



OBESITE

LES NOUVEAUX MÉDICAMENTS DANS LA PRISE EN CHARGE DE L'OBÉSITÉ

Dr Véronique SAVEY –
Centre Spécialisé de
l'Obésité de Caen
Normandie

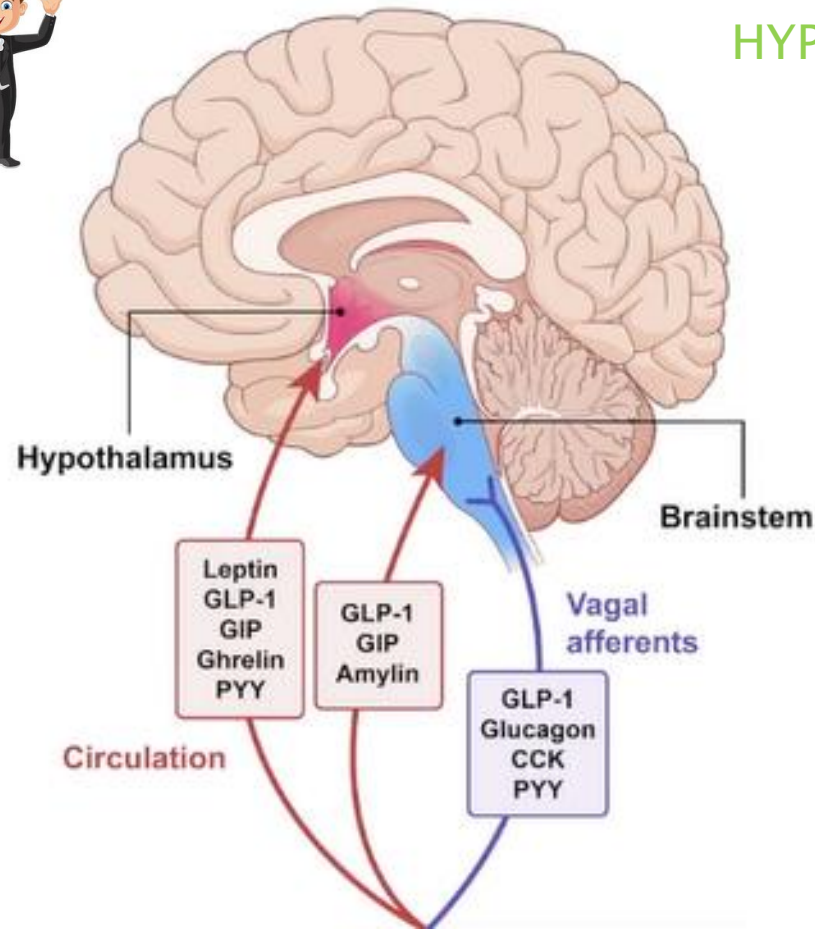
CHU
CAEN NORMANDIE

CS
CAEN NORMANDIE
CENTRE SPÉCIALISÉ DE L'OBÉSITÉ

Régulation de la satiété



HYPOTHALAMUS = CHEF D'ORCHESTRE



SIGNAUX PÉRIPHÉRIQUES

LEPTINE

GHRELININE

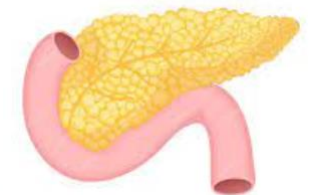
CCK PYY OXM

GIP

GLP1

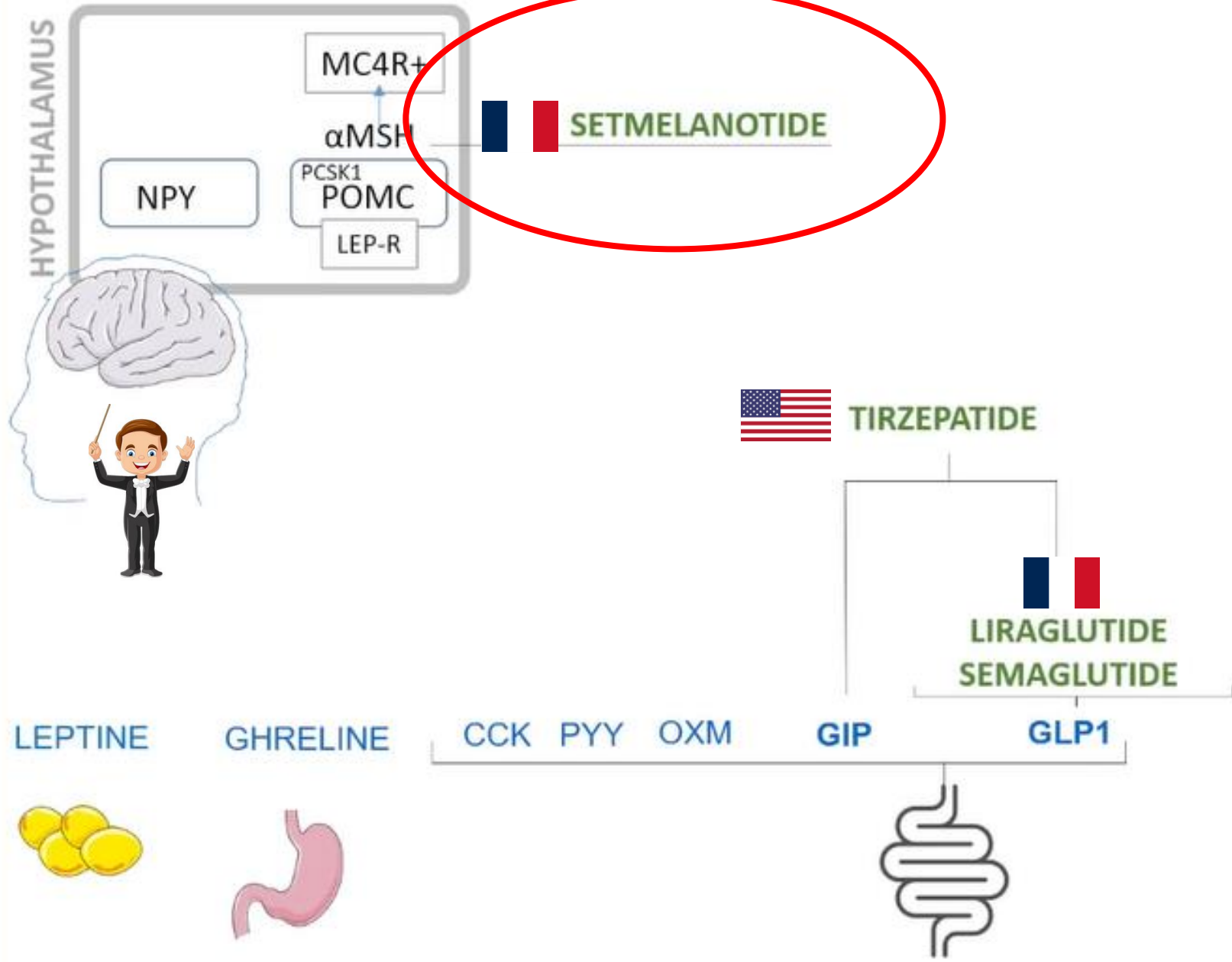
GLUCAGON

AMYLIN



■ Approuvé pour l'obésité

FAIM/SATIÉTÉ



LEPTINE



GHRELIN



CCK PYY OXM

GIP



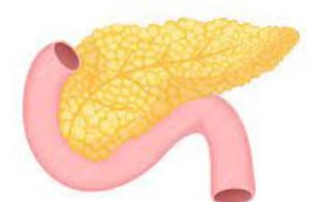
GLP1

USA TIRZEPATIDE

LIRAGLUTIDE
SEMAGLUTIDE

GLUCAGON

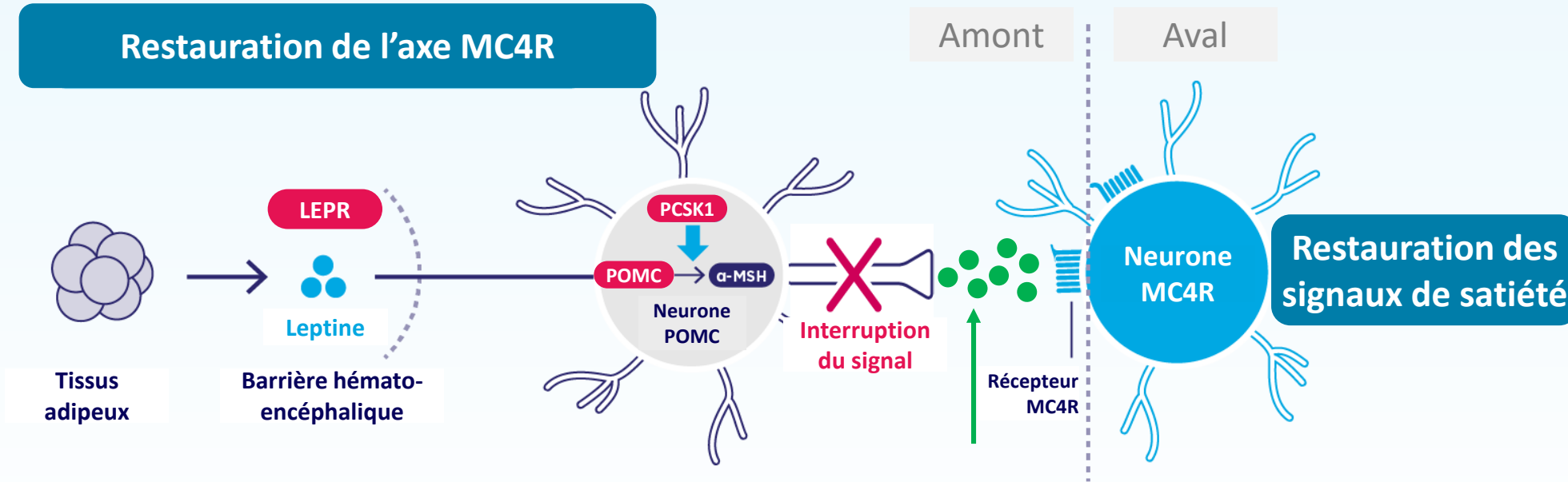
AMYLIN



Setmélanotide : agoniste du récepteur MC4R qui rétablit la cascade de signalétique au niveau hypothalamique

Voie Leptine – mélanocortines

Restauration de l'axe MC4R



- Réduction de l'hyperphagie
- Augmentation des dépenses d'énergie



- Réduction du poids et de l'IMC
- Amélioration de la qualité de vie

Setmélanotide agoniste du MC4R, mime l'action de l' α -MSH

Corrige les effets d'un déficit de POMC, PCSK-1, ou du récepteur à la leptine

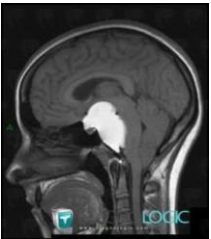


SETMELANOTIDE (IMCIVREE)



✓ **Obésité génétique** : obésité qui survient très tôt dans l'enfance, IMC très élevé, TCA, troubles endocriniens, anomalies des extrémités, troubles neurosensoriels, troubles endocriniens,

.....



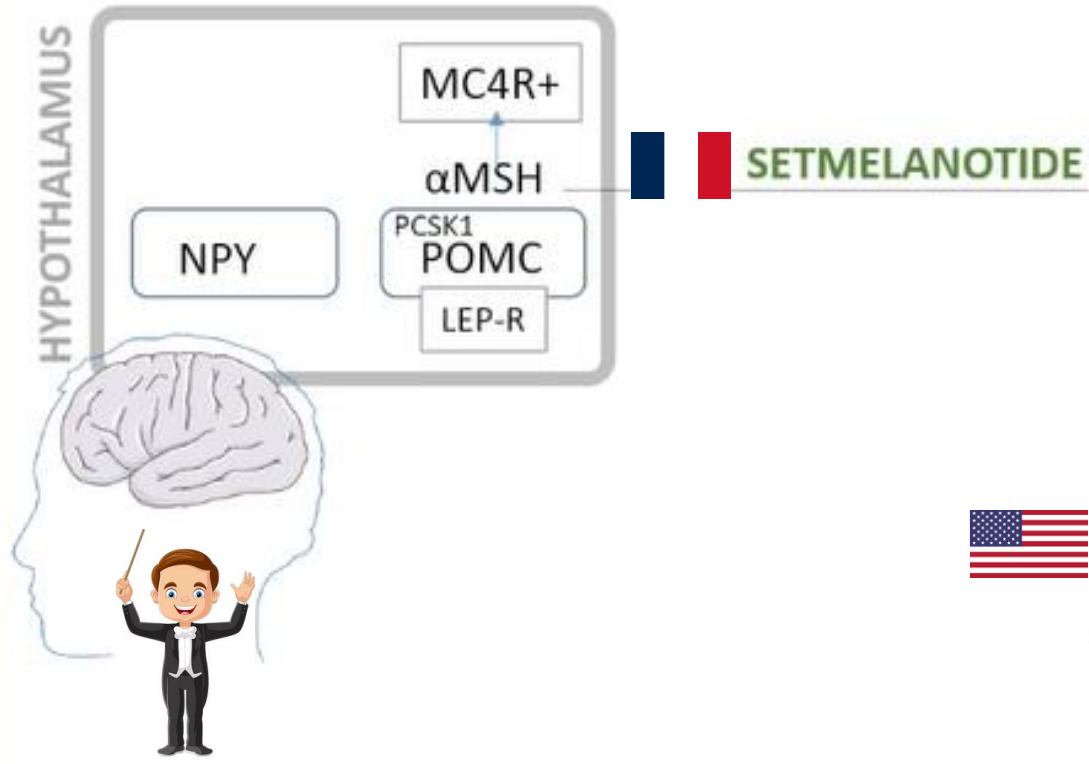
✓ **Obésité hypothalamique lésionnelle** (craniopharyng)

**Médicament d'exception
pour des obésités rares**



■ Approuvé pour l'obésité

FAIM/SATIÉTÉ



TIRZEPATIDE



LEPTINE

GHRELIN

CCK PYY OXM

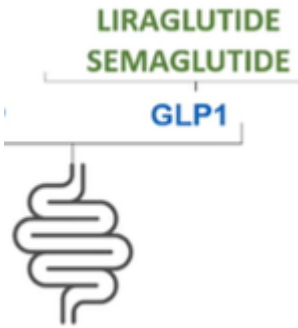
GIP

GLP1

GLUCAGON

AMYLIN





QU'EST-CE QUE LE GLP-1 ?



- Peptide 31 acides aminés
- Synthétisé et sécrété par les cellules L de l'intestin et les neurones
- Action sur divers organes
- Demi-vie : $t_{1/2} = \sim 2$ mins
(rapidement dégradé par la dipeptidyl peptidase-4 (DPP4))

Effets multiples :

- Sécrétion d'insuline glucose-dépendante (effet incrétine)
- Contraction du pylore et ralentissement de la vidange gastrique
- Diminution de la sécrétion acide gastrique
- Réduction de l'appétit et de la prise alimentaire (effet anorexigène central sur l'hypothalamus)



Médicaments antidiabétiques incrétino-mimétiques

Inhibiteurs de DPP4

par voie orale

en comprimés

1 à 2 prise(s) par jour

Efficacité : modérée

(HbA1c -1,0%)

Analogues du GLP-1

par injection sous-cutanée

en stylo pré-rempli

1 injection par jour/par semaine

Efficacité : importante

(HbA1C jusqu'à -2%)

+ perte pondérale



Médicaments antidiabétiques incrétino-mimétiques

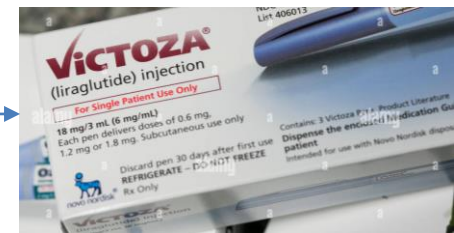


Inhibiteurs de DPP4

- Sitagliptine : AMM 2007
- Vidagliptine : AMM 2007
- Saxagliptine : AMM 2011

Analogues du GLP-1

- Exenatide : AMM 2006
- Liraglutide : AMM 2009 →
- Dulaglutide : AMM 2014
(nouveaux dosages : 2020)
- Semaglutide : AMM 2018 →



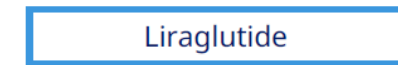
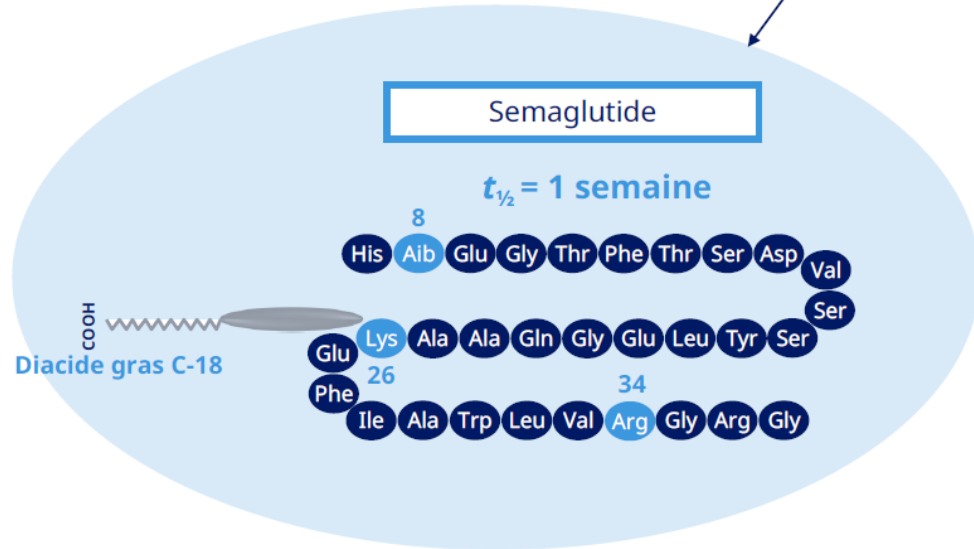


ANALOGUES DU GLP-1 (OU AGONISTES DU RÉCEPTEUR DU GLP-1)

GLP-1 endogène humain



$t_{1/2} = \sim 2$ mins



$t_{1/2} = 13$ h

Acide gras C-16
(acide palmitique)



WEGOVIY
1 injection sous cutanée
1 fois par semaine
(choisir un jour fixe)

SAXENDA
1 injection sous-cutanée
1 fois par jour
à heure fixe





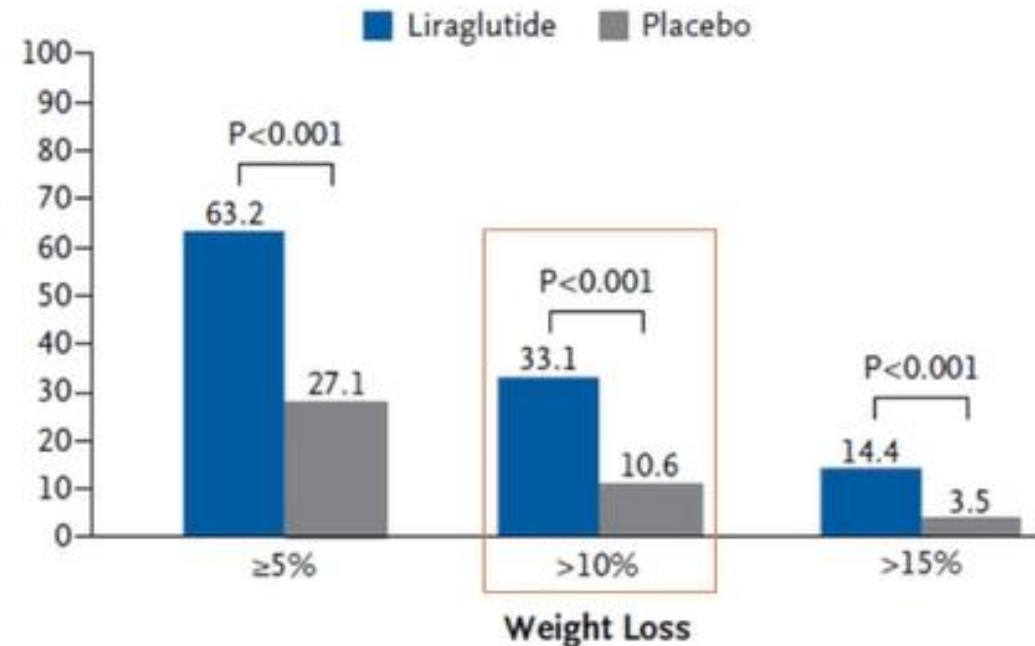
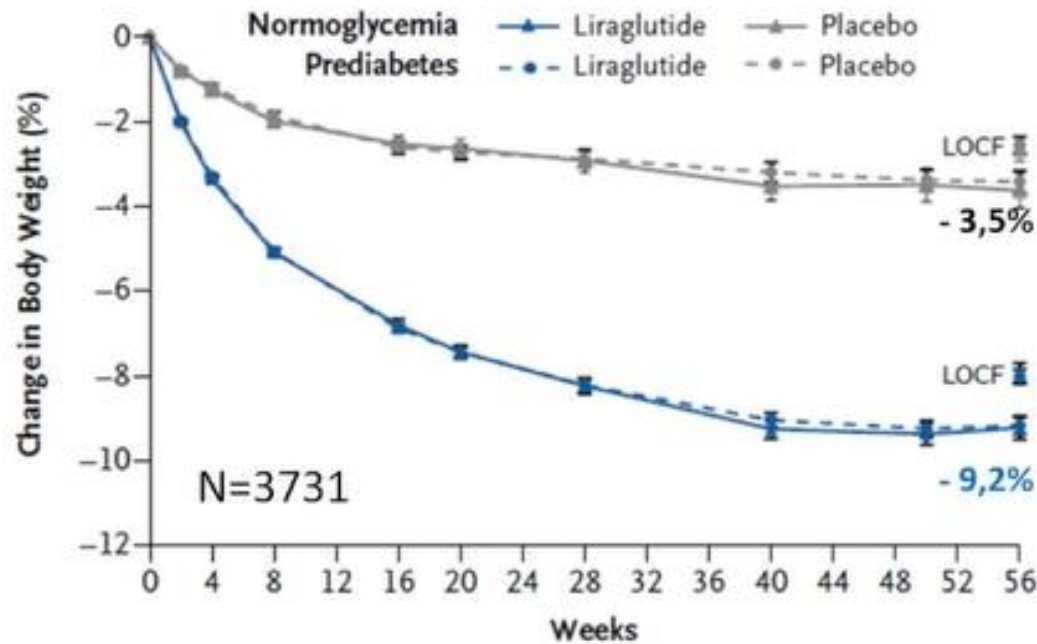
LIRAGLUTIDE 3mg – agoniste GLP1-R injectable



- Agoniste GLP1R SC quotidien - **Approuvé** en 2014 disponible en France depuis Mars 2021

Escalade de dose sur 1 mois (0,6->1,2->1,8->2,4->3) Pas de remboursement SS

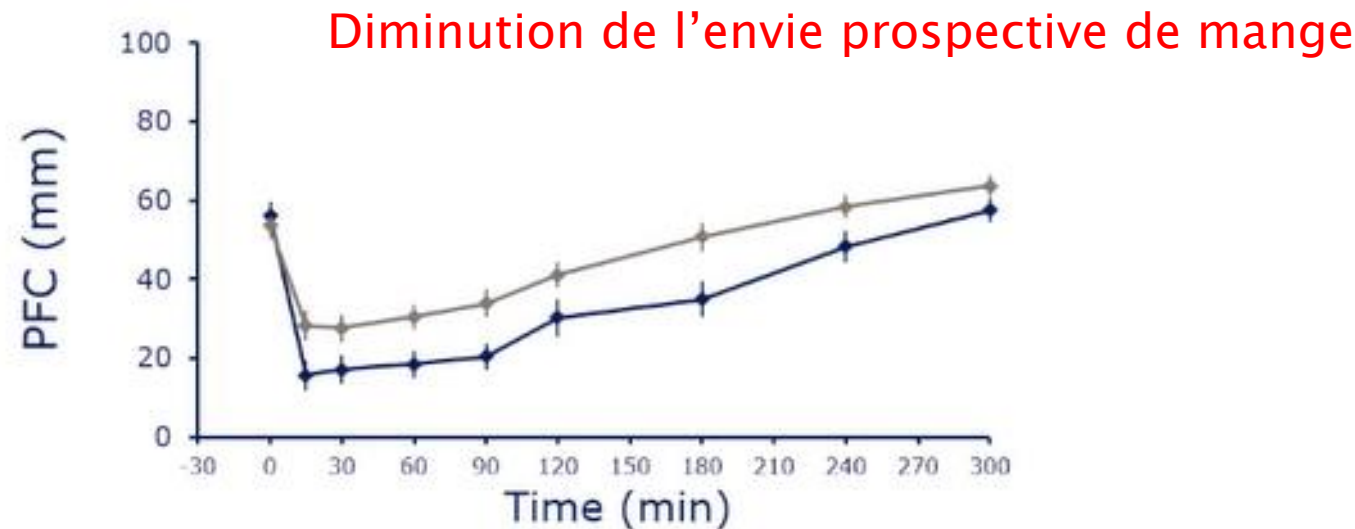
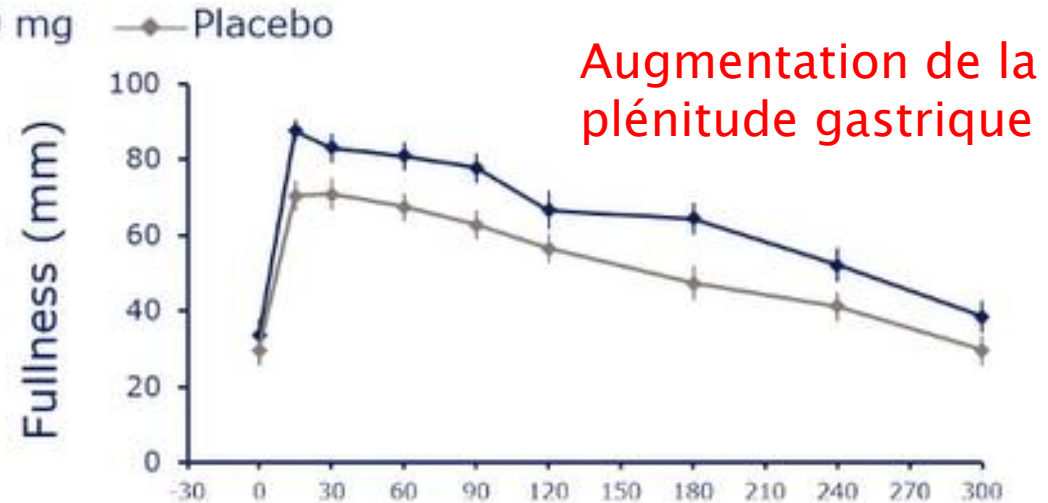
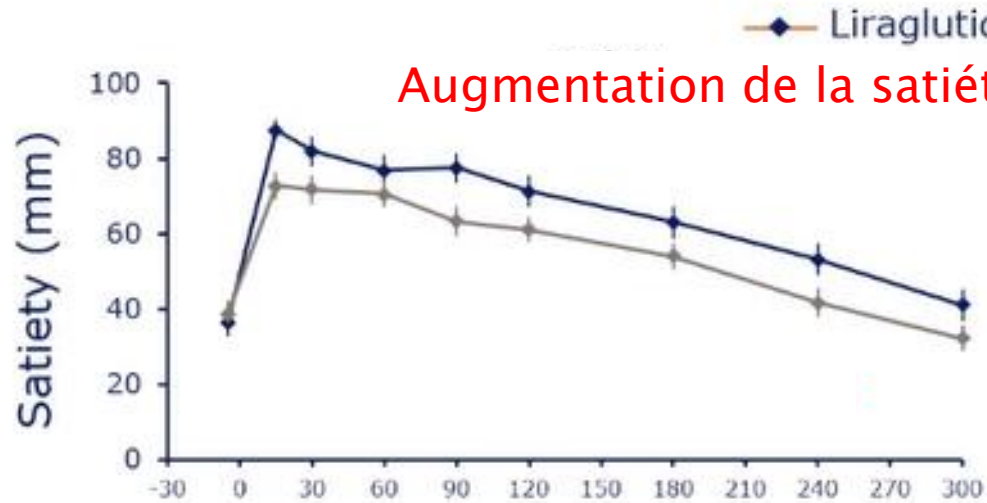
- Phase 3 Obésité: SCALE



Pi-Sunyer et al. N Engl J Med 2015



LIRAGLUTIDE 3mg – les dimensions de l'appétit



Appetite ratings were assessed by visual analog scale. Data are presented as mean \pm standard error. PFC, prospective food consumption

Adapted from: van Can et al. *Int J Obes* 2014;38:784–93



SCALE : effets indésirables

Event	Liraglutide (N=2481)			Placebo (N=1242)		
	No. of Patients (%)	No. of Events	Event Rate per 100 Exposure-Years	No. of Patients (%)	No. of Events	Event Rate per 100 Exposure-Years
Adverse events in ≥5% of patients	1992 (80.3)	7191	321.8	786 (63.3)	2068	195.7
Nausea	997 (40.2)	1429	63.9	183 (14.7)	223	20.9
Diarrhea	518 (20.9)	754	33.7	115 (9.3)	142	13.3
Constipation	495 (20.0)	593	26.5	108 (8.7)	121	11.3
Vomiting	404 (16.3)	597	26.7	51 (4.1)	62	5.8
Dyspepsia	236 (9.5)	282	12.6	39 (3.1)	44	4.1
Upper abdominal pain	141 (5.7)	171	7.7	43 (3.5)	49	4.6
Abdominal pain	130 (5.2)	163	7.2	43 (3.5)	53	5.0
Nasopharyngitis	427 (17.2)	586	26.2	234 (18.8)	302	28.3
Upper respiratory tract infection	213 (8.6)	247	11.1	122 (9.8)	149	14.0
Sinusitis	128 (5.2)	141	6.3	73 (5.9)	95	8.9
Influenza	144 (5.8)	170	7.6	66 (5.3)	84	7.9
Headache	327 (13.2)	441	19.7	154 (12.4)	220	20.6
Dizziness	167 (6.7)	203	9.1	60 (4.8)	65	6.1
Decreased appetite	267 (10.8)	283	12.7	38 (3.1)	39	3.7
Back pain	171 (6.9)	210	9.4	105 (8.5)	121	11.3
Arthralgia	125 (5.0)	133	6.0	71 (5.7)	80	7.5
Fatigue	185 (7.5)	203	9.1	65 (5.2)	72	6.7
Injection-site hematoma	142 (5.7)	154	6.9	93 (7.5)	101	9.5





SCALE : effets indésirables

Event	Liraglutide (N = 2481)			Placebo (N = 1242)		
	No. of Patients (%)	No. of Events	Event Rate per 100 Exposure-Years	No. of Patients (%)	No. of Events	Event Rate per 100 Exposure-Years
Serious adverse events in $\geq 0.2\%$ of patients	154 (6.2)	194	8.7	62 (5.0)	75	7.0
Cholelithiasis	20 (0.8)	20	0.9	5 (0.4)	5	0.5
Cholecystitis acute	12 (0.5)	12	0.5	0	0	0.0
Osteoarthritis	6 (0.2)	7	0.3	0	0	0.0
Intervertebral disc protrusion	5 (0.2)	5	0.2	1 (0.1)	1	0.1
Pancreatitis acute†	4 (0.2)	4	0.2	0	0	0.0
Cholecystitis	4 (0.2)	4	0.2	0	0	0.0
Breast cancer	4 (0.2)	4	0.2	1 (0.1)	1	0.1
Back pain	2 (0.1)	2	<0.1	2 (0.2)	2	0.2
Uterine leiomyoma	1 (<0.1)	1	<0.1	2 (0.2)	2	0.2
Cellulitis	1 (<0.1)	1	<0.1	3 (0.2)	3	0.3
Gastroesophageal reflux disease	0	0	0.0	2 (0.2)	2	0.2
Bronchitis	0	0	0.0	2 (0.2)	2	0.2
Bladder prolapse	0	0	0.0	2 (0.2)	2	0.2
Chest pain	0	0	0.0	3 (0.2)	3	0.3





SAXENDA Liraglutide 3 mg : les indications



Adultes :

- $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (obésité), ou
- $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ (surpoids) en présence d'au moins un facteur de comorbidité lié au poids tel qu'une dysglycémie (prédiabète ou diabète de type 2), une hypertension artérielle, une dyslipidémie ou un syndrome d'apnée obstructive du sommeil.

Le traitement par Saxenda doit être interrompu après 12 semaines à la dose de 3,0 mg/jour si les patients n'ont pas perdu au moins 5 % de leur poids initial.

Adolescents (≥ 12 ans) :

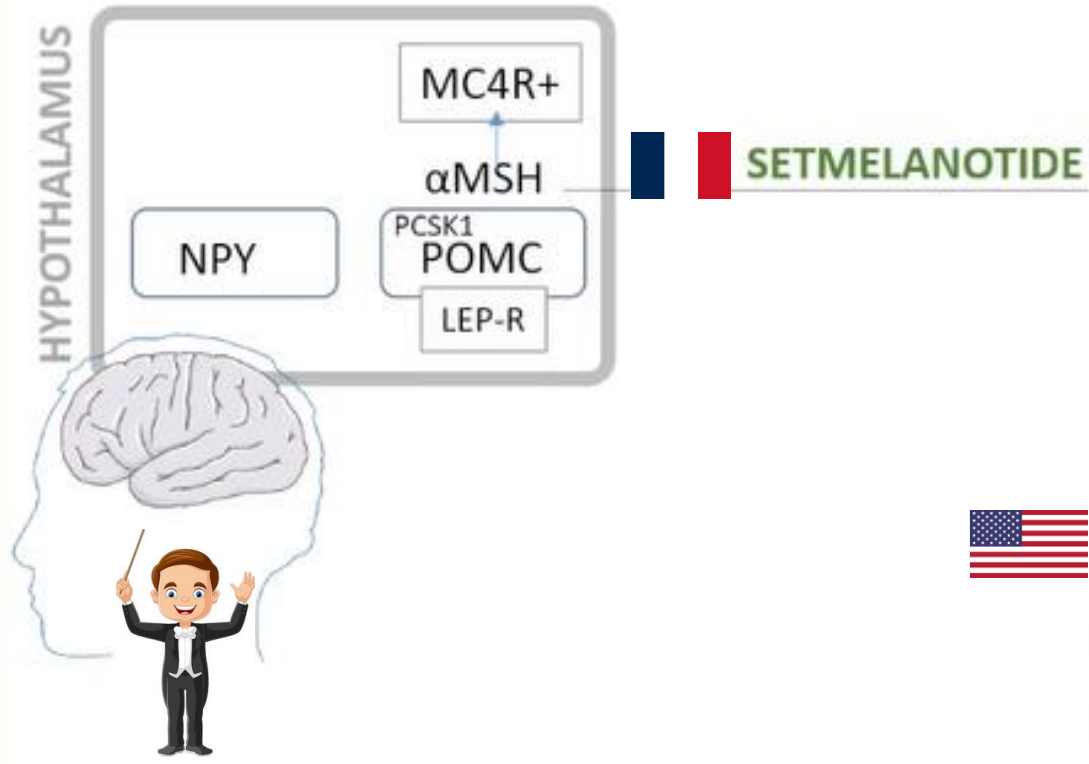
- une obésité (correspondant à un IMC $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ chez les adultes selon les seuils internationaux)* et
- un poids corporel supérieur à 60 kg.

Le traitement par Saxenda doit être interrompu et réévalué si les patients n'ont pas perdu au moins 4 % de leur IMC ou de leur Z-score d'IMC après 12 semaines à la dose de 3,0 mg/jour ou à la dose maximale tolérée.

* Seuils d'IMC selon l'IOTF pour l'obésité en fonction du sexe entre 12 et 18 ans

■ Approuvé pour l'obésité

FAIM/SATIÉTÉ



🇺🇸 TIRZEPATIDE



LEPTINE

GHRELIN

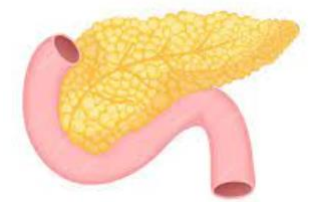
CCK PYY OXM

GIP

GLP1

GLUCAGON

AMYLIN

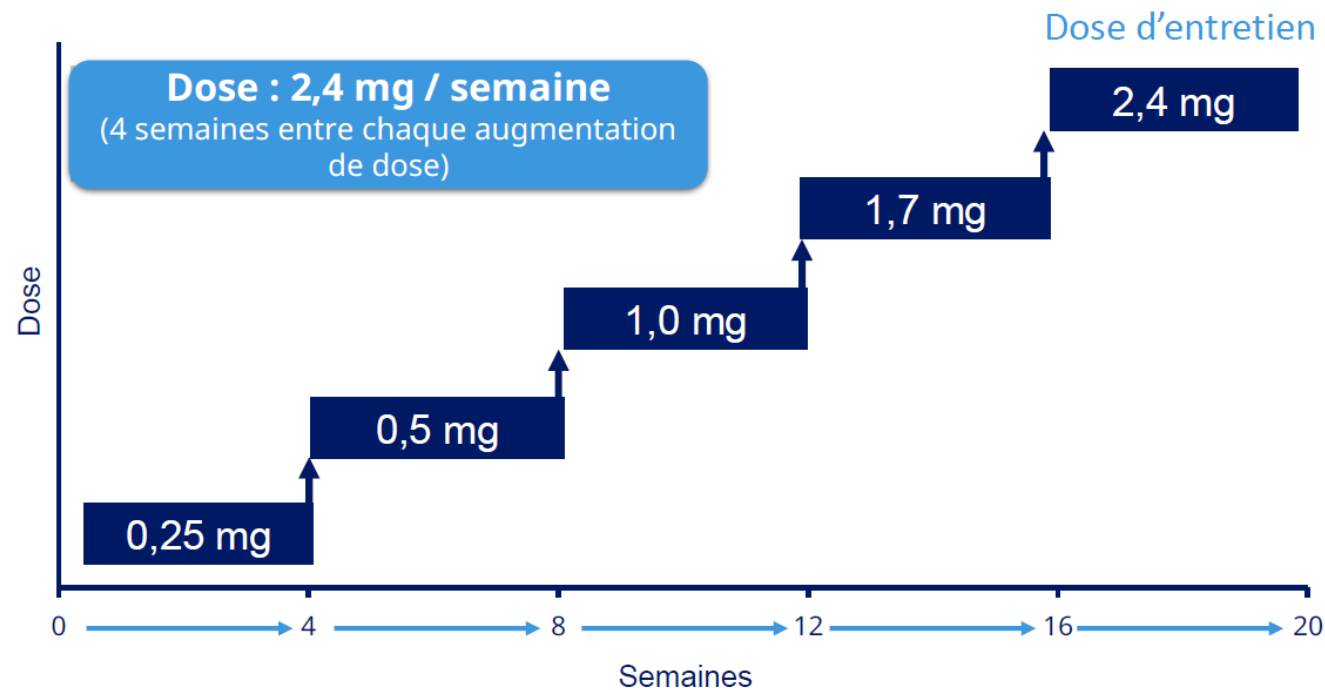


SEMAGLUTIDE 2,4mg – agoniste GLP1-R injectable



- Agoniste GLP1R injectable hebdomadaire – **Approuvé** FDA juin 2021 et EMA Mars 2022

Escalade de dose du semaglutide dans la prise en charge de l'obésité

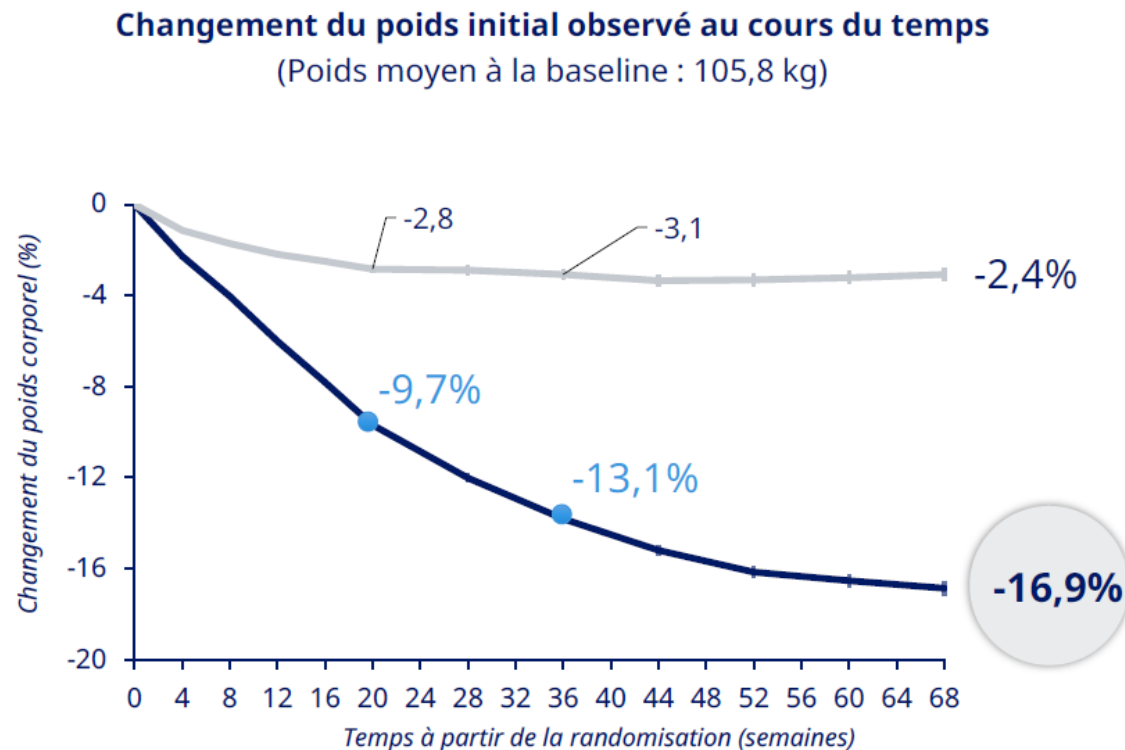


SEMAGLUTIDE 2,4mg – agoniste GLP1-R injectable

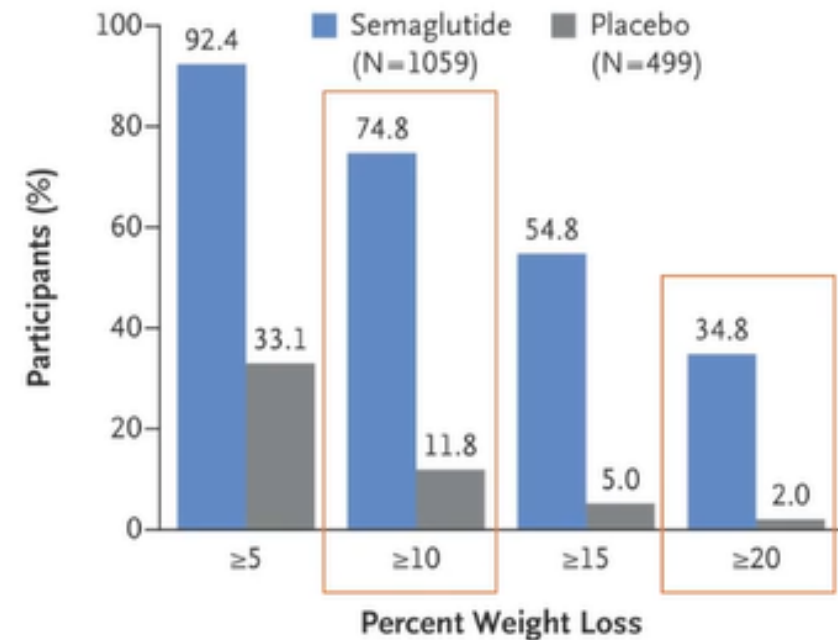
- Agoniste GLP1R injectable hebdomadaire – **Approuvé** FDA juin 2021 et EMA Mars 2022

Escalade de dose sur 4 mois (0,25->0,5->1->1,7->2,4)

- Phase 3 Obésité: programme STEP



D On-Treatment Data at Wk 68

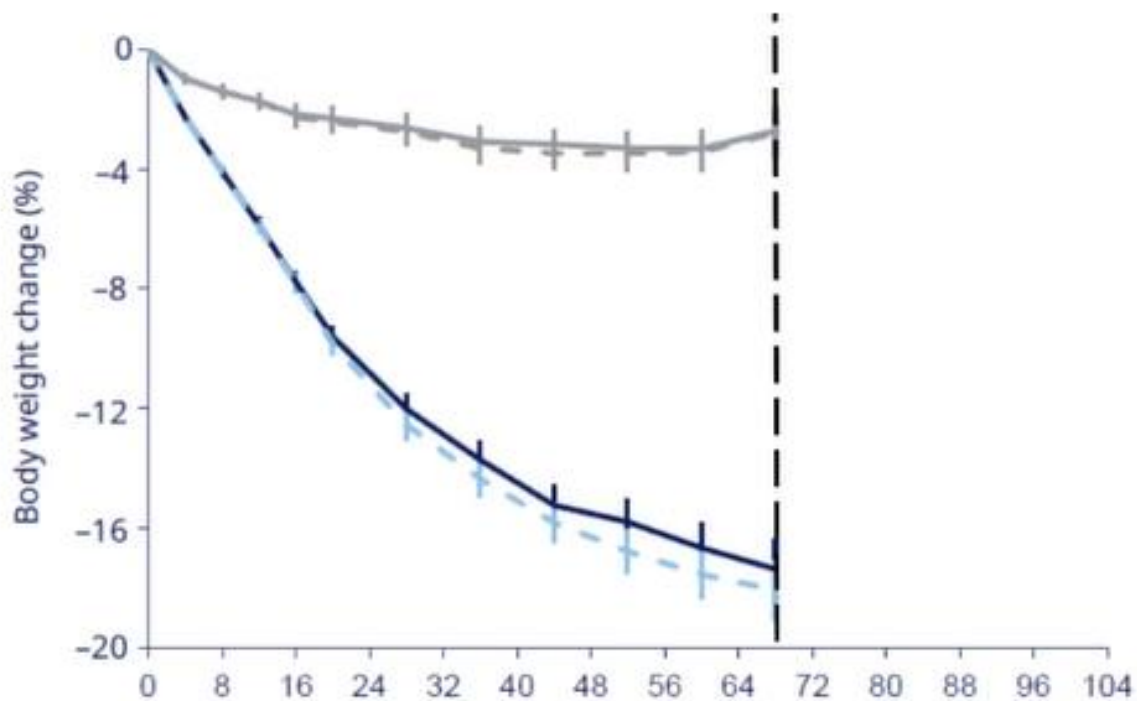


Wilding JPH, STEP 1 Study Group. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med.* 2021 Mar 18;384(11):989-1002. doi: 10.1056/NEJMoa2032183. Epub 2021 Feb 10.



SEMAGLUTIDE 2,4mg – maintien et arrêt du TTT

Année 1
Avec TTT

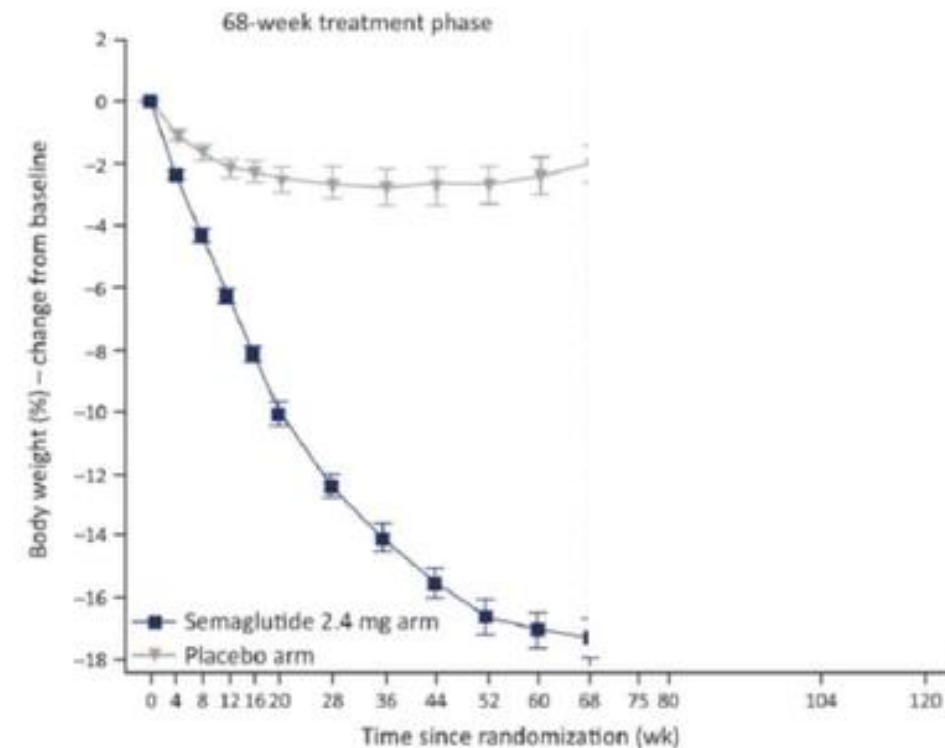


Semaglutide 2.4 mg ■ In-trial — On-treatment
Placebo ■ —

Données issues de l'étude STEP 5

Adapté de Garvey et al.

Année 1
Avec TTT

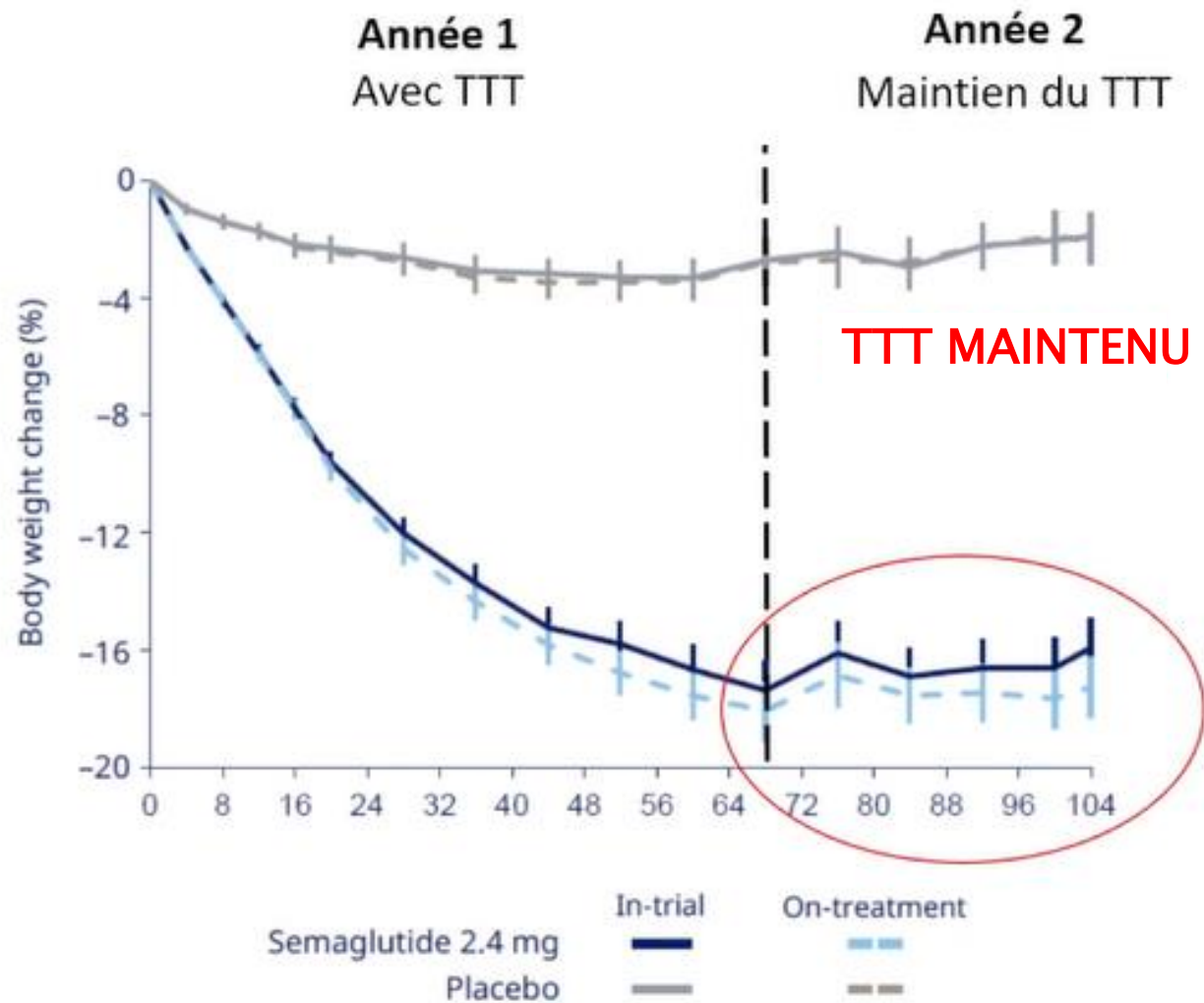


Semaglutide 2.4 mg arm	238	226	228	238	225	238	228	228	228	227	228	109	174	171	197
Placebo arm	99	99	99	98	97	98	99	99	99	99	99	93	79	80	91

Données issues de l'étude STEP 1 Extension Study

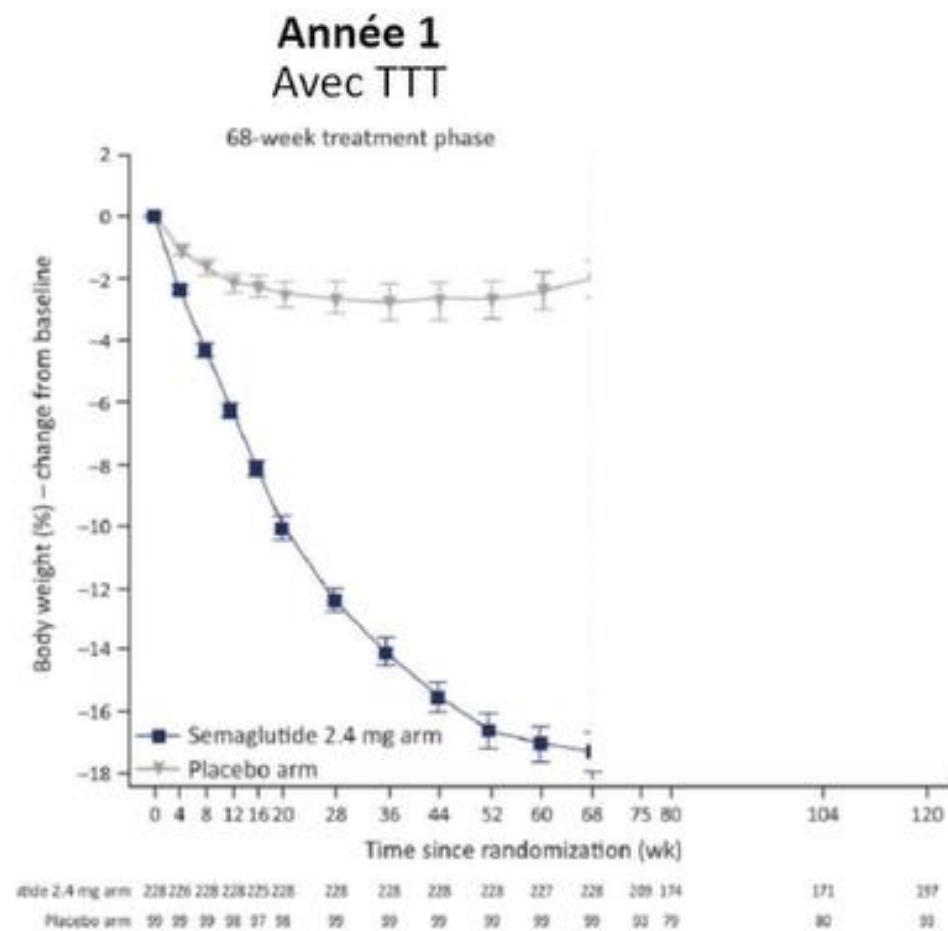
Adapté de Wilding et al.

SEMAGLUTIDE 2,4mg – maintien et arrêt du TTT



Données issues de l'étude STEP 5

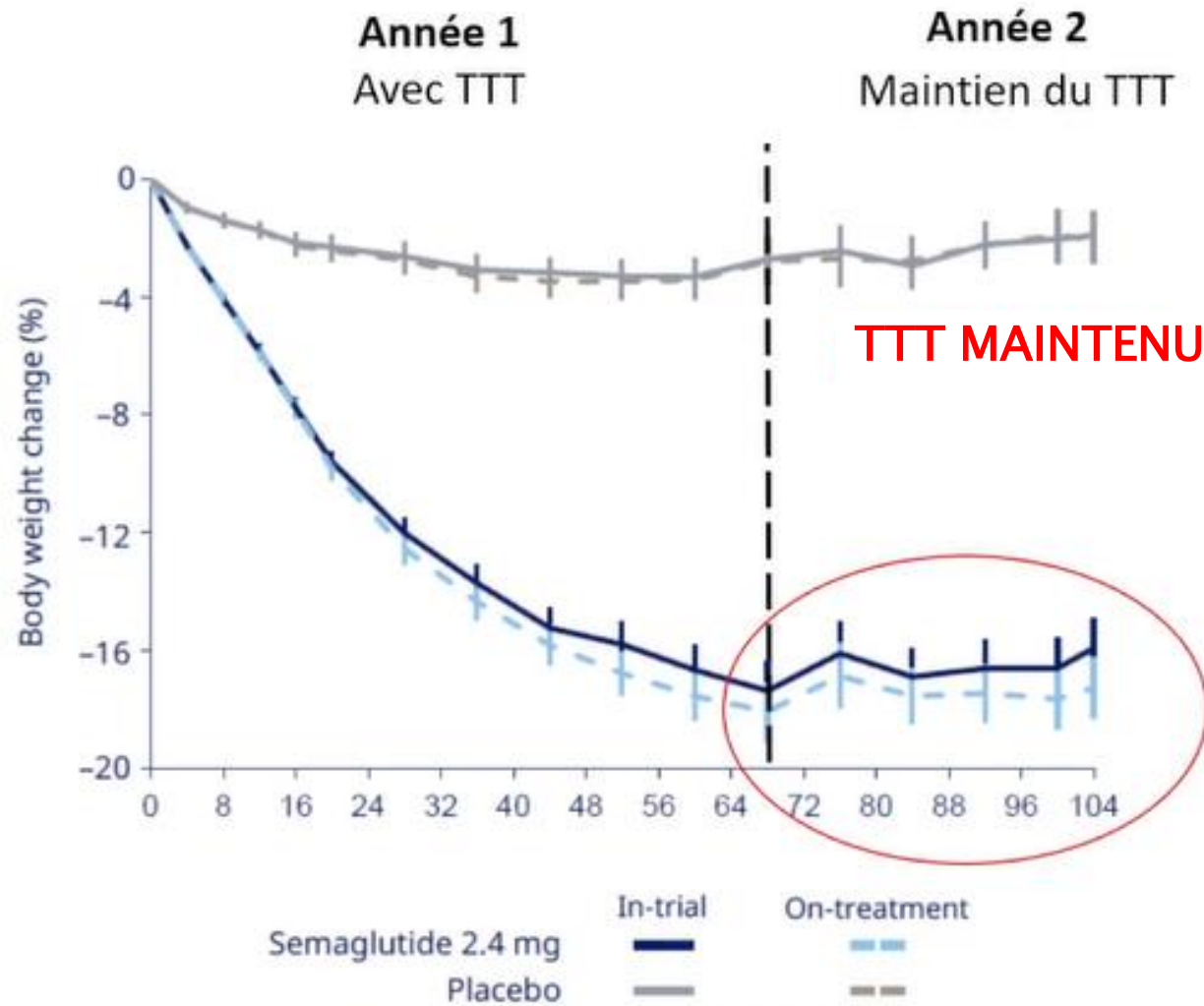
Adapté de Garvey et al.



Données issues de l'étude STEP 1 Extension Study

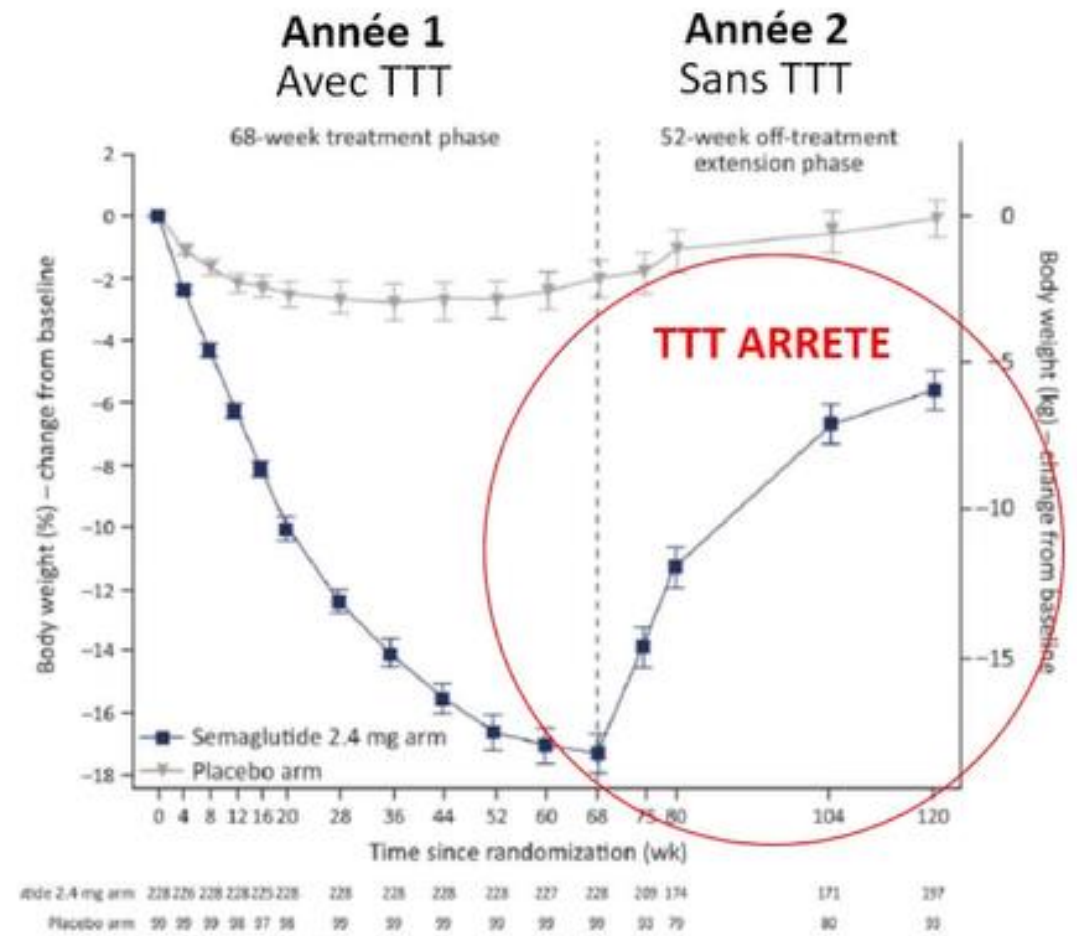
Adapté de Wilding et al.

SEMAGLUTIDE 2,4mg – maintien et arrêt du TTT



Données issues de l'étude STEP 5

Adapté de Garvey et al.

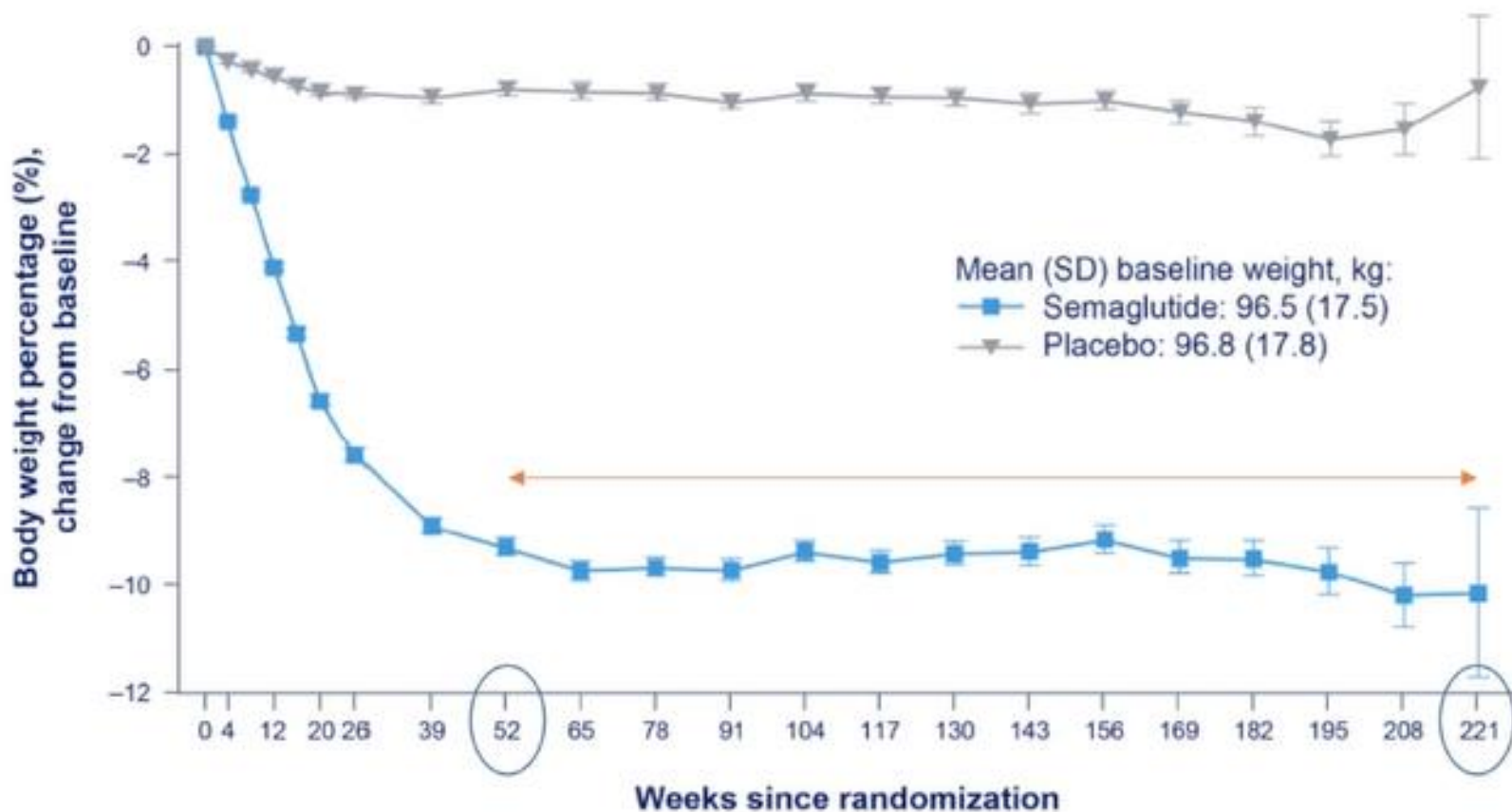


Données issues de l'étude STEP 1 Extension Study

Adapté de Wilding et al.

SEMAGLUTIDE 2,4mg – effet pondéral au long cours

SELECT Trial



3 ans 1/2

Semaglutide, N	8,803	7,647	7,493	6,690	7,290	6,447	7,282	6,460	7,474	5,991	5,898	4,686	5,085	3,650	2,954	1,737	921	157
Placebo, N	8,801	7,715	7,516	6,704	7,269	6,340	7,272	6,392	7,378	5,871	5,879	4,583	5,014	3,560	2,890	1,698	898	152

SEMAGLUTIDE 2,4mg – en FRANCE

- **Accès Précoce AP2** de juillet 2022 au 29 septembre 2023 – ASMR5
 - >IMC>40 + comorbidités
 - ≈10 000 patients traités actuellement
 - Etude **SemaSearch** (Promoteur HCL) du réseau FORCE pour identifier les populations répondeuses et les facteurs prédictifs de réponse.
 - Avis HAS Favorable au remboursement (dec 22): IMC>35 , Age < 65 ans, prescription spécialiste obésité / réévaluation après les résultats de SELECT

Semaglutide and cardiovascular outcomes in obesity without diabetes – SELECT Trial

17,604 patient randomisés

100% prévention CV 2R

61.6 ans d'âge moyen

72,3% d'hommes

66,4% de prédiabétiques

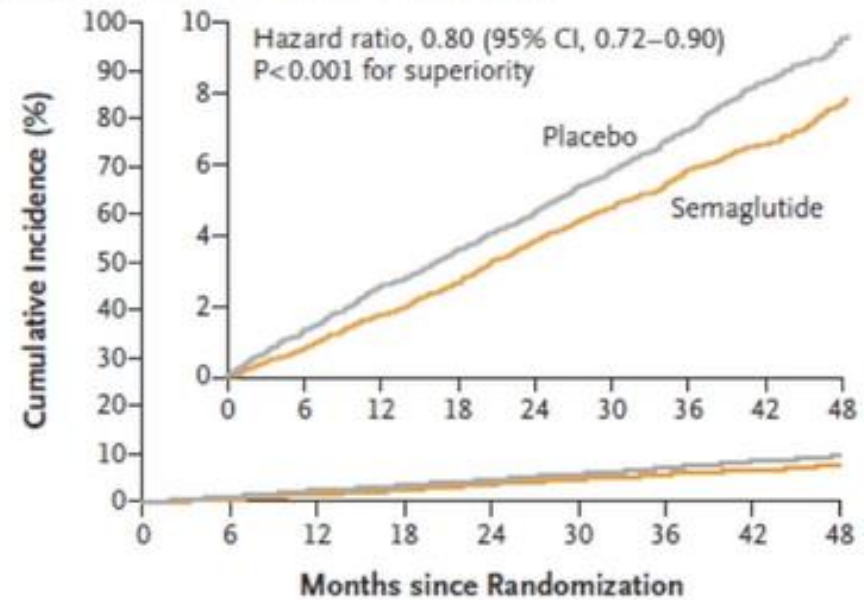
Evenement CV durant l'étude (MACE 3pts) :

Sema : 569 vs Pbo 701

HR=0.80; 95% [CI], 0.72 to 0.90; P<0.001

[nominal significance level for superiority after adjustment for the interim analysis, 0.046])

A Primary Cardiovascular Composite End Point



No. at Risk

Placebo	8801	8652	8487	8326	8164	7101	5660	4015	1672
Semaglutide	8803	8695	8561	8427	8254	7229	5777	4126	1734

En prévention secondaire : réduction de 20 % du MACE 3pts
(= Décès cardiovasculaire, AVC non mortel, infarctus non mortel)

Lincoff et al NEJM 2023

STEP 1: Evènements indésirables

Adverse Event	Semaglutide (N = 1306)			Placebo (N = 655)		
	No. of participants (%)	No. of events	Events/100 person-yr	No. of participants (%)	No. of events	Events/100 person-yr
Any adverse event	1171 (89.7)	9658	566.1	566 (86.4)	3302	398.0
Serious adverse events	128 (9.8)	164	9.6	42 (6.4)	53	6.4
Adverse events leading to discontinuation of drug or placebo	92 (7.0)	123	7.2	20 (3.1)	23	2.8
Gastrointestinal disorders	59 (4.5)	78	4.6	5 (0.8)	5	0.6
Fatal events†‡	1 (0.1)	1	0.1	1 (0.2)	3	0.3
Adverse events reported in ≥10% of participants§						
Nausea	577 (44.2)	1068	62.6	114 (17.4)	146	17.6
Diarrhea	412 (31.5)	766	44.9	104 (15.9)	138	16.6
Vomiting	324 (24.8)	636	37.3	43 (6.6)	52	6.3
Constipation	306 (23.4)	390	22.9	62 (9.5)	73	8.8
Nasopharyngitis	281 (21.5)	480	28.1	133 (20.3)	216	26.0
Headache	198 (15.2)	387	22.7	80 (12.2)	104	12.5
Dyspepsia	135 (10.3)	179	10.5	23 (3.5)	30	3.6
Abdominal pain	130 (10.0)	175	10.3	36 (5.5)	41	4.9
Upper respiratory tract infection	114 (8.7)	158	9.3	80 (12.2)	116	14.0

STEP 1: Evènements indésirables

Adverse Event	Semaglutide (N = 1306)			Placebo (N = 655)		
	No. of participants (%)	No. of events	Events/100 person-yr	No. of participants (%)	No. of events	Events/100 person-yr
Safety focus areas¶						
Gastrointestinal disorders	969 (74.2)	4309	252.6	314 (47.9)	739	89.1
Gallbladder-related disorders	34 (2.6)	42	2.5	8 (1.2)	8	1.0
Hepatobiliary disorders	33 (2.5)	40	2.3	5 (0.8)	5	0.6
Cholelithiasis	23 (1.8)	24	1.4	4 (0.6)	4	0.5
Hepatic disorders	31 (2.4)	37	2.2	20 (3.1)	24	2.9
Acute pancreatitis**	3 (0.2)	3	0.2	0	—	—
Cardiovascular disorders†	107 (8.2)	134	7.2	75 (11.5)	96	10.5
Allergic reactions	96 (7.4)	108	6.3	54 (8.2)	63	7.6
Injection-site reactions	65 (5.0)	99	5.8	44 (6.7)	82	9.9
Malignant neoplasms†	14 (1.1)	14	0.8	7 (1.1)	7	0.8
Psychiatric disorders	124 (9.5)	160	9.4	83 (12.7)	113	13.6
Acute renal failure	3 (0.2)	4	0.2	2 (0.3)	2	0.2
Hypoglycemia	8 (0.6)	15	0.9	5 (0.8)	7	0.8

STEP 1: Evènements indésirables

On retrouve les effets indésirables connus des analogues du GLP-1. Il n'y a pas eu de nouvel effet indésirable découvert.

Effets gastro-intestinaux :

- dose-dépendants
- lors de l'augmentation de dose, puis amélioration de la tolérance dans les semaines qui suivent
- transitoires (les premiers jours qui suivent l'injection)
- beaucoup de troubles rapportés mais peu d'arrêt de traitement



**La popularité du sémaglutide augmente,
mais des effets indésirables rares mais graves émergent**

(K Ruder interview de S Yanovski) **JAMA Novembre 2023** (News and analysis)



Le Monde

Les Echos

- **Iléus** (ozempic) new warning septembre 2023 FDA (6 cas dont 2 hospitalisation)

- **Suicide**: Agence européenne du médicament (EMA) le 11 juillet 2023 → évaluation du risque suicidaire et d'auto-mutilation. Agence islandaise des médicaments : 150 cas avec aGLP1

- US, FDA (cf FAERS) au 30 juin. Pour Ozempic : 59 reports d'idées suicidaires, 6 cas de TS et 4 cas de suicide associés à. Wegovy : 6 cas d'idées suicidaires

Mise en garde de la FDA pour surveiller dépression et comportements ou idées suicidaires pour **Saxenda, Wegovy et Zepbound**

- **Gastroparésie** → Alerte de l'American Society of Anesthesiologists, : « *risque de régurgitation ou de pneumopathie d'inhalation au décours d'une AG → arrêt préventif*

- **Cancer de la thyroïde** : 2 562 cas de cancers de la thyroïde appariés à 45 184 sujets témoins (assurance maladie - SNDS).

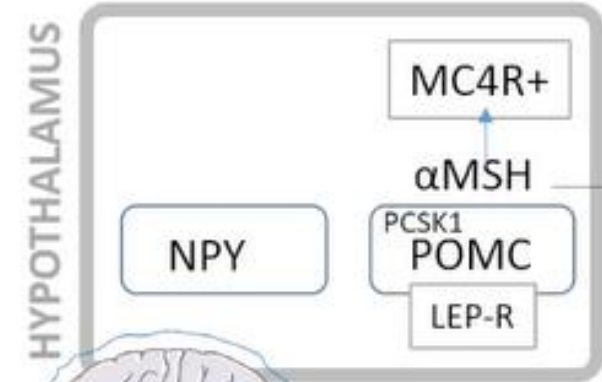
Utilisation de GLP-1 RA pendant **1 à 3 ans** = associée à un risque accru de tous les cancers de la thyroïde (HR ajusté : **1,58**, IC à 95 % [1,27-1,95] et de cancer médullaire de la thyroïde (HR ajusté **1,78**, [1,04-3,05]

Bezin et al, Diabetes Care 2022

FAIM/SATIETE

- Approuvé pour l'obésité
- Phase 2 ou Phase 3

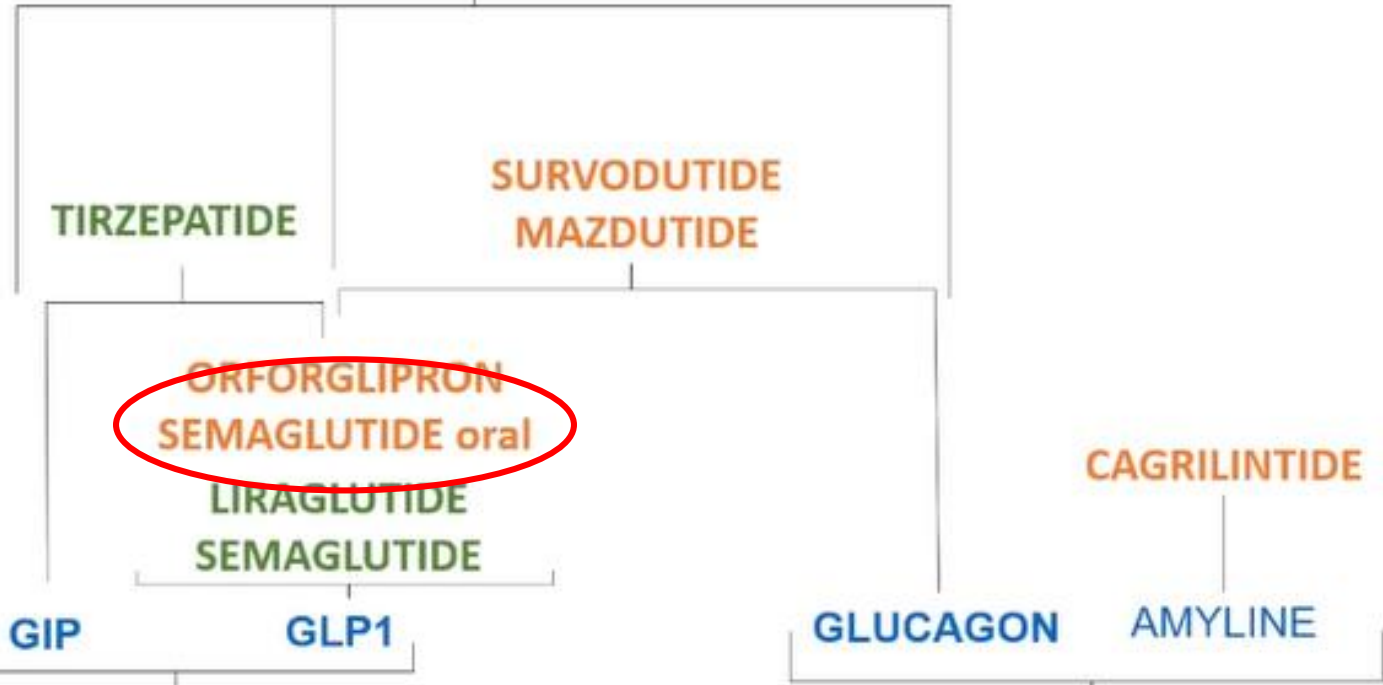
HYPOTHALAMUS



SETMELANOTIDE



RETATRUTIDE



LEPTINE

GHRELIN

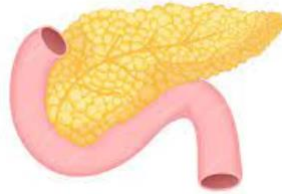
CCK PYY OXM

GIP

GLP1

GLUCAGON

AMYLINE

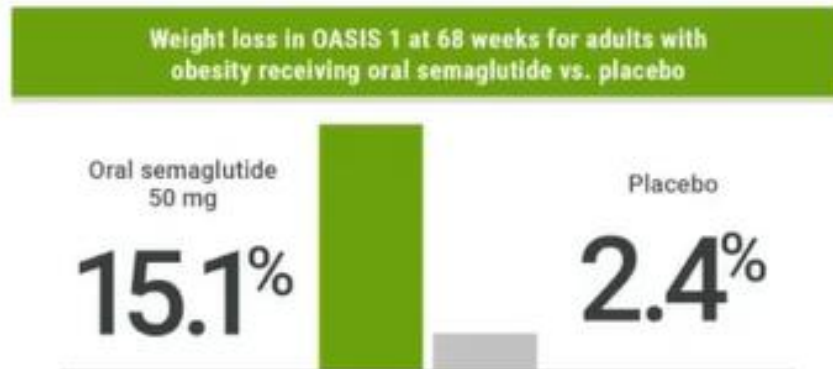


Dans un futur proche...

SEMAGLUTIDE 50mg oral – agoniste GLP1-R oral

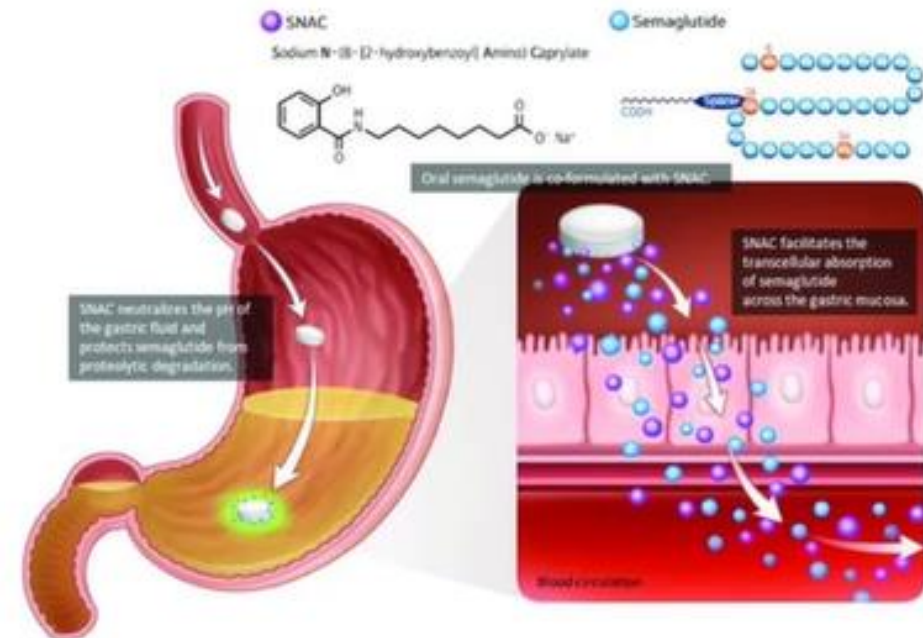
- Agoniste GLP1R + facilitateur d'absorption (SNAC)
- **Prise orale** quotidienne
- Phase 3 Obésité: OASIS-1

N=709 (rando 1:1) : sema 50mg/j vs Pbo pdt 68sem



-17,4% chez les observants du TTT

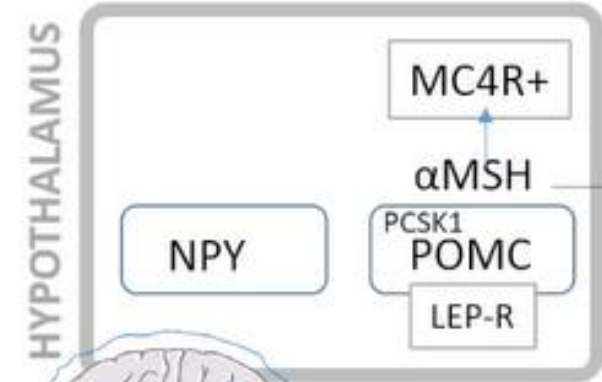
Perte >10% : 69%



FAIM/SATIETE

- Approuvé pour l'obésité
- Phase 2 ou Phase 3

HYPOTHALAMUS



SETMELANOTIDE



RETATRUTIDE



ORFORGLIPRON
SEMAGLUTIDE oral
LIRAGLUTIDE
SEMAGLUTIDE

CAGRILINTIDE

GLUCAGON AMYLINE

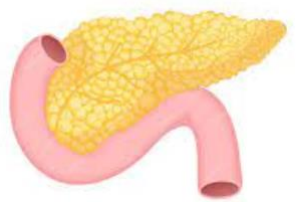
LEPTINE

GHRELIN

CCK PYY OXM

GIP

GLP1



Dans un futur proche...

Tirzépatide (Mounjaro®)

→ molécule chimère double agoniste

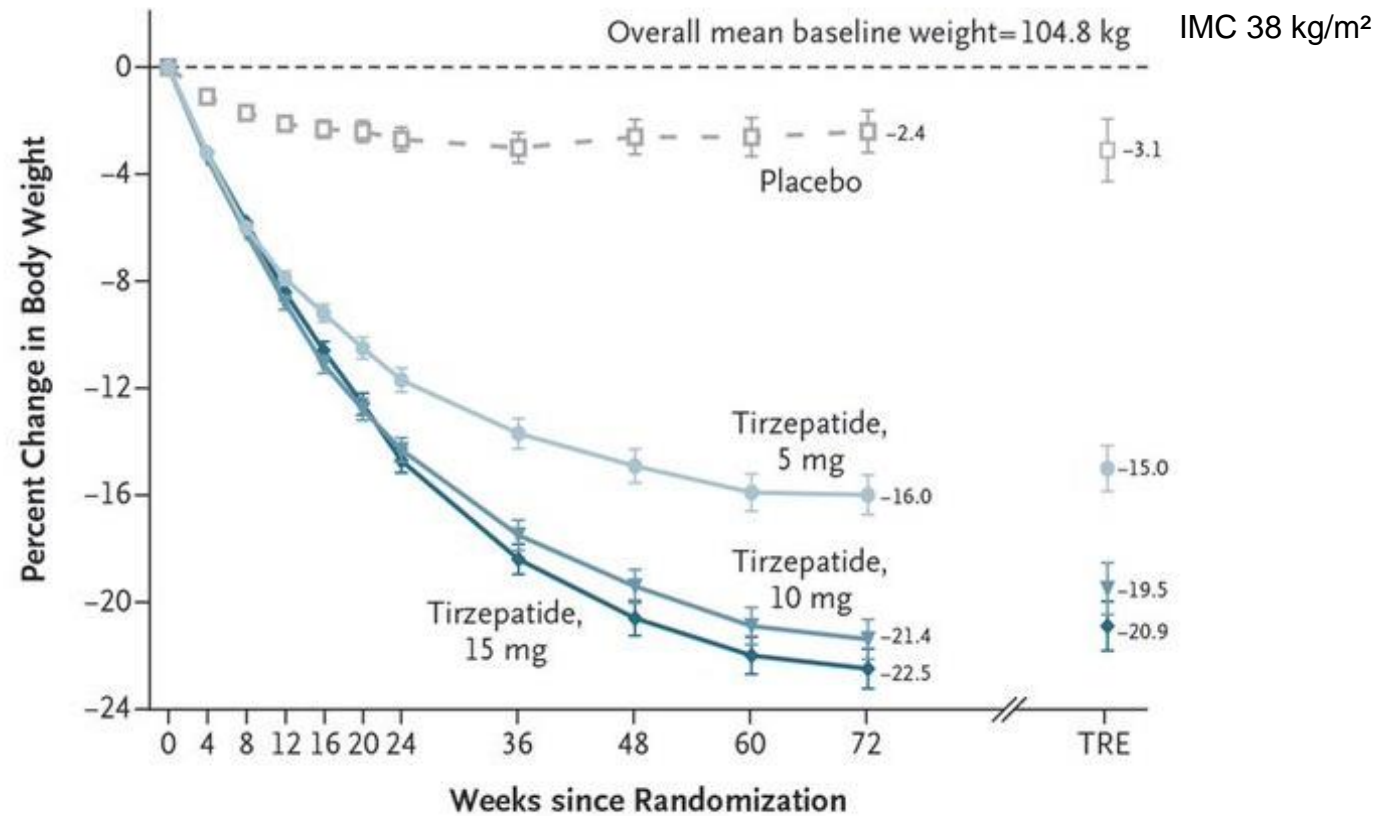
« twincretin »

GLP-1 + GIP (glucose dependant insulinotropic peptide)

1 injection sous-cutanée 1 fois par semaine



Percent Change in Body Weight by Week (efficacy estimand)



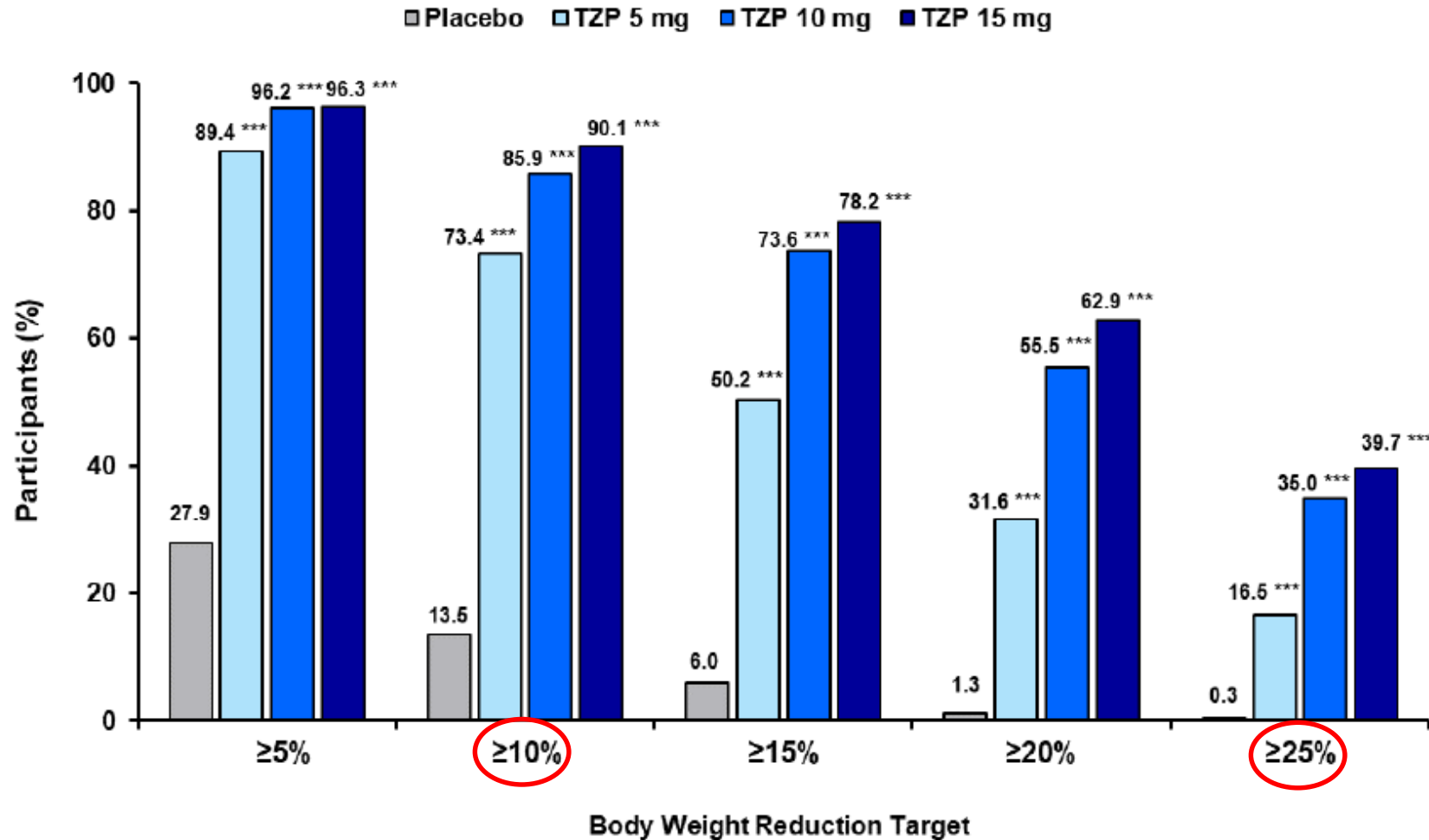
Etude SURPASS-1 (phase 3) - Juillet 2022

Patients obèses (IMC > 30)

Poids -22,5% à 72 semaines (18 mois)

PERCENTAGE OF PARTICIPANTS ACHIEVING WEIGHT REDUCTION (%) TARGET

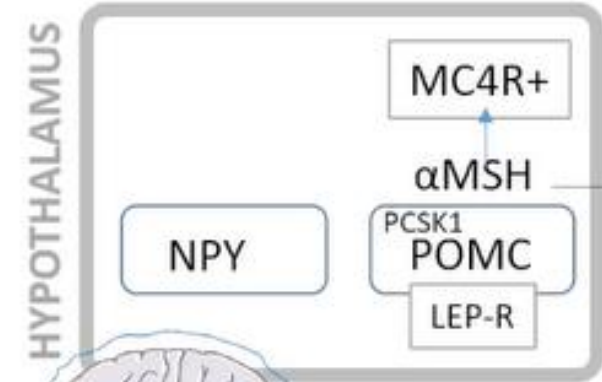
Efficacy Estimand



FAIM/SATIETE

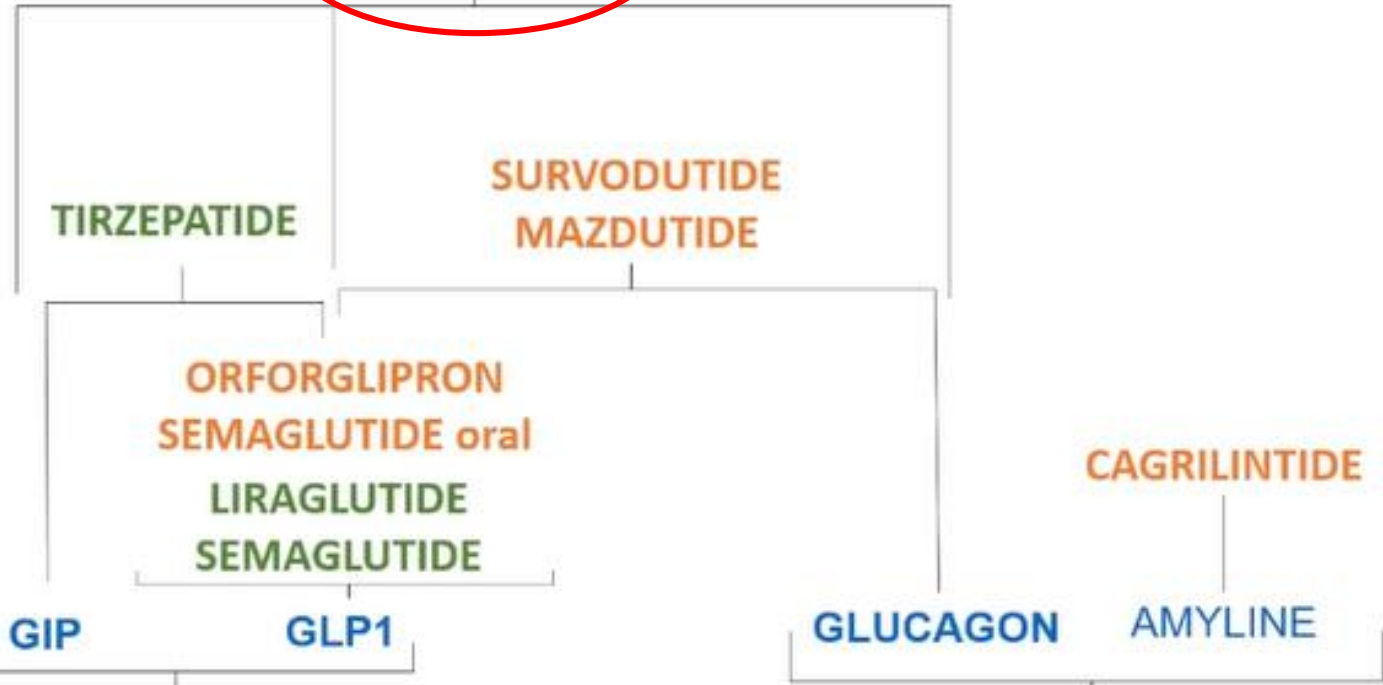
- Approuvé pour l'obésité
- Phase 2 ou Phase 3

HYPOTHALAMUS



SETMELANOTIDE

RETATRUTIDE



LEPTINE

GHRELIN

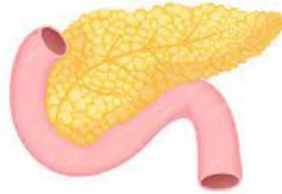
CCK PYY OXM

GIP

GLP1

GLUCAGON

AMYLINE



Dans un futur proche...

Retatrutide

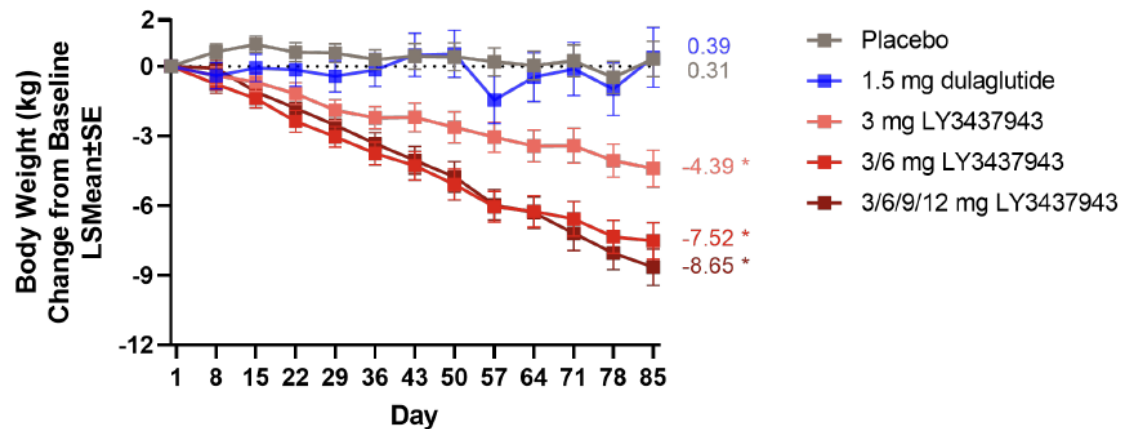
→ Triple agoniste

« triple G » « GGG Tri-agonist »
GLP1R / GIPR / GCGR

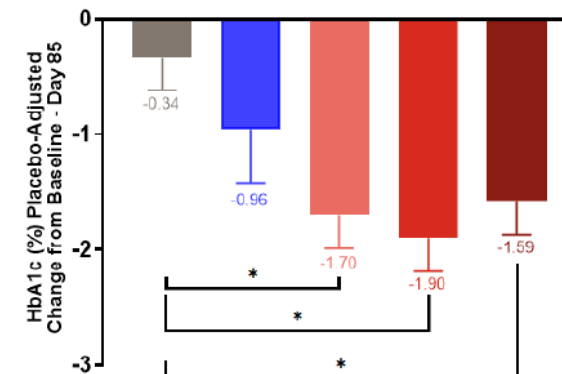
GLP-1 + GIP + glucagon

Etude de phase 1 :

WEIGHT REDUCTION



HbA1c



Dans un futur proche...

Drug	Dosage [†]	Target	Maximum weight loss from baseline, % (kg)	Weight loss per month, % (kg)	Patients	Treatment duration	Clinical trial
Semaglutide	2.4 mg	GLP1R	18.2 (18.7)	1.1 (1.1)	Without T2D	68 weeks*	STEP 4 (NCT03548987) phase 3
Tirzepatide	15.0 mg	GLP1R/GIPR	22.5 (23.6)	1.3 (1.3)	Without T2D	72 weeks*	SURMOUNT-1 (NCT04184622) phase 3
Retatrutide	12.0 mg	GLP1R/GIPR/GCGR	10.1 (8.7)	3.4 (2.9)	With T2D	12 weeks*	NCT04143802 phase 1
Mazdutide	10.0 mg	GLP1R/GCGR	12.7 (11.2)	3.2 (2.8)	With T2D	16 weeks	NCT03928379 phase 1
Mazdutide	9.0 mg	GLP1R/GCGR	11.7 (9.2)	3.9 (3.1)	Without T2D	12 weeks	NCT04440345 phase 1/2
Mazdutide	6.0 mg	GLP1R/GCGR	11.6 (9.9)	1.9 (1.7)	Without T2D	24 weeks	NCT04904913 phase 2
Mazdutide	6.0 mg	GLP1R/GCGR	5.4 (3.8)	1.8 (1.3)	With T2D	12 weeks*	NCT04466904 phase 1b
Pemvidutide	1.8 mg	GLP1R/GCGR	10.3 (8.8)	3.4 (2.9)	Without T2D	12 weeks	NCT04561245 phase 1
Cagrilintide	4.5 mg	AMYR	10.8 (11.5)	1.7 (1.8)	Without T2D	26 weeks	NCT03856047 phase 2
Cagrilintide + semaglutide	2.4 mg + 2.4 mg	AMYR + GLP1R	15.6 (16.5)	2.0 (2.1)	With T2D	32 weeks	NCT04982575 phase 2
Cagrilintide + semaglutide	2.4 mg + 2.4 mg	AMYR + GLP1R	17.1 (15.9)	3.4 (3.2)	Without T2D	20 weeks	NCT03600480 phase 1b
Bimagrumab	10.0 mg/kg**	ACVR2A/ACVR2B	20.5 (7.5)**	1.7 (0.6)**	With T2D	48 weeks*	NCT03005288 phase 2

Abbreviations: GLP-1R, glucagon-like peptide-1 receptor, GIPR, glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor, GCGR, glucagon receptor, AMYR, amylin receptor, ACVR2A/ACVR2B, activin A receptor types 2A and 2B.



Le mot de la fin

**Enfin de vrais médicaments
pour la prise en charge de l'obésité !**

Efficaces

avec des effets secondaires acceptables

Merci aux
Dr Aurélie Turquetil,
Pr Emmanuel Disse
et Pr Olivier Ziegler

Des questions en suspens :

→ **Quelle place et quelle stratégie** pour utiliser au mieux ces médicaments ?

→ Efficacité et effets secondaires **sur le très long cours** ?

