ameliorates Erectile Dysfunction via Regulating Oxidative Stress, the RhoA/ROCK Pathway and Autophagy in Diabetes Mellitus. Front Pharmacol 11:1257. https://doi.org/10.3389/fphar.2020.01257

80. Deameh MG, Ramez M, Rowaiee R, et al (2026) Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on male reproductive hormones, semen parameters, and metabolic outcomes: a systematic review. J Sex Med 23:qdaf381. https://doi.org/10.1093/jsxmed/qdaf381

81. Salvio G, Ciarloni A, Ambo N, et al (2025) Effects of glucagon-like peptide 1 receptor agonists on testicular dysfunction: A systematic review and meta-analysis. Andrology 13:2022–2034. https://doi.org/10.1111/andr.70022

82. Tang H, Lu Y, Zhang B, et al (2026) GLP-1 receptor agonist and risk of erectile dysfunction in men with type 2 diabetes: a target trial emulation. eClinicalMedicine 94:103857. https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2026.103857

83. An H, Xie K, Gan H (2024) Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and the risk of erectile dysfunction: a drug target Mendelian randomization study. Front Endocrinol (Lausanne) 15:1448394. https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1448394

84. Kounatidis D, Vallianou NG, Rebelos E, et al (2025) The Impact of Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists on Erectile Function: Friend or Foe? Biomolecules 15:1284. https://doi.org/10.3390/biom15091284

85. Rehfeld JF, Knop FK, Asmar A, et al (2018) Cholecystokinin secretion is suppressed by glucagon-like peptide-1: clue to the mechanism of the adverse gallbladder events of GLP-1-derived drugs. Scand J Gastroenterol 53:1429–1432. https://doi.org/10.1080/00365521.2018.1530297

86. Shaddinger BC, Young MA, Billiard J, et al (2017) Effect of Albiglutide on Cholecystokinin-Induced Gallbladder Emptying in Healthy Individuals: A Randomized Crossover Study. J Clin Pharmacol 57:1322–1329. https://doi.org/10.1002/jcph.940

87. Keller J, Trautmann ME, Haber H, et al (2012) Effect of exenatide on cholecystokinin-induced gallbladder emptying in fasting healthy subjects. Regul Pept 179:77–83. https://doi.org/10.1016/j.regpep.2012.08.005

88. He L, Wang J, Ping F, et al (2022) 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 182:513–519. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2022.0338

89. Faillie J-L, Yu OH, Yin H, et al (2016) Association of Bile Duct and Gallbladder Diseases With the Use of Incretin-Based Drugs in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. JAMA Intern Med 176:1474–1481. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2016.1531

90. Faillie J, Yin H, Yu OHY, et al (2022) Incretin-Based Drugs and Risk of Intestinal Obstruction Among Patients With Type 2 Diabetes. Clin Pharma and Therapeutics 111:272–282. https://doi.org/10.1002/cpt.2430

9. ANNEXES

9.1. Données d'exposition

Les données d'exposition en Patient-Années (PA) fournies par les laboratoires sur la période du 01/02/2025 au 31/01/2026 pour les spécialités concernées ont été utilisées.

[redacted]

[redacted]

Le LIRAGLUTIDE Sun n'ayant été distribué en France qu'uniquement à partir d'un mois et demi avant la fin de la période d'enquête. L'exposition estimée à moins de [redacted] patients années a été considérée négligeable. Aucun cas de pharmacovigilance n'a été rapporté avec cette spécialité au niveau national sur cette période.

9.2. Avis de la HAS

Avis CT HAS WEGOVY®[32]	
Date de l'avis Nature de la demande	27/09/2023 Obésité – Autorisation d'accès précoce retirée sur demande de l'industriel dans l'indication « En complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique dans le contrôle du poids, notamment pour la perte de poids et le maintien du poids, chez des adultes avec un Indice de Masse Corporelle (IMC) initial ≥ 40 kg/m² (obésité de classe III ou obésité morbide) en présence d'au moins un facteur de comorbidité lié au poids : • Hypertension traitée, • Dyslipidémie traitée, • Maladie cardiovasculaire établie, • Syndrome d'apnée du sommeil appareillé, lorsqu'il n'y a pas d'alternative thérapeutique disponible ».
Date de l'avis Nature de la demande Place dans la stratégie thérapeutique	23/10/2024 Inscription Avis favorable au remboursement uniquement « chez l'adulte ayant un indice de masse corporelle (IMC) initial ≥ 35 kg/m² en cas d'échec de la prise en charge nutritionnelle bien conduite (< 5 % de perte de poids à six mois), en complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique pour la gestion du poids, incluant la perte de poids et le maintien du poids ». Avis défavorable au remboursement dans les autres situations couvertes par l'indication AMM. <u>Dans le périmètre du remboursement :</u> La Commission rappelle l'importance fondamentale des interventions non médicamenteuses pour la prise en charge de l'obésité. Le traitement médicamenteux de l'obésité ne doit être instauré qu'après échec des mesures hygiéno-diététiques et d'activité physique qui doivent être poursuivies et encouragées lorsqu'un traitement médicamenteux est instauré. Au regard de la stratégie thérapeutique actuelle recommandée par la HAS, du besoin médical partiellement couvert dans le traitement de l'obésité chez l'adulte, des nouvelles données cliniques ayant démontré un bénéfice cardiovasculaire modeste (avec notamment une réduction du risque relatif de survenue d'un des événements cardiovasculaires majeurs composant le critère 3P-MACE de 20 % par rapport au placebo) du sémaglutide sans nouveau signal de tolérance identifié, WEGOVY® (sémaglutide) est un traitement de seconde intention en association à un régime hypocalorique et à une activité physique, à réserver uniquement aux patients adultes ayant un indice de masse corporelle (IMC) initial ≥ 35 kg/m² en cas d'échec d'une prise en charge nutritionnelle bien conduite (< 5 % de perte de poids à six mois), population présentant le risque le plus élevé de complications liées à l'obésité. WEGOVY® (sémaglutide) n'a pas de place dans les autres situations couvertes par son AMM.

[32] https://www.has-sante.fr/jcms/p_3465412/fr/WEGOVY®-semaglutide-obesite ; https://www.has-sante.fr/jcms/p_3562976/fr/WEGOVY®-semaglutide-obesite

Avis CT HAS WEGOVY®[32]	
	En l'absence de donnée comparative versus les autres analogues du GLP-1 indiqués dans l'obésité, MOUNJARO® (tirzépatide) ou SAXENDA® (liraglutide), WEGOVY® (sémaglutide) ne peut être hiérarchisé versus ces molécules. Toutefois, le sémaglutide est le seul médicament ayant apporté la preuve d'un bénéfice cardiovasculaire. La Commission recommande que le sémaglutide (WEGOVY®) ne soit prescrit qu'après avis d'un spécialiste dans la prise en charge de l'obésité. En cas d'échec de la prise en charge, la question de l'arrêt du traitement par sémaglutide doit être posée. L'échec peut être défini par une perte à 6 mois de moins de 5 % de poids ou absence de son maintien, ainsi que les éléments suivants : poursuite de la prise de poids, incapacité à modifier durablement ses comportements, absence de maintien du poids perdu ou aggravation des complications associées à l'obésité. On ne dispose pas de donnée sur l'ampleur de l'effet rebond à l'arrêt du traitement, lequel peut être nécessaire notamment en cas d'absence d'efficacité ou d'intolérance. Au-delà de 2 ans de traitement, les données d'efficacité et de tolérance sont limitées, impliquant une réévaluation systématique de la poursuite du traitement au-delà de cette période. Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.
Recommandations particulières	<u>Dans le périmètre inclus dans l'AMM mais non retenu pour le remboursement :</u> WEGOVY® (sémaglutide) n'a pas de place une dans telle situation. Au regard des spécificités du produit et afin de garantir un bon usage de WEGOVY® (sémaglutide) (injection sous-cutanée, position dans la stratégie thérapeutique en seconde intention en association à des mesures hygiéno-diététiques, incertitudes d'un effet rebond à l'arrêt du traitement), il est proposé que la prescription initiale soit réservée aux professionnels et structures impliqués dans la prise en charge de l'obésité des niveaux de recours 2 et 3, à savoir : • Le médecin spécialiste de l'obésité (médecin nutritionniste) et exerçant en partenariat avec les autres professionnels concernés par l'obésité, SSR spécialisés en « gastro-entérologie, endocrinologie, diabétologie, nutrition », • Les centres spécialisés de l'obésité (CSO) ou les centres hospitaliers universitaires (CHU). La Commission est favorable au statut de médicament d'exception pour cette spécialité.
SMR	Important. Le service médical rendu par WEGOVY® (sémaglutide) est important uniquement chez les patients ayant un indice de masse corporelle (IMC) initial ≥ 35 kg/m² en cas d'échec de la prise en charge nutritionnelle bien conduite (< 5 % de perte de poids à six mois), en complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique pour la gestion du poids, incluant la perte de poids et le maintien du poids. Insuffisant. Le service médical rendu par WEGOVY® (sémaglutide) est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations de l'AMM. IV (mineur).

Avis CT HAS WEGOVY®[32]	
ASMR	La Commission considère que WEGOVY® (sémaglutide) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie de prise en charge des patients adultes ayant un indice de masse corporel (IMC) initial > 35 kg/m2 en cas d'échec de la prise en charge nutritionnelle bien conduite (<5 % de perte de poids à 6 mois) et en association à un régime hypocalorique et à une activité physique.

Avis CT HAS MOUNJARO®[33]	
Date de l'avis Nature de la demande	17/07/2024 Obésité – Extension d'indication Avis favorable au remboursement uniquement en complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique dans le contrôle du poids, notamment pour la perte de poids et le maintien du poids, chez l'adulte ayant un indice de masse corporelle (IMC) initial ≥ 35 kg/m² en cas d'échec d'une prise en charge nutritionnelle bien conduite (< 5 % de perte de poids à six mois). Avis défavorable au remboursement dans les autres situations couvertes par l'indication AMM.
Place dans la stratégie thérapeutique	Au regard de la stratégie thérapeutique actuelle recommandée par la HAS et du besoin médical dans le traitement de l'obésité chez l'adulte, MOUNJARO® (tirzépatide) est un traitement de seconde intention, en cas d'échec d'une prise en charge nutritionnelle bien conduite (< 5 % de perte de poids à six mois), en association à un régime hypocalorique et à une activité physique, à réserver uniquement aux patients adultes ayant un indice de masse corporelle (IMC) initial ≥ 35 kg/m², population la plus à risque de complications liées à l'obésité. En l'absence de donnée comparative robuste versus les autres analogues du GLP-1 indiqués dans l'obésité, WEGOVY® (sémaglutide) ou SAXENDA® (liraglutide), MOUNJARO® (tirzépatide) ne peut être hiérarchisé versus ces molécules. La Commission recommande que le tirzépatide (MOUNJARO®) ne soit prescrit qu'après avis d'un spécialiste dans la prise en charge de l'obésité. Il est nécessaire d'évaluer l'efficacité du traitement au bout de 6 mois, et d'envisager un éventuel arrêt, notamment en cas de perte de poids inférieure à 5 %.
Recommandations particulières	Afin de garantir un bon usage de MOUNJARO® (tirzépatide), la Commission propose que la prescription initiale soit réservée aux professionnels et structures impliqués dans la prise en charge de l'obésité des niveaux de recours 2 et 3, à savoir : • Le médecin spécialiste de l'obésité (médecin nutritionniste) et exerçant en partenariat avec les autres professionnels concernés par l'obésité en lien avec les établissements de soins de suite et de réadaptation (SSR) spécialisés en « gastro-entérologie, endocrinologie, diabétologie, nutrition », • Les centres spécialisés de l'obésité (CSO) ou les centres hospitaliers universitaires (CHU). La Commission recommande le **statut de médicament d'exception** pour MOUNJARO® (tirzépatide) dans cette indication.

[33] https://www.has-sante.fr/jcms/p_3538381/fr/MOUNJARO®-tirzepatide-obesite

Avis CT HAS MOUNJARO®[33]	
SMR ASMR	Important. Le service médical rendu par MOUNJARO® (tirzépatide) est important uniquement en complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique dans le contrôle du poids, notamment pour la perte de poids et le maintien du poids, chez les patients adultes ayant un indice de masse corporelle (IMC) initial ≥ 35 kg/m², en cas d'échec d'une prise en charge nutritionnelle bien conduite (< 5 % de perte de poids à six mois). Insuffisant. Le service médical rendu par MOUNJARO® (tirzépatide) est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles dans les autres situations de l'AMM. V (absence) La Commission de la Transparence considère, qu'en l'état actuel du dossier, MOUNJARO® (tirzépatide) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge des patients adultes ayant un indice de masse corporelle (IMC) initial ≥ 35 kg/m², en cas d'échec de la prise en charge nutritionnelle bien conduite (< 5% de perte de poids à six mois) et en association à un régime hypocalorique et à une activité physique.
Date de l'avis Nature de la demande Place dans la stratégie thérapeutique	17/07/2024 Primo-inscription Avis favorable au remboursement uniquement « chez les adultes pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique : • en bithérapie avec la metformine, • en trithérapie avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant, • en trithérapie avec la metformine et une insuline basale ». Avis défavorable au remboursement dans les autres situations couvertes par l'indication AMM. <u>Dans le périmètre du remboursement :</u> En complément du régime alimentaire et de l'exercice physique, socle de la prise en charge du diabète de type 2, MOUNJARO® (tirzépatide), agoniste des récepteurs du GIP et du GLP-1, est une option thérapeutique du diabète de type 2 de l'adulte uniquement en 2ème ligne ou 3ème ligne de traitement médicamenteux, dans des situations particulières, à savoir si l'écart à l'objectif est > 1% d'HbA1c et si l'IMC ≥ 30 kg/m² ou si la prise de poids sous insuline ou la survenue d'hypoglycémies sont préoccupants et que la maladie est insuffisamment contrôlée par une monothérapie par la metformine ou une bithérapie. Compte tenu des données cliniques disponibles, l'efficacité du tirzépatide a été démontrée uniquement en association : • en bithérapie avec la metformine, • en trithérapie avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant, • en trithérapie avec la metformine et une insuline basale. Contrairement aux 2 analogues du GLP-1, dulaglutide et liraglutide, qui ont démontré une réduction du critère 3P-MACE dans l'étude REWIND (dulaglutide) et dans l'étude LEADER (liraglutide), on ne dispose d'aucune donnée démontrant un éventuel bénéfice cardiovasculaire de MOUNJARO® (tirzépatide). <u>Dans le périmètre inclus dans l'AMM mais non retenu pour le remboursement :</u>

Avis CT HAS MOUNJARO®[33]	
	En l'absence de donnée clinique pertinente, MOUNJARO® (tirzépatide) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique en monothérapie quand l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance ou de contre-indications. Son efficacité a été démontrée uniquement dans les associations mentionnées ci-dessus.
Recommandations particulières	Compte tenu du constat de mésusage des analogues du GLP-1 qui ont l'AMM dans le diabète de type 2 et qui sont utilisés pour la perte de poids à des fins esthétiques et des risques associés à ce mésusage, la Commission de la Transparence estime qu'il est important de mettre en place des mesures d'encadrement de la prescription et de la délivrance des analogues du GLP-1 ainsi que du tirzépatide.
SMR	Modéré. Le service médical rendu par MOUNJARO® 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 12,5 mg, 15 mg (tirzépatide) est modéré uniquement dans l'indication « chez les adultes pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique : • en bithérapie avec la metformine, • en trithérapie avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant, • en trithérapie avec la metformine et une insuline basale ». Insuffisant. Le service médical rendu par MOUNJARO® 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 12,5 mg, 15 mg (tirzépatide) est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles dans les autres situations de l'AMM.
ASMR	V (absence). la Commission considère que MOUNJARO® (tirzépatide) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle qui comprend les analogues du GLP-1 (cf. paragraphe 2.2), chez les adultes pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique, uniquement en bithérapie en association avec la metformine, en trithérapie en association avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant, en trithérapie en association avec la metformine et une insuline basale. Dans les autres situations de l'AMM : sans objet.

9.3. Résumé des caractéristiques du produit et notices

Les RCP et notices sont consultables sur la Base de Données Publique des Médicaments : https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/

9.4. Effets indésirables rapportés (MedDRA SOC/PT) selon l'indication

MedDRA SOC /PT	Contrôle du poids	Diabète de type 2	Inconnue / autre	Total général
Blood and lymphatic system disorders		**5**	**1**	**6**
Anaemia		1		1
Eosinophilia			1	1
Hyperleukocytosis		1		1
Lymphopenia		1		1
Neutropenia		1		1
Pancytopenia		1		1
Cardiac disorders	**18**	**3**	**7**	**28**
Angina pectoris	2		1	3
Atrial fibrillation	1			1
Cardiac arrest	1			1
Cardiac disorder			1	1
Cardiogenic shock		1		1
Cardiorenal syndrome		1		1
Cardio-respiratory arrest		1		1
Extrasystoles	1			1
Myocardial infarction			1	1
Palpitations	5		2	7
Pericardial effusion			1	1
Pericarditis			1	1
Stress cardiomyopathy	1			1
Tachycardia	7			7
Congenital, familial and genetic disorders		**3**		**3**
Exomphalos		1		1
Hypertrophic cardiomyopathy		1		1
Potter's syndrome		1		1
Ear and labyrinth disorders	**3**			**3**
Ear discomfort	1			1
Tinnitus	1			1
Vertigo	1			1
Endocrine disorders	**9**	**1**		**10**
Adrenal disorder	2			2
Adrenal insufficiency	2			2
Hyperparathyroidism	1			1
Hyperthyroidism	2			2

Hypothyroidism	1			1
Inappropriate antidiuretic hormone secretion		1		1
Thyroid mass	1			1
Eye disorders	**17**	**33**	**19**	**69**
Age-related macular degeneration			1	1
Blindness			3	3
Blindness transient		1		1
Corneal cyst	1			1
Diabetic retinal oedema		1		1
Diplopia	1			1
Excessive eye blinking			2	2
Eye disorder			2	2
Eye haematoma		1		1
Eye haemorrhage			1	1
Eye pain			1	1
Eyelid oedema	1			1
Eyelid ptosis	1			1
Glaucoma		1		1
Keratitis	1			1
Macular hole		1		1
Normal tension glaucoma		1		1
Optic ischaemic neuropathy	3	19	2	24
Optic neuropathy		1		1
Papilloedema		3		3
Retinal artery occlusion			1	1
Retinal detachment	1		2	3
Retinal haemorrhage			1	1
Retinal vein occlusion	1			1
Strabismus	3			3
Vision blurred	4	1	1	6
Visual impairment		3	2	5
Gastrointestinal disorders	**358**	**166**	**133**	**657**
Abdominal discomfort		2	1	3
Abdominal distension	6	6		12
Abdominal pain	20	10	5	35
Abdominal pain lower		1	3	4
Abdominal pain upper	32	4	9	45
Abnormal faeces		1		1
Appendix disorder			1	1
Breath odour		3		3
Colitis	4	3	3	10
Colitis ischaemic	2	1		3
Colitis ulcerative	1		1	2

Constipation	27	5	3	35
Diarrhoea	40	18	19	77
Distal intestinal obstruction syndrome	1			1
Diverticulum intestinal	1	1		2
Duodenitis			1	1
Duodenogastric reflux			1	1
Dyspepsia	17		5	22
Dysphagia	8	1		9
Eructation	7	5	1	13
Faecaloma	3		1	4
Faeces discoloured			1	1
Faeces pale	1			1
Flatulence	5	2	1	8
Gastric polyps	1			1
Gastric volvulus	1			1
Gastritis	1		1	2
Gastrointestinal disorder	10	4	1	15
Gastrointestinal haemorrhage		1	1	2
Gastrointestinal pain	1		1	2
Gastrooesophageal reflux disease	9		3	12
Haematemesis		3		3
Haematochezia			1	1
Haemorrhoids	2			2
Impaired gastric emptying	8	4	4	16
Inflammatory bowel disease		1		1
Internal hernia			1	1
Intestinal ischaemia		1		1
Intestinal obstruction	3	3	2	8
Lower gastrointestinal haemorrhage			1	1
Melaena		3		3
Nausea	49	7	14	70
Necrotising oesophagitis		3		3
Obstructive pancreatitis		3		3
Oedematous pancreatitis		2		2
Oesophageal achalasia		2		2
Oesophagitis	1			1
Pancreatic cyst		1		1
Pancreatic failure		1		1
Pancreatic mass			1	1
Pancreatic steatosis	1			1
Pancreatitis	9	8	18	35
Pancreatitis acute	25	29	6	60
Pancreatolithiasis			2	2

Rectal haemorrhage		1		1
Steatorrhoea			1	1
Tongue dry		1		1
Tooth discolouration	4			4
Tooth disorder		1		1
Upper gastrointestinal haemorrhage			1	1
Volvulus	1			1
Vomiting	57	24	18	99
General disorders and administration site conditions	**121**	**43**	**46**	**210**
Administration site mass		1		1
Asthenia	10	9	4	23
Chest pain			1	1
Chills	2			2
Concomitant drug effect decreased			1	1
Condition aggravated	1	10	1	12
Discomfort	3			3
Drug ineffective	5			5
Drug interaction	1	2		3
Drug intolerance	7	2	4	13
Early satiety	2		2	4
Fatigue	36		9	45
Feeling cold			2	2
General physical health deterioration	1	1	1	3
Hunger	6		3	9
Illness	5		2	7
Induration		1		1
Influenza like illness	3			3
Injection site cyst		1		1
Injection site mass		1		1
Injection site pain	2	2		4
Injection site pruritus	2			2
Injection site rash	2			2
Injection site reaction		2		2
Injury associated with device			1	1
Lithiasis			2	2
Malaise	25	4	7	36
Mass			1	1
Multiple organ dysfunction syndrome		2		2
Pain	2	2		4
Prolapse	1			1
Pyrexia	4	1	1	6
Sudden death		1		1

Swelling		1		1
Swelling face	1			1
Therapeutic response unexpected			3	3
Ulcer			1	1
Hepatobiliary disorders	**48**	**17**	**19**	**84**
Acute hepatic failure		1		1
Biliary colic			1	1
Cholangitis		2		2
Cholecystitis	8	1	1	10
Cholecystitis acute	3	1		4
Cholelithiasis	9	2	6	17
Cholelithiasis migration			2	2
Cholestasis		4		4
Congestive hepatopathy		1		1
Drug-induced liver injury	1		1	2
Gallbladder disorder	3			3
Hepatic cytolysis	7	4	2	13
Hepatic pain	2			2
Hepatic steatosis	2			2
Hepatitis	3	1	1	5
Hepatitis cholestatic	2			2
Hepatocellular injury			1	1
Hydrocholecystis	1			1
Jaundice	3			3
Liver disorder			2	2
Liver injury			1	1
Mixed liver injury			1	1
Ocular icterus	4			4
Immune system disorders	**3**	**1**	**2**	**6**
Anaphylactic reaction			1	1
Anaphylactic shock	1			1
Drug hypersensitivity	2			2
Hypersensitivity		1	1	2
Infections and infestations	**13**	**7**	**9**	**29**
Appendicitis			2	2
Complicated appendicitis			1	1
Diverticulitis intestinal perforated	1			1
Dysentery			3	3
Gastroenteritis	4			4
Herpes zoster		1		1
Infection	2			2
Injection site abscess		1		1
Klebsiella sepsis	1			1

Oral herpes	4			4
Peritonitis			1	1
Pneumonia aspiration		1		1
Pneumonia klebsiella	1			1
Pseudomonas infection		1		1
Pyelonephritis			2	2
Urinary tract infection		3		3
Injury, poisoning and procedural complications	**57**	**27**	**50**	**134**
Abdominal injury	1			1
Accidental overdose		2	1	3
Ankle fracture			2	2
Circumstance or information capable of leading to medication error		1		1
Drug dose titration not performed	2			2
Drug titration error	4			4
Extra dose administered		1		1
Fall	3	1	1	5
Foetal exposure during pregnancy		1		1
Inappropriate schedule of product administration	2	2	7	11
Incorrect dose administered	1	2	3	6
Incorrect dose administered by device		2	3	5
Incorrect dose administered by product	2			2
Intentional product misuse	7		5	12
Intentional product use issue	1			1
Ligament injury	2			2
Maternal exposure before pregnancy	1			1
Maternal exposure during pregnancy	4	3	6	13
Meniscus injury	3			3
Muscle injury	2			2
Off label use	7	1	7	15
Overdose	3		3	6
Poisoning deliberate	1			1
Prescription drug used without a prescription	1			1
Product administered from unauthorised provider			1	1
Product prescribing error		5		5
Product storage error		1		1
Product use in unapproved indication	4	1		5
Product use issue	1		4	5
Road traffic accident			1	1
Soft tissue foreign body			1	1
Tibia fracture	1			1
Vasoplegia syndrome		2		2

Vulvovaginal injury		1		1
Wrong dose	1	1		2
Wrong technique in product usage process	3		5	8
Investigations	**49**	**29**	**68**	**146**
Alanine aminotransferase increased		3	3	6
Antipsychotic drug level above therapeutic	1			1
Aspartate aminotransferase increased			2	2
Blood alkaline phosphatase increased			3	3
Blood glucose abnormal		3	4	7
Blood glucose decreased		2	1	3
Blood glucose increased		3	3	6
Blood pressure abnormal	1			1
Blood pressure decreased	1	3		4
Blood pressure increased	2		1	3
Blood thyroid stimulating hormone increased	2			2
Blood urea abnormal			1	1
Body temperature decreased	1			1
Coagulation time shortened		1		1
Gamma-glutamyltransferase increased	4		6	10
Gastric pH decreased	2			2
Glomerular filtration rate decreased	3		2	5
Glycosylated haemoglobin abnormal			1	1
Haemoglobin decreased			1	1
Intestinal transit time abnormal	3			3
Intestinal transit time decreased			1	1
Intraocular pressure test abnormal			1	1
Lipase abnormal			1	1
Lipase increased	5	3	11	19
Lipids increased			1	1
Liver function test abnormal	4		5	9
Neutrophil count decreased			1	1
Prealbumin decreased	2			2
Transaminases increased	6		1	7
Ultrasound abdomen abnormal		1		1
Weight decreased	9	10	15	34
Weight increased	3			3
White blood cell count decreased			3	3
Metabolism and nutrition disorders	**69**	**36**	**22**	**127**
Abnormal loss of weight	3		1	4
Acetonaemia			1	1
Appetite disorder			1	1
Cell death		1	2	3
Decreased appetite	13	7	6	26

Dehydration	5	3	2	10
Diabetic ketoacidosis	2	1		3
Diabetic metabolic decompensation		1		1
Feeding disorder	1	1	2	4
Folate deficiency	2			2
Food aversion	2		1	3
Food craving		2		2
Food intolerance	1	1		2
Gout	2			2
Hypercalcaemia	2			2
Hyperferritinaemia		1		1
Hyperlipasaemia		2	1	3
Hypocalcaemia	4			4
Hypoglycaemia	4	5	3	12
Hypokalaemia	7			7
Hyponatraemia		2		2
Hypophagia	3		2	5
Ketoacidosis	1	1		2
Lack of satiety	6			6
Lactic acidosis		6		6
Malnutrition	2			2
Metabolic acidosis		1		1
Starvation		1		1
Tetany	3			3
Vitamin D deficiency	2			2
Weight loss poor	4			4
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**13**	**12**	**5**	**30**
Arthralgia	2	1	3	6
Arthropathy		1		1
Back pain	2		1	3
Bone pain	2			2
Coccydynia	2			2
Compartment syndrome		1		1
Muscle atrophy	2			2
Muscle spasms	1		1	2
Musculoskeletal discomfort		1		1
Myalgia		1		1
Plantar fasciitis		1		1
Polymyalgia rheumatica		2		2
Polymyositis		1		1
Rhabdomyolysis	1	3		4
Trigger finger	1			1

Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	**3**	**12**	**1**	**16**
Adenocarcinoma pancreas		1		1
Chronic myeloid leukaemia		1		1
Intraductal papillary mucinous neoplasm		3		3
Invasive lobular breast carcinoma	2			2
Myelodysplastic syndrome with excess blasts		1		1
Pancreatic carcinoma		4		4
Pancreaticobiliary carcinoma		1		1
Papillary thyroid cancer	1			1
Plasma cell myeloma		1	1	2
Nervous system disorders	**76**	**21**	**20**	**117**
Acute motor-sensory axonal neuropathy	1			1
Amnesia		1		1
Cerebellar syndrome	1			1
Cerebrovascular accident			1	1
Dizziness	13	7	4	24
Dysaesthesia			2	2
Facial paralysis		1		1
Generalised tonic-clonic seizure	2			2
Headache	11		4	15
Hemiparesis			1	1
Hypoaesthesia		1		1
Hypoglycaemic coma		1		1
Hypoglycaemic unconsciousness		3	1	4
Hypotonia			1	1
IIIrd nerve paralysis	1			1
Ischaemic stroke	4	1		5
Loss of consciousness	7	3	1	11
Migraine	7			7
Myasthenia gravis crisis		1		1
Neuralgia	1			1
Optic neuritis		2	2	4
Paraesthesia	2			2
Parosmia	7			7
Seizure	1			1
Somnolence			1	1
Status epilepticus	3			3
Syncope	5		1	6
Taste disorder	5			5
Transient ischaemic attack	2			2
Tremor	1		1	2
Wernicke's encephalopathy	2			2

Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	**4**	**5**	**6**	**15**
Abortion			1	1
Abortion spontaneous	3	1	4	8
Foetal growth restriction		1		1
Foetal macrosomia		1		1
Pregnancy on oral contraceptive	1			1
Pregnancy with contraceptive device			1	1
Premature baby		1		1
Term birth		1		1
Product issues		**2**	**5**	**7**
Device issue			2	2
Device malfunction			1	1
Liquid product physical issue		1		1
Product leakage			1	1
Product physical issue			1	1
Product quality issue		1		1
Psychiatric disorders	**20**	**14**	**26**	**60**
Anxiety	5	3	2	10
Aversion	2			2
Bipolar I disorder	1			1
Body dysmorphic disorder			1	1
Bulimia nervosa	2		1	3
Depression	1	3	8	12
Eating disorder		1		1
Insomnia	3	2	3	8
Irritability		2		2
Near death experience	2			2
Negative thoughts	3			3
Panic attack		2		2
Sleep disorder	1			1
Suicidal ideation		1	11	12
Renal and urinary disorders	**9**	**19**	**10**	**38**
Acute kidney injury	2	9		11
Chromaturia			1	1
Dysuria	2	1	1	4
Haemorrhage urinary tract			1	1
Renal colic			2	2
Renal cyst	2			2
Renal failure		4	2	6
Renal impairment			1	1
Renal ischaemia		1		1
Renal pain	2		1	3

Renal tubular atrophy		1		1
Renal tubular necrosis		1		1
Tubulointerstitial nephritis	1	2		3
Urine abnormality			1	1
Reproductive system and breast disorders	**10**	**5**	**4**	**19**
Adnexal torsion			2	2
Breast pain	1			1
Dysmenorrhoea			1	1
Erectile dysfunction	2			2
Intermenstrual bleeding	1			1
Postmenopausal haemorrhage	2			2
Uterine haemorrhage			1	1
Vulval ulceration		1		1
Vulvovaginal dryness		1		1
Vulvovaginal erythema		1		1
Vulvovaginal inflammation	2	1		3
Vulvovaginal pruritus		1		1
Vulvovaginitis allergic	2			2
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**9**	**7**	**2**	**18**
Asthma		1		1
Cough	1	2		3
Dysphonia	1			1
Epistaxis	1			1
Pleural effusion			1	1
Pneumonitis	1			1
Pulmonary embolism	2	1	1	4
Respiratory alkalosis		1		1
Respiratory distress	1	1		2
Respiratory tract oedema	1			1
Throat irritation		1		1
Throat tightness	1			1
Skin and subcutaneous tissue disorders	**34**	**7**	**16**	**57**
Alopecia	4		2	6
Angioedema	2		2	4
Cold sweat	2		1	3
Dermatitis allergic		1		1
Drug eruption	3			3
Excessive skin			1	1
Hair growth abnormal	2			2
Hyperhidrosis	3	2		5
Lichen planus	3			3
Panniculitis		1	1	2

Pemphigoid		1		1
Photosensitivity reaction			2	2
Pruritus	6	1	1	8
Rash	4			4
Skin disorder			1	1
Skin plaque			1	1
Toxic skin eruption			3	3
Urticaria	1	1		2
Yellow skin	4		1	5
Social circumstances	**4**		**1**	**5**
Bedridden			1	1
Illicit prescription attainment	1			1
Impaired work ability	3			3
Surgical and medical procedures	**2**	**1**	**3**	**6**
Caesarean section		1		1
Cardiac rehabilitation therapy			2	2
Eye operation			1	1
Gastric aspiration procedure	2			2
Vascular disorders	**9**	**5**	**5**	**19**
Aneurysm			2	2
Deep vein thrombosis		1		1
Hot flush			1	1
Hypertension	2	3		5
Hypotension	4	1	1	6
Orthostatic hypotension	2			2
Pallor	1			1
Vasculitis			1	1
Total général	**958**	**481**	**480**	**1919**

9.5. Correspondances entre les numéros anonymisés et les numéros d'identification des cas

9.5.1. Décès

[redacted]

9.5.2. Cas marquants

[redacted]

[redacted]

9.5.3. Cas de mésusage exclus de l’analyse

[redacted]

9.5.4. Cas de mésusage dans un contexte d’utilisation pour perte pondérale

[redacted]

[redacted]

9.5.5. Cas d’interaction médicamenteuse

[redacted]

9.5.6. Cas non graves de carence

[redacted]

9.5.7. Cas de cytolyse hépatique

[redacted]

9.5.8. Cas d'accidents cérébrovasculaires

[redacted]

9.5.9. Cas de cholangiocarcinome

[redacted]

9.5.10. Cas d'EI ophtalmologiques hors NOIAN

[redacted]

9.5.11. Cas de dysfonction érectile

[redacted]

9.6. Rapport d'enquête sur l'utilisation des agonistes GLP-1 au cours de la grossesse ou de l'allaitement et les effets sur la reproduction et la fertilité

RAPPORT D'ENQUETE DE PHARMACOVIGILANCE

Agonistes GLP-1, fertilité, grossesse et allaitement

Référence de l'enquête	SURV / Expertise RGA / 202631RGA EGA fertilité GLP 1
CRPV rapporteur(s)	Montpellier / Toulouse
Nom de l'/des expert(s) rapporteur(s)	[redacted]
Période couverte par le rapport	01/02/2025 au 31/01/2026
Date du rapport	22/06/2026

Table des matières

1. Contexte 160
2. Méthode 160
3. Résultats 161
3.1. Données de la littérature 161
3.1.1. Analogues GLP-1 et grossesse 161
3.1.2. Analogues GLP-1 et allaitement 171
3.1.3. Analogues GLP-1 et fertilité 173
3.2. Données de la base nationale de pharmacovigilance 177
Analogues GLP-1 et grossesse 177
Analogues GLP-1 et allaitement 179
3.2.1. Analogues GLP-1 et fertilité / cycle menstruel 179
3.3. Données des firmes 180
Analogues GLP-1 et grossesse 180
3.3.1. Analogues GLP-1 et allaitement 180
3.3.2. Analogues GLP-1 et fertilité 180
4. Discussion / Conclusion 181
5. Références bibliographiques 185

ACRONYMES

AR-GLP-1	Agonistes du Récepteur du Glucagon-Like-Peptide-1
FcRn	Récepteur Fc néonatal
DPP-4	DiPeptidyl Peptidase-4
GIP	Glucose-dependant Insulinotropic Polypeptide
GLP-1	Glucagon-Like-Peptide-1
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
SOPK	Syndrome des Ovaires PolyKystiques

1. Contexte

Les agonistes du récepteur du glucagon-like peptide-1 (AR-GLP-1) sont indiqués dans le traitement du diabète de type 2 (insuffisamment contrôlé, en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique) certains, comme le liraglutide, le sémaglutide et le tirzépatide (ce dernier étant co-agoniste des récepteurs GLP-1 et GIP, Glucose-dependant Insulinotropic Polypeptide) 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.
Un point spécifique sur les effets des agonistes GLP-1 pendant la grossesse, l'allaitement maternel et sur la fertilité a été prévu.

2. Méthodes

L'enquête comprend l'analyse des cas d'effets indésirables chez la femme enceinte, la femme allaitante et sur la fertilité, rapportés avec les spécialités commercialisées TRULICITY® (dulaglutide), VICTOZA®, SAXENDA® (liraglutide), XULTOPHY® (liraglutide + insuline degludec), OZEMPIC®, WEGOVY® (sémaglutide) et MOUNJARO® (tirzépatide) codées en suspect et enregistrés par les laboratoires titulaires des AMM ou enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV).
Nous avons sélectionné dans la BNPV tous les cas codés « grossesse » et « allaitement ». Pour les effets sur la fertilité, la requête a été réalisée par la SMQ large « fertility disorders ».
Ce rapport présente de façon générale les effets indésirables rapportés avec ces AR-GLP-1 depuis leur première commercialisation en France et détaille les effets rapportés pendant la période couverte par ce rapport du 01/02/2025 au 31/01/2026.
Une revue de la littérature disponible a également été effectuée pour la période du 01/02/2025 au 31/01/2026.

3. Résultats

3.1. Données de la littérature

3.1.1. Analogues GLP-1 et grossesse

Placenta et passage placentaire

Les agonistes ou analogues du récepteur GLP-1 (AR-GLP-1) sont des peptides synthétiques composés d'une trentaine d'acides aminés et présentant un poids moléculaire relativement élevé, allant de 3 à 4 kDa pour le liraglutide, le sémaglutide et le tirzépatide et jusqu'à 59 kDa pour le dulaglutide. Le dulaglutide est constitué de GLP-1 lié de manière covalente à un fragment Fc d'IgG4 humaine, d'où son poids moléculaire plus élevé. Ils sont très liés aux protéines plasmatiques. Ces caractéristiques devraient en théorie limiter leur passage placentaire, au moins au cours du 1er trimestre, mais le passage placentaire augmente pour de nombreux médicaments avec l'avancée de la grossesse et leur longue demi-vie peut favoriser une exposition embryo-fœtale.
Le GLP-1 endogène est rapidement dégradé par la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) ; suite à des réarrangements au niveau des séquences d'acides aminés ou à l'ajout d'une chaîne d'acide gras, les AR-GLP-1 sont insensibles à l'action de la DPP-4. Leur demi-vie varie ainsi de 13 h pour le liraglutide (élimination attendue en 2,7 à 3,8 jours selon que l'on compte 5 à 7 demi-vies), 5 jours pour le dulaglutide et le tirzépatide (élimination attendue en 25 à 35 jours), 7 jours pour le sémaglutide (élimination attendue en 35 à 49 jours).

Dans la période concernée par ce rapport, notons deux nouvelles études.
La première concerne le dulaglutide (l'analogue GLP-1 avec le poids moléculaire le plus élevé et lié à un fragment Fc d'IgG), à la fois ex vivo sur perfusion placentaire et sur modèle in vitro. Avec 2 concentrations différentes, un passage placentaire à terme a été retrouvé, détectable bien que faible, entre 0,2 et 3,6%. Les auteurs pensent que le récepteur, FcRn (Récepteur Fc néonatal), exprimé par les tissus placentaires (en particulier par les syncytiotrophoblastes qui augmentent progressivement après le 1er trimestre) est impliqué. D'autre part, il n'a pas été retrouvé dans cette étude, sur les deux modèles utilisés, d'impact du dulaglutide sur l'activité endocrine ou glycolytique du placenta (1).
La seconde est une étude chez la souris obèse. Elle montre qu'un traitement par liraglutide avant la conception contribue à améliorer le profil métabolique du placenta altéré par l'obésité, mais sans action sur le stress oxydant et l'inflammation (2).
Dans une autre étude de 2024, toujours chez la souris, il a été montré que les taux sanguins maternels de GLP-1 diminuaient physiologiquement au fur et à mesure de l'avancée de la gestation. L'injection de sémaglutide en 2ème partie de gestation altère la structure du placenta au niveau du labyrinthe placentaire (zone vasculaire), en particulier en diminuant la densité des capillaires, impactant secondairement la croissance fœtale (3).

Données animales

Comme souligné dans le précédent rapport, les résultats des études de reprotoxicité précliniques ne sont pas tous équivalents selon l'agoniste GLP-1. Des anomalies peuvent être retrouvées à des doses inférieures à celles préconisées en clinique et sans toxicité maternelle associée. Une implication de la diminution de l'alimentation et de la réduction du poids de la mère ont été parfois évoquées.

Pour le dulaglutide, des anomalies squelettiques ont été observées chez le rat et le lapin mais à des doses supérieures aux doses préconisées en clinique. (4).

Pour le liraglutide, chez le rat, même pour des doses inférieures à la MRHD (Maximum Recommended Human Dose ou Dose Maximale Recommandée chez l'Humain), on note des anomalies au niveau des reins et des vaisseaux sanguins, une ossification irrégulière du crâne, une incidence augmentée des anomalies au niveau du pharynx et du larynx, ainsi que des hernies ombilicales. Chez le lapin, à des doses inférieures à la MRDH, une diminution du poids fœtal et une augmentation dose-dépendante des malformations ont été observées : malformations essentiellement squelettiques mais aussi affectant de multiples organes (reins, vaisseaux sanguins, vessie, cœur, cerveau, œsophage…) (4).

Pour le sémaglutide, des anomalies ont été retrouvées à des doses inférieures « aux niveaux cliniquement significatifs » : chez le rat, malformations fœtales viscérales et squelettiques majeures (touchant les os longs, les côtes, les vertèbres, la queue, les vaisseaux sanguins et les ventricules cérébraux). D'après le RCP, cette 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. Ces récepteurs n'étant pas exprimés dans le sac vitellin des primates non humains, ce mécanisme n'apparaît pas pertinent dans l'espèce humaine. Chez le lapin et le singe, sont rapportées une augmentation des pertes fœtales et une légère hausse de l'incidence des anomalies fœtales, sans autre précision (RCP sémaglutide, pas de données dans Briggs).

Pour le tirzépatide, une réduction de la croissance fœtale (chez le rat et le lapin) et des anomalies fœtales viscérales et squelettiques (chez le rat), ont été observées pour des doses inférieures à la MRDH mais qui seraient des doses toxiques pour la femelle gestante (RCP tirzépatide).

Pour la période concernée par le rapport, notons une étude chez la souris, sur un petit effectif (12 souris gestantes, 3 traitées en début de gestation par un agoniste GLP-1 vs 3 témoins et 3 traitées en fin de gestation vs 3 témoins). Les auteurs montrent que l'exposition à un agoniste GLP-1 (sans précision) chez la souris est associée à une réduction du poids maternel et de la descendance à la fois dans un contexte d'exposition en début et en fin de gestation. Il a aussi été observé chez les petits des atteintes du développement cutané et de l'épiderme en particulier pour des expositions en fin de gestation. Les auteurs rapportent enfin des altérations dans l'expression de plusieurs gènes au niveau cutané, cérébral, pulmonaire et hépatique, avec une augmentation significative de l'expression de certains gènes au niveau cutané par rapport aux témoins ($p<0.0005$ à 0.05 selon les gènes testés) (5).

Données chez la femme enceinte

Nous rapportons ici des données sur **10 études de cohorte, 9 case-reports et 4 revues de la littérature/méta-analyses** publiées dans la période d'étude**.**
Les données précises concernant des cas d'exposition chez la femme enceinte sont encore limitées, et dans la très grande majorité des cas, l'agoniste GLP-1 est stoppé dès la connaissance de la grossesse. La rubrique grossesse des RCPs des agonistes GLP-1 stipulent que « le médicament n'est pas

recommandé pendant la grossesse » (Mounjaro®, Trulicity®) ou que « le médicament ne doit pas être utilisé pendant la grossesse » (Victoza®, Saxenda®, Wegovi®) ou encore que « le traitement devra être interrompu en cas de grossesse » (Xultophy®, Ozempic®). Pour 3 de ces spécialités, Mounjaro®, Ozempic® et Wegovy®, une contraception pendant le traitement est recommandée chez les femmes en âge de procréer et un délai entre l'arrêt du médicament et le début d'une grossesse préconisé.
La plupart des études retrouvées sur la période concernée pour ce rapport se focalisent sur le devenir obstétrical de la mère.

Case reports

Un total de **9 publications d'un cas rapporté avec issue documentée** a été retrouvé : 4 pour le dulaglutide, 3 pour le liraglutide, 2 pour le sémaglutide. Les patientes étaient le plus souvent diabétiques avec un surpoids associé, les dates d'exposition étaient variables. On note un cas de pyélectasie rénale bilatérale modérée après exposition au dulaglutide jusqu'à 13 SA. Les données principales sont regroupées dans le tableau 1.

Tableau 1 : Case-reports « agonistes GLP-1 et grossesse »

	Indication	Agoniste GLP-1	Date de début	Date d'arrêt	Autres traitements	Evolution	Poids naissance	Suivi
Greco D (2015) *(6)*	Diabète type 2 Surpoids	Liraglutide	2 ans avant conception	13 SA	Metformine	Césarienne 37 SA	3790 g	Hypoglycémie néonatale 24h Suivi normal à 3 mois
Ivanisevic M (2018) *(7)*	Diabète type 2 Surpoids Dyslipidémie	Liraglutide	Avant conception	Toute la grossesse	Metformine	Césarienne 39 SA	4220 g	Suivi normal à 2 ans
Abushanab D (2025) *(8)*	Surpoids	Liraglutide	8 mois avant conception	7 SA	Non rapporté	Césarienne 37 SA	2330 g	Suivi normal à 14 mois
Skov K (2023) *(9)*	SOPK	Sémaglutide	6 mois avant conception	3 SA+4	Non rapporté	Voie basse 41 SA+5	5230 g	Hypoglycémie néonatale Suivi normal à 6 mois
Jin YC (2026) *(10)*	Surpoids	Sémaglutide	6 mois avant conception	7 SA	Lévothyroxine Acide folique	Voie basse 39 SA+6	3200g	Suivi normal à 12 mois
Burlina S (2023) *(11)*	Diabète type 2	Dulaglutide	6 mois avant conception	15 SA	Metformine (poursuivie?) Atorvastatine (stop début de grossesse) Nifédipine et α-methyldopa depuis 20 SA	HTA à partir de 20 SA Césarienne 37SA	2860 g	RAS à la naissance
Burlina S (2026) *(12)*	Diabète type 2 Surpoids	Dulaglutide	3 ans avant conception	23 SA	Metformine Dapaglifozine (arrêt des 2 médicaments à 23 SA)	Naissance 38 SA+2	3025g	RAS à la naissance
Molteni M (2024) *(13)*	Diabète type 2 Surpoids	Dulaglutide	Péri-conception	33 SA	Metformine Atorvastatine (arrêt des 2 à 33 SA) α-methyldopa depuis 33 SA	Polyhydramnios HTA 33 SA Césarienne 38 SA	3750 g	RAS à la naissance
Alghamdi A (2023) *(14)*	Diabète type 2 Surpoids	Dulaglutide	Avant conception	13 SA	Non rapporté	Césarienne 38 SA+4	3100 g	Pyélectasie rénale bilatérale

Notons à titre indicatif 2 cas supplémentaires concernant l'exénatide (15,16) recensant 3 cas d'enfants nés sans anomalie (dont une fratrie de 2), après exposition in utero à l'exénatide jusqu'à 13, 15 et 17 SA.
De même, signalons un cas d'exposition au sémaglutide, avec une seule injection à 6 SA dans un contexte de surpoids, dont l'issue n'est pas rapportée. Les auteurs ont souligné la survenue d'une hyperémèse gravidique sévère et réfractaire aux traitements mis en place, débutant 1 jour après l'injection de sémaglutide et régressant complètement 6 jours après. Les auteurs relient l'hyperémèse à l'exposition au sémaglutide, mettant en avant le pic de concentration 1 à 3 jours après l'administration de sémaglutide et une ½ vie d'environ 7 jours, ainsi qu'un effet indésirable bien documenté chez le sujet traité (17).

Etudes de cohorte

Dans le précédent rapport étaient mentionnées les deux principales études de cohorte, prospectives, une à partir de données de délivrance (90 jours précédant la conception jusqu'à la fin du 1er trimestre), avec **335 patientes** diabétiques traitées par **agoniste GLP-1** (18) et l'autre à partir des données de 6 centres TIS (Tératology Information Services), avec un suivie de **168 femmes** enceintes diabétiques ou obèses, exposées au 1er trimestre (19).
Était mentionnée aussi une étude de cohorte danoise (20), où la population étudiée incluait toutes les grossesses uniques se poursuivant après le 1er trimestre dans la région du Danemark central, (représentant 1/5ème de la population danoise. Elle rapporte **32 patientes** diabétiques traitées par **sémaglutide** seul (10 patientes) ou en association avec l'insuline (22 patientes) dont 17 ayant stoppé le sémaglutide au cours du 1er trimestre et 14 l'ayant utilisé toute la grossesse. L'indication était diabète +/- surpoids ou non spécifiée. Deux groupes comparateurs étaient présents : 547 patientes traitées par insuline et 103 843 patientes non exposées, sans autre précision (les patientes dans le groupe sémaglutide présentaient une moyenne d'âge un peu plus élevée et un IMC nettement plus haut). Les auteurs concluent en un risque similaire, entre le groupe « sémaglutide » et le groupe « insuline », de malformations congénitales (3/32 soit 9.4% dans le groupe sémaglutide +/- insuline vs 76/547, soit 13.9% dans le groupe insuline vs 7985/103843, soit 7.7% dans le groupe non exposé), de naissance prématurée, d'enfant grand pour l'âge gestationnel, d'hypoglycémie et d'ictère néonatal. Notons toutefois, en ce qui concerne le paramètre « grand pour l'âge gestationnel » un taux de 20,7% (6/29) dans le groupe sémaglutide vs 42,4% dans le groupe insuline et 4,2% pour les non-exposées.

Une petite cohorte australienne rétrospective (publiée en juin 2025, mais citée dans le rapport précédent) regroupe **13 patientes** exposées au **sémaglutide** au cours du 1er trimestre (arrêt à 5 SA en moyenne, écarts entre 2 et 7 SA). Précisons que sur ces 13 patientes, 9 étaient aussi traitées par metformine, 3 par insuline et une par empaglifozine (stoppée à 6 SA). On note 13 naissances dont 1 enfant porteur d'une anomalie cardiaque dans un contexte d'obésité maternelle, d'hypertension et de mauvais équilibre du diabète au cours du 1er trimestre. Cinq enfants sont nés avant 38 SA, 2 en raison d'une prééclampsie, 1 pour détresse fœtale, 1 pour macrosomie et polyhydramnios, 1 pour travail prématuré ; 3 nouveau-nés ont nécessité un traitement pour hypoglycémie (21).

Une nouvelle étude de cohorte, taiwanaise, rétrospective, concernant des patientes avec un diabète de type 2 présent en ante-conceptionnel, a été réalisée par croisement de registres de naissance et de dispensation. Elle a réuni **160 patientes** traitées par **agoniste GLP-1** (entre 90 jours avant la conception et la fin du 1er trimestre) vs 606 traitées par insuline. Des variables comme les comorbidités et les médicaments associés tels que des antihypertenseurs, des hypolipémiants et d'autres antidiabétiques ont été pris en compte. Même dans les cas avec 2 ou plus de 2 prescriptions d'agoniste GLP-1 (sans précision au sein de la classe), il n'a pas été retrouvé entre les deux groupes d'augmentation du risque

d'anomalies congénitales (RR : 0,64 ; 95% CI 0,11-3,83), ni du risque de naissance prématurée (RR : 1,09 ; 95% CI 0,85-1,39), d'enfants mort-nés (RR : 2,05 ; 95% CI 0,82-5,13) ou grands pour l'âge gestationnel (RR : 0,86 ; 95% CI 0,31-2,41) (22).

Une étude danoise de cohorte, rétrospective, en croisant plusieurs registres dont de naissances et de prescriptions, s'est centrée sur la détection systématique d'un risque de malformations congénitales après exposition à tous les médicaments soumis à prescription au Danemark, dont les agonistes GLP-1. L'indication des AR-GLP-1 était un diabète de type 2 +/- obésité ou non spécifiée. La période d'exposition considérée se situait entre le 1er jour des dernières règles et la fin du 1er trimestre, ou dans les 30 jours précédant la DDR avec un traitement prolongé au-delà. Un groupe témoin de patientes non exposées a été constitué, défini comme non exposées à un médicament quel qu'il soit, dans les 90 jours précédant la date des dernières règles jusqu'à la fin du 1er trimestre. En analyse secondaire, les auteurs ont également comparé les exposées à un groupe exposé dans les 335 jours précédant la date des dernières règles mais non exposé pendant la grossesse. Un potentiel surrisque malformatif a été retrouvé avec le **liraglutide**, **8 malformations congénitales majeures sur 55 naissances vivantes,** avec un aOR : 3,52 (1,59-7,82), mais n'a pas été confirmé lors de la comparaison au groupe exposé avant mais pas pendant la grossesse (OR : 0.74 (0.20–2.70). Par ailleurs, un risque a également été mis en évidence avec plusieurs insulines, ce qui rend les résultats de cette étude questionnables et ne permet pas de porter de conclusions (23).

Une étude rétrospective de cohorte a utilisé les données de la base Epic Cosmos, entre mai 2022 et avril 2025, regroupant des patientes avec un diabète prégestationnel. Epic Cosmos est une très grande base de données agrégées de dossiers médicaux électroniques créée par la société Epic Systems, incluant plus de 300 millions de dossiers de patients provenant de plus de 1 744 hôpitaux, utilisant le logiciel Epic, répartis dans 50 États, des Etats-Unis notamment, au Liban et en Arabie saoudite. Sur une population de 143 593 patientes avec un diabète pré gestationnel, **35 083** ont utilisé un **agoniste GLP-1** à un moment donné de la grossesse. Aucune donnée individuelle n'étant disponible, aucun ajustement sur les facteurs de confusion n'a été effectué. Les patientes sous agoniste GLP-1 étaient plus susceptibles de développer une prééclampsie (13,1 % contre 11,9 %, p < 0,00001), d'accoucher par césarienne (44,4 % contre 38,9 %, p < 0,0001), de subir une fausse couche ou une interruption de grossesse au premier trimestre (9,8 % contre 7,5 %, p < 0,00001) et d'accoucher prématurément (23,1 % contre 20,8 %, p < 0,0001) par rapport aux patientes n'utilisant pas d'agoniste GLP-1. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative dans le taux global de malformations congénitales liée à l'utilisation d'agoniste GLP-1 (3,3 % dans les deux groupes, p = 0,63). Cependant, les patientes sous agoniste GLP-1 avaient un risque significativement plus élevé d'avoir des fœtus présentant des malformations génitales (0,7 % contre 0,6 %, p = 0,02) et des malformations urinaires (0,5 % contre 0,4 %, p = 0,01) par rapport aux patientes non exposées (24).

Ces différentes études sont résumées dans le tableau 2.

Auteur (année)	Type d'étude	Agoniste GLP-1	Nombre de femmes exposées	Indication	Période d'exposition	Résultat principal
Cesta (2024) ***(18)***	Cohorte rétrospective (MarketScan Research Database, USA + données de 4 pays nordiques + Israël) Exposées vs exposées insuline	Agonistes GLP-1	938	Diabète	90 j avant DDR à T1	Pas d'augmentation du risque d'anomalies congénitales OR : 0.95 (95% CI, 0.72-1.26)
Dao (2024) ***(19)***	TIS Germany, Israel, Italy, Switzerland, and the United Kingdom. Exposées vs autres antidiabétiques vs femmes obèses sans diabète	Agonistes GLP-1 (Liraglutide : 99 Semaglutide : 51 Dulaglutide : 11 Exenatide : 7)	168	Diabète de type 2 +/- Obésité	T1	Pas d'augmentation du risque d'anomalies congénitales OR : 0.98 (0.16 - 5.82)
Kolding L (2025) ***(20)***	Cohorte rétrospective Exposées vs 2 groupes comparateurs (insuline et non exposées)	Sémaglutide	32	Diabète de type 2 +/- Surpoids	Arrêt T1 : 17 patientes Toute la grossesse : 14	Pas de surrisque
Morton A (2025) ***(21)***	Cohorte rétrospective	Sémaglutide	13	Diabète	Arrêt à 5 SA en moyenne (2-7)	13 naissances (1 anomalie cardiaque : obésité mat, HTA, déseq diabète T1)
Chou YC (2026) ***(22)***	Cohorte rétrospective (croisement de registres de naissance et dispensation) Exposées vs traitées par insuline	Agonistes GLP-1	160	Diabète de type 2	90 j avant conception et fin T1	Pas de différences significatives (anomalies, prématurité, mort-nés, LGA)
Broe A (2025) ***(23)***	Cohorte rétrospective (croisement de registres de naissance et prescription) Exposées vs non exposées	Liraglutide	55	Diabète de type 2 +/- obésité	1er jour DDR à fin T1	Potentiel sur-risque malformatif avec liraglutide (aOR : 3.52 (1.59-7.82) (mais avec insuline aussi)

Lewin Z (2025) ***(24)***	Cohorte rétrospective (base Epic Cosmos) vs groupe sans agoniste GLP61	Agoniste GLP-1	35 083	Diabète pré-gestationnel	Pendant la grossesse quelle que soit la période	Risque + élevé : prééclampsie, FCS ou interruption T1, prématurité, malformations urinaires et génitales (mais pas d'augmentation du taux global). (pas d'ajustement)

Tableau 2 : Principales études de cohorte « agonistes GLP-1 et grossesse »

Les autres études retrouvées se concentrent sur le déroulement et le devenir obstétrical des grossesses, sans données (ou peu précises) en ce qui concerne les interruptions de grossesse, les caractéristiques des nouveau-nés et en particulier la présence ou non de malformations. Les périodes retenues d'exposition à un agoniste GLP-1 sont assez diverses.

Une étude publiée très récemment (25) a croisé les données de plusieurs registres de santé danois (prescriptions, naissances, diagnostic). Les auteurs se sont intéressés aux femmes exposées à un agoniste GLP-1 en péri conceptionnel, soit +/- 8 semaines autour de la date des dernières règles (DDR) et se sont focalisés sur le devenir obstétrical : diabète gestationnel, prééclampsie, naissance prématurée, poids de naissance, enfants mort-nés, ainsi que le poids du placenta, la présence d'un placenta prævia ou d'un décollement placentaire. Au total, **529 patientes** ont été incluses, dont **295** exposées **au liraglutide et 234 au sémaglutide,** vs 756 402 grossesses considérées comme non exposées (sans autre précision). Les patientes dans le groupe « exposées » présentaient un IMC plus élevé (en moyenne 33 vs 24 pour les non exposées) et un taux de diabète préexistant logiquement plus élevé. Un plus grand nombre de femmes exposées au sémaglutide étaient fumeuses : 17 % contre 9,5 % des femmes non exposées (soit 1,8 fois plus élevée, p<0.001), différence moins marquée pour le liraglutide (12% vs 10%). Après appariement par score de propension, un risque statistiquement plus élevé de naissance prématurée était seul observé, et une association retrouvée uniquement pour les patientes avec un diabète préexistant et pas pour les patientes uniquement en surpoids (liraglutide aOR 1,70, 95% CI 1,17-2,48; sémaglutide aOR 1,84, 95% CI 1,24-2,71). Notons des conflits d'intérêt de certains auteurs avec des firmes pharmaceutiques.

Une étude rétrospective de cohorte américaine a été menée à partir des naissances enregistrées entre juin 2016 et mars 2025 par 15 institutions dans la région de Boston (26). L'objectif principal était de décrire le gain de poids au cours de la grossesse en fonction de l'exposition ou non aux agonistes GLP-1 et les objectifs secondaires d'étudier le devenir des grossesses et le poids de naissance des enfants. Ont été exclues les grossesses multiples ainsi que les patientes avec antécédents de chirurgie bariatrique. L'exposition à un **agoniste GLP-1** a été définie par au moins une prescription dans les 3 ans précédant la conception et jusqu'à 90 jours après. Au total, **448 grossesses** ont ainsi été considérées comme exposées, avec un groupe contrôle de 1344 non-exposées (sans autre précision). Le groupe exposé présentait un risque plus élevé de prise de poids excessive au cours de la grossesse (65 % contre 49 %, RR : 1,32 ; 95 % CI 1,19-1,47), un risque plus élevé d'accouchement prématuré (RR : 1,34 ; 95 % CI 1,06-1,69), de diabète gestationnel (RR : 1,30 ; 95 % CI 1,01-1,68) et de troubles hypertensifs de la grossesse (RR : 1,29 ; 95 % CI (1,12-1,49). Les patientes dans le groupe exposé étaient globalement plus âgées, avec un IMC avant la grossesse, un taux de diabète et d'hypertension préexistants plus élevés. Les auteurs s'interrogent à propos de l'impact négatif de l'arrêt des agonistes GLP-1 sur l'évolution de la grossesse.

Une autre étude rétrospective de cohorte américaine a utilisé des données de santé de la plateforme TriNetX, US Collaborative Network, qui contient des données issues de dossiers médicaux électroniques concernant plus de 100 millions de patients provenant de 68 établissements de santé américains. Elle s'est intéressée au devenir obstétrical et à l'exposition pré-conceptionnelle à un **agoniste GLP-1** (27). La période d'exposition été définie comme les 2 ans précédant la grossesse, avec un groupe comparateur non exposé à un agoniste GLP-1 au cours de cette période ; ce groupe comparateur « non exposé » était composée de femmes n'ayant aucun antécédent d'utilisation d'agonistes GLP-1. Un total de **4 267 patientes** ont été incluses dans chaque groupe et appariées sur l'âge, la race/l'origine ethnique, le surpoids/obésité, le prédiabète, le diabète de type 2 et l'hypertension chronique). Les taux de diabète gestationnel, de troubles hypertensifs de la grossesse, d'accouchement prématuré, et d'accouchement par césarienne chez les femmes exposées aux agonistes GLP-1 en pré-

conceptionnel étaient plus faibles mais pas significativement d'un point de vue statistique. Précisons donc que dans cette étude il n'y avait pas à priori de patientes exposées en cours de grossesse, mais étant donné la longue demi-vie de certains agonistes GLP-1 et selon la date d'arrêt, l'exposition de certaines patientes a pu être prolongée en début de grossesse.

Hanif et al. (28*)* ont utilisé le même système de données (TriNetX) que dans l'étude précédente. La période d'exposition à un **agoniste GLP-1** était définie comme l'année précédant la grossesse et jusqu'à un mois après le diagnostic de grossesse au 1er trimestre, avec un groupe comparateur non exposé au cours de cette période (seul critère précisé). **1 826 patientes** ont été incluses dans chaque groupe et appariées sur l'âge, la race, l'IMC, les comorbidités obtenues à partir des codes de diagnostic, les valeurs de laboratoire, dont l'hémoglobine glyquée, et les médicaments. Il n'a pas été retenu de différence significative entre les taux de mortalité maternelle toutes causes confondues, ni la survenue d'hypertension gestationnelle, de prééclampsie et d'éclampsie entre les groupes. Les auteurs rapportent aussi un risque relatif d'anomalies cardiaques et rénales comparable entre les 2 groupes. Notons toutefois des résultats globalement peu détaillés dans cette étude.

Enfin, une autre étude de cohorte rétrospective américaine, a inclus des patientes admises pour accouchement entre 2014 et 2024 dans 4 centres hospitaliers. La période d'exposition à un **agoniste GLP-1** était définie comme l'année précédant la grossesse (34,6% des patientes) ou pendant la grossesse ou les deux**.** Au total, **243 patientes** ont été incluses (103 patientes avec un diabète pré gestationnel et 140 avec un surpoids) dont 65,4% avec une utilisation d'agoniste GLP-1 au cours de la grossesse, vs 175 non exposées dans un groupe témoin de patientes diabétiques et vs 200 non exposées présentant un surpoids. Le sémaglutide était le plus utilisé (63,0% des cas). L'agoniste GLP-1 était arrêté avec une médiane de 113 jours avant la grossesse dans la cohorte d'exposition en anté-conceptionnel et une médiane de 45 jours pour l'exposition en cours de grossesse. L'IMC chez les patientes avec un diabète pré gestationnel était en moyenne plus élevé dans le groupe « exposées » que « non exposées » ; dans le groupe de patientes en surpoids, les femmes exposées à un agoniste GLP-1 présentaient plus fréquemment un SOPK et un IMC plus faible.
L'exposition pré-conceptionnelle à un agoniste GLP-1 dans un contexte de surpoids était associée dans cette étude à une prise de poids au cours de la grossesse statistiquement plus faible et en-dessous des recommandations. (29)

Revues de la littérature et méta-analyses

Dans la période strictement concernée par le rapport, notons **3 revues de la littérature (30-32) et 1 méta-analyse,** en rapport directement avec la grossesse **(33).** Elles n'apportent pas de données informatives et sont citées ci-dessous de façon succincte.
Price (30) conclut que les agonistes du récepteur du GLP-1 peuvent jouer un rôle dans l'amélioration de la perte de poids et de la santé métabolique des femmes avant la grossesse mais que les données disponibles sont actuellement insuffisantes pour démontrer que l'utilisation de cette classe de médicaments avant la conception améliore l'issue de la grossesse. Nous n'avons pas retrouvé de façon précise le nombre et la nature des études retenues.
Mandal (31) a inclus 5 études portant sur un total de 1 128 grossesses exposées au sémaglutide et conclut en des résultats mitigés, qui n'autorisent pas à porter des conclusions précises, mais ne permettent néanmoins pas de retenir à ce stade d'augmentation du risque de malformations congénitales en lien avec le sémaglutide.
La revue faite par Koceva n'apporte pas de conclusions (notons des conflits d'intérêt avec les firmes pharmaceutiques) (32).
La revue et méta-analyse de Sales Armstrong (33) consiste en une recherche de publications publiées entre 2020 et 2025 et a inclus 6 études. Les auteurs ne retiennent pas de différence statistiquement significative entre groupe traité et non traité par agoniste GLP-1, en termes de croissance fœtale, de naissances vivantes, de malformations congénitales majeures, de fausse-couche spontanée, de prématurité et mort-nés. Les auteurs rapportent que les agonistes GLP-1 n'ont pas montré d'effet protecteur significatif contre le diabète gestationnel mais ils ont été associés dans cette étude à un risque plus faible de malformations cardiaques congénitales.

3.1.2. Analogues GLP-1 et allaitement

Les données disponibles sont très limitées et sont issues presque uniquement des RCPs, qui manquent souvent de précisions. Notons une appréciation différente selon les RCPs : pour le dulaglutide, le liraglutide et le sémaglutide, il est indiqué qu'ils ne doivent pas être utilisés pendant l'allaitement maternel alors que pour le tirzépatide, il est noté que « son utilisation pourrait être envisagée pendant l'allaitement ».
On ne dispose pas de données de dosages, sauf une étude pour le sémaglutide et une pour le tirzépatide, sans calcul de ratio lait/plasma, avec une seule estimation de RID (Relative Infant Dose), chez des nourrissons âgés de 4 à 23 mois.
Comme cela a été dit dans le précédent rapport, le poids moléculaire élevé des agonistes GLP-1 et leur forte liaison aux protéines plasmatiques (98-99%) sont des arguments en faveur d'un passage faible dans le lait maternel. Par ailleurs, une faible absorption digestive par le nouveau-né via le lait maternel est en théorie attendue en raison de sa destruction probable au niveau du tractus digestif de l'enfant allaité.

- Dulaglutide :

Le RCP français rapporte en 4.6 que « l'on ignore si le dulaglutide est excrété dans le lait maternel ». En 5.3, il est indiqué que 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. Il n'y a pas de données spécifiques précises dans le RCP américain, ni dans la base LactMed® (34) ni dans l'ouvrage de TW Hale (35).
Le dulaglutide est l'agoniste GLP-1 avec le poids moléculaire le plus élevé mais il possède un fragment Fc d'IgG, ce qui pourrait favoriser un transfert actif dans le lait maternel. Néanmoins, il a une biodisponibilité orale nulle.

- Liraglutide

Le RCP indique en 4.6 que « l'on ne sait pas si le liraglutide est excrété dans le lait maternel. Des études non cliniques réalisées chez de jeunes rats allaités ont mis en évidence un ralentissement de la croissance néonatale lié au traitement ». En 5.3, un ralentissement de la croissance néonatal a été observé chez le rat, 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.
Le RCP américain (https://www.accessdata.fda.gov) précise que chez les rates allaitantes, le liraglutide a été détecté sous forme inchangée dans le lait à des concentrations représentant environ 50 % des concentrations plasmatiques maternelles. On ne retrouve aucune donnée spécifique dans LactMed® ou dans l'ouvrage de Hale TW.

- Sémaglutide :

Le RCP indique en 4.6 que le sémaglutide a été excrété dans le lait de rates allaitantes, sans autre précisions, même en rubrique 5.3.
Le RCP américain (https://www.accessdata.fda.gov) précise que chez les rates allaitantes, le sémaglutide a été détecté dans le lait à des concentrations 3 à 12 fois inférieures à celles observées dans le plasma maternel.
Une étude, par ailleurs citée dans LactMed®, rapporte le cas de 8 patientes allaitantes, traitées par sémaglutide 0,25 à 1 mg/sem. Leurs enfants étaient âgés de 4 à 23 mois, avec une durée d'allaitement entre 3 et 9 semaines pendant que leur mère était traitée par sémaglutide et l'allaitement était mixte. Il n'est pas précisé si les mères avaient été traitées au cours de la grossesse mais les prélèvements semblent avoir été réalisés à l'état d'équilibre. Des échantillons de lait ont été prélevés à 0, 12 et 24 h après l'administration ; le sémaglutide n'a été détecté dans aucun des échantillons. Une RID (Relative Infant Dose), reflet de l'exposition de l'enfant via le lait maternel (prenant en compte la posologie maternelle et la quantité de lait estimée absorbée par l'enfant) a été estimée au maximum à 1,26%, soit très inférieure au seuil de 10%, à partir duquel l'exposition est estimée conséquente. Il n'a pas été rapporté par les mères de troubles dans la croissance et le développement des enfants. Une mère a indiqué que, pendant une période où elle a souffert elle-même d'effets indésirables gastro-intestinaux liés au sémaglutide, son bébé a présenté simultanément une perte d'appétit et de la diarrhée ; elle a poursuivi son allaitement et a finalement conclu qu'il n'y avait pas d'effets majeurs sur l'évolution du poids ou la croissance du nourrisson (36).

- Tirzépatide :

Le RCP français indique en 4.6 « qu'après une dose unique de 5 mg, la concentration de tirzépatide dans le lait maternel s'est révélée indétectable ou très faible par rapport aux concentrations plasmatiques ».

Le RCP américain (https://www.accessdata.fda.gov) apporte quelques précisions sur cette affirmation en faisant état d'une étude chez 11 femmes allaitantes, recevant une dose unique de 5 mg de tirzépatide. La concentration de tirzépatide dans le lait maternel s'est avérée indétectable (limite de détection dans le lait maternel : 4 ng/mL) dans 164 des 171 échantillons. La quantité cumulative de tirzépatide détectée dans les 7 échantillons de lait maternel restants au cours de la période d'échantillonnage de 28 jours était équivalente à moins de 0,02 % de la dose administrée à la mère, les dernières concentrations mesurables ayant été observées 5 jours après l'administration. Lactmed®, qui cite cette étude, précise qu'elle ne tient pas compte de l'accumulation qui se produirait dans des conditions d'utilisation normales et que, par conséquent, les concentrations dans le lait à l'état d'équilibre sont probablement supérieures à celles indiquées.
Enfin LactMed® cite une autre étude à laquelle nous n'avons pas pu accéder (37) faisant état de 5 femmes recevant du tirzépatide en SC, entre 2,5 et 5 mg/sem ; des échantillons de lait ont été collectés à plusieurs reprises le jour où ces femmes ont reçu leur injection et dans un cas un échantillon a été prélevé 168 h après. Quelques échantillons ont révélé des concentrations dans le lait non quantifiables, inférieures à la limite de détection de 0,7 mcg/L, et aucun échantillon n'a dépassé la limite de 2,38 mcg/L.

3.1.3. Analogues GLP-1 et fertilité

Fertilité féminine

Dans la période considérée par le présent rapport, nous retenons **1 étude fondamentale** chez la souris **(38), 1 étude centrée sur les effets des agonistes GLP-1 sur** l'endomètre (39), et **8 études concernant fertilité féminine et agonistes GLP-1 dans un contexte de syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) (40-47),** dont 3 études de cohorte et 5 revues de la littérature (ces dernières brièvement citées).

Le rapport précédent rappelait que le diabète et l'obésité sont associés à des troubles de la fertilité, en partie parce que l'obésité impacte l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique, interférant ainsi avec la fonction ovarienne, le taux d'ovulation et la réceptivité de l'endomètre. L'obésité peut être aussi à l'origine d'un syndrome des ovaires polykystiques secondaire.
Le GLP-1 module l'activité des neurones GnRH hypothalamiques avec, dans la période proche de la conception potentielle, un niveau accru de GLP-1 ainsi qu'une réactivité hypothalamique accrue au GLP-1. L'impact du GLP-1 au niveau de l'hypophyse semble être principalement médié indirectement par la stimulation hypothalamique de la libération de GnRH.
Le récepteur GLP-1 est exprimé dans les ovaires et le GLP-1 a été identifié comme l'un des composants du liquide folliculaire (qui entoure l'ovocyte et joue un rôle essentiel dans la détermination de la qualité de l'ovocyte et du potentiel de fertilité qui en découle, ainsi que dans le développement de l'embryon).

L'étude de Matiki (38) est une étude fondamentale avec pour but d'étudier l'effet du sémaglutide sur la fonction reproductive, par le biais de la voie associée aux sirtuines (SIRT) chez des souris femelles obèses. Les sirtuines sont des enzymes à activité désacétylase dépendantes du NAD+ (nicotinamide adénine dinucléotide), au nombre de 7, impliquées dans la régulation de plusieurs processus cellulaires ; la SIRT1 contrôle le statut d'acétylation de plusieurs régulateurs métaboliques avec des conséquences sur le métabolisme glucidique, en stimulant par exemple la sécrétion d'insuline par les cellules pancréatiques. Au niveau de l'appareil reproducteur féminin, elle augmente la réserve en follicules primordiaux et chez l'homme serait un inducteur de la spermatogénèse.
Trois groupes ont été constitués : femelles obèses avec un régime riche en graisses, femelles obèses avec régime riche en graisses traitées par sémaglutide et groupe témoin (régime alimentaire normal). Les auteurs concluent que le sémaglutide et, par extrapolation, les agonistes GLP-1 ont un effet

bénéfique sur les dysfonctionnements reproductifs induits par l'obésité en modulant les mécanismes d'interaction entre l'inflammation et la dérégulation métabolique via la voie associée à SIRT (diminution par exemple de l'accumulation de lipides et de l'inflammation au niveau ovarien).

L'étude de Sola-Leyva (39) s'intéresse plus particulièrement aux effets des AR-GLP-1 sur l'endomètre. Les auteurs retiennent que le GLP-1 et les AR-GLP-1 pourraient exercer des effets anti-inflammatoires et anti-fibrotiques sur l'endomètre affecté par l'obésité, le diabète et le SOPK. Néanmoins, leurs effets restent encore à préciser, notamment pour mieux connaître leur impact sur la nidation et le développement précoce de l'embryon. Le profil d'expression du récepteur du GLP-1 dans l'endomètre humain sain au cours du cycle menstruel est encore mal connu.

Une cohorte de **20 patientes** présentant un SOPK, avec obésité et un état prédiabétique (moyenne d'âge 32 ans) ont été traitées par **metformine**, 100 mg/j associée à du **sémaglutide** initié à 0,25 mg/sem puis 0,5 mg/sem. Il n'y avait pas de groupe témoin. Après 5 mois de traitement, les auteurs rapportent une réduction de poids (IMC à 30.2 +/- 4.7 vs 34.8 +/-4.3, $p<0.05$), avec une réduction significative de la masse grasse (32.3+/-10.3 vs 41.3+/-10.8, $p<0.05$). Douze patientes (60%) ont débuté spontanément une grossesse après ces 5 mois de traitement (pas de précision de date), grossesses ayant abouti à une naissance en moyenne à 38+/-2 SA, avec des nouveau-nés eutrophes (3400+/-600 g), sans autre information (40).

Une autre étude prospective a enrôlé 207 patientes atteintes de SOPK (âge compris entre 23 et 37 ans), 72 patientes non obèses et **135 patientes obèses** avec un IMC ≥25. Ces patientes obèses ont reçu du **liraglutide,** initié à 0,6 mg/j puis augmenté progressivement à 1,8 mg/j, sur un total de 6 mois. Les auteurs se sont intéressés aux effets du liraglutide sur la méthylation du promoteur du gène de la leptine (LEP) dans les cellules de la granulosa ovarienne chez les patientes obèses atteintes de SOPK. La leptine est une hormone peptidique principalement sécrétée par les tissus adipeux, qui joue un rôle crucial dans la régulation du bilan énergétique et de la masse adipeuse. Elle est impliquée dans divers processus physiologiques, notamment l'obésité, l'hypertension, la résistance à l'insuline et les anomalies du métabolisme lipidique, ce qui en fait un biomarqueur important dans le SOPK. La leptine est plus élevée dans le sérum des patientes atteintes du SOPK, en particulier chez les patientes obèses et serait impliquée dans l'apoptose des cellules de la granulosa que l'on observe dans le SOPK.
Après 6 mois de traitement, les auteurs retrouvent un taux de leptine circulante et au niveau du liquide folliculaire plus faible ($p<0.01$) ce qui pourrait augmenter la sensibilité de l'axe hypothalamo-hypophysaire à la leptine et améliorer la sensibilité à l'insuline. Ils rapportent aussi que le liraglutide augmente les taux de méthylation du promoteur du gène LEP dans les cellules de la granulosa ovarienne des patientes obèses atteintes de SOPK. Les taux de LH, FSH notamment étaient significativement augmentés et ceux de testostérone significativement abaissés (41).

Des taux de testostérone ont été retrouvés également abaissés chez **40 patientes** présentant un SOPK avec obésité, après traitement pendant 16 semaines par **sémaglutide et metformine**, vs un groupe de patientes traitées uniquement par metformine. Après arrêt du sémaglutide, et pendant les 24 semaines de suivi, 33 patientes ont débuté une grossesse, 13 (32.5%) dans le groupe metformine et 20 (50%) dans le groupe sémaglutide/metformine, le taux de grossesses spontanées étant significativement plus élevée dans le groupe avec le sémaglutide (42).

La publication de Duah J (43) est une revue qui s'intéresse aux différents moyens d'optimiser la fertilité chez une patiente obèse. Elle rappelle la récente découverte de la présence des récepteurs du GLP-1 dans l'appareil reproducteur de la plupart des mammifères et les effets anti-inflammatoires et anti-fibrotiques du GLP-1sur les gonades et l'endomètre affectés par l'obésité, le diabète et le SOPK. Un

agoniste GLP-1 pourrait améliorer la morphologie des ovaires polykystiques et diminuer les concentrations sériques d'androgènes ainsi que leur biodisponibilité chez les femmes atteintes du SOPK.
Une revue de la littérature recense les stratégies de prise en charge de l'obésité dans un contexte de SOPK (44).
Une autre revue retient essentiellement les possibles effets bénéfiques des agonistes GLP-1 au niveau métabolique dans le SOPK (45).
Une revue plus détaillée discute des données actuelles, à partir d'études animales et d'essais cliniques, du double effet des agonistes GLP-1 sur la santé métabolique et reproductive des patientes atteintes de SOPK et retient un profil bénéfique à ce jour (46).
La revue publiée par Voros est sans doute la plus détaillée, en regroupant données fondamentales, animales et cliniques. En résumé, les données cliniques préliminaires indiquent globalement une amélioration de la fonction reproductive dans le SOPK, comme en témoigne l'augmentation des taux de grossesse tant naturelles qu'obtenues par FIV. Néanmoins, les études animales ont démontré à la fois des résultats bénéfiques (croissance folliculaire accrue, effets anti-apoptotiques) et néfastes (stress oxydatif, mort des cellules de la granulosa, inflammation utérine), avec une réponse dépendante du contexte et de la dose (47).

Fertilité masculine

Comme souligné dans le rapport précédent, des récepteurs du GLP-1 sont présents dans les tissus reproducteurs masculins, tels que les testicules, ce qui soulève des questions quant aux implications potentielles des agonistes GLP-1 sur la fertilité masculine. Certaines données suggèrent de plus un rôle modulateur du GLP-1 sur l'axe hypothalamo-hypophysaire, ce qui laisse supposer un rôle plus large dans la régulation de la fonction reproductive masculine.
De plus, comme en ce qui concerne la fertilité féminine, des interactions sont bien établies entre santé métabolique et fonction reproductive, suggérant une amélioration de ces paramètres par les agonistes GLP-1, avec un impact indirect sur la fertilité, chez les sujets obèses et/ou diabétiques.

Dans la période concernée par ce rapport, notons **1 étude randomisée chez 25 patients, dont 13 traités par sémaglutide et 3 revues de la littérature.**

L'étude randomisée a inclus **25 patients diabétiques** présentant des symptômes d'hypogonadisme, avec un âge moyen de 50 ans (40-60) et un IMC moyen de 35,9 (32,8-38,7). **13 sujets ont été traités par sémaglutide**, 1 mg/sem et 12 par testostérone undécanoate, 1000 mg/10-12 sem, sur un total de 24 semaines. Les auteurs retrouvent une amélioration significative des aspects morphologiques du sperme en fin d'étude chez les patients traités par sémaglutide (RR : 0,37 (0,21–0,88*, p=0.012*) alors que dans le groupe traité par testostérone, une diminution significative de la concentration du sperme a été observée. Les auteurs rapportent une augmentation des taux de testostérone dans les 2 groupes (significativement plus élevée comme attendue dans le groupe traité par testostérone), une perte de poids significativement plus élevée dans le groupe traité par sémaglutide (-6 vs -0,5 kg, *p=0.007*) et une baisse significative du HDL cholestérol et des triglycérides dans le groupe traité par sémaglutide. Notons à titre indicatif certains conflits d'intérêt avec des firmes pharmaceutiques chez certains auteurs (48).

Une revue de la littérature se focalise sur la prise en charge globale de l'infertilité masculine liée à l'obésité et les impacts d'une perte de poids (49). Les auteurs concluent, en ce qui concerne les agonistes GLP-1, qu'ils favorisent la perte de poids et peuvent améliorer la motilité des spermatozoïdes ainsi que certains marqueurs hormonaux. Ils citent toutefois un cas isolé d'altération réversible du spermogramme (en termes de volume, concentration, mobilité, taux de leucocytes) 5 mois après le

début d'un traitement par liraglutide pour obésité ; 1 mois avant le début du traitement, le spermogramme était normal et le redevenait 2 mois après son arrêt (50).

Ce cas isolé est aussi cité dans la revue menée par Kuchakulla, qui retient 16 études et détaille les études précliniques, à la fois in vitro et chez l'animal, et celles chez l'homme, avec les effets sur les paramètres du sperme, les hormones sexuelles et la libido. Les auteurs concluent que, d'après les études précliniques, les agonistes des récepteurs du GLP-1 améliorent la spermatogenèse, les profils hormonaux et la fonction spermatique chez des modèles de rongeurs obèses. Les récepteurs au GLP-1 ont été identifiés comme régulateurs clé des voies de signalisation intracellulaires au sein des testicules, en raison de leur expression au niveau des cellules de Leydig, des cellules de Sertoli et des cellules germinales. Les données in vitro montrent une amélioration de la motilité des spermatozoïdes et du métabolisme des cellules de Sertoli avec les agonistes GLP-1. En clinique, les auteurs précisent que les données actuelles sont limitées, avec des résultats hétérogènes ; elles suggèreraient globalement des améliorations potentielles des paramètres séminaux et des taux de testostérone chez les hommes obèses hypogonadiques (51).

La 3ème revue de la littérature regroupe 10 études publiées entre 2015 et 2025, avec un total de 343 hommes traités par un agoniste GLP-1 dans un contexte le plus souvent d'obésité, diabète de type 2 avec ou non hypogonadisme associé (notons toutefois 2 études portant sur des hommes en bonne santé, n =30). Les groupes comparateurs apparaissent assez hétérogènes, 368 hommes et traités par testostérone dans 4 études (associée à la metformine dans 1 étude), traités par metformine dans 4 autres (1 en monothérapie, 1 en association avec la dapaglifozine, 1 en association au glimépiride). Les paramètres étudiés étaient dans toutes les études les taux de testostérone, d'hormones FSH, LH, SHBG et de glycémie, l'hémoglobine glyquée et dans 2 études les paramètres du sperme. Les auteurs concluent que les agonistes du récepteur du GLP-1 pourraient améliorer les taux de testostérone et potentiellement la qualité du sperme chez les hommes présentant des troubles métaboliques, tout en préservant la fonction des gonadotrophines (52).

3.2. Données de la base nationale de pharmacovigilance

3.2.1. Analogues GLP-1 et grossesse

Au total, 28 notifications de type « grossesse » ont été enregistrées dans la BNPV dont **11 nouveaux cas** (dans la période d'étude).
Parmi ces 28 notifications, dans 6 cas (dont 3 dans la période d'étude), il s'agissait d'une notification de grossesse exposée à un analogue GLP-1 sans effet indésirable.

Sur les 22 cas d'effet indésirable (14 cas anciens + **8 nouveaux cas**), 11 concernaient la mère et 11 l'enfant ou fœtus.

- Effets indésirables chez la mère (n=11 dont 4 nouveaux cas)

Les 11 cas d'effet indésirables chez la mère étaient dans 8 cas des fausses couches spontanées (3 nouveaux cas), dans 2 cas des réactions allergiques et dans 1 cas une grossesse non désirée (nouveau cas).

Parmi les 3 nouveaux cas de **fausse-couches spontanées**, 2 sont survenues à 6 et 9 SA et pour le 3ème à T1 mais terme exact non précisé. Dans les 3 cas, les patientes étaient traitées par sémaglutide dans l'indication obésité, diabète et syndrome des ovaires polykystiques pour le 3ème cas. Le sémaglutide avait été stoppé 2 à 4 semaines avant la fausse-couche avec un relai par insuline dans les 3 cas.
Parmi les facteurs de risque de fausse-couche, il y a l'âge ([redacted]), un BMI élevé [redacted]) et le tabac [redacted]

Le cas de **grossesse non désirée** concerne une jeune femme de [redacted] ans, obèse, qui a pris une pilule du lendemain (lévonorgestrel) après un rapport sexuel non protégé. L'effet indésirable codé est une inefficacité de la pilule du lendemain et poursuite de la grossesse en lien avec une interaction entre lévonorgestrel et tirzépatide qu'elle prenait depuis 4 mois.

- Effets indésirables chez le fœtus / enfant (n=11 dont 4 nouveaux cas)

Parmi les 11 cas d'effet indésirable chez l'enfant, on comptabilise 7 cas d'anomalies congénitales (dont 2 nouveaux cas), 3 de macrosomie (1 nouveau cas) dont 1 dont l'issue a été une mort in utero, 1 retard de croissance intra-utérin (nouveau cas) avec naissance prématurée.

Le cas de **macrosomie** a concerné un enfant dont la mère avait stoppé sémaglutide et metformine [redacted] (relai par insuline non précisé ?). La macrosomie a été diagnostiquée à T3. Naissance à [redacted]. Evolution favorable.
Le **retard de croissance intra-utérin** concerne le fœtus d'une femme de [redacted] ans exposée au liraglutide jusqu'à 3 SA. RCIU diagnostiqué à T3 avec naissance prématurée [redacted]. Naissance d'un garçon en bonne santé. Evolution favorable.

Les 7 cas d'**anomalies congénitales** sont décrits dans le tableau 3.

Tableau 3 : description des cas de malformation

	Age maternel (ans)	Médicaments	Période de prise	Période d'exposition	Anomalie congénitale	Issue
Anciens cas	[redacted]	Sémaglutide Warfarine	0-4 SA 0-8 SA	0-9 SA 0-10 SA	Polymalformation (SNC, squelette)	IMG
	[redacted]	Sémaglutide	0-6 SA	0-11 SA	Cardiopathie (CIA + sténose pulmonaire)	? Chirurgie prévue entre [redacted] mois
	?	Dulaglutide Sitagliptine Metformine	0-5 SA	0-8 SA	CIA	Naissance enfant vivant
	[redacted]	Liraglutide Metformine Rosuvastatine	0-6 SA	0-6 SA	Exencéphalie	IMG
	[redacted]	Liraglutide Metformine Valproate de sodium	0-5 SA	0-5 SA	Osteochondrodysplasie	IMG
Nouveaux cas	?	Dulaglutide Metformine Atorvastatine Insuline	0-25 SA	0-28 SA	Syndrome de Potter Anamnios (agénésie rénale + Pieds et mains bots)	Naissance à [redacted] Décès [redacted]
	[redacted]	Liraglutide Metformine Lévothyroxine	0-6 SA	0-6 SA	Omphalocèle géante contenant le foie, les anses intestinales	Naissance à 36 SA + 4 j d'un enfant vivant

Description plus précise des 2 nouveaux cas d'anomalie congénitale :

- ATCD maternels : diabète sucré de type 2 insulinorequérant, obésité, rétinopathie diabétique, dyslipidémie. Médicaments : Traitement habituel depuis au moins 2023 : dulaglutide (0-25 SA), metformine, atorvastatine (0-25 SA), insuline.

Echographie obstétricale à 25 SA: Anamnios complet. Abdomen inférieur au 3ème centile et fémur au 7ème centile. Petite vessie chez un fœtus de sexe féminin, rein gauche dysplasique avec de multiples kystes, rein droit non visualisable.

Issue : accouchement par césarienne à 35 SA [redacted] Enfant de sexe masculin. APGAR 1-1-2-5. Prise en charge en néonatalogie pour détresse respiratoire sur hypoplasie pulmonaire majeure, absence de rein droit, rein gauche hypotrophique multikystique, pieds et mains bots. Syndrome de Potter diagnostiqué. Décès [redacted].

- Patiente de [redacted] ans, Antécédents médicaux : hypothyroïdie, fibromyalgie, obésité ([redacted]), Médicaments : liraglutide et metformine de 0 à 6 SA, lévothyroxine

Diagnostic à l'échographie du 1er trimestre d'une omphalocèle associée à un RCIU < au 1er percentile, Echographie d'expertise à 18 SA : RCIU au 1er percentile, PC au 8ème percentile, hépatocèle, Echographie d'expertise à 25 SA : volumineux omphalocèle à collet large contenant le foie, les anses intestinales, l'estomac et de l'ascite.

La grossesse a été aussi marquée par un diabète gestationnel insuliné [redacted]

Issue : naissance d'un enfant de sexe féminin. Accouchement provoqué au terme de 36 SA [redacted] par césarienne programmée sous rachianesthésie. Poids de naissance à [redacted] g, taille de [redacted] cm, PC de [redacted] cm. Bonne adaptation à la vie extra-utérine. Apgar 4/10/10.

Enfant hospitalisée pour prise en charge d'une omphalocèle géante.

3.2.2. Analogues GLP-1 et allaitement

Un seul cas d'effet indésirable chez un enfant allaité a été enregistré dans la BNPV (**pas de nouveau cas**).
Il s'agit d'une 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. Evolution favorable lors du sevrage de l'allaitement.

3.2.3. Analogues GLP-1 et fertilité / cycle menstruel

Deux notifications d'effet indésirable sur la fertilité ont été enregistrés dans la BNPV dont **1 nouveau cas**.

Description des 2 cas :

- **Nouveau cas** : 4 semaines après le début du traitement par tirzépatide, survenue d'un cycle menstruel prolongé d'une semaine avec dysménorrhée le jour supposé des menstruations, puis présence à nouveau de dysménorrhée le jour réel de survenue des menstruations chez une femme de [redacted] ans. Pas de données sur l'évolution.

- Patiente de [redacted] ans ayant switché de liraglutide vers sémaglutide. A chaque injection de sémaglutide, la patiente se plaint de douleur abdominale très importante et de sautes d'humeur pendant les 48 à 72 heures après l'injection. La patiente présente également un dérèglement dans son cycle menstruel (non précisé).

3.3. Données des firmes

3.3.1. Analogues GLP-1 et grossesse

Au total, 21 notifications ont été rapportées par les firmes Lilly (n=18, tirzépatide) et Novo (n=3, sémaglutide) sur la période d'étude.

Sur les 21 cas, un cas a été exclu (effet indésirable hors grossesse), 11 étaient des notifications de femmes exposées pendant leur grossesse au tirzépatide sans effet indésirable rapporté et un cas concernait une exposition paternelle sans effet indésirable.

Sur les 8 cas restant, on dénombre 7 fausses couches spontanées (5 sous tirzépatide et 2 sous sémaglutide) et la survenue d'une grossesse sous stérilet découverte à 4-5 SA.

Parmi les 7 déclarations de fausses couches, 4 sont très succinctes (pas de données sur l'indication, les périodes de prise, la période de FCS…). Pour les 3 autres, la fausse couche est survenue à [redacted]. Des facteurs de risque était présent : obésité + tabac, obésité [redacted] et traumatisme abdominal dans un bus suivi de la fausse couche [redacted]. [redacted] avaient stoppé le tirzépatide 3 mois et 4 semaines avant la fausse couche. [redacted] n'avait pas interrompu son traitement.

3.3.2. Analogues GLP-1 et allaitement

Aucun cas d'effet indésirable en lien avec l'allaitement rapporté par les firmes.

3.3.3. Analogues GLP-1 et fertilité

Aucun cas d'effet indésirable en lien avec la fertilité rapporté par les firmes.

4. Discussion / Conclusion

4.1.1. Echec de la contraception d'urgence

Concernant la survenue d'une grossesse non désirée rapportée sous tirzépatide avec échec de la contraception d'urgence et enregistrée dans la BNPV, le tirzépatide peut modifier les concentrations sanguines et l'efficacité des contraceptifs oraux contenant des hormones comme le lévonorgestrel. L'administration concomitante d'un contraceptif oral combiné et d'une dose unique de 5 mg de tirzépatide a entraîné une diminution de la concentration plasmatique maximale moyenne de l'éthinylestradiol, du norgestimate et de la norelgestromine (métabolite actif du norgestimate) de 59 %, 66 % et 55 %, respectivement, tandis que l'exposition systémique moyenne (AUC) a diminué de 20 %, 21 % et 23 %, respectivement. Le mécanisme serait une absorption retardée des principes actifs. Le rôle du tirzépatide dans le cas d'inefficacité du lévonorgestrel (pilule du lendemain) ne peut être complètement exclu. Néanmoins, des études avaient également évoqué une moindre efficacité du lévonorgestrel chez les femmes obèses, ce qui était le cas de la patiente. Les données sont toutefois contradictoires ; certaines études ont montré une réduction de l'efficacité en fonction du poids (à partir de 75 kg), tandis que d'autres études n'ont pas permis de retrouver ce lien (53).

4.1.2. Placenta et passage placentaire

Les données expérimentales suggèrent des effets potentiels sur le placenta et la croissance fœtale, en particulier via des altérations de la vascularisation placentaire ou du métabolisme materno-fœtal. Néanmoins, la transposabilité de ces données à l'humain reste incertaine, compte tenu des différences inter-espèces et des conditions expérimentales (doses, toxicité maternelle). Les caractéristiques pharmacocinétiques (poids moléculaire élevé, forte liaison aux protéines) suggèrent un passage placentaire limité. Cependant, les données disponibles sur le passage placentaire restent à ce jour limitées, ne permettant pas de conclure de manière formelle sur l'importance du passage placentaire des AR-GLP-1.

4.1.3. Agonistes GLP-1 et grossesse

4.1.3.1. <u>Fausses couches spontanées</u>

La majorité des cas d'effets indésirables enregistrés dans la BNPV et rapportés par les firmes concernent des fausses couches spontanées.
Les fausses couches spontanées (FCS) sont très fréquentes en population générale, entre 12 et 20 % des grossesses selon les études (54). Dans les cas présents, il existait des facteurs de risque de fausse couche tels qu'un âge supérieur à 35 ans, le tabac et surtout l'obésité. Une méta-analyse de 2011 évaluant l'association entre l'obésité et les fausses couches lors de conceptions spontanées a montré que les femmes obèses avaient 1,3 fois plus de risques de faire une fausse couche (OR : 1,31 ; IC à 95 % : 1,18–1,46) (55). Cette association a été confirmée par une étude observationnelle prospective menée auprès de plus de 18 000 femmes chinoises nullipares ayant conçu naturellement, dans laquelle l'obésité était associée à un risque accru de fausse couche (RR ajusté : 1,51 ; IC à 95 % : 1,13–2,02) (56). Un risque accru de fausse couche est difficile à évaluer avec les seules données de pharmacovigilance.
Les études disponibles sont majoritairement rétrospectives et utilisent souvent des croisements de registres de prescriptions et de naissances, elles ne sont donc pas très informatives pour évaluer un potentiel surrisque de fausse couche. L'étude de Lewin à partir de la base de données américaine Epic Cosmos rapporte un taux plus élevé de fausses couches dans le groupe exposé aux analogues GLP-

1. Toutefois, aucun ajustement sur les facteurs de confusion n'a été réalisé (IMC, équilibre glycémique, comorbidités), limitant fortement l'interprétation. Or, les femmes exposées aux analogues du GLP-1 présentent fréquemment des facteurs de risque de fausse couche : âge élevé, obésité, diabète de type 2.

Au total, à ce jour, les données disponibles chez l'humain ne mettent pas en évidence d'augmentation du risque de fausse couche associée aux analogues du GLP-1. Toutefois, peu d'études ont été spécifiquement conçues pour évaluer cet événement. Les signaux rapportés dans certaines analyses pourraient s'expliquer par des biais de confusion, notamment liés à la forte prévalence de facteurs de risque dans cette population. Un effet délétère ne peut donc pas être formellement exclu, en raison de données encore limitées à ce jour et des interactions possibles entre AR-GLP-1 et structure placentaire.

4.1.3.2. Anomalies congénitales

Parmi les cas d'anomalies congénitales enregistrés dans la BNPV et fournis par les firmes, dans 2 cas, il y avait une prise concomitante d'un médicament connu comme tératogène : warfarine et valproate. Pour tous les cas, la période d'exposition à l'agoniste GLP-1 était compatible avec la survenue de la malformation. Nous n'observons pas de cas d'anomalie congénitale similaire et donc d'organe cible, ce qui ne plaide pas en faveur d'un effet tératogène.

Les données issues de la littérature confirment globalement cette absence de signal. À ce jour, la majorité des études ne met pas en évidence d'augmentation significative du risque global de malformations congénitales. Seule une étude danoise (23) portant sur les expositions au premier trimestre a mis en évidence un surrisque de malformations congénitales majeures (sans autre précision) avec le liraglutide. Cependant, les analyses montrent la présence d'un signal similaire avec certaines insulines. Il s'agit d'une étude de détection de médicaments tératogènes dont la méthode n'est pas adaptée pour quantifier et confirmer un risque. Enfin, ce risque n'est pas retrouvé lorsqu'on compare les femmes exposées au liraglutide à celles exposées avant mais pas pendant la grossesse. Ces différents résultats limitent fortement l'interprétation des résultats de cette étude.
L'étude rétrospective de Lewin (24), à partir de la base de données Epic Cosmos (ensemble de données agrégées de santé Epic, regroupant plusieurs millions de dossiers de patients essentiellement américains) et concernant une population de patientes avec un diabète prégestationnel, ne retrouve pas de surrisque global de malformations congénitales en lien avec l'utilisation d'un agoniste GLP-1 mais un risque significativement augmenté de malformations urinaires et génitales. Les taux de ces anomalies diffèrent de manière minime et par ailleurs, les auteurs n'ont pas réalisé d'ajustement sur les facteurs de confusion limitant ainsi l'interprétation des résultats. Rappelons toutefois que chez l'animal (lapin) des malformations affectant plusieurs organes dont la vessie et les reins sont rapportées avec le liraglutide, à des doses inférieures à la MRDH. Dans la publication de Lewis, les malformations urogénitales n'ont pas fait l'objet d'une description détaillée ce qui ne permet pas d'identifier un éventuel profil malformatif spécifique.
Rappelons aussi que les données animales disponibles, issues pour la quasi-totalité des RCPs, ne sont pas équivalentes selon l'agoniste GLP-1 considéré. Des anomalies ont été rapportées avec plusieurs agonistes GLP-1, affectant le squelette mais aussi plusieurs organes en particulier avec le liraglutide, pour des doses inférieures à la MRHD.

Un point important à souligner concerne la définition de la période d'exposition dans la majorité des études portant sur les agonistes du GLP-1 pendant la grossesse. Celle-ci est souvent imprécise et repose fréquemment sur des fenêtres temporelles incluant des périodes préconceptionnelles larges. Ainsi, certaines études considèrent comme exposées des patientes ayant reçu le traitement dans les

trois mois précédant le début de la grossesse, sans certitude quant à une exposition effective durant la période d'organogenèse. Ce manque de précision temporelle peut conduire à une mauvaise classification de l'exposition et limite l'interprétation des résultats, en particulier pour l'évaluation du risque malformatif

Au total, les données actuelles sont encore limitées, globalement peu précises en particulier sur la période concernée par le présent rapport, et avec pour certaines études des biais importants (période d'exposition, ajustements…). Elles ne permettent pas de retenir à ce stade de signal en faveur d'un surrisque malformatif associé aux analogues du GLP-1.

4.1.3.3. Complications obstétricales

Les données disponibles concernant les complications obstétricales associées à l'exposition aux agonistes du GLP-1 sont limitées et hétérogènes. Les résultats des différentes études sont globalement discordants, certaines suggérant une augmentation du risque de prématurité, de diabète gestationnel ou de troubles hypertensifs (25,26), tandis que d'autres ne retrouvent pas d'association significative (27,28). Ces divergences s'expliquent en grande partie par des différences méthodologiques dans la définition de l'exposition et la prise en compte des nombreux facteurs de confusion, en particulier l'obésité et le diabète préexistant, plus fréquents chez les patientes exposées. Par ailleurs, l'utilisation de données issues de bases médico-administratives incluant des données cliniques parfois incomplètes et imprécises limitent la portée des conclusions.

Au total, Dans ce contexte, il apparaît difficile de conclure à un surrisque de complications obstétricales attribuable aux agonistes du GLP-1, les signaux observés pouvant refléter davantage le profil de risque des patientes que l'effet propre des agonistes GLP-1. L'arrêt fréquent du traitement en début de grossesse pourrait également jouer un rôle, en induisant une dégradation du contrôle glycémique ou une reprise pondérale, deux facteurs susceptibles d'augmenter le risque de complications obstétricales.

En conclusion, les données actuelles, encore limitées à ce jour, ne permettent pas de retenir d'augmentation du risque de malformation congénitale en lien avec un agoniste GLP-1, ni d'augmentation clairement démontrée du risque de fausse couche. Un risque augmenté de complications obstétricales (prématurité, troubles hypertensifs, déséquilibre métabolique) a été observé dans certaines études mais reste difficilement interprétable en raison du profil des patientes exposées aux agonistes GLP-1 (diabète, obésité, comorbidités).

4.1.4. Agonistes GLP-1 et allaitement

Les données disponibles concernant l'utilisation des analogues du GLP-1 pendant l'allaitement restent extrêmement limitées. Elles reposent majoritairement sur les informations issues des résumés des caractéristiques du produit (RCPs), complétées par quelques données précliniques et de très rares études cliniques de petite taille.
Les données précliniques sont difficilement interprétables. Chez le rat, des effets sur la croissance néonatale (liraglutide) ou sur les fonctions cognitives (dulaglutide à fortes doses) ont été observés. Néanmoins, leur extrapolation à l'humain est limitée, notamment en raison des différences inter espèces, des doses utilisées (souvent supra-thérapeutiques) et de l'absence de distinction claire entre effets directs du médicament et effets indirects (via une altération de la lactation ou de l'état nutritionnel maternel).

Les données cliniques sont très rares, sur de très faibles effectifs, elles concernent le sémaglutide et le tirzépatide, très faiblement ou non détectés dans le lait maternel.
Enfin, sur le plan pharmacocinétique, plusieurs arguments convergent vers une exposition théoriquement faible de l'enfant allaité. Les agonistes du GLP-1 sont des peptides de haut poids moléculaire, fortement liés aux protéines plasmatiques, ce qui limite leur passage dans le lait maternel. De plus, leur biodisponibilité orale est très faible, voire nulle, en raison de leur dégradation probable dans le tractus digestif. Ainsi, même en cas de passage dans le lait, l'absorption systémique par le nourrisson devrait rester limitée.

Au-delà du risque direct lié à l'exposition médicamenteuse, il convient de considérer les effets indirects potentiels des analogues du GLP-1. Leur impact sur l'appétit et la perte de poids maternelle pourrait théoriquement influencer la production lactée ou la composition du lait. Ces aspects n'ont pas été étudiés de manière spécifique.

Rappelons une hétérogénéité des positions dans les RCPs. Alors que certains analogues (dulaglutide, liraglutide, sémaglutide) « ne doivent pas être utilisés pendant l'allaitement » par principe de précaution, le tirzépatide bénéficie d'une formulation plus ouverte, probablement en lien avec la disponibilité de données cliniques spécifiques, bien que limitées.

En conclusion, les données actuelles suggèrent une exposition probablement faible des enfants allaités aux analogues du GLP-1 via le lait maternel. Toutefois, les données humaines restent très limitées et des études pharmacocinétiques supplémentaires seraient utiles.

4.1.5. Agonistes GLP-1 et fertilité

Les publications sur la fertilité féminine mais aussi masculine sont nombreuses durant la période concernée par ce rapport, mais l'on retrouve souvent des revues de la littérature.

En ce qui concerne la fertilité féminine, le GLP-1 exerce une action modulatrice au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire et de la fonction ovarienne. Plusieurs voies de régulation sont explorées pour mieux connaître l'impact des AR-GLP-1 et leurs conséquences en termes de régulation métabolique, d'inflammation, de fibrose. Les données globales sont en faveur d'une amélioration de la fonction reproductive, à la fois directement et indirectement par amélioration du statut métabolique des patientes, en particulier dans un contexte d'obésité et de SOPK, et ainsi d'une augmentation du taux de grossesse chez les patientes traitées par AR-GLP-1 (40, 42, 47). L'interprétation de ces résultats reste toutefois limitée par la prédominance d'études observationnelles de faible effectif, concernant uniquement des femmes atteintes de SOPK et avec l'absence fréquente d'un groupe témoin. Les études animales sont plus nuancées, notamment sur l'impact au niveau ovarien. Les effets des AR-GLP-1 restent donc encore à préciser, notamment au niveau de l'endomètre et des processus implantatoires.

En ce qui concerne la fertilité masculine, des effets via des récepteurs du GLP-1 présents dans les tissus reproducteurs masculins sont possibles, en plus des interactions du GLP-1 avec l'axe hypothalamo- hypophysaire. Comme pour la fertilité féminine, les données globales actuellement disponibles sont également en faveur d'une action positive sur la fonction métabolique des sujets présentant une infertilité en relation avec une obésité ou un diabète de type 2, associé ou non à un hypogonadisme, avec amélioration de la spermatogénèse. Ces résultats reposent toutefois sur des données encore limitées et les conséquences sur le long terme à préciser.

5. Références bibliographiques

1. Kuoni S, Caviglia S, Dolder A et al. Dulaglutide and pregnancy: a comprehensive safety assessment using the ex vivo placenta perfusion and in vitro models. Front Pharmacol 2026 Jan 13:16.
2. Rodrigo N, Aksentijevic D, Patel N et al. Liraglutide-Driven Weight Loss Modulates Placental Remodeling in Obese Pregnancies in Mice. Cells. 2025 Dec 17;14(24)
3. Qiao L, Lu c, Zang T et al. Maternal GLP-1 recptor activation inhibits fetal growth. Am J Physiol Endocrinol Metab 2024 Mar 1;326(3)
4. Briggs G, Towers CV, Forinash AB. Drugs in Pregnancy and Lactation, 12th ed, Wolters Kluwer, 2021
5. Ramamoorthy R, Carden AK, Hussain H et al. GLP-1-Mediated Pregnancy and Neonatal Complications in Mice. J Dev Biol. 2025 Aug 15;13(3):29
6. Greco D. Normal pregnancy outcome after first-trimester exposure to liraglutide in a woman with Type 2 diabetes. Diabet Med. 2015 Oct;32(10):e29-30
7. Ivanisevic M, Herman M, Horvaticek M et al. Pregnancy outcome and liraglutide levels in serum and umbilical vein blood of a woman with type 2 diabetes. A case report. Gynaecol Perinatol, 2018 ; 27(3-4) : 70-72
8. Abushanab D, Mohammed HR, Abdul Rouf PV et al. Exposure to High-Dose Liraglutide in a Pregnant Woman With Obesity. O G Open. 2025 Apr 10;2(2)
9. Skov K, Mandic IN, Nyborg KM. Semaglutide and pregnancy. Int J Gynaecol Obstet. 2023 Nov;163(2):699-700
10. Jin YC, Wu YH, Ma XS et al. Semaglutide exposure in early pregnancy and pregnancy outcomes: A case report and review of literature. J Gynecol Obstet Hum Reprod. 2026 Apr;55(4)
11. 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. 2023 Jan;60(1):137-138.
12. Burlina S, Cioccoloni D, Romanello G et al. Dulaglutide plus dapaglifozin use until the second trimester of pregnancy in a woman with type 2 diabetes. Acta Diabetol. 2026 Feb;63(2):343-345
13. Molteni M, Lodigiani S, Teliti M et al. Use of dulaglutide in a pregnant woman with type 2 diabetes until third trimester of pregnancy. Acta Diabetol. 2024 Nov;61(11):1491-1494
14. 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 . 2023 Sep 4;15(9)
15. Williams J, Pomeroy NE, Pop-Busuis R et al. Case Report : Exenatide use during pregnancy. The Endocrinologist. 2009 ; 19(3) : 119-121
16. Doğan ŞE, Kuşkonmaz ŞM, Koc G et al. Case Series: Exposure to Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonist in the First Trimester of Pregnancy in Two Siblings. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets. 2024;24(10):1237-1239.
17. Okeke IG, Camarda AR, Okeke R et al. Semaglutide-induced Hyperemesis Gravidarum. Case Reports JCEM Case Rep . 2024 Jan 18;2(2).
18. 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. 2024 Feb 1;184(2):144-152
19. Dao K, Shechtman S, Weber-Schoendorfer C et al. Use of GLP-1 receptor agonists in early pregnancy and reproductive safety: a multicentre, observational, prospective cohort study based on the databases of six Teratology Information Services. BMJ Open. 2024 Apr 24;14(4)
20. Kolding L, Henriksen JN, Sædder EA et al. Pregnancy Outcomes After Semaglutide Exposure. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2025 Apr;136(4)

21. Morton A, He J. Pregnancy outcomes following first trimester exposure to semaglutide. Obstet Med 2025 Jun 4
22. Chou YC, Weng SH, Cheng FS et al. Unintentional periconceptional exposure to glucagon-like peptide-1 receptor agonists and adverse pregnancy outcomes: A nationwide cohort study in Taiwan. Diabetes Obes Metab. 2026 Feb;28(2):1420-1430.
23. Broe A, Pottegård A, Munk-Olsen T et al. Prescription Drugs in Pregnancy and Congenital Malformations: A Population-Based Safety Screening Study. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2025 Sep;34(9)
24. Lewin Z, Snow S, Lee JA et al. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists among Pregnancies with Pregestational Diabetes and Its Relationship with Congenital Malformations. Am J Perinatol. 2025 Oct 13
25. Hviid Vauvert R K, Banasik K, Mortensen LH et al. Periconceptional GLP-1 receptor agonist exposure and obstetric outcomes: a Danish nationwide cohort study. Hum Reprod Open . 2026 Mar 18;2026(2)
26. Maya J, Pant D, Fu Y et al. Gestational Weight Gain and Pregnancy Outcomes After GLP-1 Receptor Agonist Discontinuation. JAMA. 2025 Dec 23;334(24):2186-2196.
27. Imbroane MR, LeMoine F, Nau CT. Preconception glucagon-like peptide-1 receptor agonist use associated with decreased risk of adverse obstetrical outcomes. Am J Obstet Gynecol. 2025 Aug;233(2):116.e1-116.e7
28. Hanif M, Hays AG, Nagarajan JS et al. Efficacy and Safety of Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonist Use During the First Trimester in Pregnant Women With Type 2 Diabetes. Am J Cardiol 2025 Jul 1:246:10-13
29. Pondugula N, Culhane JF, Lundsberg LS et al. Gestational Weight Gain and Hypertensive Disorders of Pregnancy With Prepregnancy and Early Pregnancy Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Exposure. Obstet Gynecol. 2026 Mar 1;147(3):293-302
30. Price SAL, Nankervis A. Considering the use of GLP-1 receptor agonists in women with obesity prior to pregnancy: a narrative review. Arch Gynecol Obstet. 2025 May;311(5):1241-1247.
31. Mandal L, Andersen LU, Luef BM et al. Impact of semaglutide exposure on fetal and neonatal outcomes in pregnant women: a systematic review. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2026 Feb;317
32. Koceva A, Janež A, Jensterle M. Preconception use of GLP-1 and GLP-1/GIP receptor agonists for obesity treatment. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2025 Dec;39(6)
33. Sales Armstrong BB, Pimenta servidoni AC, De Catro Martin GC et al. Evaluation of GLP-1 receptor agonists in obstetrics and perinatal outcomes: A systematic review and meta-analysis. J Gynecol Obstet Hum Reprod. 2025 Dec;54(10
34. Lactmed®, Drugs and Lactation Database
35. Hale TW, Krutsch K. Medications and Mother’s Milk, 21 ed, Springer Publishing, 2025/2026
36. Diab H, Fuquay T, Datta P et al. Subcutaneous Semaglutide during Breastfeeding: Infant Safety Regarding Drug Transfer into Human Milk. Nutrients. 2024 Aug 28;16(17)
37. Diab H, Thompson J, Datta P, et al. Tirzepatide (Zepbound) in human milk during periods of maternal dosing. Preprint submitted to J Chromatogr B 2025.
38. Matiki TW, Ul Haq Shah MZ, Yin L et al. GLP-1RA partially alleviates obesity-induced reproductive dysfunction driven by the interplay mechanisms of inflammation and metabolic dysregulation via the SIRT-associated pathway. Eur J Pharmacol 2026 Jan 12:1011:178459.
39. Sola-Leyva A, Pathare ADS, Apostolov A et al. The hidden impact of GLP-1 receptor agonists on endometrial receptivity and implantation. Acta Obstet Gynecol Scand. 2025 Feb;104(2):258-266

40. Bolek T, Turňová P, Janošova S et al. Effect of semaglutide with metformin for weight loss and fertility in polycystic ovary syndrome (PCOS) patients with obesity: A pilot prospective study. Clin Nutr ESPEN . 2026 Feb:71:102885
41. Su L, Hao X, Lu W. Effects of Liraglutide on Leptin Promoter Methylation in Ovarian Granulosa Cells of Obese Polycystic Ovary Syndrome Patients. Tohoku J Exp Med. 2025 Jul 1;266(3):199-207
42. Chen A, Lei X, Yang Z et al. Effects of combined metformin and semaglutide therapy on body weight, metabolic parameters, and reproductive outcomes in overweight/obese women with polycystic ovary syndrome: a prospective, randomized, controlled, open-label clinical trial. Reprod Biol Endocrinol. 2025 Jul 26;23(1):108.
43. Duah J, Seifer D. Medical therapy to treat obesity and optimize fertility in women of reproductive age: a narrative review. Reprod Biol Endocrinol. 2025 Jan 6;23(1):2
44. Bila J, Dotlic J, Andjic M et al. Obesity as a Part of Polycysric Ovary Syndrome (PCOS)-A Review of Pathophysiology and Comprehensive Therapeutic Strategies. J Clin Med. 2025 Aug 9;14(16):5642
45. Diakosavvas M, Oyebode O, Bhide P.Weight Management Strategies to Reduce Metabolic Morbidity in Women With Polycystic Ovary Syndrome. Curr Obes Rep . 2025 Mar 6;14(1):22.
46. Hoteit BH, Kotaich J, Ftouni H et al. The dual impact of GLP-1 receptor agonists on metabolic and reproductive health in polycystic ovary syndrome: insights from human and animal trials. Ther Adv Endocrinol Metab . 2025 Oct 7:16
47. Voros C, Chatzinikolaou F, Papapanagiotou I et al. A Systematic Review on GLP-1 Receptor Agonists in Reproductive Health: Integrating IVF Data, Ovarian Physiology and Molecular Mechanisms. Int J Mol Sci . 2026 Jan 12;27(2):759
48. Gregorič N, Šikonja J, Janež A et al. Semaglutide improved sperm morphology in obese men with type 2 diabetes mellitus and functional hypogonadism. Diabetes Obes Metab. 2025 Feb;27(2):519-528
49. Pereira TA, Thaker N, Rubez A et al. Managing obesity-related male infertility: insights from weight loss intervention. Hum Reprod. 2025 Nov 1;40(11):2027-2037
50. Fontoura P, Cardoso MC, Erthal-Martins MC et al. The effects of liraglutide on male fertility: a case report. Reprod Biomed Online. 2014 Nov;29(5):644-6
51. Kuchakulla M, Poppas PJ, Wald G et al. Impact of GLP-1 Receptor Agonists on Male Fertility: Emerging Evidence and Future Directions. Urology. 2025 Sep 26:S0090-4295(25)00912-4.
52. Deameh MG, Ramez M, Rowaiee R et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on male reproductive hormones, semen parameters, and metabolic outcomes: a systematic review. J Sex Med. 2026 Jan 7;23(2)
53. EMA. https://www.ema.europa.eu/en/news/levonorgestrel-ulipristal-remain-suitable-emergency-contraceptives-all-women-regardless-bodyweight (consulté le 10 avril 2026).
54. Masson E. Épidémiologie des pertes de grossesse [Internet]. EM-Consulte. [cité 18 mai 2021]. Disponible sur: https://www.em-consulte.com/article/942050/epidemiologie-des-pertes-de-grossesse
55. Boots C, Stephenson MD. Does obesity increase the risk of miscarriage in spontaneous conception: a systematic review. Semin Reprod Med. 2011 Nov;29(6):507-13.
56. Zhou Y, Li H, Zhang Y, Zhang L, Liu J, Liu J. Association of Maternal Obesity in Early Pregnancy with Adverse Pregnancy Outcomes: A Chinese Prospective Cohort Analysis. Obesity (Silver Spring). 2019 Jun;27(6):1030-1036.