

Dans l'actualité - 22 novembre 2023

- [Les précédents textes](#)

Agonistes du GLP-1 : dépressions, idées ou gestes suicidaires ?

- Début juillet 2023, le Comité européen de pharmacovigilance (PRAC) a décidé d'ouvrir une enquête sur les agonistes du GLP-1 à la suite de signalements de cas d'idées suicidaires et d'automutilation.
- La plupart des essais comparatifs ayant évalué le *liraglutide* ou le *sémaglutide* chez les patients obèses ont exclu ceux ayant un antécédent dépressif ou suicidaire. Malgré ces exclusions, il y a eu un surcroît d'idées suicidaires et de tentatives de suicide chez les patients des groupes *liraglutide* par rapport à ceux des groupes placebo.
- Les résumés des caractéristiques (RCP) étatsuniens des spécialités contenant du *liraglutide* ou du *sémaglutide* destinées aux patients obèses mentionnent ce risque, depuis 2014 dans le cas du *liraglutide*.
- Plusieurs centaines de cas de tentatives de suicide, d'idées suicidaires ou de suicides ont été recensés en Europe et aux États-Unis. Une étude à partir de données de notifications sud-coréennes a mis en évidence un signal de tentatives de suicide et de dépressions avec le *liraglutide*.
- L'action centrale sur des récepteurs du GLP-1 hypothalamiques, à l'origine de la sensation de satiété, rend plausibles des effets psychiques.
- En pratique, il est prudent de considérer que l'ensemble des agonistes du GLP-1 exposent à ce risque. Il est vraisemblable que les personnes obèses soient plus affectées que les patients diabétiques, l'obésité exposant elle-même à une souffrance psychique.

Début juillet 2023, le Comité de pharmacovigilance de l'Agence européenne du médicament (PRAC) a décidé d'ouvrir une enquête sur les agonistes du GLP-1, à la suite de cas d'idées suicidaires et d'automutilation notifiés dans l'Union européenne, imputés à deux agonistes du GLP-1 autorisés dans la perte de poids et le diabète de type 2 : le *liraglutide* (Saxenda°, Victoza°) et le *sémaglutide* injectable (Wegovy°, Ozempic°) ou oral (Rybelsus°) (1,2).

Fin octobre 2023, les résumés des caractéristiques (RCP) européens des spécialités contenant un agoniste du GLP-1 sont muets au sujet de ce type d'effets indésirables (2). Mais les RCP étatsuniens des spécialités contenant du *liraglutide* ou du *sémaglutide* destinées aux patients obèses sont plus informatifs. En particulier, celui du *liraglutide* mentionne, depuis 2014, que des idées suicidaires et une tentative de suicide ont été rapportées dans des groupes *liraglutide* lors d'essais cliniques, et qu'un enfant s'est suicidé (3). Ces RCP invitent à surveiller la survenue d'une dépression ou d'idées suicidaires chez les patients exposés, et d'arrêter le médicament, le cas échéant (3).

Dans quelle mesure les agonistes du GLP-1 exposent-ils à un risque de dépression, d'idées suicidaires, de tentative de suicide ou de suicide ?

Mi-octobre 2023, voici les principaux éléments de réponse recensés par notre recherche documentaire.

Un risque probablement sous-estimé dans les essais cliniques. Au cours des essais comparatifs menés avant la mise sur le marché du *liraglutide* chez les adultes obèses, les idées suicidaires avaient été plus fréquemment rapportées chez les patients des groupes *liraglutide* que chez ceux des groupes placebo : 9 patients sur 3 384 (0,3 %) versus 2 patients sur 1 941 (0,1 %), avec une tentative de suicide versus aucune (3,4).

L'essai chez des adolescents obèses, mené de 2016 à 2019, excluait ceux qui avaient un risque dépressif ou suicidaire, mais il a pourtant mis en évidence une fréquence de dépression de 4 % dans le groupe *liraglutide* versus 2,4 % dans le groupe placebo (4,5). Un adolescent s'est suicidé environ 48 semaines après le début du traitement par *liraglutide* (4).

Notre recherche documentaire a recensé les essais randomisés de phase 3 ou 4 dont les résultats avaient été publiés et qui évaluaient les agonistes du GLP-1 dans les indications "excès de poids" ou "diabète". Des essais de phase 3 concernant le *liraglutide* dans l'excès de poids associé ou non à des troubles métaboliques, débutés dès 2008, comprenaient parmi les critères d'exclusion des antécédents de trouble dépressif majeur et de tentatives de suicide (6).

Avec le *sémaglutide*, lors des essais de phase 2 ou 3 étayant l'autorisation de mise sur le marché dans l'excès de poids, les patients ayant des antécédents de troubles psychiatriques graves ont été exclus, notamment ceux ayant des antécédents de trouble dépressif majeur dans les 2 années précédentes, des antécédents de tentative de suicide ou tout comportement suicidaire dans les 30 jours précédents (7).

En somme, la plupart des essais qui ont évalué les agonistes du GLP-1 dans la perte de poids ont exclu les patients à risque de dépression, ce qui a conduit à sous-estimer la fréquence des dépressions et des idées suicidaires à partir des essais cliniques. Courant 2014, l'Agence étatsunienne du médicament (FDA) demandait aux firmes de surveiller les troubles de l'humeur et les tendances suicidaires pour chaque médicament destiné à faire perdre du poids et ayant une action centrale (8).

Plusieurs centaines de cas d'idées suicidaires, tentatives de suicide ou suicides notifiés en Europe et aux États-Unis. En juillet 2023, le PRAC a fait état de 108 cas d'idées suicidaires ou d'automutilation imputés au *liraglutide* et 62 cas au *sémaglutide*, enregistrés dans la base de données européenne de pharmacovigilance (Eudravigilance) (1). Plus précisément, mi-octobre 2023, l'extrait en accès libre de cette base mentionnait : 29 tentatives de suicide et 123 cas d'idées suicidaires avec le *liraglutide* ; 10 tentatives de suicide et 127 cas d'idées suicidaires avec le *sémaglutide* ; 10 tentatives de suicide et 36 cas d'idées suicidaires avec l'*exénatide* ; 16 tentatives de suicide et 26 cas d'idées suicidaires avec le *dulaglutide* (9). La base recensait par ailleurs quelques cas d'automutilation avec le *liraglutide* et le *sémaglutide* (9).

Au Royaume-Uni, la base de données de pharmacovigilance britannique en accès libre recensait de 2019 à courant octobre 2023 : 24 cas de comportements suicidaires et d'automutilation imputés au *sémaglutide* ; 20 au *liraglutide* ; 4 au *dulaglutide* ; 2 à l'*exénatide* (10).

De 2010 à début octobre 2023, la base de données de pharmacovigilance étatsunienne (Faers) recensait 265 notifications d'idées suicidaires ou de comportements suicidaires, dont 36 suicides, chez des patients sous agoniste du GLP-1 (11).

Signaux de tentatives de suicide, dépressions et autres troubles psychiques avec le liraglutide selon des données de pharmacovigilance sud-coréennes. Une équipe a réalisé une analyse de la base de données de pharmacovigilance sud-coréenne sur la période 2017-2020. Les proportions de notifications d'effets indésirables en lien avec le *liraglutide* ont été comparées à celles en lien avec les autres agonistes du GLP-1 et des gliptines. Les effets indésirables étudiés étaient ceux qui n'étaient pas mentionnés dans les RCP. Les effets indésirables dont la proportion a paru plus élevée ont été notamment des troubles psychiques : tentatives de suicide, dépressions, agressions, labilités émotionnelles, apathies et déréalisations (une déréalisation est un trouble de la perception de soi caractérisé par une impression d'irréalité et d'étrangeté du monde environnant) (12).

Sensation de satiété liée à une action centrale sur des récepteurs GLP-1 hypothalamiques. Les agonistes des récepteurs du GLP-1 sont des analogues du GLP-1, une hormone de la famille des incrétines d'origine intestinale (13). Le GLP-1 et les agonistes du GLP-1 se lient à un récepteur GLP-1 spécifique, exprimé dans divers tissus et organes, notamment les cellules bêta du pancréas (d'où une sécrétion postprandiale d'insuline sous l'effet des agonistes du GLP-1), les canaux pancréatiques, la muqueuse gastrique, les reins, les poumons, le cœur, la peau, les cellules immunitaires et l'hypothalamus (14). Ainsi, outre son effet sur la sécrétion d'insuline, le GLP-1 ralentit la vidange gastrique et induit une sensation de satiété via les récepteurs GLP-1 hypothalamiques (13à15).

Dangers psychiques connus avec d'autres médicaments coupe-faim. D'autres substances utilisées ou ayant été utilisées dans la perte de poids ont aussi une action centrale.

Il s'agit notamment d'amphétaminiques, tels que : la *phentermine* (seule ou associée au *topiramate*, un antiépileptique), qui augmente notamment la sensation de satiété avec une diminution de la motilité intestinale et qui expose à des dépressions et des idées suicidaires ; le *benfluorex* (ex-Mediator[®]) ; l'association *bupropione* + *naltrexone* ; la *sibutramine* (ex-Sibutrol[®]), qui expose, entre autres, à des dépressions et à des idées suicidaires (16à19).

Le *rimonabant* (ex-Acomplia[®]), un antagoniste des récepteurs CB1 aux cannabinoïdes, a été retiré du marché du fait surtout d'effets indésirables neuropsychiques et d'idées suicidaires, fréquents et parfois mortels (20).

La *lorcaserine*, un agoniste sérotoninergique des récepteurs 5HT2C, dont l'activation semble liée à l'effet anorexigène des amphétaminiques, expose aussi à des dépressions et des idées suicidaires (21).

En pratique Fin octobre 2023, les données disponibles ne permettent pas d'exclure un lien de causalité entre la prise d'un agoniste du GLP-1 et la survenue de dépressions, idées suicidaires, tentatives de suicide ou suicides.

Il est prudent de considérer que ce risque concerne l'ensemble des agonistes du GLP-1, du fait d'une même action au niveau central. Et cela, quelle que soit la situation clinique ayant conduit à la prise du médicament.

Toutefois, il est vraisemblable que les personnes obèses soient plus affectées que les patients diabétiques, l'obésité exposant elle-même à une souffrance psychique, et notamment à des dépressions et de l'anxiété, par sa stigmatisation et les injonctions, y compris médicales, à maigrir (22à25).

©Prescrire

- 1-** EMA "Pharmacovigilance risk Assessment committee. Minutes of PRAC meeting on 03-06 July 2023" 15 septembre 2023. Site www.ema.europa.eu consulté le 13 octobre 2023 : 86 pages.
- 2-** Commission européenne "RCP-Bydureon" 29 juin 2023 + "RCP-Byetta" 17 juillet 2023 + "RCP- Ozempic" 31 mars 2023 + "RCP-Rybelsus" 4 avril 2023 + "RCP-Trulicity" 6 mars 2023 + "RCP-Saxenda" 16 décembre 2022 + "RCP-Victoza" 24 septembre 2020 + "RCP-Wegovy" 28 avril 2023 + "RCP-Xultophy" 22 septembre 2021 + "RCP-Mounjaro" 19 septembre 2023.
- 3-** US FDA "Full prescribing information-Trulicity" novembre 2022 + "Full prescribing information-Bydureon" décembre 2022 + "Full prescribing information-Byetta" décembre 2022 + "Full prescribing information-Rybelsus" janvier 2023 + "Full prescribing information-Saxenda" avril 2023 et décembre 2014 + "Full prescribing information-Victoza" mai 2023 + "Full prescribing information-Xultophy" juillet 2023 + "Full prescribing information-Wegovy" juillet 2021 + "Full prescribing information-Ozempic" septembre 2023 + "Full prescribing information-Adlyxin" septembre 2023 + "Full prescribing information-Soliqua" septembre 2023 + "Full prescribing information-Mounjaro" avril 2023.
- 4-** Prescrire Rédaction "[Liraglutide \(Saxenda®\) et obésité chez les adolescents](#)" *Rev Prescrire* 2022 ; **42** (465) : 490-491.
- 5-** Kelly AS et coll. "A randomized, controlled trial of liraglutide for adolescents with obesity" *N Engl J Med* 2020 ; **382** : 2117-2128.
- 6-** "Effect of liraglutide in obese subjects with moderate or severe obstructive sleep apnoea : SCALE - Sleep Apnoea. NCT01557166" + "Effect of liraglutide on body weight in overweight or obese subjects with type 2 diabetes : SCALE - Diabetes. NCT01272232" + "Comparison of liraglutide versus placebo in weight loss maintenance in obese subjects : SCALE - maintenance" + "Effect of liraglutide on body weight in non-diabetic obese subjects or overweight subjects with co-morbidities: SCALE - Obesity and Pre-diabetes. NCT01272219". Site internet clinicaltrials.gov consulté le 16 octobre 2023 : 40 pages.
- 7-** US FDA - CDER "Application number 215256Orig1s000 Clinical review" 4 juin 2021 : 392 pages.
- 8-** US FDA - CDER "Application number 206321Orig1s000 Statistical (ou Medical, ou autres) review" juin 2014 : 336 pages.
- 9-** EMA-Eudravigilance "Rapports sur les effets indésirables suspectés des médicaments pour les substances liraglutide + sémaglutide + dulaglutide + exenatide + lixisenatide". Site www.adrreports.eu consulté le 16 octobre 2023.
- 10-** Medicines control agency "Adverse drug reactions online information tracking drug analysis print - semaglutide" 31 août 2023 + "Adverse drug reactions online information tracking drug analysis print - lixisenatide" 31 août 2023+ agency "Adverse drug reactions online information tracking drug analysis print - liraglutide" 31 août 2023+ agency "Adverse drug reactions online information tracking drug analysis print - exenatide" 31 août 2023 + agency "Adverse drug reactions online information tracking drug analysis print - dulaglutide" 31 août 2023. Site www.mhra.gov.uk consulté le 16 octobre 2023 : 31 pages.
- 11-** Respaut R et Terhune C "Wegovy, other weight-loss drugs scrutinized over reports of suicidal thoughts" Reuters ; 12 octobre 2023 : 5 pages.
- 12-** Bae J et coll. "Liraglutide and unexpected psychiatric adverse events in patients with obesity : a pharmacovigilance study with machine learning approach" 38th International Conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management (ICPE), Copenhagen : 26-28 Août 2022. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2022 ; **31** (S2) : 37-38 (abstract 104).
- 13-** Prescrire Rédaction "[Incrétinomimétiques agonistes GLP-1 : liraglutide, etc.](#)" Interactions Médicamenteuses Prescrire 2024.
- 14-** Dungan K et coll. "Glucagon-like peptide 1-based therapies for the treatment of type 2 diabetes mellitus" UpToDate. Site www.uptodate.com consulté le 17 octobre 2023 : 52 pages.
- 15-** Powers AC et D'Alessio D "Endocrine pancreas and pharmacotherapy of diabetes mellitus and hypoglycemia". In : Brunton LL et coll. "Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics" McGrawHill Medical New York 14th Ed 2023 : 1023-1047.
- 16-** Prescrire Rédaction "[Sibutramine](#)" Interactions Médicamenteuses Prescrire 2024.
- 17-** Prescrire Rédaction "[topiramate + phentermine \(Qsiva®\) Une association coupe-faim beaucoup trop dangereuse](#)" *Rev Prescrire* 2013 ; **33** (352) : 98 : 5 pages.
- 18-** Prescrire Rédaction "[bupropione + naltrexone \(Mysimba®\). Trop de risques pour la perte de quelques kilos](#)" *Rev Prescrire* 2015 ; **35** (380) : 406-412.
- 19-** Prescrire Rédaction "[Sibutramine : vers un retrait du marché, enfin !](#)" *Rev Prescrire* 2010 ; **30** (317) : 179.
- 20-** Prescrire Rédaction "[Rimonabant : suspension d'AMM annoncée, enfin !](#)" *Rev Prescrire* 2008 ; **28** (302) : 897.
- 21-** Prescrire Rédaction "[Lorcaserine](#)" Interactions Médicamenteuses Prescrire 2024.
- 22-** Skelton JA et coll. "Overview of the health consequences of obesity in children and adolescents" UpToDate. Site www.uptodate.com consulté le 25 octobre 2023 : 55 pages.
- 23-** Perreault L et coll. "Overweight and obesity in adults : Health consequences" UpToDate. Site www.uptodate.com consulté le 25 octobre 2023 : 34 pages.
- 24-** Prescrire Rédaction "[Commencez par perdre du poids !](#)" *Rev Prescrire* 2023 ; **43** (477) : 538.
- 25-** Prescrire Rédaction "[Obésité : maigrir sans médicament. Des interventions non médicamenteuses pour réduire la morbidité](#)" *Rev Prescrire* 2007 ; **27** (281) : 197-201.