

Sécurité des médicaments et case reports

Issues de grossesses après exposition à des agonistes des récepteurs du GLP-1 au premier trimestre

Ursula Winterfeld, Kim Dao, David Haefliger, Leonore Diezi, François Girardin

Swiss Teratogen Information Service (STIS), Centre régional de pharmacovigilance, Service de pharmacologie clinique, Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV), Lausanne, Suisse

Introduction

Les agonistes des récepteurs du *glucagon-like peptide 1* (GLP-1) comme le dulaglutide, l'exénatide, le sémaglutide, le liraglutide, l'albiglutide et le bémaglutide sont largement utilisés dans la prise en charge du diabète de type 2. Outre leur emploi comme hypoglycémiant, certains analogues du GLP-1 sont également utilisés pour favoriser la perte de poids chez les patients en surpoids ou obèses.

Ces médicaments sont aussi fréquemment prescrits à des femmes en âge de procréer. Une étude suisse portant sur une base de données administrative de demandes de remboursement montre que les agonistes des récepteurs du GLP-1 représentent environ 20 % des médicaments antidiabétiques prescrits chez les femmes enceintes présentant un diabète prégestationnel (1). Étant donné le caractère imprévu de nombreuses grossesses, le nombre d'expositions inattendues à ces médicaments pendant les premières semaines de grossesse est en augmentation. Le *Swiss Teratogen Information Service* (STIS) reçoit, tout comme d'autres *Teratology Information Services* (TIS) à travers le monde, un nombre croissant de questions concernant les éventuels risques associés à l'utilisation de ces médicaments au début de la grossesse. Actuellement, en raison de données disponibles limitées, il est très difficile de conseiller ces patientes et les professionnels de la santé. Concernant le liraglutide, il n'existe actuellement que des informations pour une seule exposition pendant le premier trimestre de grossesse, avec une issue favorable pour le nouveau-né (2). Pour l'exénatide, un registre de grossesses recense sept cas d'exposition pendant la grossesse, mais les informations au sujet du suivi de ces patientes sont incomplètes (3).

Les agonistes des récepteurs du GLP-1 se distinguent par la taille importante de leurs molécules (entre 3700 Da [liraglutide] et 63 000 Da [dulaglutide]), ce qui diminue la probabilité d'un passage transplacentaire, à moins qu'il n'existe des mécanismes spécifiques de transport actif. Toutefois, des résultats d'études effectuées sur des animaux montrent que le sémaglutide, le dulaglutide, l'exénatide et le liraglutide présentent un risque de tératogénéicité aux doses qui génèrent une toxicité maternelle. En ce qui concerne le liraglutide et le sémaglutide, un risque accru de malformations (au niveau des vaisseaux sanguins du fœtus, mais aussi anomalies rénales, hépatiques et squelettiques) a été observé à des doses équivalentes à celles administrées chez l'humain (4–6).

Compte tenu des données disponibles limitées, nous avons initié une étude de cohorte observationnelle prospective multicentrique en collaboration avec des membres du réseau européen ENTIS (*European Network of Teratology Information Services*) pour évaluer les risques associés à l'utilisation d'agonistes des récepteurs du GLP-1 pendant la grossesse. ENTIS, une organisation à but non lucratif qui coordonne les activités des TIS, a été créée pour fournir des informations aux patientes et aux professionnels de la santé sur la sécurité et les risques des médicaments pendant la grossesse et l'allaitement. Les TIS recueillent des informations cliniques sur les patientes et l'issue des grossesses, favorisant ainsi la recherche collaborative et apportant une contribution importante à la connaissance des risques associés à certains médicaments pendant la grossesse.

Méthodologie

Cette étude de cohorte observationnelle prospective a impliqué sept centres répartis dans six pays : l'Australie, l'Allemagne, Israël, l'Italie, la Suisse et le Royaume-Uni. Les issues de grossesse de femmes enceintes exposées aux agonistes des récepteurs du GLP-1 au premier trimestre ont été comparées à celles de deux groupes de référence : un groupe de femmes diabétiques exposées à des antidiabétiques autres que les agonistes des récepteurs du GLP-1, et un autre groupe de patientes en surpoids ou obèses exposées à des médicaments non tératogènes. La collecte des données s'est déroulée en deux étapes : un contact initial avec le service TIS et un second après la date d'accouchement prévue. Lors du premier contact avec le service TIS, des questionnaires standardisés ont été utilisés pour collecter des informations telles que les caractéristiques de la mère, l'anamnèse, ainsi que les détails concernant les prises médicamenteuses. Après la date prévue de l'accouchement, des questionnaires structurés et des interviews par téléphone ont permis d'assurer le suivi et d'obtenir des données sur les issues des grossesses, l'âge gestationnel et le poids des bébés à la naissance ainsi que les éventuelles malformations et complications néonatales. Les malformations ont été classées en utilisant le système de classification du réseau européen EUROCAT (*European Network of Population-based Registries for the Epidemiological Surveillance of Congenital Anomalies*) (7).

Résultats préliminaires

L'analyse est encore en cours, mais les résultats préliminaires basés sur des données provenant de 173 femmes enceintes exposées à des analogues du GLP-1 pendant le premier trimestre de leur grossesse, ainsi que sur deux groupes de référence (femmes enceintes diabétiques et femmes enceintes en surpoids ou obèses) ne révèlent aucune augmentation significative du taux de malformation majeure ou du risque de perte de grossesse chez les femmes exposées à ces substances.

Discussion

D'après nos connaissances, cette étude observationnelle prospective multicentrique constitue la première évaluation de la sécurité reproductive en cas d'exposition à des agonistes des récepteurs du GLP-1 pendant le premier trimestre de la grossesse. Le réseau ENTIS est idéalement organisé pour assurer la pharmacovigilance des médicaments utilisés pendant la grossesse après leur commercialisation. Compte tenu du manque de données disponibles sur l'exposition aux médicaments pendant la grossesse, qui n'apparaissent dans la littérature qu'après un temps considérable, des travaux comme cette étude de cohorte prospective multicentrique sont essentiels pour mieux comprendre les risques potentiels. Une analyse détaillée de nos données est encore en cours mais les résultats complets de cette étude seront publiés dans un avenir proche.

Bibliographie

- (1) Gerbier E, Favre G, Maisonneuve E, Ceulemans M, Winterfeld U, Dao K, et al. Antidiabetic Medication Utilisation before and during Pregnancy in Switzerland between 2012 and 2019: An Administrative Claim Database from the MAMA Cohort. *J Diabetes Res.* 2023;2023:4105993.
- (2) Greco D. Normal pregnancy outcome after first-trimester exposure to liraglutide in a woman with Type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2015;32(10):e29–30.
- (3) AstraZeneca. Exenatide Pregnancy Registry. 2016 [Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00579150?cond=%22Diabetes%2C+Gestational%22&rank=22>].
- (4) FDA. US. Non-Clinical Review(s). Ozempic (Semaglutide). Center for Drug Evaluation and Research. 2017 [Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/209637Orig1s000Approv.pdf].
- (5) FDA. US. Pharmacology Review(s). Drug Approval Package, Trulicity (dulaglutide) injection. 2014 [Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/125469Orig1s000PharmR.pdf].
- (6) FDA. US. Byetta (Exenatide) Injection. Drug Approval Package. Pharmacology Reviews. 2004 [Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2009/021919s000ClinPharmR.pdf].
- (7) EUROCAT. EUROCAT Guide 1.4: Instruction for the registration of congenital anomalies. EUROCAT Central Registry, University of Ulster. 2013 [Updated 01.12.2020 [Internet]. [Available from: https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat_en].