Prise de position du GCC-CSO sur les traitements médicamenteux de l'obésité (TMO) chez l'adulte et leur accompagnement en pratique

Composition du Groupe de Travail :

Pr Judith Aron-Wisnewsky (CSO IDF Est, ***GCC-CS0, AFERO***), Dr Sopio Tatulashvili (CSO IDF Nord, AP-HP Hôpital Avicenne), Dr Bérénice Segrestin (CSO HCL, ***AFERO***), Pr Cécile Bétry (CHU Grenoble), Pr Najate Achamrah (CSO Rouen Normandie, ***SFNCM***), Pr Blandine Gatta-Chérifi (CSO CHU Bordeaux, ***SFE***), Dr Fabien Stenard (Clinique des Cèdres Echirolles, ***SOFFCO-MM***), Pr Jean Marc Catheline (CH Saint Denis, ***SOFFCO-MM***), Mr Audren Dumotier (CSO IDF Est, diététicien), Pr Sébastien Czernichow (CSO IDF Ouest, ***FORCE, AFERO***), Dr Cécile Ciangura (CSO IDF Est, ***Groupe BARIA-MAT***), Pr Emmanuel Disse (CSO HCL, ***FORCE***),

Coordination de la rédaction :

Pr Judith Aron-Wisnewsky (Présidente du GCC-CSO) et **Pr Emmanuel Disse** (Coordonnateur du réseau FORCE)

Composition du groupe de relecture (*par ordre alphabétique*) :

- Pr Fabrizio Andreelli (CHU Pitié-Salpêtrière, pour la Société Francophone du Diabète (**SFD**))
- Dr Thomas Auguste (Hôpital Privé Océane Vannes, pour la Société Française et Francophone de Chirurgie de l'Obésité et des Maladies Métaboliques (**SOFFCO-MM))**
- Pr Anne Bachelot (AP-HP Pitié Salpêtrière, pour la Société Française d'Endocrinologie (**SFE**))
- Pr Eric Bertin (CSO champagne Ardenne, pour la Société Française de Nutrition (**SFN**))
- Dr Corinne Blanchet (APHP, Hôpital Cochin, Maison des Adolescents-Maison de Solenn, co-présidente de la Fédération Française Anorexie Boulimie (**FFAB**)-
- Pr Marie Claude Brindisi (CSO Bourgogne, pour le Collège des Enseignants en Nutrition (**CEN**))
- Pr Anne-Laure Borel (CSO Grenoble Arc Alpin, pour le Collège des Enseignants en Nutrition (**CEN**))
- Pr Karine Clément (CSO IDF est, pour l'Association Française de Recherche et d'Etudes sur l'obésité (**AFERO**) et pour la Société Française de Nutrition (**SFN**))
- Pr Pascal Crenn (AP-HP Université Paris Saclay) pour le Collège des Enseignants en Nutrition (**CEN**) et pour le Conseil National Professionnel Endocrinologie Diabétologie Nutrition (**CNP EDN**))
- Arnaud De Luca (CSO Tours, pour la Société Francophone de Nutrition Clinique et Métabolisme (**SFNCM**))

- Dr Philibert Duriez (GHU Paris Psychiatrie et Neurosciences, site Sainte Anne, pour la Fédération Française Anorexie Boulimie (**FFAB**))
- Mme Hanane Guillard-Meziane (pour la Ligue Contre l'Obésité (**LCO**))
- Pr David Jacobi (par CSO Ouest-Atlantique, pour le Groupe de Concertation et de Coordination des Centres Spécialisés de l'Obésité (**GCC CSO**))
- Mme Anne Sophie Joly (pour le Collectif National des Associations d'Obèses (**CNAO**))
- Pr Andréa Lazzati (CSO IDF nord pour la Société Française et Francophone de Chirurgie de l'Obésité et des Maladies Métaboliques (**SOFFCO-MM**))
- Dr Emmanuelle Lecornet Sokol (Paris, pour la Fédération Française des Endocrino-Diabétologues (**FENAREDIAM**))
- Dr Magalie Miolanne (CSO Caloris, pour le Groupe de Concertation et de Coordination des Centres Spécialisés de l'Obésité (**GCC CSO**))
- Dr Helena Mosbah (CSO Poitiers, pour le Collège des Enseignants en Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (**CEEDMM**))
- Dr Perrine Pichon (CSO Rennes, pour la Fédération Française des Endocrino-Diabétologues (**FENAREDIAM**))
- Pr Didier Quillot (CSO Nancy, pour la Société Francophone de Nutrition Clinique et Métabolisme (**SFNCM**))
- Dr Brigitte Rochereau (pour la Fédération Nationale des Associations Médicales de Nutrition (**FNAMN**))
- Pr André Scheen (CHU liège, pour la Société Francophone du Diabète (**SFD**))
- Pr Philippe Thuillier (CHU Brest, pour le Collège des Enseignants en Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (**CEEDMM**))

Les membres du groupe de relecture ont émis un certain nombre de remarques et de suggestions sur ce texte. Certaines d'entre elles ont été prises en compte par le groupe de travail du GCC-CSO, d'autres non. Cependant, tous les relecteurs ont accepté d'endosser la prise de position du GCC-CSO dans la version finale présentée ici.

Cette prise de position ne concerne que la population adulte atteinte d'obésité et a été écrite de mai à septembre 2025 et elle sera revue et remise à jour tous les 2 ans. Si dans l'intervalle de temps, des études à haut niveau de preuve étaient publiées et changeaient la conduite à tenir : un amendement à ce document serait publié sur le site du GCC-CSO.

Déclaration de liens d'intérêts (*par ordre alphabétique*) **:**

- **Najate Achamrah** déclare avoir reçu des honoraires pour une intervention ponctuelle (conférence) de la part de l'entreprise Baxter. Elle déclare avoir bénéficié d'avantages pour inscriptions en congrès de la part des entreprises : Lilly, Fresenius, Asten, Elivie, Baxter, Asdia.

- **Judith Aron-Wisnewsky** ne déclare pas de lien d'intérêt. Elle a reçu des honoraires du laboratoire biocodex et Sanofi pour deux conférences ponctuelles sur le microbiote intestinal (2023). Elle indique avoir participé à des interventions ponctuelles (travaux scientifiques, activité de conseil, conférence ou colloque), de manière bénévole, pour les industriels NovoNordisk, Lilly, Boehringer Ingelheim, AstraZeneca et fitforme au profit de la Fondation APHP.

- **Cécile Bétry** déclare avoir reçu des honoraires de la part des entreprises Agir à Dom, B3TSI, CCC (Congrès, Colloques, Conventions), Fresenius Kabi et Novo Nordisk, ainsi que la prise en charge de frais d'hospitalité de la part des entreprises Agir à Dom, Asdia, Baxter, Fresenius Kabi, Insulet, Lilly et Sanofi.

- **Jean Marc Catheline** indique avoir participé à des interventions ponctuelles (travaux scientifiques, activités de conseil, conférences, colloques) pour les industriels SERB, VIATRIS SANTÉ, ANEA, DMEDICA."

- **Cécile Ciangura** indique avoir participé à une intervention ponctuelle (conférence) de manière bénévole pour l'industriel Lilly au profit de la Fondation APHP, avoir reçu des honoraires pour une intervention ponctuelle (conférence) pour l'industriel Merck Serono et avoir bénéficié d'inscription à des congrès par les industriels Lilly, Novo Nordisk, Sanofi, Abbott.

- **Sebastien Czernichow** déclare avoir reçu des honoraires pour des interventions ponctuelles (essais cliniques, travaux scientifiques, activité de conseil, conférence ou colloque) de la part des entreprises Lilly, Fresenius, Novartis, Sanofi, Novo Nordisk, BMS, viiv, Boehringer, Pfizer, Jansen, Ipsen, Metyos, Amgen. Il a par ailleurs des participations dans les entreprises : Bariatek, Alifert, Mygoodlife.

- **Audren Dumotier** déclare n'avoir aucun lien d'intérêt.

- **Emmanuel Disse** déclare avoir reçu des honoraires pour des interventions ponctuelles (essais cliniques, travaux scientifiques, activité de conseil, conférence ou colloque) de la part des entreprises Abbot, Amgen, Amryt Pharma, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Embecta, Ethicon, FitForMe, Sanofi, Lilly, LVL médical, Menarini, NovoNordisk, Pfizer, Rhythm Pharmaceutics.

- **Blandine Gatta-Chérifi** déclare avoir reçu des honoraires pour des interventions ponctuelles (essais cliniques, travaux scientifiques, activité de conseil, conférence ou colloque) de la part des entreprises AstraZeneca, Lilly, NovoNordisk, Pfizer, Rhythm Pharmaceutics.

- **Bérénice Segrestin** déclare avoir reçu des honoraires pour des interventions ponctuelles (activité de conseil, conférence ou colloque) de la part des entreprises Lilly, NovoNordisk, Rhythm Pharmaceutics. Elle déclare avoir bénéficié de frais d'inscription à une manifestation de la part des entreprises Lilly, NovoNordisk, Rhythm Pharmaceuticals, Amryt Pharma.

- **Fabien Stenard** déclare avoir reçu des honoraires pour des interventions ponctuelles (essais cliniques, travaux scientifiques, activité de conseil, conférence ou colloque) de la part des entreprises : Sanofi, Lilly, NovoNordisk, Medtronic.

- **Sopio Tatulashvili** déclare déclare avoir reçu des honoraires pour des interventions ponctuelles (conférence ou colloque) de la part des entreprises Sanofi, Lilly, NovoNordisk.

Préambule :

L'obésité est une maladie chronique complexe, multifactorielle et en constante progression, représentant un enjeu majeur de santé publique. Ses conséquences métaboliques, cardiovasculaires, respiratoires, ostéo-articulaires, psychosociales et les sur risques de cancers associés nécessitent une prise en charge globale, durable et adaptée à chaque patient qui a fait l'objet de recommandations HAS en 2022 et 2024 (Obésité de l'adulte : prise en charge de 2e et 3e niveaux).

Dans ce contexte, l'arsenal thérapeutique disponible repose en premier lieu sur les interventions nutritionnelles, l'activité physique adaptée, la prise en charge psychologique, le repérage et la prise en charges des comorbidités psychiatriques notamment des troubles des conduites alimentaires (TCA) et l'accompagnement éducatif. Cependant, chez certains patients, ces approches peuvent s'avérer insuffisantes pour obtenir un bénéfice clinique significatif et le maintenir à long terme.

Les traitements médicamenteux de l'obésité (TMO) constituent alors une option thérapeutique complémentaire, à intégrer dans une stratégie de soins personnalisée, fondée sur l'évaluation du rapport bénéfice-risque et en cohérence avec les recommandations scientifiques internationales. L'arrivée récente de nouvelles molécules modifie profondément les perspectives thérapeutiques et suscite à la fois espoirs et interrogations.

Dans ce contexte, Le Groupe de Concertation et de Coordination des Centres Spécialisés de l'Obésité (**GCC-CSO**), soutenu par l'Association Française d'Etudes et de Recherche sur l'Obésité (**AFERO)** et la Société Française et Francophone de Chirurgie de l'Obésité et des Maladies Métaboliques (**SOFFCO-MM)**, souhaite proposer un référentiel réservé à l'obésité de l'adulte visant à :

- **Préciser la place des TMO dans la prise en charge de l'obésité,**
- Rappeler les indications validées, les prudences d'utilisation et les contre-indications,
- Accompagner les conditions de prescription et de suivi,
- Promouvoir une utilisation raisonnée, sécurisée et équitable des TMO
- Contribuer à une information claire auprès des professionnels de santé, des patients et des décideurs publics.

Cette prise de position s'inscrit dans la mission du GCC-CSO de favoriser, à l'échelle du territoire, une prise en charge multidisciplinaire, fondée sur les données de la science et respectueuse des personnes concernées, tout en anticipant les enjeux cliniques, éthiques et sociétaux liés à l'essor des thérapeutiques médicamenteuses de l'obésité.

Table des matières

Liste des abréviations 10

Introduction 13

I- Indications / Contre-Indications 17

I-1 Indications des TMO : 17

I-2 Contre-indications des TMO ou non-indications et mises en garde spéciales 17

I-3 Quand prescrire en France (recommandations et parcours de soin HAS) ? 23

II- Efficacité sur la gestion du poids et mécanismes d'action 27

II-1 Efficacité sur la perte de poids 27

II-1-A Liraglutide 3mg/j 27

II-1-B Sémaglutide 2.4 mg/semaine 28

II-1-C Tirzépatide 5 à 15 mg/semaine 32

II-2 Variabilité des réponses pondérales sous TMO 35

II-2 A Comparaison des différents TMO disponibles sur la perte de poids 35

II-2 B Hétérogénéité de la réponse pondérale sous TMO 36

II-2 C Existe-t-il des facteurs cliniques pré-traitement prédicteurs de la réponse pondérale sous TMO ? 37

II-2 D La posologie du TMO a-t-elle une importance sur le résultat pondéral ? 38

II-2 E Eléments prédictifs de la réponse pondérale communs aux différents TMO 38

II-2 F Cinétique de la perte de poids sous TMO 40

II-2 G La perte de poids sous TMO est-elle durable ? doit-on arrêter le TMO une fois le poids stabilisé ? 42

II-2 H Quelle stratégie en cas d'arrêt du TMO ? 47

III- Physiopathologie : Mécanismes d'action des TMO pour expliquer la perte de poids 49

III-1 Réduction des apports caloriques et sensations alimentaires 49

III-2 Dépense énergétique 51

IV- Efficacité des TMO sur les complications de l'obésité : 55

IV-1 Protection cardiovasculaire 55

IV-2 Insuffisance cardiaque 60

IV-3 MASH 64

IV-4 Syndrome d'apnées obstructives du sommeil 66

IV-5 Prévention du DT2 et amélioration du syndrome métabolique 68

IV-6 Gonarthrose 70
IV-7 Maladie rénale chronique 72
IV-8 Diabète de type 2 75
IV-9 Résumé de la prescription phénotypique des TMO 76
IV-10 Physiopathologie de l'amélioration des complications de l'obésité sous TMO 77
V- Information sur les risques spécifiques connus et les risques potentiels suspectés 79
V-1 Effets indésirables digestifs 79
V-2 Prise en charge diététique des effets secondaires digestifs sous TMO. 83
V-2 A Conseils nutritionnels généraux avant de débuter le traitement (Education) : 83
V-2 B Conseils pour de l'escalade de dose 86
V-2 C Prise en charge diététique des effets secondaires digestifs des TMO 87
V-3 Pathologies biliaires 92
V-4 Risque de Pancréatite 96
V-4 A Apparition de pancréatite de novo 96
V-4 B Risque de pancréatite sous TMO chez les patients avec antécédent de pancréatite 98
V-5 Autres risques digestifs 101
V-5 A Risque d'occlusion intestinale 101
V-5 B Gastroparésie 102
V-5 C TMO et anesthésie générale : quelle conduite à tenir ? 103
V-5 D Antécédent de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) 107
V-6 Risque de cancer thyroïdien 110
V-7 Risques oculaires 113
V-7 A Risque d'aggravation de la rétinopathie diabétique 113
V-7 B Risque de Névrite optique antérieure ischémique non artéritique (NOIAN) 116
V-7 C Risque de papillite 119
VI-8 Risque suicidaire / psychiatrique 120
VI- **Risques nutritionnels prévisibles et conduites à tenir pour prévenir ces risques** 124
VI-1 Risques de dénutrition : quand dépister ? 124
VI-2 Prise en charge du risque nutritionnel 128
VI-2 A Carences en vitamines et micronutriments 128
VI-2 B Risque de sarcopénie et stratégies de prévention 132
VI-2 C Spécificité chez la personne âgée ou vieillissante sous traitement 142
VI-2 D Prise en charge de la dénutrition sous TMO 143

VI-3 Effets osseux 144
VII- Populations spécifiques 146
VII-1 TMO et troubles des conduites alimentaires 146
VII-1 A Impact des TMO dans l'hyperphagie boulimique 146
VII-1 B TMO et risque de survenue de TCA restrictifs 148
VII-2 Grossesse et TMO 151
VII-2 A Contexte et recommandations existantes 151
VII-2 B Exposition précoce au cours de la grossesse et risque tératogène 155
VII-2 C Autres risques au cours de la grossesse 158
VII-2 D Prise de poids maternelle pendant la grossesse après utilisation d'un ARGLP1 en préconceptionnel 160
VII-2 E TMO pendant l'allaitement 161
VII-3 Fertilité 163
VII-4 Femmes en âge de procréer 165
VIII TMO et chirurgie bariatrique 167
VIII-1 Le TMO en traitement adjuvant de la chirurgie bariatrique (après perte de poids insuffisante ou reprise pondérale) : 168
VIII-2 Le TMO en traitement néo-adjuvant de la chirurgie bariatrique (préparation à la chirurgie) : 175
VIII-3 Le TMO en traitement complémentaire de la chirurgie bariatrique (utilisation concomitante) : 177
VIII-4 Le TMO en alternative à la chirurgie bariatrique : 177
Annexe 1 : Non Indications et prudences d'utilisation pour les TMO 182
Annexe 2 : Tableau de classification HAS de sévérité de l'obésité avec les niveaux de recours correspondants 183
Annexe 3 : Information destinée aux patients sur les règles de montée de doses 184
Annexe 4 : Information destinée aux patients sur l'efficacité des TMO 185
Annexe 5 : Information destinée aux prescripteurs sur les mécanismes d'action des TMO 186
Annexe 6 : Information destinée aux patients sur les mécanismes d'action des TMO 187
Annexe 7 : Prescription des TMO en fonction du phénotype du patient 188
Annexe 8 : Information destinée aux patients sur les effets secondaires des TMO 189
Annexe 9 : Conseils alimentaires pour les patients sous TMO 190
Annexe 10 : Information destinée aux patients sur les modifications du mode de vie qui doivent accompagner la prescription des TMO 191
Annexe 11 : Prise en charge diététique des effets secondaires gastro-intestinaux sous TMO 192

Annexe 12 : Exemples de prise en charge médicamenteuse des effets secondaires gastro-intestinaux 194

Annexe 13 : Algorithme pour la prévention de la lithiase biliaire sous TMO..... 195

Annexe 14 : Conseils nutritionnels pour prévenir une dénutrition et équivalences pour 20g de protéines 196

Annexe 15 : Niveaux de preuves des conclusions et gradation des recommandations 197

Références..... 198

Liste des abréviations

ACFA : Arythmie complète par fibrillation auriculaire

ACOG : American College of Obstetricians and Gynecologists

ADA : American Diabetes Association

AE : Accord d'Experts

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AMP : Aide Médicale à la Procréation

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

aRGIP/GLP1: Co-agoniste des récepteurs au GIP et au GLP1

aRGLP1 : Agoniste du récepteur au GLP1

ATCD : Antécédents

AUC : Aire sous la courbe

AVC : Accident vasculaire cérébral

CB : Chirurgie Bariatrique

BIA : Bio-impédancemétrie

C max : Concentration maximale

CMT : Cancer Médullaire et la Thyroide

COP : Contraception oestroprogestative

CV : Cardio-vasculaire

CVOT : Cardiovascular Outcome Trial

DFG : Débit de filtration glomérulaire

DT2 : Diabète de type 2

EASO: European Association for the Study of Obesity

EE: Ethinylestradiol

ELF: Enhanced liver fibrosis score

EMA : European Medicines Agency

ERC : Essai Randomisé Contrôlé

FDA : Food and Drug Administration

FEVG : Fraction d'éjection du ventricule gauche

GIP: Gastric Inhibitory Polypeptide

GLP1 : Glucagon like peptide 1

GT : Groupe de travail

HAS : Haute Autorité de Santé

HFpEF : Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée

HFrEF: Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite

HTA : Hypertension artérielle

HR : Hazard ratio

HB : Hyperphagie boulimique

IBT : Intensive behavioral therapy

IAH : Index apnée-hypopnée

IC : Intervalle de confiance

IDM : Infarctus du myocarde

IMC : Indice de Masse Corporelle

IRM : Imagerie par résonnance magnétique

KCCQ-CSS : Kansas city cardiomyopathy questionnaire clinical summary score

KOOS: Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score

LGA : Large for Gestational Age défini par un poids de naissance > 90ème percentile

LNG : Lévonorgestrel

MACE : Major adverse cardiovascular events

MAKE : Major adverse kidney events

MC4R : Récepteur aux mélanocortines de type 4

MRC : Maladie rénale chronique

MASH: Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis

MGMN: Norelgestromin

NC: Non concerné

NICE: National Institute for Health and Care Excellence

NPY/AgRP: Neuropeptide Y / Agouti-related protein

NYHA: New York Heart Association

NOIAN : Névrite optique ischémique antérieure non artéritique

OR : Odds ratio

PAG : Enfants nés Petits pour l'âge gestationnel

PNNS : Plan National Nutrition Santé

POMC/CART : Pro-Opio-Mélanocortine / cocaine- and amphetamine-regulated transcript

PPC : Pression positive continue

PRAC : Comité de pharmacovigilance

RANZCOG: Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists

RCOG: Royal College for Obstetricians and Gynaecologists

RD : Rétinopathie diabétique

RID : Doses relatives aux nourrissons

SAHOS : Syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil

SFD : Société Francophone du Diabète

SGA : Small for Gestational Age, défini par un poids de naissance < 10ème percentile

SOPK : Syndrome des ovaires polykystiques

TCA : Troubles des conduites alimentaires

TCC : Thérapie Cognitivo-Comportementale

Tmax : Temps d'atteinte de la concentration maximale

TMO : Traitements Médicamenteux de l'Obésité

UCDA : Acide ursodésoxycholique

VCTE : Vibration-Controlled Transient Elastography

WOMAC: Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index

Code couleur dans le document :

Avis du GT N= 45 Le GT a utilisé plusieurs types de formulation : le GT recommande (avis fort), le GT propose ou se positionne (avis plus modéré basé sur un niveau de preuve plus faible), le GT propose de privilégier (AE)

Informations pratiques N=21

Recommandations HAS ou avis officiels (ANSM, PRAC…)

Introduction

Le traitement médicamenteux de l'obésité connaît actuellement une évolution majeure grâce à l'émergence de nouvelles molécules plus efficaces et mieux tolérées. Les traitements récents ciblent des voies hormonales impliquées dans la régulation de l'appétit et du métabolisme, principalement le système hormonal des incrétines.

Les traitements pharmacologiques ayant une AMM pour le traitement de l'obésité disponibles en France sont actuellement : l'orlistat, le setmelanotide, le liraglutide, le semaglutide et le tirzepatide.

Orlistat :

L'orlistat est disponible en France depuis 1998, initialement sous le nom commercial Xenical® (120 mg, sur prescription médicale). Agissant comme inhibiteur des lipases gastro-intestinales, l'orlistat bloque partiellement la digestion et l'absorption des graisses alimentaires, et contribue ainsi à réduire l'apport calorique disponible. Administré par voie orale, ce médicament est à utiliser en complément d'un régime hypocalorique**,** chez les personnes en situation d'obésité ou en surpoids avec facteurs de risque. Une évaluation de l'efficacité doit être réalisée après 12 semaines (perte ≥ 5 %), faute de quoi le traitement doit être arrêté. Après 1 an de traitement, il est rapporté que 20 % des patients traités par orlistat 120 mg ont perdu au moins 10 % de leur poids contre 8 % des patients sous placebo (1). La différence moyenne de perte de poids entre le groupe traité et le groupe placebo était de 3,2 kg. Ses effets indésirables les plus fréquents sont d'ordre digestif, tels que diarrhées, flatulences, douleurs abdominales et selles grasses. Il n'est pas remboursé en France par l'assurance maladie.

Setmelanotide :

Le setmelanotide, disponible en France sous le nom d'Imcivree®, est un agoniste sélectif des récepteurs de la mélanocortine-4 (MC4R), utilisé dans le traitement de certaines formes rares d'obésités d'origine génétique. Il agit en restaurant la voie de signalisation impliquée dans la régulation de l'appétit et de la dépense énergétique, perturbée chez les patients présentant un déficit de la voie leptine–mélanocortine. Administré par injection sous-cutanée quotidienne, il a montré une efficacité notable sur la réduction de la faim, la perte de poids et l'amélioration de la qualité de vie y compris chez l'enfant (2,3). Son utilisation est actuellement réservée pour le contrôle de l'hyperphagie et la gestion du poids chez les patients porteurs défauts bialléliques de la voie leptine–mélanocortine (POMC, PCSK1, LEPR), aux patients atteints du syndrome de Bardet-Biedl génétiquement confirmé et aux obésités due à une lésion hypothalamique

perturbant la voie MC4R. Ce traitement n'est pas indiqué pour le traitement de l'obésité commune. Les effets indésirables les plus fréquents incluent des réactions au site d'injection, des troubles digestifs et des modifications de la pigmentation cutanée. Ces patients peuvent actuellement bénéficier en France d'un Accès Précoce dans le cadre d'un suivi multidisciplinaire en lien avec les centres de référence et les centres de compétence sur les maladies rares.

Liraglutide :

Le liraglutide est un analogue du GLP-1 (glucagon-like peptide-1), une hormone intestinale qui stimule la sécrétion d'insuline de manière glucose-dépendante. La molécule est un analogue acylé du GLP-1, constitué de 31 acides aminés, très similaire à la séquence naturelle du GLP-1 mais modifié pour améliorer sa stabilité et prolonger sa durée d'action. Sa principale modification concerne l'attachement d'une chaîne lipidique (un acide gras, plus précisément un acide palmitique) liée via un linker à la lysine en position 26 de la chaîne peptidique. Cette acylation favorise la liaison à l'albumine plasmatique, ralentissant ainsi sa dégradation enzymatique et son élimination rénale. Grâce à cette modification, le liraglutide peut être administré par injection sous-cutanée quotidienne, offrant une action prolongée comparée au GLP-1 naturel qui est rapidement dégradé. En se liant aux récepteurs du GLP-1, il ralentit la vidange gastrique, réduit l'appétit et favorise la satiété, entraînant ainsi une diminution de l'apport calorique. Utilisé dans le traitement du diabète de type 2 (DT2) et, à dose plus élevée, dans le traitement de l'obésité, il s'administre par injection sous-cutanée quotidienne. Ses effets secondaires les plus fréquents sont d'ordre digestif, comme les nausées, vomissements et diarrhées. Il est utilisé dans le DT2 à la posologie maximale de 1,8 mg/j (Victoza®) et dans l'obésité à la posologie maximale de 3mg/j (Saxenda®). La mise à disposition en France du liraglutide 3mg/j pour l'obésité date de mars 2021. Il est remboursé dans l'indication DT2 mais pas dans l'indication obésité. Ce traitement est destiné aux adultes souffrant d'obésité ou de surpoids avec comorbidités, aux adolescents à partir de 12 ans et aux enfants à partir de 6 ans souffrant d'obésité, et il doit être utilisé en complément d'un régime hypocalorique et d'une activité physique régulière.

Semaglutide :

Le sémaglutide est un analogue du GLP-1, une hormone qui stimule la sécrétion d'insuline et freine celle de glucagon de manière glucose-dépendante. La molécule est un analogue peptidique du GLP-1, constitué de 31 acides aminés. Sa structure est très proche de celle du GLP-1 naturel, avec quelques modifications spécifiques pour améliorer sa stabilité et prolonger sa demi-vie. Notamment, il possède une substitution

d’alanine par l’aminoacide α-aminoisobutyrique (Aib) en position 8, ce qui le rend résistant à la dégradation par la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4). De plus, une longue chaîne lipidique (acide gras) est attachée à la lysine en position 26 via un linker (un pont amide), permettant la liaison à l’albumine plasmatique. Cela prolonge son action en ralentissant son élimination, autorisant une administration hebdomadaire. En se liant aux récepteurs du GLP-1, il ralentit la vidange gastrique, augmente la sensation de satiété et réduit l’appétit, contribuant ainsi à la perte de poids et au contrôle glycémique. Utilisé dans le traitement du DT2 et, à doses plus élevées, dans le traitement de l’obésité, il s’administre par injection hebdomadaire ou sous forme orale quotidienne. Seules les formes injectables sont disponibles en France : jusqu’à 1 mg/sem dans l’indication DT2 (Ozempic®) et jusqu’à 2,4mg/sem dans l’indication obésité (Wegovy®). Les effets indésirables les plus fréquents sont gastro-intestinaux, comme les nausées, diarrhées et vomissements. Le semaglutide 2,4mg/sem est disponible en France depuis le 8 octobre 2024. Il est commercialisé en pharmacie uniquement sur ordonnance médicale, sans prise en charge par l'Assurance Maladie. Ce traitement est destiné aux adultes souffrant d'obésité ou de surpoids avec comorbidités et aux adolescents de 12 ans et plus, souffrant d’obésité et ayant un poids d’au moins 60 kilos, et doit être utilisé en complément d'un régime hypocalorique et d'une activité physique régulière.

Tirzepatide :

Le tirzepatide est une molécule qui agit comme un agoniste double des récepteurs GLP-1 et GIP (glucose-dependent insulinotropic polypeptide). La molécule chimérique est un petit peptide synthétique composé de 39 acides aminés dont la structure est dérivée de la séquence native du GIP, modifiée pour augmenter sa stabilité, sa demi-vie et son affinité pour les deux récepteurs. Il possède une chaîne latérale lipidique (acide gras) attachée via un lien amide, ce qui permet une liaison à l’albumine sanguine et prolonge son action, permettant une administration hebdomadaire. En stimulant ces récepteurs aux incrétines, il améliore la sécrétion d’insuline de façon glucose-dépendante, réduit la sécrétion de glucagon, ralentit la vidange gastrique et diminue l’appétit. Cette double action contribue à un meilleur contrôle glycémique chez les patients vivant avec un DT2 et favorise une perte de poids significative chez les patients en situation d’obésité. Le tirzepatide (Mounjaro®) s’administre par injection sous-cutanée hebdomadaire, avec des effets secondaires principalement gastro-intestinaux, tels que nausées, les diarrhées et les vomissements. Il est commercialisé en pharmacie uniquement sur ordonnance médicale, sans prise en charge par l'Assurance Maladie. Ce traitement est actuellement réservé aux adultes souffrant d'obésité ou de surpoids avec comorbidités et il doit être utilisé en complément d'un régime hypocalorique et d'une activité physique régulière.

La prise de position du présent document concerne les traitements pharmacologiques récents de l'obésité indiqués dans l'obésité commune chez l'adulte. Ainsi l'orlistat, molécule historique et le setmelanotide, réservé à certaines formes rares d'obésité ne rentrent pas dans le champ de ce travail et ne seront pas discutés par la suite. **Le terme TMO (traitements médicamenteux de l'obésité) utilisé dans ce document se réfère en conséquence aux molécules suivantes : liraglutide, sémaglutide et tirzépatide**.

Dans les différentes sections du document, les données disponibles ont été recensées pour ces trois molécules et quand elles n'existent pas, ceci a été précisé. Pour certaines questions, telles que les populations spécifiques ou les effets secondaires par exemple, lorsqu'il n'existe pas de données spécifiques pour la population en situation d'obésité, il a été choisi de présenter les données disponibles pour l'indication du DT2 et ceci a été précisé à chaque fois. Notons que les avis proposés pour la population vivant avec un DT2, dans ce document, se limitent à l'utilisation des 3 TMO pré-cités et non à l'utilisation de la classe des aRGLP1 ou aR-GIP/aRGLP1.

I- Indications / Contre-Indications

I-1 Indications des TMO :

Voici, dans le texte suivant, les données des autorisations de mise sur le marché (AMM) des TMO :

Selon l'AMM, ces TMO sont indiqués, en complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique, pour le contrôle du poids chez les adultes présentant une obésité (IMC ≥ 30 kg/m²) ou un surpoids (IMC ≥ 27 kg/m²) associé à au moins une comorbidité liée au poids (prédiabète ou diabète de type 2, hypertension, dyslipidémie, syndrome d'apnée obstructive du sommeil ou maladie cardiovasculaire). Wegovy® et Mounjaro® doivent être interrompus en cas d'échec, défini par une perte de poids inférieure à 5 % **après six mois**, l'absence de maintien de la perte pondérale, une reprise de poids, une incapacité à modifier durablement ses comportements, ou une aggravation des comorbidités. Saxenda® doit être interrompu si la perte de poids est inférieure à 5 % après 3 mois à la dose de 3,0 mg/jour.

La HAS a émis un avis favorable au remboursement de Wegovy®[1] et Mounjaro®[2] uniquement en association à un régime hypocalorique et à une augmentation de l'activité physique dans le cadre du contrôle du poids, **chez les adultes présentant un IMC initial ≥ 35 kg/m² après échec d'une prise en charge nutritionnelle bien conduite** (perte de poids inférieure à 5 % à six mois). Un avis défavorable au remboursement est rendu pour les autres situations couvertes par l'indication de l'AMM. Selon l'ANSM, la prescription initiale et le renouvellement de ces TMO sont autorisés pour tout médecin dans le respect des indications de leur AMM. Le renouvellement n'est pas soumis à une restriction.

I-2 Contre-indications des TMO ou non-indications et mises en garde spéciales

Le ***tableau 1*** mis aussi en **annexe 1** résume les utilisations non recommandées et les prudences d'utilisation pour les TMO, selon le résumé des caractéristiques des produits (RCP). Les items indiqués en gris représentent les utilisations non recommandées et les prudences d'utilisation supplémentaires proposées par le GT (voir **section V, VII et VIII**).

[1] https://www.has-sante.fr/jcms/p_3562976/fr/wegovy-sémaglutide-obesite
[2] https://www.has-sante.fr/jcms/p_3538381/fr/mounjaro-tirzépatide-obesite

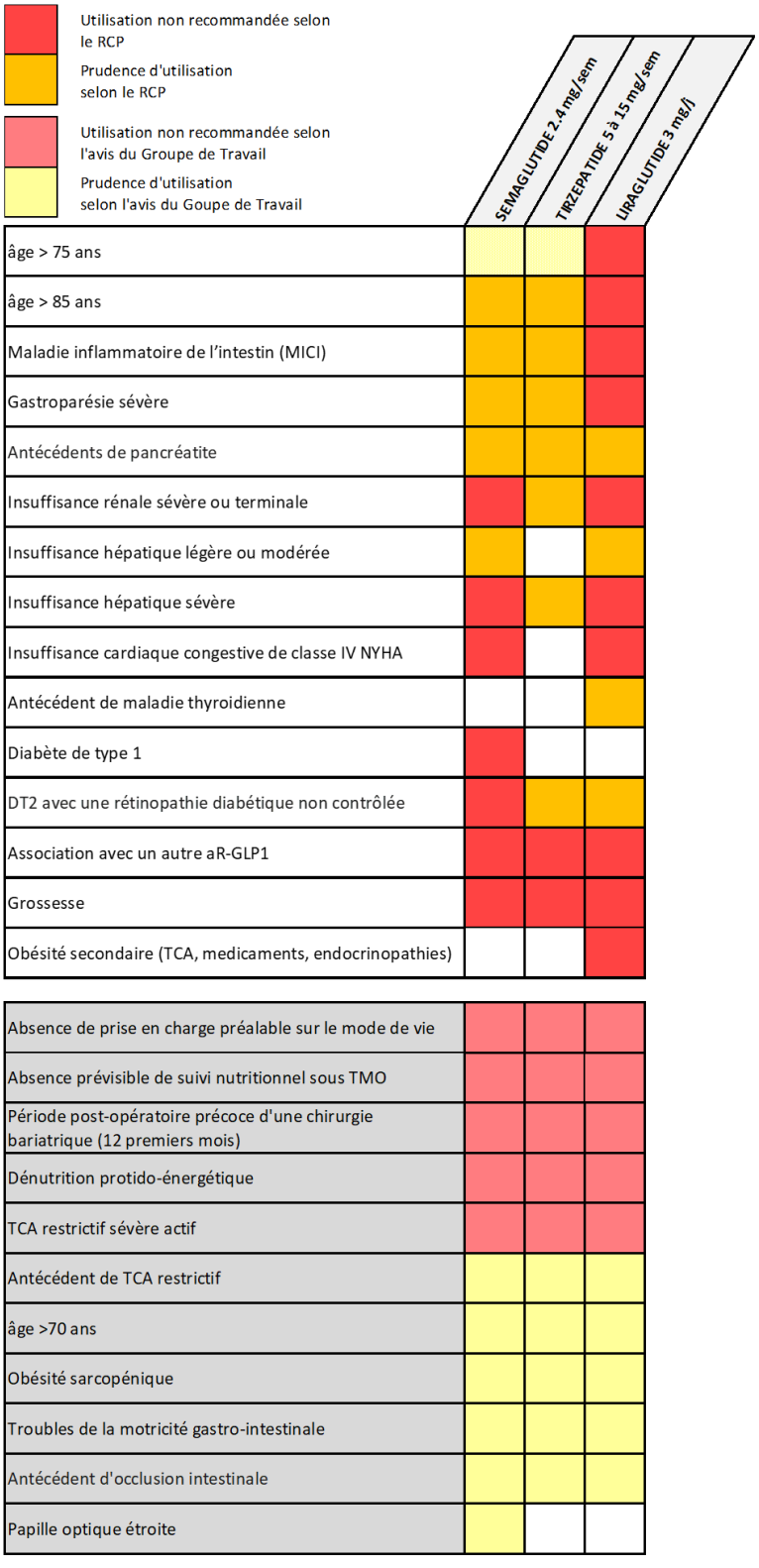


Tableau 1 : Utilisations non recommandées et les prudences d'utilisation pour les TMO, selon le résumé des caractéristiques des produits (RCP) et le GT (ajouts grisés). ***Le GT recommande aux lecteurs de lire attentivement les avis concernant chacune de ces situations.***

Liraglutide 3 mg/j (Saxenda®)

***Contre-indication :** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients

***Mises en garde spéciales et précautions d'emploi** (issu du RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT) :

Pancréatite : Des cas de pancréatites aigues ont été observés lors de l'utilisation d'agonistes des récepteurs du GLP1. Les patients doivent être informés des symptômes caractéristiques de la pancréatite aiguë. En cas de suspicion de pancréatite, le liraglutide doit être arrêté ; si une pancréatite aiguë est confirmée, le liraglutide ne doit pas être réadministré.

Maladies inflammatoires de l'intestin et gastroparésie : L'expérience chez les patients est limitée. L'utilisation du liraglutide n'est pas recommandée chez ces patients car elle est associée à des réactions indésirables gastro-intestinales passagères telles que nausées, vomissements et diarrhées

Cholélithiase et cholécystite : Lors des essais cliniques dans le contrôle du poids, une fréquence plus élevée des cas de cholélithiase et de cholécystite a été observée chez les patients traités par le liraglutide que chez les patients sous placebo. Le fait qu'une perte de poids importante puisse augmenter le risque de cholélithiase et donc de cholécystite n'expliquait que partiellement leur fréquence accrue dans le groupe traité par le liraglutide. La cholélithiase et la cholécystite peuvent conduire à une hospitalisation et une cholécystectomie. Les patients doivent être informés des symptômes caractéristiques de la cholélithiase et de la cholécystite.

Insuffisance hépatique légère ou modérée : Comme le liraglutide n'a pas fait l'objet d'investigations dans le contrôle du poids chez les sujets présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée, il doit être utilisé avec précaution chez ces patients

Maladie thyroïdienne : Lors des essais cliniques sur le diabète de type 2, des évènements indésirables thyroïdiens, tel qu'un goitre, ont été rapportés en particulier chez les patients présentant une maladie thyroïdienne préexistante. Le liraglutide doit donc être utilisé avec précaution chez les patients présentant une maladie thyroïdienne.

Déshydratation : Des signes et des symptômes de déshydratation, incluant une insuffisance rénale et une insuffisance rénale aiguë, ont été rapportés chez des patients traités par des agonistes des récepteurs du GLP-1. Les patients traités par liraglutide doivent être avertis du risque potentiel de déshydratation liée aux effets indésirables gastro-intestinaux et doivent prendre des précautions pour éviter une perte hydrique.

Hypoglycémie chez les patients ayant un diabète de type 2 : Les patients ayant un diabète de type 2 traités par le liraglutide en association à une insuline et/ou à un sulfamide hypoglycémiant peuvent

présenter une augmentation du risque d'hypoglycémie. Le risque d'hypoglycémie peut être diminué en réduisant la dose d'insuline et/ou du sulfamide hypoglycémiant.

Populations non étudiées :

La sécurité et l'efficacité du liraglutide dans le contrôle du poids n'ont pas été établies chez les patients :

– âgés de 75 ans ou plus,

– traités par d'autres produits utilisés pour contrôler le poids,

– présentant une obésité secondaire à des troubles endocrinologiques, à des TCA

ou à des traitements médicamenteux susceptibles d'entraîner une prise de poids,

– présentant une insuffisance rénale sévère,

– présentant une insuffisance hépatique sévère.

- présentant une insuffisance cardiaque congestive de classe IV NYHA

L'utilisation chez ces patients n'est pas recommandée

Sémaglutide 2,4 mg/sem (Wegovy®)

***Contre-indication** : Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients

***Mises en garde spéciales et précautions d'emploi** (issu du RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT)[3]

Déshydratation : L'utilisation d'agonistes des récepteurs du GLP-1 peut être associée à des effets indésirables gastro-intestinaux pouvant entrainer une déshydratation qui, dans de rares cas, peuvent conduire à une détérioration de la fonction rénale. Les patients doivent être avertis du risque potentiel de déshydratation lié aux effets indésirables gastro-intestinaux et doivent prendre des précautions pour éviter une perte hydrique.

Pancréatite aiguë : Des cas de pancréatite aiguë ont été observés lors de l'utilisation d'agonistes des récepteurs du GLP1. Les patients doivent être informés des symptômes caractéristiques de la pancréatite aiguë. En cas de suspicion de pancréatite, le sémaglutide devra être arrêté ; si la pancréatite est confirmée, le sémaglutide ne devra pas être réadministré. Il convient d'être prudent chez les patients ayant des antécédents de pancréatite. En l'absence d'autres signes et symptômes de pancréatite aiguë, des élévations des enzymes pancréatiques seules ne prédisent pas une pancréatite aiguë.

[3] https://ansm.sante.fr/uploads/2022/03/11/20220311-atuc-wegovy-rcp.pdf

Patients vivant avec un diabète de type 2 : Le sémaglutide ne doit pas être utilisé comme substitut de l'insuline chez les patients vivant avec un diabète de type 2. Le sémaglutide ne doit pas être utilisé en association avec d'autres agonistes des récepteurs du GLP1. L'association n'a pas été étudiée et un risque accru de réactions indésirables liées à un surdosage est considéré comme probable. **Hypoglycémie chez les patients vivant avec un diabète de type 2 :** L'insuline et les sulfamides hypoglycémiants sont connus pour provoquer une hypoglycémie. Les patients traités par le sémaglutide en association à un sulfamide hypoglycémiant ou à une insuline peuvent présenter une augmentation du risque d'hypoglycémie. Le risque d'hypoglycémie peut être diminué en réduisant la dose du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline lors de l'initiation du traitement par un agoniste des récepteurs du GLP-1. L'ajout de WEGOVY® chez des patients traités par insuline n'a pas été évalué.

Rétinopathie diabétique chez les patients vivant avec un diabète de type 2 : Un risque accru de complications a été observé chez les patients atteints de rétinopathie diabétique et traités par sémaglutide. Une amélioration rapide du contrôle glycémique a été associée à une aggravation temporaire de la rétinopathie diabétique, cependant d'autres mécanismes ne peuvent pas être exclus. Les patients atteints de rétinopathie diabétique et traités par sémaglutide doivent faire l'objet d'une surveillance attentive et doivent être traités selon les recommandations cliniques. Il n'y a pas d'expérience avec WEGOVY® chez les patients vivant avec un diabète de type 2 et présentant une rétinopathie diabétique non contrôlée ou potentiellement instable. Chez ces patients, le traitement par WEGOVY® n'est pas recommandé.

Populations non étudiées :

La sécurité et l'efficacité de WEGOVY® n'ont pas été étudiées chez les patients :

- traités par d'autres produits de gestion du poids,
- vivant avec un de diabète de type 1,
- présentant une insuffisance rénale sévère,
- présentant une insuffisance hépatique sévère
- présentant une insuffisance cardiaque congestive de classe IV selon la NYHA.

L'utilisation chez ces patients n'est pas recommandée.

L'expérience de WEGOVY est limitée chez les patients :

- âgés de 75 ans ou plus,,
- présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée,,
- présentant une maladie inflammatoire de l'intestin,

• présentant une gastroparésie diabétique.

Le médicament doit être utilisé avec prudence chez ces patients

Tirzépatide 5 à 15 mg/sem (Mounjaro®)

*** <u>Contre-indication</u>** : Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients

***<u>Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</u>** (issu du RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT)

Pancréatite aiguë : Le tirzépatide n'a pas été étudié chez les patients ayant des antécédents de pancréatite et doit être utilisé avec prudence chez ces patients. Des cas de pancréatite aiguë ont été rapportés chez des patients traités par tirzépatide. Les patients doivent être informés des symptômes de la pancréatite aiguë. En cas de suspicion de pancréatite, le traitement par tirzépatide doit être interrompu. Si le diagnostic de pancréatite est confirmé, le traitement par tirzépatide ne doit pas être réinitié. En l'absence d'autres signes et symptômes de pancréatite aiguë, des élévations des enzymes pancréatiques seules ne sont pas prédictives d'une pancréatite aiguë

Hypoglycémie : Les patients traités par tirzépatide en association avec un traitement insulino-sécrétagogue (par exemple, un sulfamide hypoglycémiant) ou de l'insuline peuvent présenter un risque augmenté d'hypoglycémie. Le risque d'hypoglycémie peut être diminué en réduisant la dose du traitement insulino-sécrétagogue ou de l'insuline

Effets gastro-intestinaux : Le tirzépatide a été associé à des effets indésirables gastro-intestinaux, notamment des nausées, des vomissements et des diarrhées. Ces effets indésirables peuvent entraîner une déshydratation, qui est susceptible de conduire à une détérioration de la fonction rénale, incluant une insuffisance rénale aiguë. Les patients traités par tirzépatide doivent être avertis du risque potentiel de déshydratation dû aux effets indésirables gastro-intestinaux, et doivent prendre des précautions pour éviter une perte hydrique et des troubles électrolytiques. Cela doit être particulièrement pris en compte chez les personnes âgées, qui peuvent être plus sensibles à de telles complications.

Maladie gastro-intestinale sévère : Le tirzépatide n'a pas été étudié chez les patients ayant une maladie gastro-intestinale sévère, dont la gastroparésie sévère, et doit être utilisé avec prudence chez ces patients.

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.

Inhalation pulmonaire lors d'une anesthésie générale ou d'une sédation profonde : Des cas d'inhalation pulmonaire ont été signalés chez des patients recevant des agonistes du récepteur du GLP-1 lors d'une anesthésie générale ou d'une sédation profonde. Par conséquent, le risque accru de contenu résiduel gastrique dû au retard de vidange gastrique doit être pris en considération avant d'effectuer des procédures sous anesthésie générale ou sédation profonde.

I-3 Quand prescrire en France (recommandations et parcours de soin HAS) ?

L'ANSM dans son communiqué du 20 juin 2025[4] rappelle les conditions de prescription suivantes :

A compter du 23 juin 2025, la prescription initiale et le renouvellement des médicaments Wegovy® (sémaglutide), Mounjaro® (tirzépatide) et Saxenda® (liraglutide), sont autorisés pour tout médecin, dans le respect des indications de leur autorisation de mise sur le marché (AMM). Cette mesure vise à faciliter un accès plus équitable à ces traitements, disponibles uniquement sur ordonnance.

Ces médicaments sont des traitements de seconde intention, en cas d'échec de la prise en charge nutritionnelle, et en association à un régime hypocalorique et à une activité physique. Les aRGLP1 indiqués dans l'obésité **ne doivent pas être utilisés pour la perte de poids à des fins esthétiques**, c'est-à-dire pour la perte de poids chez des personnes sans surpoids, ni obésité et qui n'ont pas de problèmes de santé liés au surpoids. Ces usages inappropriés peuvent exposer à des effets indésirables parfois graves.

Les recommandations médicales HAS[5] sur la prise en charge médicale de l'obésité positionne la prescription des TMO dans l'obésité de la façon suivante :

R.41. La décision d'un **traitement médicamenteux de l'obésité relève des niveaux 2 et 3** (AE).

R.42. **En cas d'échec de la prise en charge nutritionnelle bien conduite** (< 5 % de perte de poids à six mois), notamment sur les conduites alimentaires et sous réserve de l'implication du patient dans les soins, on pourra débuter un traitement par analogue du GLP1 ayant l'AMM dans l'indication de l'obésité chez les patients en situation d'obésité relevant des niveaux de recours 2 et 3. Il pourra être prescrit d'emblée chez les patients dont l'obésité compromet leur autonomie ou entraîne une altération sévère de la fonction d'un organe, et pour lesquels les changements du mode de vie sont limités (AE).

[4] 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

[5] chttps://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-06/reco369_recommandations_obesite_2e_3e_niveaux_preparation_mel_v4_2.pdf

Les recommandations nous rappellent d'ailleurs qui sont les patients de niveau 2 et 3 de sévérité (cf ***tableau 2*** ci-dessous résumée ainsi que le **tableau complet en** *Annexe 2* où les niveaux 2 et 3 sont respectivement indiqués en orange et rose. Il suffit de cocher une seule case d'une colonne pour être dans le niveau de sévérité correspondant sauf pour le stade 3A pour lequel il faut cocher la case IMC plus une autre des cases de la colonne (pour le ***tableau 2*** simplifié ci-dessous).

	Niveau 2	**Niveau 3**	
		3a	**3b**
IMC	≥35 et < 50	≥35 et < 50 + autre critère de la colonne	≥50
Retentissement médical	● altération cardio-métabolique ● agravation par l'obésité d'une maladie chronique ● infertilité	agravation par l'obésité d'une maladie chronique avec retentissement majeur ou handicap fonctionnel	retentissement terminal des pathologies chroniques
Retentissement fonctionnel	impact marqué sur la qualité de vie	périmètre de marche 100 à 500m	● périmètre de marche <100m ● grabatisation ● perte d'autonomie liée à l'obésité qualité de vie très dégradée
Troubles psychologiques / cognitifs	pathologie psychiatrique à impact pondéral / comportemental	pathologie psychiatrique sévère	● trouble du spectre autistique ● retard mental
Etiologie de l'obésité	● obésité commune avec psychotraumatisme aggravant ● prise de poids sur douleurs chroniques ● obésité iatrogène	● obésité secondaire (hypercorticisme, acromégalie) ● obésité en lien avec une tumeur cérébrale (craniopharyngiome ou autres)	● obésité monogénique ● obésité syndromique
Comportement alimentaire	accès boulimiques occasionels	hyperphagie boulimique	
Trajectoire pondérale	● obésité de l'enfance persistante chez l'adulte ● ≥ 2 rebond pondéraux ● échec PEC de Niveau 1	● obésité s'aggravant malgré PEC spécialisée ● échec PEC de Niveau 2	● échec de chirurgie bariatrique ● indication bariatrique avec risque opératoire, age <18 ans, age >65 ans

Tableau 2 : Stade de sévérité de l'obésité selon la HAS

Le guide du parcours de soin obésité[6] nous rappelle que la prescription du TMO est une prescription de deuxième intention après prise en charge nutritionnelle.

[6] https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-02/guide._parcours_surpoids-obesite_de_ladulte.pdf

En cas de difficultés ou de non-atteinte des objectifs au bout de 6 mois :

– réévaluer la situation dans sa globalité ;

– prendre l'avis d'un médecin spécialiste de l'obésité et/ou d'un psychiatre ou d'une structure spécialisée dans l'obésité : évaluer les facteurs de résistance à la perte de poids, poursuivre si nécessaire les explorations et/ou les examens, compléter ou adapter l'intensité des soins et de l'accompagnement

- envisager la prescription d'un traitement médicamenteux par analogue du récepteur au GLP1 ayant l'AMM dans l'indication de l'obésité sous conditions (cf R42)

Il est donc important de débuter par une prise en charge nutritionnelle AVANT de débuter la prescription d'un TMO.

R.32. Dans la perspective d'une perte de poids durable, la réduction des apports énergétiques doit être modérée et personnalisée (AE).

R.33. Les objectifs sont : (i) **l'obtention d'un changement du comportement alimentaire, régulé par les signaux de faim, de rassasiement et de satiété (signaux dits « internes** »), (ii) **la prise en charge de la composante émotionnelle de l'alimentation** et (iii) l'instauration de modifications alimentaires en phase avec le PNNS (AE).

R.34. Les régimes déséquilibrés ou très restrictifs sont déconseillés (AE).

R.36. La **lutte contre la sédentarité et l'inactivité physique** doit être privilégiée (AE).

Les **objectifs suivants d'activité physique doivent être atteints progressivement et adaptés** aux capacités de la personne en situation d'obésité (grade B) :

– 150 à 300 minutes/semaine d'activité physique d'intensité modérée (qui correspond à un effort de 5-6 sur une échelle de 0 à 10 en termes de souffle) ;
OU
– 75 à 150 minutes/semaine d'activité physique à dominante aérobie (endurance) d'intensité vigoureuse (qui correspond à un effort de 7-8 sur une échelle de 0 à 10 en termes de souffle) ;
OU
– une combinaison équivalente d'activité physique d'intensité modérée et vigoureuse par semaine ;
ET
– au moins 2 jours/semaine de renforcement musculaire touchant l'ensemble des groupes musculaires
ET
– rompre régulièrement les périodes de sédentarité par du temps d'activité physique de faible intensité et diminuer les périodes de sédentarité.

Avis N°1 du GT :

- Le TMO n'est pas indiqué en première intention dans la prise en charge de l'obésité. **(A)**

- Les TMO relèvent d'une **prescription de deuxième intention**, en respectant les AMM de chaque molécule, chez des patients **ayant déjà bénéficié d'une prise en charge nutritionnelle, comportementale (incluant la qualité du sommeil et la gestion du stress) et en activité physique de première intention** (selon les recommandations HAS 2022) sur une durée de 6 mois, et n'ayant pas atteint leurs objectifs personnalisés. **(AE)**

- Introduire un TMO doit se faire dans le cadre d'une décision médicale partagée et dans une démarche centrée sur le patient sous la responsabilité du prescripteur qui doit en assurer le suivi régulier. **(AE)**

- Le prescripteur doit s'assurer d'un accompagnement du TMO par un professionnel de santé compétent en nutrition, qu'il s'agisse de lui-même ou d'une tierce personne (diététiciens ou médecins nutritionnistes) vers laquelle il aura adressé le patient. **(AE)**

- La discussion de l'introduction d'un TMO ne prend pas uniquement en compte la gestion du poids, mais également les complications de l'obésité et la qualité de vie du patient. **(AE)**

- La posologie du TMO doit être personnalisée en fonction des objectifs de réduction pondérale, d'amélioration des complications de l'obésité et de la qualité de vie, selon une décision médicale partagée avec le patient. Il ne faut pas dépasser les posologies maximales, indiquées dans l'AMM de chaque TMO. **(A)**

- Le GT se positionne pour privilégier l'utilisation des TMO chez les patients atteints d'obésité dont **la sévérité est de niveau 2 ou 3 selon la HAS** (*cf **Tableau 2***)* **(AE)**

** Pour rappel, les niveaux de sévérité de l'obésité sont définis par la présence d'au moins 1 critère parmi les 7 proposés et ne dépendent pas uniquement de l'IMC.*

II- Efficacité sur la gestion du poids et mécanismes d'action

II-1 Efficacité sur la perte de poids

Pour la rédaction de cette partie, le choix a été fait de ne sélectionner que les essais randomisés contrôlés (ERC) issus des programmes de développement de phase 3 de chaque molécule.

L'efficacité pondérale des TMO de la classe des analogues du récepteur au GLP1 (aRGLP1) et aRGIP/GLP1 varie en fonction de paramètres tels que la molécule utilisée, la posologie, la durée d'exposition au traitement ou encore des caractéristiques de la population soumise à ces traitements. **Dans une population partageant des caractéristiques cliniques similaires et soumise au même TMO dans les mêmes conditions, il existe une hétérogénéité de la réponse pondérale au traitement.**

II-1-A Liraglutide 3mg/j

Le programme SCALE (Satiety and Clinical Adiposity - Liraglutide Evidence in individuals with and without diabetes) comprenant des ERC de phase 3, a été conçu pour étudier l'effet du liraglutide 3mg/j comparé au placebo sur la perte de poids, la sécurité et la tolérance chez les adultes souffrant de surpoids ou d'obésité en présence ou non d'un diabète de type 2 (DT2). Les données suivantes sont issues des ERC du programme SCALE.

Etude SCALE Obesity and Prediabetes

Dans l'étude SCALE Obesity and Prediabetes menée auprès de 3 731 personnes en situation de surpoids ou d'obésité sans DT2 et comprenant 60% de patients avec un pré-diabète, la perte de poids obtenue à 56 semaines avec le liraglutide 3,0 mg/j était de -8,0 % (8,4 kg) par rapport à -2,6 % (2,8kg) pour le placebo ($P < 0,001$). Les participants ayant terminé l'essai sous traitement (n=1789 pour le liraglutide soit 71,9% et n=801 pour le placebo soit 64,4%) ont perdu 9,2 % de leur poids avec le liraglutide 3mg/j contre 3,5 % avec le placebo (différence de traitement significative estimée de 5.4% [5.8% −5.0%]) (4).

Dans cette étude, le sous-groupe de patients avec un pré-diabète (n=2254) a poursuivi le traitement sur 3 ans et la perte de poids totale sous liraglutide 3mg/j à la semaine 160 était de -6,1% ± 7,3 *vs* -1,9% ± 6,3% sous placebo (différence de traitement estimée : -4,3%, IC 95% [−4,9 ; −3,7], $p<0,0001$) (5).

Etude SCALE IBT :

En combinaison avec une intervention intensive sur le mode de vie inspirée du DPP (diabetes prévention program), la perte de poids moyenne chez les patients en surpoids ou en situation d'obésité sans DT2 était de 7,5 % avec le liraglutide 3,0 mg/j et de 4,0 % avec le placebo (différence de traitement estimée de -3,4 % IC 95 % [-5,3 % ; -1,6 %], P = 0,0003).

Les patients qui sont restés sous traitement durant toute l'étude, ont perdu 9,1 % de leur poids initial à la semaine 56, contre 4,8 % avec le placebo (6).

Etude SCALE Diabetes

Cette étude portant sur 846 personnes vivant avec un DT2 et en situation de surpoids ou d'obésité a mis en évidence une réduction de 6,0 % (6,4 kg) du poids corporel initial avec le liraglutide 3,0 mg/j par rapport au liraglutide 1,8 mg/j et au placebo (4,7 % [5,0 kg] et 2,0 % [2,2 kg], respectivement) (7).

Informations pratiques N°1 :

- Pour les populations en situation de surpoids ou d'obésité et sans diabète de type 2, en combinaison avec une intervention sur le mode de vie, l'utilisation du liraglutide 3mg/j permet d'obtenir une perte de poids moyenne de 8% du poids initial (5,4% placebo soustrait) une fois le plateau pondéral atteint (à 56 semaines).

- Pour les patients en situation de surpoids ou d'obésité et vivant avec un diabète de type 2, la perte de poids attendue sous traitement est moins importante : de l'ordre de 6% (4,3% placebo soustrait).
- Il n'est pas observé habituellement d'échappement pondéral à moyen terme sous traitement.
- L'arrêt du traitement s'accompagne d'une reprise de poids chez la majorité des patients.

II-1-B Sémaglutide 2.4 mg/semaine

Le programme STEP (Sémaglutide Treatment Effect in People with obesity) comprenant des ERC de phase 3, a été conçu pour étudier l'effet du sémaglutide comparé au placebo sur la perte de poids, la sécurité et la tolérance chez les adultes souffrant de surpoids ou d'obésité. Les données suivantes sont issues des ERC du programme STEP.

*** Voici quelques éléments communs et différenciant les ERC du programme STEP :**

- Tous les essais ont utilisé une augmentation progressive de la dose au cours de la période initiale de 16 semaines afin de limiter les effets secondaires potentiels.
- Tous les participants ont bénéficié, en parallèle des traitements, d'une intervention sur le mode de vie (conseils sur l'alimentation pour obtenir une restriction calorique de 500 kcal/j et promotion de l'activité physique pour arriver à 150 min/semaine) et spécifiquement dans l'ERC STEP 3 d'une intervention initiale intensive associant une thérapie cognitivo-comportementale (TCC) sur 30 séances et des substituts de repas pendant 8 semaines.
- Les ERC STEP 1 à 3 comprenaient 68 semaines de traitement. Des patients de l'ERC STEP1 ont également été suivis pendant 52 semaines supplémentaires dans une étude d'extension sans traitement. L'ERC STEP 5 comprenait un suivi sous traitement ou placebo de 104 semaines. L'ERC STEP 4 comprenait une phase initiale de 20 semaines sous sémaglutide 2,4mg/semaine pour tous les patients, suivie d'une randomisation pour la poursuite du sémaglutide ou le passage au placebo pendant les 48 semaines suivantes de l'étude.

*** Pertes de poids (% de perte de poids) obtenues sous sémaglutide 2,4mg/semaine dans les principaux ERC du programme STEP :**

Etude STEP 1 (étude pivot)

Dans l'ERC STEP 1, chez des adultes souffrant de surpoids ou d'obésité sans DT2 et recevant du sémaglutide 2,4 mg/semaine (n = 1 306) ou un placebo (n = 655), le sémaglutide associé à une intervention sur le mode de vie entre le début de l'étude et la semaine 68, a été associé à une perte de poids moyenne substantielle, durable et cliniquement pertinente de 14,9 % contre 2,4 % pour le placebo, avec une différence de traitement estimée de -12,4% (IC 95% [-13,4 ; -11,5] ; p < 0,001). Une plus grande proportion de participants a atteint le critère primaire (perte de poids ≥5 %) avec le sémaglutide (86,4 %) par rapport au placebo (31,5 % ; p < 0,001) (8).

- Dans la **phase d'extension sans traitement de 52 semaines** de STEP 1 (n = 327), il y a eu une reprise de poids dans les deux groupes de traitement, ce qui s'est traduit par une perte de poids nette de 5,6 % avec le sémaglutide 2,4 mg/semaine (**soit une reprise à l'arrêt du traitement d'environ 70% du poids perdu sous traitement**) et de 0,1 % avec le placebo sur l'ensemble de la période de 120 semaines (9).

Etude STEP 4 (évolution du poids à l'arrêt du traitement)

Dans l'ERC STEP 4, une phase initiale de 20 semaines sous sémaglutide 2,4 mg/semaine pour l'ensemble des patients (n = 535) a permis une perte de poids moyenne de -10,6 %. Le maintien du traitement par le sémaglutide par rapport au passage au placebo (n = 268) a entraîné une perte de poids continue. La perte de poids moyenne entre la semaine 20 et la semaine 68 dans le groupe sémaglutide était de 7,9 %, contre un **gain de poids de 6,9 % dans le groupe placebo**, soit une différence de traitement estimée de -14,8% (IC 95 % [-16,0 ; -13,5] ; p < 0,001) (10).

Etude STEP 5 (maintien de la perte de poids à moyen terme sous traitement)

Dans l'ERC STEP 5, le sémaglutide 2,4 mg/semaine (n = 152) a entraîné une réduction initiale substantielle du poids corporel, maintenue pendant 104 semaines par rapport au placebo (n = 152) (11). Il n'y a pas eu de perte de poids supplémentaire entre les semaines 52 et 104 mais la perte de poids a été maintenue pendant cette période. La perte de poids moyenne dans le groupe sémaglutide était de -15,2%, contre -2,6% dans le groupe placebo (différence de traitement estimée : -12,6 % IC 95% [-15,3 ; -9,8] p < 0,0001). Comme dans les essais STEP 1-3, une plus grande proportion de participants a atteint une perte de poids ≥5 % avec le sémaglutide 2,4 mg par rapport au placebo (77,1 % contre 34,4 % ; p < 0,0001) (11).

Etude STEP 3 (impact d'une intervention initiale complémentaire intensive sur le mode de vie)

Utilisé en complément d'une intervention intensive sur le mode de vie comprenant une thérapie cognitivo-comportementale (30 séances) et un régime hypocalorique initial (substituts de repas pendant 8 semaines), le sémaglutide 2,4 mg/semaine (n = 407) a entraîné, chez les patients en surpoids ou en situation d'obésité sans DT2, une perte de poids significativement plus importante que le placebo (n = 204) (-16,0 % contre -5,7 % ; différence de traitement estimée -10,3% IC 95 % [-12,0 ; -8,6] ; p < 0,001) à 68 semaines (12).

Si l'on interprète les résultats de l'étude STEP 3 (différence de perte de poids de 10,3 % par rapport au placebo) dans le contexte de l'étude STEP 1 (différence de perte de poids de 12,4% par rapport au placebo), l'ajout d'une intervention intensive sur le mode de vie n'a apporté qu'une contribution modeste à la perte de poids supplémentaire par rapport à celle obtenue avec le sémaglutide combiné à une intervention moins intensive sur le mode de vie**.**

Etude STEP 10 (perte de poids en situation de pré-diabète)

Chez les patients en situation d'obésité et de pré-diabète (n = 207), la perte de poids a été significativement plus importante avec le sémaglutide 2,4 mg/semaine (n = 138) qu'avec le placebo (n=79) à la semaine 52 (-13,9 ± 0,7% vs -2,7 ± 0,6% ; différence de traitement estimée -11,2% IC 95% [-13,0 ; -9,4] ; p<0,0001) (13).

Etude STEP 2 (perte de poids en situation de diabète)

Dans la population de patients vivant avec un DT2 de l'ERC STEP 2, la perte de poids à 68 semaines sous sémaglutide 2,4mg/semaine (n = 404) était de -9,6 ± 0,4% contre -3,4 ± 0,4% avec le placebo (n = 403) (différence de traitement estimée -6,2% (IC 95% [-7,3 ; -5,2]; p<0,0001) (14).

Les principaux résultats pondéraux résumés du programme STEP sont les suivants :

A travers les ERC STEP chez les patients sans DT2, le sémaglutide 2,4 mg/semaine associé à une intervention sur le mode de vie a entraîné une **perte de poids moyenne de 14,9 % à 17,4 % après 68 semaines chez des participants sans diabète** dont le poids initial moyen était de 100 à 107 kg (IMC entre 35,7 et 38.5 kg/m²) (15). La perte de poids est maintenue à moyen terme (sur une période de 104 semaines) sous traitement (STEP 5) et **l'arrêt du traitement s'accompagne d'une reprise de poids significative** (STEP 4). **L'ajout d'une intervention intensive initiale sur le mode de vie en comparaison à une intervention moins intensive sous traitement n'apporte qu'une contribution modeste à la perte de poids supplémentaire** (STEP 3). La **perte de poids moyenne pour les patients atteints de pré-diabète en situation d'obésité est de -13,9%** à la 52ème semaine (STEP 10) et **chez les patients vivant avec un DT2 en situation de surpoids ou d'obésité, la perte de poids moyenne observée est de 9,6 % après 68 semaines** (STEP 2).

Informations pratiques N°2 :

- Pour les populations en situation de surpoids ou d'obésité et sans diabète de type 2, en combinaison avec une intervention sur le mode de vie, l'utilisation du sémaglutide 2,4 mg/semaine permet d'obtenir une perte de poids moyenne de 15% du poids initial (12,4% placebo soustrait), une fois le plateau pondéral atteint (à la semaine 52).

- Pour les populations en situation de surpoids ou d'obésité et vivant avec un diabète de type 2, la perte de poids attendue sous traitement est moins importante : de l'ordre de 10% (6,2% placebo soustrait).
- Il n'est pas observé habituellement d'échappement pondéral à moyen terme (3 ans) sous traitement.
- L'arrêt du traitement s'accompagne d'une reprise de poids chez une majorité des patients.

II-1-C Tirzépatide 5 à 15 mg/semaine

Le tirzépatide a été évalué dans le programme SURMOUNT pour la perte de poids chez les patients en surpoids et au moins un facteur de comorbidité lié au poids ou en situation obésité avec ou sans diabète.

Etude SURMOUNT 1 (Etude pivot)

L'ERC SURMOUNT 1 a évalué le tirzépatide aux doses de 5, 10 et 15 mg/semaine versus placebo pendant 18 mois chez 2 539 patients sans diabète en surpoids ou situation d'obésité.
La perte de poids moyenne à la semaine 72 était de -15,0 % à la dose de 5mg/semaine (IC 95% [-15,9 ; -14,2]), de -19,5 % à la dose de 10mg/semaine (IC 95% [-20,4 ; -18,5]), de -20,9 % à la dose de 15mg/semaine (IC 95% [-21,8 ; -19,9]) et de -3,1 % (IC 95% [-4,3 ; -1,9]) avec le placebo (p<0,001 pour toutes les comparaisons avec le placebo). Les différences de traitement estimées par rapport au placebo étaient de -11,9% (IC 95% [-13,4 ; -10,4]) pour la dose de 5 mg, de -16,4% (IC 95% [-17,9 ; -14,8]) pour la dose de 10 mg et de -17,8 % (IC 95% [-19,3 ; -16,3]) pour la dose de 15 mg (p<0,001 pour toutes les comparaisons) (16).

Etude SURMOUNT 1 extension à 3 ans – population avec un pré-diabète

Parmi les patients inclus dans SURMOUNT 1, les 1 032 personnes avec prédiabète ont d'emblée été randomisées pour recevoir du tirzépatide 5, 10 ou 15mg/semaine ou un placebo sur une période longue de 176 semaines. A 176 semaines, la perte de poids était en moyenne de -12,3% pour la dose de 5mg/semaine, -18,7% pour la dose de 10mg/semaine et – 19,7% pour la dose de 15mg/semaine versus -1,3% pour le placebo (p<0.001 pour toutes les comparaisons au placebo) (17).

Etude SURMOUNT 3 (impact d'une intervention initiale complémentaire intensive sur le mode de vie)

L'ERC SURMOUNT 3 a évalué le tirzépatide chez 600 patients sans diabète en surpoids ou en situation d'obésité précédé d'une phase de run-in de 12 semaines (programme intensif de modification du mode de vie sur l'alimentation et l'exercice physique). Ils ont reçu ensuite pendant 72 semaines du tirzépatide une fois par semaine, soit à la dose maximale tolérée (soit 10 mg ou 15 mg) ou un placebo. Les patients sous tirzépatide ont perdu 21% de leur poids (données poolées pour tous les groupes tirzépatide) alors que les patients sous placebo ont pris 3% de leur poids (différence de traitement estimée −20.8% (IC 95% [−23.2% ; −18.5%]; p < 0,001) (18).

Si l'on interprète les résultats de l'étude SURMOUNT 3 dans le contexte de l'étude SURMOUNT 1, l'ajout d'une intervention intensive sur le mode de vie n'a apporté qu'une contribution modeste à la perte

de poids supplémentaire par rapport à celle obtenue avec le tirzépatide combiné à une intervention moins intensive sur le mode de vie**.**

Etude SURMOUNT 4 (maintien de la perte de poids à l'arrêt du traitement)

Dans l'ERC SURMOUNT 4 réalisé chez 670 patients sans diabète, après une phase initiale de 36 semaines sous tirzépatide à la dose maximale tolérée (10 ou 15 mg/semaine), les patients ont été randomisés soit pour poursuivre le traitement à la même dose, soit pour recevoir un placebo. Après 52 semaines, les patients sous tirzépatide avaient continué à perdre du poids (-5,5% supplémentaires) alors que les patients sous placebo ont repris du poids (+5% par rapport à la semaine 36). Le poids s'est ensuite stabilisé sous tirzépatide, tandis que les patients sous placebo ont continué à reprendre du poids. La perte de poids totale (36 + 52 semaine) sous tirzépatide (10 ou 15 mg) était de -25,3% versus -9,9% sous placebo (19).

Etude SURMOUNT 2 (perte de poids vivant avec un DT2)

L'ERC SURMOUNT 2 a évalué les doses de tirzépatide 10 et 15 mg/semaine chez 1 514 patients vivant avec un DT2 et en surpoids ou en situation d'obésité (IMC ≥27 kg/m² et HbA1c entre 7 et 10%) pendant 72 semaines. En moyenne la perte de poids est de 12,8% sous 10mg/semaine et 14,7% sous 15 mg/semaine de tirzépatide (9,6% pour 10mg/sem et 11,6% pour 15mg/sem, placebo soustrait) (20).

Les principaux résultats pondéraux résumés du programme SURMOUNT sont les suivants :

A travers les ERC SURMOUNT chez les patients sans diabète, le tirzépatide de 5 à 15 mg mg/semaine associé à une intervention sur le mode de vie a entraîné une **perte de poids moyenne de 21% après 72 semaines à la posologie de 15mg/semaine chez des participants sans diabète**. **La perte de poids moyenne est de 15% pour la posologie de 5mg/semaine et de 19,5% pour la posologie de 10mg/semaine**. La perte de poids est maintenue sous traitement à moyen terme (sur une période de 3 ans) (SURMOUNT 1 extension) **et l'arrêt du traitement s'accompagne d'une reprise de poids significative** (SURMOUNT 4). **L'ajout d'une intervention intensive initiale sur le mode de vie comparé à une intervention moins intensive sous traitement n'apporte qu'une contribution modeste à la perte de poids** (SURMOUNT 3). La perte de poids moyenne pour les patients avec un pré-diabète en situation d'obésité est de -12,3% à -19,7% après 3 ans de traitement, en fonction de la dose utilisée (SURMOUNT 1 Extension) et de **13% à 15% après 72 semaines chez les patients vivant avec un DT2 en fonction de la dose utilisée** (SURMOUNT 2).

Informations pratiques N°3 :

- Pour les populations en situation de surpoids ou d'obésité et sans diabète de type 2, en combinaison avec une intervention sur le mode de vie, l'utilisation du tirzépatide de 5 à 15 mg/semaine permet d'obtenir une perte de poids moyenne comprise entre 15% et 21% du poids initial en fonction de la posologie utilisée (11,9% à 5mg/semaine, 16,4% à 10mg/semaine et 17,8% à 15mg/semaine, placebo soustrait), une fois le plateau pondéral atteint (72 semaines).

- Pour les patients en surpoids ou en obésité et vivant avec un diabète de type 2, la perte de poids attendue sous traitement est moins importante : de l'ordre de 15% pour la plus forte posologie (11,6% à 15mg/semaine, placebo soustrait).

- Il n'est pas observé habituellement d'échappement pondéral à moyen terme (3 ans) sous traitement.

- L'arrêt du traitement s'accompagne d'une reprise de poids chez la majorité des patients.

Données en vie réelle : efficacité pondérale

Une revue récente ayant évalué l'utilisation en vie réelle des TMO montre que la réduction de poids sous TMO en vie réelle est moindre que les pourcentages de perte de poids décrits dans les ERC pivots (21). Ainsi, la perte de poids sous TMO en vie réelle à 6-12 mois de l'initiation du TMO atteint 2,2% à 18,5% sous liraglutide, 4,4% à 19,5% sous sémaglutide et 4,8% à 21,2% sous tirzépatide. En effet, dans cette étude et confirmant les données des ERC, l'hétérogénéité des pertes de poids dépend entre autres de la prévalence des patients vivant avec un DT2, de l'utilisation préalable d'un aRGLP-1, de la différence de dosages, de l'accompagnement multimodal concomitant pour la prise en charge globale de l'obésité et enfin de la durée du suivi.

Dans une étude de registre américaine (22) sur 7881 patients (6109 patients sous sémaglutide et 1772 sous tirzépatide), traités pour 80% d'entre eux à de faibles doses de TMO, la perte de poids moyenne à 1 an était de 8,7% au total (3,6% pour les arrêts précoces, 6,8% pour les arrêts tardifs et 11,9% pour les personnes ayant poursuivi le TMO sur toute la durée du suivi de 1 an). Une sous analyse chez les patients ayant maintenu le traitement à la plus forte dose retrouve une perte de 14,7% durant la première année (données poolées pour l'utilisation du sémaglutide et du tirzépatide). En analyse multivariée, les facteurs associés à une perte de poids >10% étaient la poursuite du TMO sans arrêt, l'utilisation du tirzépatide, le fort dosage du TMO et le genre féminin.

II-2 Variabilité des réponses pondérales sous TMO

II-2 A Comparaison des différents TMO disponibles sur la perte de poids

Liraglutide 3mg/j vs sémaglutide 2,4mg/semaine

L'ERC STEP 8 (n = 338) a comparé en face à face l'efficacité et la tolérance du liraglutide 3mg/j (n=127) vs le sémaglutide 2.4mg/semaine (n = 126) vs placebo sur le contrôle du poids sur 68 semaines, chez des patients en surpoids ou en situation d'obésité et en l'absence de diabète. La perte de poids moyenne était de -15,8 % avec le sémaglutide contre -6,4 % avec le liraglutide (différence de traitements estimée : -9,4 % IC 95% [-12,0 ; -6,8] ; p < 0,001). La perte de poids moyenne des groupes placebo était de -1,9 %. **En complément d'une intervention sur le mode de vie, la perte de poids sous sémaglutide 2.4mg/semaine est significativement plus importante que sous liraglutide 3mg/**j (23).

Tirzépatide 15mg/semaine vs sémaglutide 2.4mg/semaine

L'ERC SURMOUNT 5 a comparé en face à face le sémaglutide vs le tirzépatide aux doses maximales tolérées (au minimum 1,7mg/semaine pour le sémaglutide et 10mg/semaine pour le tirzépatide) sur le contrôle du poids des patients en surpoids ou en situation d'obésité sans diabète sur une durée de 72 semaines. La perte de poids moyenne obtenue était plus importante pour le tirzépatide : -20,2% (IC 95% [-21,4 ; -19,1]) soit 22,8 kg en moyenne pour tirzépatide et -13,7% (IC 95% [-14,9 ; -12,6]) soit 15,0 kg en moyenne pour sémaglutide (P<0,001) (24).

Dans une étude rétrospective de vie réelle sur 18 386 patients en surpoids ou en situation d'obésité, utilisant le sémaglutide ou le tirzépatide, dont 52% présentaient un DT2, l'utilisation du tirzépatide a été associée à une perte de poids significativement plus importante que celle du sémaglutide (différence de traitements estimée : −6,9%; IC 95% [−7.9% ; −5,8%]) (25).

La méta-analyse en réseau d'études randomisées réalisée chez des personnes vivant avec un DT2 utilisatrices d'analogues du récepteur au GLP-1 classe le tirzépatide comme le plus efficace pour la perte de poids parmi les molécules commercialisées à ce jour (26).

Informations pratiques N°4 :

- Le résultat pondéral d'un TMO dépend notamment de la molécule utilisée.

- Aux doses maximales recommandées pour la gestion du poids,

  - Le tirzépatide 15mg/semaine a une efficacité pondérale supérieure au sémaglutide 2,4mg/semaine.

  - Le sémaglutide 2,4mg/semaine a une efficacité pondérale supérieure au liraglutide 3mg/jour.

- Le GT rappelle que l'objectif de la prise en charge de l'obésité ne se limite pas à la réduction pondérale (ou son importance) mais à aussi à l'amélioration des complications de l'obésité et de la qualité de vie.

II-2 B Hétérogénéité de la réponse pondérale sous TMO

La réponse pondérale au TMO est hétérogène et la perte de poids moyenne ne permet pas d'illustrer cette hétérogénéité de réponse. Les proportions de sujets atteignant des valeurs cibles de perte de poids (≥5%, ≥10%, ≥15%, etc..) illustrent probablement mieux la notion de répondeurs / non répondeurs, résumé dans le ***Tableau 3***.

Informations pratiques N°5 *:*

- Il existe une hétérogénéité de la réponse pondérale au TMO. Sont présentés, dans le **Tableau 3**, les réponses pondérales moyennes attendues sous TMO et le pourcentage de répondeurs pour les différents seuils de perte de poids, issus des ERC pivots pour liraglutide 3mg/j, sémaglutide 2,4mg/semaine et tirzépatide (5, 10 et 15mg/semaine).

	Perte de poids moyenne en %	Perte de poids moyenne en % (placebo soustrait)	Pourcentage de patients atteignant les seuils de perte de poids				
			≥5%	≥10%	≥15%	≥20%	≥25%
Liraglutide 3 mg/j (56 sem)	**8%**	**5,4%**	52%	23%			
Semaglutide 2,4 mg/sem (68 sem)	**15%**	**12,4%**	92%	75%	55%	35%	
Tirzepatide 5 mg/sem (72 sem)	**15%**	**11,9%**	89%	73%	50%	32%	17%
Tirzepatide 10 mg/sem (72 sem)	**19,5%**	**16,4%**	96%	86%	74%	56%	35%
Tirzepatide 15 mg/sem (72 sem)	**21%**	**17,8%**	96%	90%	78%	63%	40%

Tableau 3 : Perte de poids moyenne sous TMO et pourcentage de patients aux différents seuils de perte de poids

- L'inefficacité pondérale des TMO peut être définie comme une absence de perte de poids significative (<5%) après une exposition d'un an au traitement à la dose maximale tolérée.

- Dans les ERC pivots des 3 molécules disponibles, les taux d'inefficacité sont de 48,2%, 7,6% et 3,7% respectivement sous liraglutide 3mg/j, sémaglutide 2,4mg/semaine et tirzépatide 15mg/semaine.

Il est important d'informer le patient sur l'escalade progressive de dose des TMO (cf ***Annexe 3***)

Information destinée aux patients sur les règles de montée de doses

- Les traitements médicamenteux de l'obésité (TMO) s'injectent par voie sous cutanée. Ils sont débutés à petite dose. L'escalade de dose jusqu'à la dose maximale tolérée se fait progressivement (toutes les semaines pour les TMO injectés quotidiennement et tous les mois pour les TMO injectés de façon hebdomadaire).
- Néanmoins, le protocole d'escalade de dose s'adaptera en pratique à votre tolérance digestive et à l'efficacité sur la réduction pondérale.
- En cas de mauvaise tolérance digestive, le médecin pourra proposer de rester à la même dose ou de diminuer la dose au palier inférieur. Il vous conseillera aussi des adaptations diététiques pour améliorer le confort digestif (voire vous prescrira des traitements sur une courte période pour améliorer l'inconfort digestif).
- En cas de perte de poids trop rapide ou d'incapacité à vous alimenter suffisamment pour maintenir votre santé, le médecin pourra discuter d'une réduction de la dose voire même la suspension ou l'arrêt du TMO.

II-2 C Existe-t-il des facteurs cliniques pré-traitement prédicteurs de la réponse pondérale sous TMO ?

Les analyses de sous-groupes des ERC STEP 1, 2 et 4 ont révélé une perte de poids moyenne plus importante chez les femmes que chez les hommes dans les essais STEP 1, 2 et 4 (27). Dans une analyse post hoc des ERC SURMOUNT 1 à 4, il est retrouvé un impact du sexe sur la perte de poids sous **tirzépatide, avec une perte de poids plus importante chez les femmes que chez les hommes**.

Dans une analyse post hoc de SURMOUNT 1, il est identifié que **le sexe féminin, un faible taux d'ALAT, un faible niveau d'HbA1c et l'absence d'HTA avant traitement, sont des facteurs associés à plus de chances d'obtenir une perte de poids ≥20% à la 72ème semaine** (28). De même, le sexe féminin, un jeune âge, un faible taux d'ALAT, un faible niveau d'insulinémie et l'absence d'HTA sont associés à plus de chance d'obtenir une perte de poids ≥30%.

A posologies équivalentes, **les pertes de poids observées avec les différents TMO chez les patients vivant avec un DT2 sont inférieures à celles des patients sans diabète** (SCALE DIABETES, STEP 2, SURMOUNT 2). Pour les patients vivant avec un DT2 sous tirzépatide, le sexe féminin, un âge jeune, un traitement par

metformine et un bon contrôle glycémique initial sont des facteurs associés à une perte de poids ≥ 15% dans le programme SURPASS 1-4 (29).

Informations pratiques N°6 :

- Pour une même molécule et une même posologie de TMO, les femmes obtiennent généralement de meilleurs résultats pondéraux que les hommes.

- Les populations vivant avec un diabète de type 2 perdent en moyenne moins de poids sous TMO que les populations sans diabète de type 2, à dose similaire de TMO.

II-2 D La posologie du TMO a-t-elle une importance sur le résultat pondéral ?

Pour chaque molécule il existe un effet dose du médicament sur la perte de poids obtenue au plateau (pour liraglutide : 3mg>1,8mg, pour sémaglutide : 2.4mg>1mg, pour tirzépatide 10 et 15mg>5mg).

***Informations pratiques* N°7** *:*

La perte de poids attendue avant stabilisation pondérale dépend de plusieurs facteurs, incluant notamment le type de molécule utilisée ainsi que sa posologie.

II-2 E Eléments prédictifs de la réponse pondérale communs aux différents TMO

La réponse pondérale précoce est un élément prédicteur de l'importance de la perte de poids au plateau.

Les répondeurs précoces au liraglutide 3mg/j (perte d'au moins 4% du poids à 16 semaines de traitement, correspondant à 77% de la population) dans l'étude SCALE Obesity et Prediabetes perdent plus de poids à 56 semaines que les non répondeurs précoces (10,8% versus 3,0%) (30). Dans une analyse post hoc de l'ERC STEP 4, sous sémaglutide, les répondeurs précoces (perte de poids >5% à 20 semaines, correspondant à 80% de la population) perdent plus de poids à 68 semaines que les non répondeurs précoces (-19,7% vs -6,4%) (31). Dans une analyse post hoc de l'ERC SURMOUNT 1, sous tirzépatide, à la semaine 72, une plus grande proportion de patients ayant répondu précocement au traitement (perte de poids >5% à 12 semaines, correspondant à 87% de la population) ont atteint des objectifs de réduction de poids cliniquement significatifs par rapport aux patients ayant répondu lentement au traitement (32).

La FDA et l'EMA suggèrent des « règles d'arrêt » pour aider les cliniciens à identifier les patients susceptibles d'obtenir une réduction de poids significative en l'espace d'un an de traitement. Les règles d'arrêt peuvent éviter une exposition inutile et améliorer le rapport risque-bénéfice. **Si une perte de poids <5% est obtenue après 12 semaines de traitement avec une dose complète (<4% de perte de poids à 16 semaines pour le liraglutide), la « règle d'arrêt » indique que l'indication de poursuivre le médicament doit être discutée**. Notons toutefois que dans l'analyse post hoc de l'ERC SURMOUNT 1 les répondeurs lents au Tirzépatide (<5% de perte de poids à 12 semaines), obtenaient, pour 60% d'entre eux, une perte de poids comprise entre 5 et 15% à la semaine 72 et pour 30% d'entre eux, une perte de poids >15%.

Informations pratiques N°8 :

- Une bonne réponse pondérale précoce, c'est-à-dire une perte de poids ≥5% entre la 12ème et 20ème semaine après l'initiation d'un TMO est un facteur prédictif de meilleure réponse pondérale au plateau.

- A l'inverse, les répondeurs lents, minoritaires, obtiennent généralement une moins bonne perte de poids au plateau.

Avis N°2 du GT : (AE)

- Le GT recommande au prescripteur de suivre régulièrement l'évolution pondérale sous TMO, notamment à 3, 6 et 12 mois de l'introduction du traitement.

Il existe 3 situations cliniques différentes nécessitant une attention plus particulière :

1- **En cas de non réponse précoce (<5% de perte de poids à 3 mois de traitement)**, le GT recommande :

- de rechercher et prendre en charge si nécessaire des facteurs atténuant l'efficacité pondérale (notamment par l'analyse du comportement alimentaire, de l'activité physique/sédentarité et le contexte psychologique).

- d'évaluer les autres bénéfices extra pondéraux obtenus (évolution des complications de l'obésité, amélioration du comportement alimentaire, de l'état psychique, de la qualité de vie…)

- le prescripteur devra réévaluer la situation 3 mois plus tard et rediscuter le bénéfice de poursuivre ou non le TMO jusqu'au plateau pondéral.

2- **En cas de réponse pondérale jugée insuffisante au plateau**, car significativement inférieure à la perte de poids moyenne attendue pour le TMO utilisé (*cf Information pratique N°5*), le GT recommande, avant de décider de modifier ou d'arrêter le traitement :

- de rechercher et prendre en charge si nécessaire des facteurs atténuant l'efficacité pondérale (notamment le comportement alimentaire, l'activité physique/sédentarité et le contexte psychologique).

- d'évaluer les autres bénéfices extra pondéraux obtenus (évolution des complications de l'obésité, amélioration du comportement alimentaire…)

Dans cette situation, le GT recommande de prendre l'avis auprès d'un médecin spécialiste de l'obésité. Un changement de molécules (switch) pourra être discuté mais pas avant 3 à 6 mois de plateau pondéral (il n'existe pas encore de données dans la littérature pour définir la séquence précise de changement de traitement).

3- **En cas de perte de poids trop rapide, précoce ou importante (>10% à 3 mois ou >20% à 6 mois de traitement)**, le GT considère qu'il s'agit d'un signe d'alerte et recommande de rechercher et prendre en charge, le cas échéant, une complication nutritionnelle telle qu'une dénutrition (*cf partie VI*) et/ou une intolérance digestive significative (*cf partie V1 et 2*) mais aussi de repérer des éléments en faveur d'une anorexie mentale ou autre TCA restrictif.
Dans cette situation, il faut envisager une adaptation de la posologie du TMO (désescalade voire arrêt temporaire ou définitif).

II-2 F Cinétique de la perte de poids sous TMO

Après une période initiale de perte de poids régulière, celle-ci atteint classiquement un plateau pondéral. Les adaptations métaboliques, les variations hormonales et les ajustements de la dépense énergétique contribuent à ce phénomène. Lors d'une modification alimentaire volontaire visant une perte de poids, les patients atteignent généralement une perte de poids maximale au bout de 6 mois, suivie d'un maintien du poids ou d'une reprise lente. **Le plateau pondéral avec les TMO survient généralement plus tard qu'avec une intervention uniquement sur le mode de vie, entre 6 et 12 mois** (33). Dans une analyse exploratoire, la majorité des patients traités par tirzépatide ont atteint un plateau pondéral à la semaine 72, quelle que soit la catégorie d'IMC de départ. L'analyse multivariée montre que des doses plus élevées de tirzépatide (10 et 15 mg), un âge plus jeune et le sexe féminin étaient associés à un délai plus long avant le plateau pondéral, alors que l'IMC de départ n'avait pas d'impact (34).

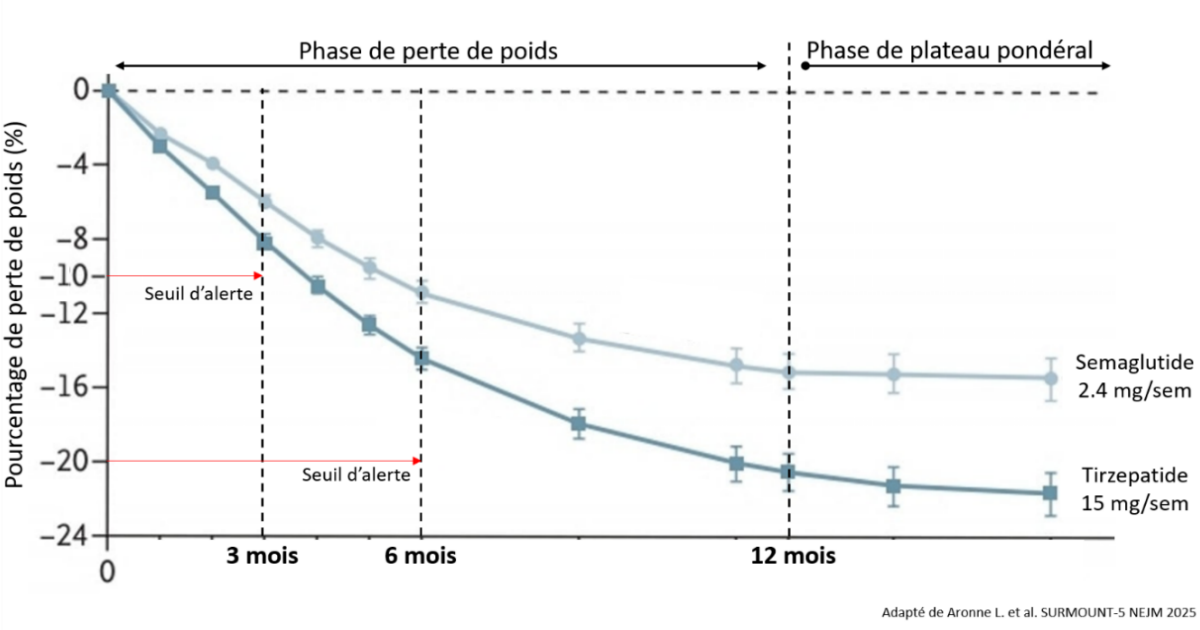


Figure 1 : Cinétique de perte de poids sous TMO

La ***Figure 1*** illustre la cinétique de perte de poids observée sous TMO (ici sémaglutide 2,4mg/sem et tirzépatide 15mg/sem). La perte de poids se déroule habituellement sur 12 mois avant une stabilisation que l'on appelle le plateau pondéral. Le maintien du TMO au plateau pondéral permet normalement de maintenir la perte de poids (recul actuel de 3 ans). L'arrêt du TMO au plateau pondéral entraine habituellement une reprise de poids significative (en moyenne reprise de 70% du poids perdu initialement).

Avis N°3 du GT : (A)

Il convient d'informer le patient que la perte de poids induite par un TMO suit deux phases :

- La réduction pondérale qui s'étale habituellement sur environ 12 mois (certains patients peuvent atteindre le plateau pondéral plus précocement).

- La phase de stabilisation du poids (plateau pondéral) sous traitement.

II-2 G La perte de poids sous TMO est-elle durable ? doit-on arrêter le TMO une fois le poids stabilisé ?

Les ERC de longue durée comme SCALE Obesity and Prediabetes (3 ans), SURMOUNT 1 extension (3 ans), SELECT (3,5 ans) montrent que globalement pour une majorité de patients la perte de poids obtenue jusqu'au plateau pondéral sous TMO est maintenue à moyen terme (3-4 ans), sans phénomène d'échappement. Il n'existe pas de données au long cours (≥ 5 ans).

L'arrêt d'un TMO s'accompagne habituellement d'une reprise de poids. Dans les essais STEP 1 extension, STEP 4 et SURMOUNT 4, cette question de l'évolution du poids après l'arrêt du TMO est évaluée. **Les reprises de poids sont hétérogènes**. Dans l'analyse de la phase d'extension de STEP 1 (n = 327), la perte de poids obtenue après 68 semaines de sémaglutide (-17,3%) n'est plus que de -5.6%, un an après son arrêt, soit une reprise de poids moyenne d'environ 70% dans l'année qui suit l'arrêt du TMO (9). Dans l'ERC SURMOUNT 4, après une perte de poids sous tirzépatide pendant 36 semaines (-20.9%), son arrêt durant 1 an conduit à une reprise de poids (+14.0% du poids) significative (19).

Plusieurs ERC en cours, tels que SURMOUNT-MAINTAIN (maintien de la perte de poids avec différentes doses de tirzépatide) ou ATTAIN-MAINTAIN (intérêt de l'orforglipron dans le maintien de la perte de poids), vont évaluer différentes stratégies pharmacologiques à la phase de plateau pondéral.

Dans ce contexte, des questions importantes restent à explorer à travers des études cliniques :

- Peut-on utiliser une plus faible dose de TMO pour le maintien du poids, une fois le plateau pondéral atteint ?
- Peut-on proposer un changement (switch) vers une autre molécule pour le maintien de la perte de poids ?
- Quelles stratégies non médicamenteuses peut-on proposer pour limiter la reprise de poids à l'arrêt d'un TMO ?
- La reprise de poids post-TMO a-t-elle des effets délétères dépassant le bénéfice initialement obtenu sous TMO

Données en vie réelle :

<u>Utilisation des TMO en vie réelle</u>

Une étude en vue réelle réalisée à partir du registre de prescription national danois a évalué la consommation du sémaglutide dans l'indication obésité, chez des patients sans DT2 (en réalité il y avait 4% de patients vivants avec un DT2 dans cette cohorte nationale), en vie réelle, qui avaient reçu une prescription de sémaglutide après sa mise sur le marché au Danemark entre décembre 2022 et décembre 2023, patients suivis jusqu'en avril 2024 (35). Cette étude a décrit l'escalade de dose en vie réelle mais

aussi les arrêts de traitements définis par l'absence pendant 3 mois de récupération du traitement en pharmacie. Ainsi, sur cette période 110 478 adultes danois ont débuté le sémaglutide, (majoritairement des femmes 57%, d'âge moyen 49 ans, 20% d'entre eux avaient déjà utilisé un autre traitement à visée de réduction pondérale (saxenda 11%, ozempic (10% sans DT2 associé)). La prescription a été initiée à 86% par les médecins traitants, 1,5% par des spécialistes hospitaliers et 11% par des spécialistes de ville d'autres spécialités que la nutrition ou l'endocrinologie. Ce profil de prescription est similaire dans une étude en vie réelle canadienne (36). Les auteurs de l'étude danois (35) ont ensuite restreint la cohorte à ceux qui ont avaient eu au moins 11 mois de suivi (n= 62 824). 85% des patients ont commencé à la dose prévue de 0,25mg/ semaine, mais 5,7%, 7,8% et 3,7% ont commencé aux doses de 0,5mg/sem, 1mg/sem et 1,7mg/sem respectivement. Contrairement au profil standard de titration, à la deuxième semaine seuls 68% montaient à la dose de 0,5mg/sem et 60% à la dose de 1mg/sem à la 3ème semaine. Ainsi, après la 3ème semaine entre 33 et 48% des patients ont continué à la dose de 1mg/sem. Sur cette cohorte, seuls 13% des patients ont atteint la dose de 2,4mg/sem à la 5ème prescription. **Le point notable était 5,7% d'arrêt après la 1ère injection et 25% après la 5ème injection. Dans cette étude de registre national, les raisons d'arrêt non pas pu être analysées.**

Une deuxième étude récente danoise (non encore publiée mais dont les résultats ont été présentés à l'EASD 2025, ayant inclus 77 310 adultes ayant débuté le sémaglutide entre décembre 2022 et octobre 2023) retrouve que 50% des patients arrêtent leur TMO dans l'année qui suit leur initiation (arrêt plus marqué chez les jeunes de 18 à 30 ans comparé aux personnes de 45-60 ans, RR=1,48 ; IC 95% [1,45 ; 1,51])[7]. **Dans cette analyse, les facteurs de risque d'arrêt des TMO dans l'année suivant la prescription initiale étaient le sexe masculin, les personnes avec les plus grandes difficultés économiques, l'utilisation préalable des traitements médicamenteux gastro-intestinaux** ou de traitements psychotropes. Les auteurs de l'étude rappellent que le traitement au Danemark a un cout moyen de 2000 euros / an pour les doses les plus basses).

Une autre étude de registre américain auprès 16,5 millions de membres d'assurés mensuels a évalué l'adhésion à la prescription d'aRGLP1 en vie réelle (37). Dans cette étude, ont été inclus tous les patients en situation d'obésité et sans DT2 avec un an de données avant et après l'initiation du TMO (initié entre janvier et décembre 2021). La notion de persistance au traitement correspondait à moins de 60 jours entre la fin de la dernière prescription et la récupération de sa prochaine prescription. L'adhésion au traitement

[7] https://www.medscape.com/viewarticle/real-world-study-finds-over-50-stop-glp-1s-within-1-year-2025a1000obm?form=fpf

était mesurée par la proportion de jours sous TMO (80% a été choisi comme indiquant une bonne adhésion sous TMO). Ainsi, les données de 4 066 personnes ont été analysées (âge moyen 46 ans, 81% de femmes). L'étude montre une persistance sous TMO de 46,3% à 180 jours et 32,3% à 1 an. Par ailleurs, la moyenne de jour sous traitement pour la cohorte était de 51% et l'étude ne retrouve que 27,2% de patients adhérents à la thérapie pendant 1 an.

Une autre étude de registre américaine (sur l'Ohio et la Floride) a évalué le taux de persistance sous TMO (sémaglutide ou tirzépatide) chez des patients en situation de surpoids ou d'obésité sans DT2 qui ont initié le traitement entre 2021 et 2023 (22). La discontinuation du traitement a été définie comme une durée de plus de 90 jours entre la fin de la dernière ordonnance et la récupération suivante du traitement en pharmacie sur une durée de 1 an en distinguant l'arrêt précoce (dans les 3 mois) et l'arrêt tardif (entre 3 et 12 mois). L'étude a identifié 7881 patients (6109 patients sous sémaglutide et 1772 sous tirzépatide). 80% de la cohorte est restée à de faibles dosages du TMO. 21,6% des patients de la cohorte ont arrêté le traitement précocement et 31,4% l'ont arrêté tardivement. Parmi eux, 14,3% des patients avec arrêt précoce ont ensuite repris le traitement durant la première année. Cette prévalence atteignait 8,6% pour les patients ayant eu un arrêt tardif.

Une autre étude de registre américain (38) a elle aussi évalué l'adhérence au TMO chez 195 915 individus âgés de 53,8 ans, 59% de femmes en situation d'obésité avec ou sans DT2. L'arrêt de traitement (définie ici comme une période d'arrêt de 135 jours après le 3, 6 ou 12ème mois) est survenu chez 26,2%, 30,8% et 36,5% à 3, 6 et 12 mois respectivement de l'initiation du traitement. L'arrêt de traitement a été plus fréquent chez les patients en situation d'obésité sans DT2 comparé aux patients vivants avec un DT2 ou à ceux vivant avec une obésité et un DT2 (50,3% vs. 35,8% et 34,2%). **Les facteurs de risque d'arrêt étaient liés à un plus bas revenu, le cout cumulé plus élevé, être plus jeune, être atteint seulement d'obésité sans DT2 ou les personnes ayant développé des effets secondaires digestifs.**

Une récente étude de registre américain (truveta) (39) a analysé chez 125 474 adultes en surpoids ou en obésité (âge moyen 54 ans, 65.4% de femmes et 61% de DT2) le pattern d'utilisation des TMO (parmi le liraglutide, le semaglutide et le tirzépatide) de janvier 2018 à décembre 2023 qui avaient un enregistrement de leur poids à l'initiation et à 60 jours de la mise en place du TMO avec des visites régulières de santé dans l'année précédant l'initiation. Les patients ont ensuite été suivis deux ans pour évaluer les arrêts de TMO puis à nouveau 2 ans plus tard pour évaluer si certains patients avaient réinitier le TMO après un arrêt initial. Les données ont été stratifiées sur la présence d'un DT2. Dans cette étude, 53,6% et 72,2% des patients ont arrêté leur traitement durant la première et la deuxième année respectivement. La durée moyenne sous traitement était de 176 jours. Le pourcentage d'arrêt des TMO

était significativement plus importants chez les patients sans DT2 (64.8% à 1 an et 84,4% à deux ans) que chez les patients vivants avec un DT2 (46.5% à 1 an et 64,1% à deux ans).

Les facteurs cliniques associés à l'arrêt plus fréquent des traitements étaient l'âge>65 ans, la survenue d'effets secondaires digestifs (modéré à sévère) et le plus faible niveau de revenu (résultats similaires chez les patients avec ou sans DT2). A l'inverse, l'importance de la perte de poids était quant à elle plutôt associée à un moindre risque d'arrêt des traitements (à la fois chez les patients vivants ou non avec un DT2). Après un premier arrêt de traitement, 47,3% et 57,3% des patients vivant avec un DT2 et 36,3% et 46,4% des patients sans DT2 ont réinitié le TMO dans l'année ou les deux ans suivant l'arrêt initial du traitement respectivement. Les facteurs associés à la reprise du traitement étaient les plus haut revenus, la reprise de poids après l'arrêt. A l'inverse, les patients âgés de plus de 65 ans et ceux ayant eu des évènements indésirables digestifs étaient moins susceptibles de reprendre le traitement.

Au total, les données de vie réelle montrent que les prescriptions de TMO sont le plus fréquemment initiée par le médecin généraliste. Par ailleurs, ces données en vie réelle réalisée chez des patients payant leur traitement montre une faible adhésion au traitement sur le long terme. En l'absence de suivi spécialisé et de remboursement, on peut s'attendre à ce que la majorité des patients abandonnent ou interrompent leur traitement dans l'année qui suit.

<u>Reprise de poids après arrêt du traitement</u>

Une revue systématique de la littérature avec analyse en méta régression à partir d'ERC (n=6 REC avec 3 236 patients) permet d'avoir des données complémentaires sur la reprise de poids dans les 60 mois suivant l'arrêt des TMO. Cette étude confirme la reprise de 75% du poids perdu dans les 60 mois de l'arrêt du TMO. La cinétique montre une reprise de poids rapide suivi d'un ralentissement de la reprise de poids à 52 semaines. Des études avec suivi plus long après l'arrêt sont nécessaires pour savoir si et à quel moment le patient reprend l'intégralité du poids perdu (40). Pour les études observationnelles inclues dans cette revue systématique, la reprise de poids à 1 an varie entre 10 et 80% du poids initialement perdu. Certaines études montrent une reprise de poids totale.

Une méta-analyse réalisée à partir de 11 études (ERC (TMO vs. placebo), d'ERC (TMO vs. comparateurs actifs)) ayant des durées de traitement supérieures à 4 semaines et un suivi supérieur à 4 semaines a été réalisée pour évaluer la reprise de poids à l'arrêt des traitements de l'obésité (comprenant les 3 TMO de ce document mais aussi de nombreux autres TMO en cours d'études ou certaines uniquement disponibles aux USA) (41). **Cette méta-analyse confirme la perte de poids sous TMO tant qu'ils sont maintenus. Une reprise de poids significative à l'arrêt du TMO a été systématiquement observée à partir de 8 semaines**

d'arrêt et est principalement observée dans les 6 premiers mois suivant l'arrêt et ce quelle que soit les caractéristiques des patients en situation d'obésité.

Cette reprise de poids après arrêt des TMO se rapproche des données déjà connues avec d'autres méthodes de perte de poids. Une revue de la littérature récente (42) rappelle la difficulté à maintenir la perte de poids à distance d'une intervention initiale. Ainsi, dans une méta-analyse de 29 études, la moitié du poids perdu a été repris dans les deux ans suivant l'intervention et 80% du poids est repris dans les 5 ans. La reprise de poids est souvent liée à la réduction de la dépense énergétique au cours de l'amaigrissement, mais aussi aux adaptations endocrines et biologiques observées après perte de poids qui augmentent la faim et réduisent la satiété. Dans de nombreuses études, le maintien du poids perdu passe par le maintien et la fréquence du suivi avec des professionnels de la nutrition ainsi que le maintien sur le long terme des modifications (diététiques et en activité physique) mises en place.

- **Avis N°4 du GT** :
- Le GT rappelle que l'obésité est une maladie chronique et que sa prise en charge s'inscrit dans la durée. **(A)**
- Le maintien du TMO au plateau pondéral (à la dose ayant permis d'atteindre le plateau) permet habituellement de maintenir la perte de poids (recul actuel de 3-4 ans). **(A)**
- Il n'existe pas actuellement de données permettant de proposer une adaptation du TMO (changement de dose, de molécule, de fréquence d'administration) comme traitement d'entretien une fois le plateau pondéral atteint. Des études spécifiques sur ce thème sont en cours et permettront de changer possiblement le positionnement de cet avis. **(AE)**
- L'arrêt du TMO au plateau pondéral s'accompagne le plus souvent d'une reprise pondérale significative, de l'ordre de deux tiers (~70 %) du poids perdu au cours de l'année suivant l'arrêt. **(A)**
- **Dans ce contexte, le GT recommande de maintenir le traitement sur le long terme, avec une réévaluation régulière du traitement, à la dose ayant permis d'atteindre le plateau** (jusqu'à l'obtention de nouvelles données de la littérature). **(AE)**
- Le patient doit être informé dès la mise en place du TMO que ce traitement doit être envisagé sur le long cours. **(AE)**
- **Sauf dans certaines situations cliniques spécifiques, qui doivent être discutées en équipe, le GT recommande de ne pas faire des prescriptions pour une durée temporaire**. **(AE)**

II-2 H Quelle stratégie en cas d'arrêt du TMO ?

La prévention de la reprise de poids à l'arrêt d'un TMO est un challenge. Compte tenu d'une fréquence élevée d'arrêt des TMO dans les études de vie réelle, cette question est dès à présent centrale pour les patients et les prescripteurs Il n'existe pas actuellement d'essais spécifiques non médicamenteux publiés sur cette thématique.

Les patients souhaitant initier un TMO doivent être informés, avant l'initiation, du risque important de reprise de poids significative à l'arrêt du traitement.

Pour limiter la reprise de poids après l'arrêt d'un TMO, il est essentiel de prévoir un suivi rapproché et un relais par des stratégies durables : renforcement des habitudes alimentaires saines, intensification de l'activité physique, soutien psychologique et comportemental, ainsi que prise en charge des comorbidités psychiatriques. Selon le profil du patient, un relais par un autre traitement ou une discussion autour d'une chirurgie bariatrique peuvent être envisagés. L'objectif est d'inscrire la perte de poids dans une approche globale et pérenne, au-delà du TMO.

En l'absence de données actuelles, aucune stratégie particulière ne peut être recommandée, une fois le poids stabilisé, en dehors du maintien du traitement en place, pour maintenir la perte de poids obtenue. En cas d'arrêt du TMO, il est essentiel de prévoir un suivi rapproché et un relais par des stratégies durables

Il est important de délivrer une information sur l'efficacité des TMO telles qu'inscrite en *Annexe 4*

Information destinée aux patients sur l'efficacité des TMO

- La perte de poids est progressivement obtenue pendant la première année (certains patients atteignent le poids le plus bas plus tôt). Cette phase est suivie par un plateau de maintien du poids perdu si le traitement est maintenu à la dose qui a permis d'arriver au plateau. A l'arrêt du traitement, on observe une reprise de 70% du poids perdu en 12 mois. Les TMO sont des traitements chroniques de l'obésité à prendre au long cours.
- Les femmes en âge d'avoir des enfants doivent prendre une contraception efficace lors de la prise de ces traitements et ne pas les utiliser en cas de grossesse ou d'allaitement.
- La perte de poids est variable selon la molécule, selon la dose, mais aussi selon certaines caractéristiques cliniques des patients (par exemple les femmes perdent plus que les hommes, de même les personnes sans diabète répondent mieux que les personnes avec diabète).
- Même s'ils fonctionnent très bien chez la majorité des patients, certains patients sont considérés comme moins bons voire mauvais répondeurs. Il est encore difficile de pouvoir prédire avant l'initiation du TMO la qualité de la réponse pondérale que vous pourrez atteindre.
- L'importance de la perte de poids attendue est variable selon la molécule choisie, mais le médecin vous prescrira celle qui permettra d'améliorer au mieux votre santé globale (c'est-à-dire vous permettre de perdre du poids mais aussi d'améliorer les autres maladies associées à l'obésité).
- En cas d'insuffisance de perte de poids, le médecin spécialiste pourra décider de modifier la stratégie des traitements au bout de 6 à 12 mois.

III- Physiopathologie : Mécanismes d'action des TMO pour expliquer la perte de poids

III-1 Réduction des apports caloriques et sensations alimentaires

La réduction des apports caloriques constitue un des mécanismes clé pour expliquer la perte de poids associée au traitement par TMO. Notons que les premiers travaux avec le GLP1 natif avaient montré une réduction de la prise calorique, mesurée lors d'un buffet test, associée à **une réduction de la faim et une augmentation de la plénitude gastrique**, toutes deux évaluées par échelles visuelles analogiques, après une infusion de GLP1 par rapport au placebo (43). Ces effets ont également été mis en évidence avec les aRGLP1. Les études concernant les TMO qui ont mesuré l'effet du traitement sur les apports caloriques évaluent également les sensations alimentaires (faim, rassasiement, satiété), le plus souvent grâce à des échelles analogiques ou à des questionnaires validés.

Liraglutide

Une étude ayant inclus 49 participants âgés de 18 à 75 ans avec un IMC compris entre 30 et 40 kg/m², randomisés en trois bras : liraglutide 1,8 mg/j, 3,0 mg/j ou placebo, portant sur 5 semaines, retrouve une réduction d'environ 16 % de l'apport calorique avec le liraglutide (1.8 et 3 mg) ainsi qu'une augmentation des scores moyens de satiété et de plénitude gastrique postprandiale et une diminution de la faim (44).

Sémaglutide

Une étude ayant inclus des patients en situation d'obésité sans diabète traités par sémaglutide 1 mg/ semaine versus placebo pendant 12 semaines, a observé une **réduction des apports caloriques d'environ 24%** avec le sémaglutide par rapport au groupe placebo. De façon intéressante, cette réduction de l'apport énergétique concerne le déjeuner servi à volonté le jour du test (critère d'évaluation principal) avec une réduction d'environ -35 % avec le sémaglutide par rapport au placebo, mais ceci s'observe également lors du dîner servi à volonté et lors de la collation du soir. Ceci démontre l'absence d'effet compensatoire lié à une réduction de l'apport alimentaire plus tôt dans la journée. De plus, ce changement concerne spécifiquement la **consommation d'aliments riches en graisses et non sucrés dont la réduction**

atteint 35% par rapport au placebo. Enfin, grâce à un questionnaire et des tests comportementaux validés, les auteurs mettent en évidence également dans le groupe traité par sémaglutide une **diminution des fringales, un meilleur contrôle de l'alimentation et une diminution de la préférence pour les aliments gras et riches en calories** (45).

Dans l'étude STEP 5, chez des patients en situation d'obésité et traités au sémaglutide 2.4mg/semaine, il existe une réduction importante du *craving* (envies irrépressibles de manger) depuis la mise en place du traitement jusqu'à deux ans de suivi sous traitement (46).

Tirzépatide

Des adultes sans diabète (n = 114) ayant un IMC compris entre 27 et 50 kg/m² ont été randomisés selon un rapport 1:1:1 pour recevoir du tirzépatide une fois par semaine (le tirzépatide a été administré à la dose de 5mg/semaine pendant 3 semaine puis 10 mg/semaine pendant les trois semaines suivantes), un placebo ou du liraglutide une fois par jour (débuté à la dose de à 0,6mg/j avec une montée de dose hebdomadaire jusqu'à la dose de 3mg/j). Le critère d'évaluation principal était la variation entre la valeur initiale et la valeur à la semaine 3 de l'apport énergétique lors d'un déjeuner test servi ad libitum avec tirzépatide par rapport au placebo. L'étude met en évidence une **diminution significative des apports énergétiques consommés** lors de ce repas (−523,2 kcal) par rapport au placebo (11,0 kcal) avec une différence entre les traitements de −534,1 kcal (IC 95% [−668,2 ; −400,0], p < 0,0001), avec une **diminution de la consommation des trois macronutriments**. Par ailleurs, le tirzépatide a **réduit le niveau de faim à jeun, la recherche prospective de consommation alimentaire et a augmenté la sensation de satiété et de rassasiement**. Le tirzépatide a réduit l'envie de manger des aliments sucrés, salés et gras. À la semaine 6, les participants du groupe tirzépatide ont présenté une réduction de 72 % de leur apport énergétique au déjeuner par rapport à la valeur initiale (47).

Dans la même étude, on retrouve une diminution de l'activation des régions du système nerveux central modulant la prise alimentaire (gyrus frontal médian, gyrus cingulaire, cortex orbitofrontal) en réponse à une exposition d'images d'aliments riches en graisses et en sucres avec le tirzépatide par rapport au placebo à la semaine 3 et par rapport au liraglutide à la semaine 6. Les réductions de l'apport alimentaire étaient similaires pour tous les macronutriments. Le **tirzépatide a diminué l'appétit global à jeun, la faim à jeun et a augmenté la satiété et la sensation de satiété** à jeun par rapport au placebo. Le traitement par

tirzépatide **diminue le *craving*[8]* pour les aliments sucrés, riches en gras** mais pas pour les fruits et les légumes. A noter que l'on ne retrouve **pas de différence en termes de restriction cognitive** entre les 2 groupes (placebo et tirzépatide) (47).

Notons qu**'on ne retrouve pas,** dans les études**, de liens entre les nausées et la perte de poids** ou encore la modification des sensations alimentaires.

Les résultats concernant le rassasiement et la plénitude gastrique peuvent être rapprochés des effets des TMO sur la vidange gastrique.

Ces effets sur la prise alimentaire et les choix alimentaires sont sous tendus par les résultats de données expérimentales. Ainsi, au niveau du noyau arqué dans l'hypothalamus, les aRGLP1 stimulent les neurones POMC/CART et inhibent les neurones NPY/AgRP, ce qui favorise la diminution de la prise alimentaire (48). Une étude randomisée, croisée, contrôlée par placebo avec IRM fonctionnelle chez 48 participants (en situation d'obésité avec ou sans diabète, comparé à des sujets normopondéraux) a montré que l'exénatide intra-veineux réduit les réponses cérébrales aux images alimentaires dans l'insula, l'amygdale, le putamen et le cortex orbitofrontal par rapport au placebo (49) sous tendant l'effet des aRGLP1 dans la modification des choix alimentaires avec une diminution de l'attrait pour les aliments gras et sucrés (47).

III-2 Dépense énergétique

Certaines études ont mesuré la modification de la dépense énergétique de repos induite par le traitement.

Dans une étude évaluant l'exenatide biquotidien par rapport au placebo, on trouve que les bons répondeurs (définis par l'obtention d'une perte moyenne de 8% du poids corporel) sous exenatide ont une augmentation de 0,6 kcal/kg de la dépense énergétique de repos mesurée par calorimétrie indirecte alors que les non répondeurs ont une diminution de 20,3 kcal/kg de leur dépense énergétique. A noter néanmoins, qu'aucune de ces variations n'était statistiquement significative (50).

A l'inverse, une étude utilisant le liraglutide (44) montre une réduction modérée mais statistiquement significative de la dépense énergétique de repos mesurée en chambre calorimétrique. Celle-ci pourrait

[8] *Le phénomène de craving est le besoin irrépressible de consommer une substance ou de répéter un comportement à l'égard desquels par ses expériences antérieures le sujet s'est placé en état de dépendance.

s'expliquer en partie par une réduction du poids corporel (et en particulier de la masse maigre) liée au traitement au cours de la période de 5 semaines. Concernant les aRGIP/GLP1, une étude récente montre que la perte de poids sous tirzépatide n'est pas liée à une augmentation de la dépense énergétique, et que le tirzépatide n'impacte pas l'adaptation métabolique mais augmente l'oxydation lipidique (51).

La modification de la dépense énergétique de repos ne semble donc pas être un effet majeur impliqué dans la perte de poids induite par les TMO, en tout cas pour les aRGLP1 et pour les aRGIP/GLP1.

Avis N°5 du GT :

A l'initiation d'un TMO, le GT recommande d'informer le patient sur les mécanismes expliquant la réduction pondérale induite par les TMO :

- Les TMO disponibles induisent une perte de poids en réduisant les apports alimentaires via une diminution de la faim et une augmentation du rassasiement. **(B)**

- Les TMO réduisent les envies irrépressibles de manger (compulsions) et modifient les choix alimentaires.

- Comme les TMO induisent d'une part une modification des conduites alimentaires et d'autre part des préférences alimentaires, leurs utilisations nécessitent une surveillance particulière chez les sujets ayant eu des antécédents de troubles du comportement alimentaire (TCA) dans l'enfance ou l'adolescence. **(AE)**

- Les TMO disponibles n'agissent pas en augmentant la dépense énergétique. **(B)**

Les 2 encadrés suivants proposent des éléments de langage sur les mécanismes d'action des TMO, destinés aux prescripteurs et au patients (mis *en **Annexe 5 et 6***) :

Information destinée aux prescripteurs sur les mécanismes d'action des TMO

Les TMO miment les effets d'hormones endogènes (le GLP1 pour le liraglutide et le sémaglutide et le GLP1 et le GIP pour le tirzépatide) impliquées dans le contrôle de la prise alimentaire. Ces traitements sont des peptides (analogues hormonaux ou agonistes des récepteurs hormonaux) qui sont pour l'instant administrés par voie sous cutanée.

Les GLP1 et le GIP sont des hormones dites incrétines, qui sont habituellement libérées par notre intestin en réponse au repas. Elles induisent la sensation de satiété post-prandiale qui nous permet d'arrêter de manger. Dans le corps humain, ces hormones ont une durée de vie très courte (de quelques minutes), alors que les TMO, qui miment leurs effets, ont un effet prolongé sur 24h pour le liraglutide et sur 1 semaine pour le sémaglutide et le tirzépatide.

Ces traitements agissent en diminuant durablement la faim, en augmentant la satiété et en induisant une sensation précoce de plénitude gastrique. Cet effet est cérébral par une action sur les centres régulateurs de la prise alimentaire dans le cerveau. La conséquence est une diminution de 30% des apports alimentaires, ce qui provoque une perte de poids. Les TMO peuvent modifier les préférences alimentaires avec un délaissement des produits gras et sucrés. Les TMO n'agissent pas en augmentant la dépense énergétique du corps.

Ces traitements activent également les récepteurs au GLP1 (et au GIP pour le tirzépatide) qui sont exprimés par les organes périphériques. Les effets sur le système cardiovasculaire et sur le pancréas expliquent les bénéfices observés pour certains TMO sur les événements cardiovasculaires et sur l'équilibre du diabète de type 2. L'activation des récepteurs gastriques aux incrétines ralentit la vidange de l'estomac ce qui participe aux troubles digestifs fréquemment observés sous traitement (nausées, vomissements). Cet effet disparait classiquement après une habituation de quelques semaines (tachyphylaxie).

Information destinée aux patients sur les mécanismes d'action des TMO

Les traitements médicamenteux de l'obésité (TMO) aident à perdre du poids en mimant l'action des hormones naturelles qui contrôlent l'appétit. Ils envoient au cerveau un signal de rassasiement plus fort, plus rapide et plus durable, ce qui réduit la sensation de faim et facilite le fait de manger moins. Ils ralentissent aussi la digestion, ce qui permet de se sentir rassasié plus longtemps après les repas. Ces traitements peuvent aussi modifier les préférences alimentaires avec une diminution de l'attirance pour les produits gras ou sucrés. Ces traitements ne remplacent pas une bonne hygiène de vie : ils fonctionnent mieux lorsqu'ils sont associés à une alimentation équilibrée et à une activité physique régulière ainsi que la réduction de la sédentarité.

Les TMO agissent également sur le cœur et les vaisseaux ainsi que sur le pancréas ce qui peut améliorer l'équilibre du diabète lorsque celui-ci est présent. En agissant aussi sur l'estomac, les TMO ralentissent la vidange gastrique ce qui peut provoquer des nausées ou des vomissements. Cet effet indésirable disparait souvent après quelques semaines.

Les traitements actuellement disponibles en France doivent être injectés sous la peau, car ils ne sont pas absorbés par voie orale.

IV- Efficacité des TMO sur les complications de l'obésité :

Pour la rédaction de cette partie, le choix a été fait de ne sélectionner que les ERC ou des méta-analyses issus de ces ERC ou, en l'absence de données issues d'ERC, des résultats de grandes cohortes en vie réelle chez des patients en situation d'obésité et porteurs de complications de l'obésité.

Avis N°6 du GT :

Les effets démontrés sur les complications de l'obésité participent au choix d'un TMO, en fonction de l'objectif médical partagé. **(AE)**

Le GT propose de privilégier la prescription de certains TMO en fonction du phénotype du patient. **(AE)**

IV-1 Protection cardiovasculaire

Liraglutide 3mg/j:

Il n'existe pas d'ERC évaluant l'effet du liraglutide 3mg/j sur les événements cardiovasculaires majeurs dans les populations sans diabète, en situation d'obésité. Néanmoins, une analyse post-hoc utilisant les données de 5 908 patients en **prévention primaire** de 5 ERC randomisés entre le liraglutide 3mg/j et un comparateur (placebo ou orlistat) a évalué l'occurrence du critère composite suivant : décès CV, IDM non fatal et AVC non fatal, pendant une durée moyenne de 3 ans. Ces critères ont été identifiés de manière prospective dans 3 des ERC et de manière rétrospective dans 2 des ERC. Dans cette étude, il y a eu moins d'occurrence du critère composite sous liraglutide 3mg/j que sous comparateur HR=0,42 IC 95% [0,17 ; 1,08] mais de manière non significative. Cette étude montre qu'il n'y a pas de surrisque CV avec l'utilisation du liraglutide 3mg/j (52).

Signalons également l'ERC LEADER, étude de CVOT réalisée dans la population vivant avec un DT2 à très haut risque CV, comparant l'effet du liraglutide 1,8mg/j au placebo sur le MACE-3P (décès CV, d'infarctus (IDM) non fatal et d'accident vasculaire cérébral (AVC) non fatal). Dans cette étude, l'IMC moyen était de 32kg/m², mais la présence d'une obésité ou d'un surpoids n'était pas un critère d'inclusion (les patients étaient recrutés sur la présence d'un DT2). Après une exposition moyenne de 3,8 ans, le liraglutide 1,8 mg/j a démontré une protection cardiovasculaire en diminuant significativement le critère primaire (HR=0,78 IC 95% [0,66 ; 0,93] p=0,007) (53). Au sein du critère composite, la survenue de décès de cause CV a été aussi significativement réduite sous liraglutide HR=0,85 IC 95% [0,74 ; 0,97] p=0,02). Le bénéfice

sur le MACE-3P a été confirmé aussi en analyse en sous-groupe chez les patients ayant un IMC> ou <30kg/m².

Au total, le liraglutide a démontré une protection cardiovasculaire dans la population vivant avec un DT2 à très haut risque CV et à la posologie de 1,8mg/j, pour une utilisation comme anti-diabétique.

Pour la population en situation d'obésité sans DT2 et en prévention cardiovasculaire primaire le liraglutide à la posologie de 3mg/j, utilisé comme TMO, semble présenter une innocuité vis-à-vis du risque cardiovasculaire.

Sémaglutide 2,4 mg/sem

L'étude **SELECT** est un ERC évaluant l'efficacité du sémaglutide 2,4mg/semaine comparé au placebo sur le critère primaire composite (MACE-3P) (54) ayant inclus 17 604 patients ayant un IMC>27kg/m² sans diabète et en **prévention secondaire** au cours d'une durée moyenne de 39 ± 9,4 mois. Le sémaglutide a permis une nette réduction du critère principal HR=0,80 ; IC 95% [0,72 ; 0,90] ; P<0,001 démontrant la supériorité du sémaglutide dans cette population recevant déjà tous les traitements nécessaires de la prévention secondaire. En revanche pris séparément, les critères inclus dans le MACE-3P n'ont pas atteint la significativité. Dans cette étude sans prise en charge nutritionnelle en ajout du sémaglutide, la perte de poids moyenne a été de -9,39% significativement plus élevée que sous placebo (-0,89%). Environ 26% des patients de chaque groupe ont arrêté le traitement au cours de l'étude. Les événements secondaires conduisant à l'arrêt du traitement ont été significativement plus importants dans le groupe sémaglutide (16,6%) que dans le groupe placebo (8,2%) p<0,001). Dans cette étude, si le sémaglutide a permis une réduction significative des chiffres tensionnels, il y a une augmentation significative de 3 battements/minutes dans le groupe sémaglutide mais sans conséquences CV notées.

Au total, le sémaglutide 2,4mg/semaine, utilisé comme TMO, peut être considéré comme cardio-protecteur chez des patients avec IMC>27kg/m² en prévention secondaire en permettant une réduction de 20% du MACE-3P. Il n'existe pas encore de données sur la réduction du risque CV en prévention primaire.

Notons également pour la population vivant avec un DT2, les résultats de l'ERC SUSTAIN-6, étude de sécurité cardiovasculaire imposée par la FDA, dont l'objectif principal était de montrer la non-infériorité du sémaglutide par rapport au placebo sur le critère MACE-3P (55). SUSTAIN-6 est un ERC portant sur 3 297 patients vivant avec un DT2 à haut risque cardiovasculaire. Elle a évalué l'effet du sémaglutide injectable (0,5 ou 1,0 mg/sem), utilisé comme anti-diabétique, pendant environ 104 semaines sur le MACE-

3P. Le groupe sémaglutide a eu un taux de ces événements de 6,6 % contre 8,9 % dans le groupe placebo, soit une réduction relative d'environ 26 % (HR+0,74). Ainsi, la non-infériorité a été confirmée, mais l'essai a aussi mis en évidence, de façon inattendue, une réduction significative des événements CV majeurs suggérant une possible supériorité. Cependant, comme l'étude n'était pas formellement dimensionnée/statistiquement planifiée pour tester la supériorité, ce résultat doit être interprété avec prudence

Tirzépatide 15 mg/sem

Il n'y a pas, actuellement, de données issues d'ERC sur l'effet du tirzépatide, utilisé comme TMO, sur les événements cardiovasculaires majeurs (MACE) en prévention cardiovasculaire primaire ou secondaire dans la population en situation d'obésité et sans DT2. Un ERC de CVOT est en cours pour les patients atteints seulement d'obésité sans DT2 (ERC SURMOUNT-MMO).

Les résultats de l'étude **SURPASS-CVOT** avec le tirzépatide dans la population vivant avec un diabète de type 2 ont été récemment présentés au congrès EASD 2025. Il s'agit d'un ERC de phase 3b ayant inclus 13 000 patients (IMC moyen 32kg/m²) et vivant avec un DT2. Cette étude a évalué la non infériorité du tirzépatide 15mg/sem vs dulaglutide 1,5 mg/sem sur le critère principal composite MACE-3P (décès d'origine CV, IDM non fatal, AVC non fatal) (56). Il s'agit d'une étude CVOT avec un comparateur actif. En effet, le dulaglutide avait démontré son efficacité pour la protection cardiovasculaire avec une réduction significative du MACE-3P comparé au placebo (HR=0,88, IC 95% [0,79 ; 0,99]; p=0,026) dans une population de patient avec un DT2 à haut ou très haut risque cardiovasculaire (57). Ainsi, en comparaison du dulaglutide, le tirzépatide a réduit de 8% le MACE-3P (HR=0,92 IC 95% [0,83 ; 1,01]), répondant aux critères prédéfinis de non-infériorité (limite supérieure de l'intervalle de confiance du hazard ratio < 1,05). Ainsi, chez des patients vivant avec un DT2 et ayant un IMC moyen de 32kg/m² (certains n'étant pas en obésité), le tirzépatide peut être considéré comme cardioprotecteur. Des résultats identiques sont retrouvés dans l'analyse en sous-groupes chez les patients avec IMC > ou < 35kg/m². De plus, le tirzépatide a démontré sa supériorité par rapport au placebo putatif, induisant une réduction de 28% du MACE-3P (HR=0,72 IC 95 % [0,55 ; 0,94]) et de 39 % de la mortalité toutes causes (HR=0,61 IC 95%[0,45 ; 0,82]) dans une comparaison indirecte pré-spécifiée des données-patients appariées de l'étude REWIND (56) et de l'étude SURPASS-CVOT. De manière intéressante, comparé au dulaglutide, le tirzépatide a permis une réduction de poids significativement plus importante à 36 mois : différence de traitement estimée sur la perte de poids = -7,1 % IC 95% [-7,4 ; -6,8] p < 0,001. De même, le tirzépatide a significativement amélioré l'équilibre

glycémique comparé au dulaglutide à 36 mois (différence estimée sur la réduction de l'HbA1C = -0,83 % IC 95% [-0,88 ; -0,78] p < 0,001). Enfin, le déclin du DFG a été significativement moindre avec le tirzépatide qu'avec le dulaglutide à 36 mois, chez des patients ayant une maladie rénale chronique : différence estimée en faveur du tirzépatide +3,54 ml/min/1,73m2 IC 95% [2,57 ; 4,50]. Les effets indésirables les plus fréquemment signalés dans l'étude SURPASS-CVOT pour le tirzépatide et le dulaglutide étaient d'ordre gastro-intestinaux, généralement légers à modérés, et la plupart du temps résolus après la fin de la période d'escalade de dose. Au cours de l'essai, 13,3 % des participants traités par le tirzépatide ont interrompu le traitement en raison d'effets indésirables, contre 10,2 % pour le dulaglutide. La sécurité et la tolérance du tirzépatide et du dulaglutide étaient conformes à leurs profils précédemment établis.
Cette étude démontre la protection cardiovasculaire du tirzépatide, utilisé comme anti-diabétique, dans une population de patients vivant avec un DT2 et dont l'IMC moyen était de 32kg/m² (mais une proportion significative de patients de cette étude n'est pas en situation obésité).

Une méta-analyse récente à partir de 7 ERC (1 essai de phase 2, 5 essais de phase 3 et 1 essai régional de phase 3 au Japon) avec une durée minimale de suivi de 26 semaines a été réalisée chez des patients vivants avec un DT2 et en surpoids ou en situation d'obésité à faible, moyen ou haut risque CV traités au tirzépatide ou au placebo inclus dans le programme SURPASS (58). L'objectif principal était l'évaluation du MACE-4P (décès CV, IDM non fatal, AVC non fatal et l'hospitalisation pour angor instable). Cette méta-analyse a inclus 7 215 patients dont 4 997 sous différentes doses de tirzépatide (1 mg, n=52 ; 5 mg, n=1608 ; 10 mg, n=1606 ; 15 mg, n=1621) comparé à 2 328 patients des groupes comparateurs (placebo, n=286 ; insuline degludec, n= 360 ; insuline glargine, n=1000 ; sémaglutide 1 mg, n=469 ; dulaglutide 1,5 mg, n=54 ; dulaglutide 0,75 mg, n=159). Les patients ont été exposés en moyenne 44 semaines. À l'entrée, les patients avaient un IMC moyen de 32,8kg/m², ils étaient tous atteints de DT2 d'une durée moyenne de 9,3 ans, avaient une Hba1c de 8,3% en moyenne, une dyslipidémie (73,9%), une HTA (67,7%) et 34,9% étaient en prévention secondaire. Selon les études du programme SURPASS, les patients à haut risque CV allaient de 18,3% à 86,9% (dans SURPASS 4). Les résultats montrent que les patients traités au tirzépatide n'ont pas de surrisque significatif de MACE-4P (HR=0,80 (IC 95%, [0,57 ; 1,11]) ni de décès CV (HR=0,90 (IC 95% [0,50 ; 1,61]), ni d'infarctus du myocarde (HR=0,76 (IC 95% [0,45 ; 1,28]), ni d'AVC (HR=0,81 (IC 95% [0,39 ; 1,68]) ni enfin d'hospitalisation pour angor instable (HR=0,46 (IC 95% [0,15 ; 1,41]). Selon les études inclues, le nombre d'évènements CV dépend du profil de risque initial des patients (plus élevé dans SURPASS 4).

Cette méta-analyse suggère donc la sécurité cardiovasculaire du tirzépatide dans une population de patients vivant avec un DT2 et dont l'IMC moyen était de 32kg/m² (certains patients sont en surpoids sans obésité) (58).

Avis N°7 du GT :

Dans l'état actuel des connaissances (ERC disponibles), **le GT propose de privilégier** comme traitement médicamenteux de l'obésité (TMO) parmi les trois molécules disposant de cette indication (liraglutide, sémaglutide et tirzépatide) :

- En l'absence d'un DT2 : la **prescription, comme TMO, du sémaglutide 2,4 mg/semaine** chez les patients en situation d'obésité **en prévention cardiovasculaire secondaire (en le prescrivant à la dose maximale tolérée). (A)**

En présence d'un DT2 : la **prescription, comme TMO, du tirzépatide,** (à la dose maximale tolérée) chez les patients en situation d'obésité **en prévention cardiovasculaire secondaire,** car il s'agit de la seule molécule ayant été évaluée à la posologie utilisée pour le traitement de l'obésité**. (B** données issues d'analyse en sous-groupe**).**

Le liraglutide et le sémaglutide ont démontré un effet cardioprotecteur dans cette population, mais uniquement pour les doses respectivement de 1,8 mg/j et 1 mg/sem (utilisation comme anti-diabétiques mais sans données pour les posologies supérieures).

Par ailleurs, pour la prise en charge globale des patients vivant avec un DT2 et en prévention cardio-vasculaire secondaire, le GT recommande de suivre les recommandations de la SFD, car le périmètre de cet avis se limite au choix d'un traitement médicamenteux de l'obésité (3 molécules), situation qui ne couvre pas toute la classe des aRGLP1 ou aR-GIP/aRGLP1 utilisée dans le DT2.

Cet avis pourra évoluer avec la parution des futures études cliniques.

IV-2 Insuffisance cardiaque

Liraglutide 3mg/j

Il n'existe pas d'ERC évaluant le liraglutide 3mg/j dans les populations atteintes d'insuffisance cardiaque (IC). Néanmoins, il existe des données avec le liraglutide 1.8mg/j chez 32 patient vivant avec un DT2 avec une IC chronique (59). Cet ERC a comparé l'efficacité du liraglutide comparé à la sitagliptine et à l'insuline en association au traitement standard de l'IC d'origine ischémique (dyspnée NYHA II/III ou FEVG<45%) pendant 52 semaines. Le liraglutide a amélioré la FEVG passant de 41,5 ± 2,2 à 46,3 ± 3 % ; p=0,001. A l'inverse, les deux autres traitements (sitagliptine et insuline) n'ont pas induit de changement. Le liraglutide a permis une amélioration de la fonction et de la capacité cardiaque chez ces patients. Il n'y a pas de données permettant d'extrapoler ces résultats à la population non diabétique.

Un autre ERC, l'étude FIGHT, a été menée sur 300 patients souffrant d'insuffisance cardiaque chronique avec fraction d'éjection ≤ 40 %, et récemment hospitalisés pour une aggravation de leur IC (60). L'objectif principal était d'évaluer si le liraglutide pouvait améliorer la stabilité clinique après hospitalisation, mesurée par un score global combinant plusieurs dimensions : temps jusqu'au décès, temps jusqu'à une réhospitalisation pour IC, et variation du NT-proBNP sur 180 jours. Cette étude montre que liraglutide 1,8 mg/j ne semble pas améliorer la stabilité clinique chez des patients avec une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite et hospitalisés récemment, selon les critères composites choisis. Par ailleurs, dans une analyse a posteriori, on observe un signal (non statistiquement significatif pour certains) vers une augmentation des hospitalisations pour insuffisance cardiaque, des arythmies, ou des événements cardiovasculaires défavorables chez certains sous-groupes (notamment des stades plus sévères, NYHA III-IV) **suggérant que son usage dans ce contexte doit rester prudent.**

Sémaglutide 2,4 mg/sem

Le programme STEP-HFpEF a évalué chez des patients en situation d'obésité (IMC moyen 37kg/m²) atteints d'IC à fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) préservée (FEVG moyenne 56%), l'amélioration clinique de l'IC, ainsi que l'amélioration de la limitation physique et la perte de poids. Ces données sont les analyses pré-spécifiées de deux ERC réalisés dans des populations en situation d'obésité ou vivant avec un DT2 (STEP-HFpEF and STEP-HFpEF DM) qui ont randomisé 1 145 personnes au sémaglutide 2,4mg/semaine ou au placebo pendant 52 semaines. Le sémaglutide 2,4 mg/semaine a permis une amélioration significativement plus importante des symptômes d'IC (NYHA) que le placebo (OR=2,20 IC 95% [1,62 ; 2,99] ; p < 0,001). Par ailleurs, sous sémaglutide, significativement moins de

patients ont détérioré leur score NYHA que sous placebo (OR=0,36 IC 95% [0,19-0,70] ; p = 0,003). Cette étude montre aussi une amélioration significative du score KCCQ-CSS sous sémaglutide (de manière plus importante chez les patients NYHA III ou IV (+10 points) que les patients NYHA II (+6 points) p=0,06). Dans cette étude sans prise en charge nutritionnelle associée, les patients ont perdu 8,4% de leur poids (quel que soit le stade NYHA). Les patients traités par sémaglutide ont significativement amélioré leur test de marche de 6 minutes de 17m comparé au placebo (61).

Ce même programme **STEP-HFpEF** (chez les mêmes patients) a ensuite évalué l'évolution du score KCCQ-CSS et du poids selon la sévérité de l'obésité initiale ainsi que l'évolution du test de marche. En basal, l'augmentation de l'IMC était associée à un score KCCQ-CSS significativement plus bas après ajustement sur l'âge, le sexe, la classe NYHA, les ATCD d'ACFA ou de coronaropathie. Comparé au placebo, le sémaglutide a permis une amélioration significative du score KCCQ-CSS +7,8 IC 95% [4,8 ; 10,9] p<0,0001 indépendamment de l'IMC initial et une perte de poids de –10,7% IC 95% [–11,9 ; –9,4] p<0,0001 (62). Il existe un effet dose réponse de l'amélioration du score KCCQ-CSS avec l'importance de la perte de poids. Le profil de sécurité était excellent (62).

Un analyse de sous-groupe a été réalisée pour L'ERC **SELECT** (ayant inclus 17 604 patients en prévention secondaire) pour les patients inclus qui avaient une IC (63). Dans cette étude, 4 286 patients ayant un IMC moyen de 33,4 ± 5,0 kg/m² ont été randomisés pour le sémaglutide 2,4mg/semaine ou un placebo. Parmi eux 2 273 avaient une IC à FEVG préservée, 1 347 avaient une IC à FEVG réduite et 666 avaient une IC non classifiée. Comparé au placebo, le sémaglutide a significativement réduit le MACE-3P (HR=0,72, IC 95% [0,60 ; 0,87], le critère composite d'IC (mort CV, hospitalisation ou décompensation cardiaque nécessitant une hospitalisation en urgence) (HR=0,79, IC 95% [0,64 ; 0,98]), les décès CV (HR=0,76, IC 95% [0,59 ; 0,97])). **En analyse en sous-groupe, le sémaglutide a amélioré tous ces critères chez les patients en IC à FEVG préservée mais aussi chez les patients en IC avec altération de la FEVG montrant donc un bénéfice y compris chez les patients en IC sévère**. Ces améliorations significatives surviennent précocement dans l'étude et tout au long du suivi suggérant donc qu'il existe des mécanismes dépendants et indépendants de la perte de poids pour expliquer ces bénéfices. Le profil de sécurité dans cette étude était excellent (63).

Une étude post-hoc (64) à partir des données poolées de 4 ERC (SELECT, FLOW, STEP-HFpEF, et STEP-HFpEF DM) a évalué les effets du sémaglutide (n=1 914) contre placebo (n=1 829) uniquement chez des patients en situation d'obésité et porteur d'une IC à FEVG préservée sur les événements cliniques d'IC (mort CV, 1er épisode de décompensation cardiaque (définie par hospitalisation ou hospitalisation en urgence pour décompensation cardiaque)). Le sémaglutide a permis une réduction significative du critère combiné de

décès CV ou d'évènements d'IC (HR=0,69 IC 95% [0,53 ; 0,89] ; p=0,0045), ainsi que du risque de décompensation cardiaque (HR=0,59 IC 95% [0,41 ; 0,82] ; p=0,0019). En revanche, il n'y a pas eu de différence significative sur le décès CV (critère seul) (64).

Ces bénéfices sur la réduction du risque d'hospitalisation pour IC, pour décès CV, pour décès toutes causes, pour IDM, pour AVC ont été confirmés dans une revue systématique avec méta-analyse réalisée sur 19 études ayant inclus des patients sous sémaglutide (à toutes les doses jusqu'à 2,4mg/semaine, y compris sous forme orale) (65).

Au total, le sémaglutide permet d'améliorer les scores cliniques d'IC et réduit significativement les décès CV et hospitalisation pour décompensation cardiaque et la survenue des événements CV chez des patients en IC à FEVG préservée ou altérée (en critère secondaire dans les ERC). Notons que le RCT du semaglutide 2.4mg/sem n'a pas été actualisé avec les données récentes de ces ERC dans l'insuffisance cardiaque.

Tirzépatide 15 mg/sem

L'ERC **SUMMIT** a inclus 731 patients en situation d'obésité (IMC>30kg/m²) et d'IC à FEVG préservée (FEVG>50%) pour comparer l'effet du tirzépatide jusqu'à la dose de 15mg/semaine (n=364) comparé à un placebo (n=367) avec une durée de suivi minimale de 52 semaines. L'objectif primaire de l'étude, au cours du suivi moyen de 104 semaines, était double : la mort par décès CV ou l'aggravation de l'IC et le changement du score KCCQ-CSS. En basal, l'IMC moyen était de 38kg/m², le KCCQ-CSS de 53, le test de marche moyen à 300m et environ 46% des patients inclus dans les deux groupes avaient eu un épisode de décompensation cardiaque dans l'année précédant l'inclusion. A la fin de l'étude, 72% et 78% des patients prenaient encore le tirzépatide à la dose maximale tolérée ou le placebo. Les effets secondaires (principalement digestifs) ayant conduit à l'arrêt du traitement était de 6,3% sous tirzépatide et 1,4% sous placebo. L'étude montre que 9,9% des patients sous tirzépatide et 15,3% du groupe placebo sont décédés de mort CV ou ont présenté une aggravation de leur IC HR=0,62, IC 95% [0,41-0,95] ; p=0,026 montrant donc la supériorité du tirzépatide. Pris séparément, le critère « décès CV » n'était pas différent entre les 2 groupes et le critère « aggravation de l'IC » restait significatif en faveur du tirzépatide : HR=0,54 IC 95%, [0,34 ; 0,85], mais notons que le nombre d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque était faible, avec seulement 12 et 26 cas respectivement. A 52 semaines, le score KCCQ-CSS avait progressé significativement plus dans le groupe tirzépatide que placebo (19,5 ± 1,3 vs. 12,7 ±1,3, respectivement,

p<0,001). La perte de poids moyenne était de -13,9% sous tirzépatide et -2,2% sous placebo (sans avoir bénéficié d'un programme nutritionnel associé) soit une différence moyenne en faveur du tirzépatide de -11,6% IC 95%, [−12,9 ; −10,4] ; p<0,001. La distance au test de marche a augmenté de 26m sous tirzépatide et de 10,1m sous placebo (différence moyenne significative de 18,3m ; IC 95%, [9,9 ; 26,7] ; p<0,001).

Cet essai montre donc que le tirzépatide réduit significativement le critère combiné associant le risque de décès CV ou d'aggravation d'IC par rapport au placebo et améliore les symptômes cliniques et le test de marche de 6 minutes des patients en IC avec FEVG préservée (66)**.**

Une étude post-hoc du programme SUMMIT réalisée chez des patients en situation d'obésité avec IC et FEVG préservée retrouve que le tirzépatide améliore le critère combiné de risque de d'IC aigue et de décès cardio-vasculaire indépendamment de l'IMC initial. Néanmoins, plus la perte de poids est importante et plus les améliorations cliniques sur le test de marche de 6 minutes et le score de KCCQ sont importantes (67).

Une étude en vie réelle issue du registre TriNetX (données rétrospectives) a confirmé les données précédentes avec le tirzépatide (68). Sur une cohorte de 7 077 patients traités par tirzépatide et comparé à 7 077 patients sans ce traitement, tous atteints d'IC à FEVG préservée, le tirzépatide a réduit significativement le critère primaire (i.e. exacerbation de l'IC ou mortalité toute cause) de 48% (HR=0,52 IC 95% [0,42 ; 0,63] p<0,001) ainsi que réduit de 36% le MACE-3P (HR=0,44 IC 95% [0,51 ; 0,79] ; p<0,001).

Avis N°8 du GT :

Dans l'état actuel des connaissances (ERC disponibles) le **GT propose de privilégier** comme TMO chez les patients atteints d'une obésité et d'une insuffisance cardiaque :

- En cas de FEVG préservée : **sémaglutide 2,4 mg/sem (B) ou tirzépatide 15 mg/sem (B)**

- En cas de FEVG altérée et en prévention secondaire : **sémaglutide 2,4 mg/sem (B)**

Cet avis pourra évoluer avec la parution des futures études cliniques.

IV-3 MASH

Liraglutide 3 mg/j

Il n'existe pas d'ERC évaluant le liraglutide 3mg/j sur la MASH dans les populations en situation d'obésité. Néanmoins, un ERC de phase 2 avait testé l'efficacité du liraglutide 1.8mg/j (N=26) comparé au placebo (N=26) chez des patients en surpoids ou en situation d'obésité et atteint de MASH (certains patients avait aussi un DT2 et la randomisation a pris en compte le statut diabétique) (69). Le critère primaire d'évaluation était la résolution de la MASH sans aggravation de la fibrose au bout de 48 semaines. 39% des patients sous liraglutide 1,8mg/j ont obtenu le critère primaire de jugement comparé à 9% sous placebo (RR=4,3 IC 95% [1,0-17,7] p=0,019). La fibrose a progressé chez 9% du groupe liraglutide contre 36% dans le groupe placebo p=0,04.

Sémaglutide 2,4 mg/semaine

Un premier **ERC de phase 2** a testé l'efficacité du sémaglutide (0,1mg, 0,2mg ou 0,4 mg SC quotidien) contre placebo chez des 320 patients en situation d'obésité (IMC moyen 36kg/m²) et de MASH associée à de la fibrose F1, F2 ou F3 (confirmée à la biopsie) pendant 72 semaines (70). Comparé au placebo, le sémaglutide a permis d'obtenir significativement plus fréquemment le critère primaire (résolution de la MASH sans aggravation de la fibrose) : 40%, 36% 59% et 17% p<0,001 respectivement sous sémaglutide 0,1 ; 0,2 ou 0,4mg ou placebo. Le critère secondaire (amélioration de la fibrose sans aggravation de la MASH évalué uniquement chez les patients F2 ou F3) a été plus fréquent sous sémaglutide que sous placebo sans atteindre la significativité. La perte de poids moyenne a été significativement plus importante sous sémaglutide que sous placebo (-13% vs -1%). Les patients traités au sémaglutide ont eu plus fréquemment des effets secondaires digestifs que sous placebo (nausées, 42% vs. 11% ; constipation, 22% vs. 12% ; et vomissements 15% vs. 2%).

L'ERC **ESSENCE, de phase 3** a testé l'efficacité du sémaglutide 2,4mg/semaine contre placebo chez 1 197 patients en situation d'obésité (IMC moyen 35kg/m²) et de MASH, avérée par biopsie, associée à de la fibrose modérée à sévère (F2 ou F3) pendant 240 semaines. La première publication a évalué les résultats à 72 semaines (sur 800 patients) (71). Comparé au placebo, le sémaglutide a permis une amélioration significativement plus importante des deux critères primaires (résolution de la MASH sans aggravation de la fibrose et amélioration de la fibrose sans aggravation de la MASH) : 62,9% vs 34,3% (différence estimée -28,5% 95% IC [21,1 ; 36,2] p<0,001) pour l'amélioration de la MASH sans aggravation de la fibrose et 36,8% vs 22,4% (différence estimée -14,4% IC 95% [7,5 ; 21,3] p<0,001) pour l'amélioration

de la fibrose sans aggravation de la MASH. Dans cette étude sans prise en charge nutritionnelle combinée au traitement, le sémaglutide a permis une perte de poids significativement plus importante que le placebo (-10,5% vs. -2% différence estimée -8,4% IC 95% [-9,6 ; -7,4] p<0,001). En parallèle, il y a eu une amélioration significative de l'ELF (enhanced liver fibrosis score) et de l'élasticité hépatique mesurée par VCTE. L'arrêt de traitement en lien avec des effets secondaires sérieux a été observé chez 3,3% des patients sous sémaglutide et 2,6% sous placebo. La tolérance a été globalement bonne et les effets secondaires observés étaient principalement gastro-intestinaux et souvent modérés.

Au total, chez les patients en situation d'obésité, le sémaglutide améliore la MASH sans aggraver la fibrose et améliore la fibrose hépatique sans aggraver la MASH à 72 semaines (étude de phase II et III). La FDA a d'ailleurs le 15 aout 2025 approuvé le sémaglutide 2.4mg/semaine comme traitement de la MASH chez les personnes ayant une MASH et une fibrose modérée à avancée[9].

Tirzépatide 15 mg/sem

L'ERC **SYNERGY MASH** de **phase 2** a évalué l'efficacité du tirzépatide (5 mg, 10 mg, ou 15 mg) contre placebo chez 190 patients atteint d'obésité (IMC moyen 36kg/m²) et de MASH associée à de la fibrose modérée à sévère (F2 ou F3 confirmée à la biopsie) (72), sans prise en charge nutritionnelle supplémentaire dans les différents bras de l'étude. Le critère primaire (i.e. résolution de la MASH sans aggravation de la fibrose à 52 semaines de traitement) a été obtenu significativement plus fréquemment sous tirzépatide que sous placebo (44% vs. 10% ; IC 95% [17 ; 50] ; 56% vs. 10% ; IC 95% [29 ; 62] et 62% vs 10% IC 95% [37 ;69] p<0,001 respectivement pour les doses 5, 10 et 15 mg). Par ailleurs, le critère « amélioration d'au moins un stade de fibrose sans aggravation de la MASH » a aussi été obtenu plus fréquemment sous tirzépatide que sous placebo mais sans atteindre la significativité : 55% vs. 30% IC 95% [5 ; 46], 51% vs. 30% 95%CI [1-42], et 51% vs. 30% IC 95% [1 ; 42] respectivement pour les doses 5, 10 et 15 mg. Les patients des groupes tirzépatide ont perdu significativement plus de poids que les patients du groupe placebo (-10,7%, -13,3% et -15,6% vs. -0,8% respectivement aux doses 5, 10 et 15mg). Il existe une association entre l'importance de la perte de poids et l'amélioration de la MASH sans aggravation de la fibrose. Concernant la tolérance, 4% des patients sous tirzépatide ou sous placebo ont arrêté le traitement. 6% des patients sous tirzépatide ou sous placebo ont présenté des effets secondaires sérieux. Globalement, la tolérance a été bonne.

[9] https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-treatment-serious-liver-disease-known-mash

Au total, dans cette étude de phase 2, le tirzépatide améliore la MASH sans aggraver la fibrose. Néanmoins des études de phase 3 sont encore nécessaires.

Avis N°9 du GT :

Dans l'état actuel des connaissances (ERC disponibles) le **GT propose de privilégier** comme TMO chez les patients en situation d'obésité et atteints de MASH :

Le **sémaglutide 2,4mg/sem** qui a démontré une efficacité dans la résolution de la MASH sans aggravation de la fibrose et dans l'amélioration de la fibrose sans aggravation de la MASH (**A** : étude de phase 3).

Le GT indique que le tirzépatide 5-15mg/sem a démontré une efficacité dans la résolution de la MASH sans aggravation de la fibrose (**B** : étude de phase 2 : les études de phase 3 sont en attente).

Cet avis pourra évoluer avec la parution des futures études cliniques.

IV-4 Syndrome d'apnées obstructives du sommeil

Liraglutide 3mg/j

L'ERC **SCALE Sleep Apnea** a évalué chez des patients en situation d'obésité et sans DT2 qui avaient initialement un syndrome d'apnée hypopnée obstructive du sommeil (SAHOS) modéré (index apnée-hypopnée (IAH) entre 15 et 29,9 évènements/h) ou un SAHOS sévère (IAH>30/h) et qui ne souhaitaient pas ou ne pouvaient pas porter de pression positive continue (PPC), l'efficacité du liraglutide 3mg/j ou d'un placebo sur le SAHOS au cours d'un suivi de 32 semaines en association à une prise en charge nutritionnelle (réduction de 500kcal/j et augmentation de l'activité physique pour atteindre les recommandations pour la population générale). L'essai a démontré la supériorité du liraglutide par rapport au placebo pour réduire l'IAH (différence estimée : -6.1 événements/h IC 95% [-11; -1,2] p=0,015). Le liraglutide a entraîné une perte de poids moyenne supérieure à celle observée avec le placebo (-5,7 % contre -1,6 %, différence estimée entre les traitements : -4,2 % (IC à 95 %, -5,2 à -3,1 %), P < 0,0001). Une association statistiquement significative entre le degré de perte de poids et l'amélioration des critères d'évaluation du SAHOS (P < 0,01) a été démontrée a posteriori (73).

Sémaglutide 2,4 mg/sem

Il n'existe pas à ce jour de publication spécifique ayant évalué les effets du sémaglutide 2,4mg/ semaine sur le syndrome d'apnée obstructive du sommeil dans une population de patients en situation d'obésité. Ainsi, la CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) a émis en 2022 un avis

défavorable au remboursement du sémaglutide 2,4 mg/semaine dans cette indication spécifique (74). Il n'y a pas eu d'actualisation de cet avis depuis 2022.

Tirzépatide 15 mg/sem

L'ERC de phase 3 **SURMOUNT-OSA** (75) a évalué pendant 52 semaines, l'efficacité du tirzépatide (10 ou 15 mg/ semaine) contre placebo chez des patients en situation d'obésité (IMC moyen 39,1kg/m²) atteints de SAHOS modéré à sévère dans deux sous études. Dans la première, des patients non appareillés (IAH moyen 51,5/h) par PPC ont été inclus, alors que la deuxième étude a inclus des patients (IAH moyen 49,5/h) déjà appareillés par PPC. Dans l'étude 1, le tirzépatide a induit une diminution significativement plus grande du critère primaire (réduction de l'IAH) que sous placebo : différence -25,3 évènements IC 95% [-25,8 ; -14,2] p<0,001. La perte de poids moyenne sous tirzépatide était de -17,7% contre -1,6% pour le placebo. L'étude 2 a confirmé la supériorité du tirzépatide sur le placebo avec une différence de -29,3 évènements/h IC 95% [-29,6 ; -17,6] p<0,001. Le tirzépatide a permis d'obtenir une réduction de 50% de l'IAH chez 70% et 86% des patients de l'étude 1 et 2 contre 23% et 27 sous placebo. La perte de poids moyenne sous tirzépatide était de -19,6% contre -2,3% pour le placebo. De même, le tirzépatide a permis la résolution du SAHOS (i.e. IAH<5/h) chez 48% et 60% des patients de l'étude 1 et 2 contre 19% et 16% sous placebo respectivement. La charge hypoxique ainsi que le score de somnolence d'Epworth s'est aussi significativement amélioré sous tirzépatide. La tolérance a été globalement bonne avec une fréquence habituelle des effets secondaires digestifs principalement légers à modérés. 7,5% des patients ont rapporté des effets secondaires sérieux (fréquence identique sous traitement et sous placebo).

Au total, le tirzépatide a démontré son efficacité pour améliorer le SAHOS (50% de réduction de l'IAH) voire induire la rémission du SAHOS, en lien avec la perte de poids.

Avis N°10 du GT :

Dans l'état actuel des connaissances (ERC disponibles) le **GT propose de privilégier** comme TMO chez les patients en situation d'obésité et atteints de SAHOS modéré à sévère :

Le **tirzépatide 15 mg/sem** puisqu'il a démontré qu'il permettait une réduction très significative de l'index apnées hypopnées (environ 50% des patients atteints d'une apnée modéré ou sévère ont un IAH en fin d'étude soit <5, soit compris entre 5 et 15). **(A)**

Le GT indique que la perte de poids induite par le liraglutide 3mg/j permet une amélioration modeste de la sévérité du SAHOS. **(B)**

Cet avis pourra évoluer avec la parution des futures études cliniques.

IV-5 Prévention du DT2 et amélioration du syndrome métabolique

Liraglutide 3 mg/j

L'ERC **SCALE Obesity and Prediabetes** a évalué chez des patients (IMC>27kg/m² avec altérations métaboliques ou IMC>30kg/m²) l'efficacité du liraglutide 3mg/j (n=1 505) comparé au placebo (n=749) (en ajout d'une prescription nutritionnelle d'une réduction de 500kcal/j et d'une augmentation de l'activité physique pour atteindre les recommandations pour la population générale) pour réduire l'incidence du DT2 au cours d'un suivi de 160 semaines. L'essai a montré que le délai d'apparition du DT2 était 2,7 fois plus long sous liraglutide que sous placebo (HR=0,24 IC 95% [1,9 ; 3,9] p<0,0001) (76).

Sémaglutide 2.4 mg/sem

L'ERC de phase 3 **STEP 10** a évalué chez des 207 patients en situation d'obésité (IMC moyen 40kg/m²) et de pré-diabète si le sémaglutide 2.4mg/semaine permettait de réduire l'incidence du DT2 comparé au placebo avec un suivi de 52 semaines (77). Une proportion plus importante de patients a normalisé son profil glycémique sous sémaglutide que sous placebo (81% vs. 14% OR=19,8 IC 95% [8,7 ; 45,2] p<0,0001). Le sémaglutide a permis une réduction pondérale significativement plus importante que le placebo (-13,9 ± 0,7% vs. -2,7 ± 0,6% différence estimée -11,2% IC 95% [-13,0 ; -9,4] ; p<0,0001). Les effets secondaires sérieux nécessitant l'arrêt du traitement sont survenus chez 6% des patients sous sémaglutide et 1% sous placebo.

Une étude a confirmé ces résultats en regroupant les patients en situation d'obésité (IMC moyen 38kg/m²) et de pré-diabète (n=1 536 patients) des ERC STEP 1,3 et 4 pour évaluer si le sémaglutide permettait d'augmenter le nombre de patient en normoglycémie à la fin des 68 semaines de suivi (78). Le sémaglutide 2,4mg/ semaine a permis de normaliser le profil glycémique chez significativement plus de patients que le placebo dans les trois études (STEP 1 : 84,1% vs. 47,8% ; STEP 3 : 89,5% vs. 55,0% ; STEP 4 : 89,8% vs. 70,4% ; tous P < 0,0001). Par ailleurs, le sémaglutide a permis de réduire l'incidence du DT2 de manière plus importante que le placebo chez les personnes ayant initialement une glycémie à jeun normale (STEP 1 : 2,9% vs. 10,9% (P < 0.0001) ; STEP 3 : 3,2% vs. 5,8% (P = 0.30) ; STEP 4 : 1,1% vs. 5,0% (P = 0.017)).

Le sémaglutide 2.4mg/semaine permet de réduire l'incidence du DT2 et permet de normaliser le profil glycémique chez des patients en situation d'obésité et de pré-diabète.

Tirzépatide 15 mg/sem

L'ERC **SURMOUNT 1** initialement sur 72 semaines a été prolongé avec un suivi de 176 semaines sous traitement et d'un suivi supplémentaire de 17 semaines sans traitement, dans l'objectif d'évaluer si le tirzépatide (5, 10 ou 15 mg) comparé au placebo permettait la réduction de l'incidence du DT2 chez 1 032 patients en situation d'obésité (IMC moyen 39kg/m²) et ayant un pré-diabète (79). À la semaine 176, le tirzépatide a induit une perte de poids significativement plus importante que le placebo (-12,3% ; -18.7% ; -19.7% vs. -1,3% respectivement sous tirzépatide 5, 10, 15mg ou placebo p<0.001). La moitié des patients et 1/3 des patients a même perdu respectivement >20% et >25% de leur poids dans les groupes tirzépatide 10 et 15mg. Le nombre de diagnostic de DT2 était significativement plus faible sous tirzépatide que sous placebo (1.3% vs. 13.3% ; HR=0,07 ; IC 95% [0,0 ; 0,1] ; P<0,001). Par ailleurs, le retour à un profil normoglycémique est survenu significativement plus fréquemment sous toutes les doses de tirzépatide que sous placebo (89,9% sous 5mg, 91,2% sous 10mg, 93,3% sous 15mg vs. 58,9% sous placebo), avec un effet dose réponse dépendant de l'importance de la perte de poids. Lors des 17 semaines de suivi supplémentaire après arrêt du traitement, les patients du groupe tirzépatide ont repris du poids. Malgré une dégradation des chiffres d'incidence du DT2 dans le groupe tirzépatide, il restait un effet significativement supérieur du tirzépatide (2,4% vs. 13,7% HR=0,12 ; IC 95% [0,1 ; 0,2] ; P<0,001). Concernant la tolérance, 7.3%, 9,5%, 12.3% et 5.9% des patients des groupes tirzépatide 5mg, 10mg, 15mg et placebo ont arrêté le traitement en lien avec des effets secondaires sérieux. Les effets secondaires ont été majoritairement gastro intestinaux et d'intensité modeste à modérée et survenant surtout pendant les 20 premières semaines (au moment de l'escalade de dose).

Au total, le tirzépatide sur un suivi de 3 ans permet de prévenir plus efficacement que le placebo la survenue du DT2 chez des patients en situation d'obésité et de pré-diabète.

Étude en vie réelle avec sémaglutide ou tirzépatide

Une étude en vie réelle à partir d'une cohorte rétrospective internationale du réseau TriNetX LLC (avec pré-diabète), a aussi évalué l'incidence du DT2 après traitement par sémaglutide ou tirzépatide (80). Les patients ont été inclus dans la cohorte s'ils avaient bénéficié de 6 mois sous l'un des traitements. Les patients ont été appariés sur l'âge, le sexe, l'ethnie, l'HbA1c, l'usage du tabac, les données socio-économiques et psychologiques et l'utilisation de certains médicaments pouvant modifier le poids. L'incidence de survenue du DT2 a été évaluée après au moins 12 mois sous traitement. Dans cette cohorte où 6 923 patients prenaient du sémaglutide et 6 923 patients du tirzépatide, le tirzépatide a permis de réduire plus significativement le risque de survenue du DT2 que le sémaglutide (HR=0,73, IC 95% [0,58 ;

0,92], p<0,001) et d'obtenir une perte de poids significativement plus importante (−7,7 kg, IC 95% [−6,8 ; −8,5 kg], p < 0,001 sous tirzépatide et (−4,8 kg, IC 95% [−3,9 ; −5,6 kg], p<0,001 sous sémaglutide). Concernant la tolérance, il n'y a pas eu de différence significative dans les deux groupes de traitement sur la survenue d'hypoglycémie ou de pancréatite.

Au total, dans cette étude en vie réelle, le tirzépatide semble supérieur au sémaglutide non seulement sur la réduction pondérale mais aussi sur la réduction de l'incidence du DT2 chez des patients en situation d'obésité et atteints de pré-diabète.

Avis N°11 du GT :

Dans l'état actuel des connaissances (ERC disponibles) le GT considère que les 3 TMO évalués (liraglutide 3mg/j, sémaglutide 2,4 mg/sem et tirzépatide 15 mg/sem) ont démontré leur efficacité pour la réduction de l'incidence du diabète de type 2 dans les populations à risque. **(A)**

La présence d'un pré-diabète n'est donc pas un élément influençant le choix du TMO. **(AE)**

IV-6 Gonarthrose

Il n'existe pas encore à ce jour de données concernant l'efficacité des TMO sur d'autres localisations arthrosiques que le genou dans la population en situation d'obésité.

Liraglutide 3mg/j

Un ERC a évalué l'efficacité du liraglutide 3mg/j ou d'un placebo sur l'amélioration de la douleur dans la gonarthrose (n=156) au cours d'un suivi de 52 semaines. Le liraglutide a permis une réduction pondérale significativement plus importante que le placebo, différence estimée -3,9 kg ; IC 95% [-6,9 ; -1,0] P=0,008. Néanmoins, il n'y a pas eu de différence significative dans le score de douleur de KOOS (Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score), différence estimée : 0,9 points; IC 95%: [-3,9 ; 5,7]; p = 0,71 (81).

Au total, le liraglutide 3mg/j ne permet pas de réduire significativement les douleurs de gonarthrose des patients en situation d'obésité.

Sémaglutide 2,4 mg/sem

L'ERC de phase 3 **STEP 9** a évalué chez 407 personnes en situation d'obésité (IMC moyen 40.2kg/m²) et atteints de gonarthrose douloureuse (diagnostic clinique et radiologique) si le sémaglutide 2,4mg/semaine comparé au placebo permettait de réduire les symptômes fonctionnels pendant un suivi de 68 semaines en ajout d'un suivi nutritionnel et de conseils d'activité physique adaptée (82). Comparé

au placebo, le sémaglutide 2,4 mg/semaine a permis de réduire significativement le score de douleur WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) : -41,7 points vs. -27,5points p<0,001), en lien avec une perte de poids significativement plus importante sous sémaglutide (-13,7% vs. -3,2% p<0,001). Par ailleurs, le score de qualité de vie fonctionnelle (SF-36) s'est aussi significativement amélioré sous sémaglutide (+12 points vs. +6,5 points p<0,001). Il en est de même pour le score fonctionnel WOMAC et de l'amélioration du test de 6 minutes de marche. Les patients traités au sémaglutide ont pu réduire de manière plus importante que sous placebo, les traitements antalgiques (AINS en particulier). Plus de patients du groupe sémaglutide prenaient initialement de l'acétaminophène et le sémaglutide a permis de réduire ce traitement pour revenir au niveau du groupe placebo. La tolérance a été excellente et similaire aux études précédentes.

Au total, le sémaglutide 2,4mg/semaine permet de réduire les douleurs et améliorer les scores fonctionnels de gonarthrose douloureuse des patients en situation d'obésité.

Tirzépatide 15 mg/sem

Il n'existe pas à ce jour d'ERC ayant évalué l'impact du tirzépatide dans cette indication.

En revanche, des données rétrospectives issues de registres de santé (Kythera Medicare) américain (83) sur 39 394 patients en situation d'obésité apportent quelques données en vie réelle d'au moins 6 mois d'utilisation des traitements de l'obésité (liraglutide (n=2 607), sémaglutide (n=23 933) et tirzépatide (n=12 854), comparé à 72 405 patients sans traitement) sur l'incidence de l'arthrose. Les TMO ont permis de réduire l'incidence de l'arthrose de 27% (HR=0,73, IC 95% [0,67 ; 0,79] p<0,0001). Cette réduction du risque semble survenir dans les 100 à 200 premiers jours de la mise en place du TMO. L'analyse par traitement a mis en évidence que le tirzépatide était associé à un risque plus faible que le sémaglutide d'arthrose (HR=0,57, IC 95% [0,50 ; 0,65], p<0,0001). Enfin, le liraglutide était associé à un surrisque d'arthrose comparé au sémaglutide (HR=1,63, IC 95% [1,23 ; 2,15], p=0,0007).

Ces données en vie réelle confirment le bénéfice des traitements médicamenteux de l'obésité sur la réduction de l'incidence de l'arthrose.

Avis N°12 du GT :

Dans l'état actuel des connaissances (ERC disponibles), le **GT propose de privilégier comme TMO** chez les patients en situation d'obésité et atteints de gonarthrose douloureuse :

Le **sémaglutide 2,4 mg/sem (A)**

Cet avis pourra évoluer avec la parution des futures études cliniques.

IV-7 Maladie rénale chronique

Liraglutide 3 mg/j

Il n'existe pas d'étude spécifique ayant évalué les effets du liraglutide 3mg/j sur la réduction des événements rénaux chez des patients en situation d'obésité. En revanche dans l'ERC **LEADER**, chez des patients vivant avec un DT2 à très haut risque CV, les effets du liraglutide 1,8 mg/j ont été évalués sur un critère composite secondaire comprenant les événement rénaux majeurs (survenue d'une protéinurie, ou un doublement de la créatinémie, ou un eGFR<45ml/mn, le recours à la dialyse, ou le décès de cause rénale) et la rétinopathie (définie comme le recours au traitement laser, ou aux injections intra vitréennes, l'hémorragie intra vitréenne ou la cécité liée au DT2) (84). Ainsi 9 340 patients (vivant avec un DT2 et ayant un IMC moyen de 32kg/m²) ont été inclus et randomisés pour recevoir du liraglutide 1,8mg/j ou un placebo et suivis pendant 3,8 ans. Le liraglutide a permis de réduire l'incidence du critère secondaire composite (HR=0,84 ; IC 95% [0,73 ; 0,97] p = 0,02), une différence portée principalement par la réduction de l'incidence des événements rénaux de 22% (HR=0,78 ; IC 95% [0,67 ; 0,92] P = 0,003).

Au total, chez le patient vivant avec un DT2 à haut risque CV, le liraglutide 1,8mg/j semble protecteur sur les événements rénaux.

Sémaglutide 2,4 mg/sem

Un ERC a comparé les effets du sémaglutide 2,4mg/semaine comparé au placebo sur l'évolution des paramètres rénaux chez des patients en situations d'obésité et atteints de maladies rénale chronique pendant 24 semaines de suivi (85). L'objectif primaire de l'étude était l'évolution du ration albumine/ créatinine urinaire. Alors que ce critère primaire est resté stable dans le groupe placebo, dans le groupe sémaglutide ce ratio a baissé de 48,6% soit une amélioration significative comparé au placebo, y compris dans toutes les analyses en sous-groupe (incluant les patients atteints de MRC, d'albuminurie ou chez les personnes sous iSGLT2). Il n'a pas été observé de modification du critère secondaire de l'étude (évolution de DFG).

Une étude issue de l'ERC **SELECT** (86) ayant inclus des patients en situation d'obésité sans diabète et en prévention secondaire (n=8 803 traités par sémaglutide et n=8 801 traités par placebo) a évalué les effets du sémaglutide 2.4mg/semaine sur les événements rénaux majeurs (critère composite associant : décès par maladie rénale, mise en place d'un traitement de suppléance rénale, apparition d'une maladie rénale avec DFG<15ml/mn, ou déclin de 50% du DFG ou début d'une microalbuminurie persistante)

pendant un suivi de 104 semaines. Le sémaglutide a permis de réduire l'incidence de 22% du critère composite comparé au placebo (1.8% vs. 2.2% HR=0,78 IC 95% [0,63 ; 0,96] p=0,02). Pris séparément, les éléments du critère composite ne sont pas améliorés significativement. L'arrêt du traitement a concerné 26,7% sous sémaglutide et 23,6% sous placebo. A 104 semaines, le déclin du DFG a été moindre dans le groupe sémaglutide que dans le groupe placebo (-0,86ml/mn vs. -1,61ml/mn soit une différence de -0,75ml/mn IC 95% [0,43 ; 1,06]). En analyse en sous-groupe, les patients ayant un DFG initial >60ml/mn ont eu un moindre déclin de leur DFG au cours du temps sous sémaglutide que sous placebo. A l'inverse, les patients ayant un DFG initial<60ml/mn (soit une MRC avérée) ont amélioré leur DFG et ce de façon plus importante sous sémaglutide que sous placebo suggérant donc les bénéfices de ce traitement sur la maladie rénale chronique.

L'ERC **FLOW** a évalué spécifiquement le sémaglutide sur les événements rénaux majeurs en testant le sémaglutide 1mg/semaine chez des patients vivant avec un DT2 et atteints de MRC (n=3 533) (les patients avaient en moyenne un IMC de 31kg/m²) comparé au placebo pendant 3,4 ans, sur le critère principal de jugement composite MAKE (passage en dialyse, transplantation rénale, eGFR<15ml/mn ou une réduction de 50% du eGFR par rapport au début de l'étude ou le décès de cause liée à la maladie rénale ou la maladie CV). Le sémaglutide 1mg/semaine a permis de réduire de 24% le critère primaire de jugement HR=0,76 (IC 95% [0,66 ; 0,88] p=0,0003). Le sémaglutide a permis une réduction plus lente du DFG, une réduction du MACE de 18% et du décès toutes causes de 20% comparé au placebo (87).

Il n'existe pas de donnée issue d'ERC chez les patients en dialyse.

Tirzépatide 15 mg/sem

Il n'existe pas à ce jour d'ERC spécifique publié sur le tirzépatide dans cette indication. L'essai randomisé TREASURE CKD, en cours, va tester l'effet du tirzépatide dans cette indication chez des patients en situation d'obésité avec ou sans DT2.

En revanche, il existe des données en vie réelle. Ainsi, une étude rétrospective issue de données du réseau TriNetX Global Collaborative Network (88) a comparé l'efficacité du tirzépatide (n=10 269) ou de la chirurgie bariatrique (n=10 269) chez des patients en situation d'obésité (IMC moyen= 42kg/m²) et atteints de SAHOS. Les patients ont été inclus et appariés selon les variables suivantes : âge, sexe, ethnie, IMC, HbA1c, eGFR, bilan lipidique, utilisation de substance (alcool et tabac), HTA, DT2, IC, maladie hépatique et utilisation de traitements anti-HTA et anti-DT2. Seul le critère secondaire de jugement à savoir le MAKE (critère composite associant la survenue d'une insuffisance rénale terminale, initiation de la dialyse, le

nouveau besoin de dialyse (après greffe par ex) ou le décès) est survenu significativement moins fréquemment sous tirzépatide qu'après chirurgie bariatrique (HR=0,60 ; 95 % CI [0,42 ; 0,87], p=0,006).

Une autre étude en vie réelle issue, là encore, de la base de données américaine TriNetX a évalué l'efficacité du tirzépatide chez des patients en situation d'obésité et atteints de SAHOS en comparant des patients traités au tirzépatide à d'autres bénéficiant d'une prise en charge nutritionnelle. Les patients ont été appariés sur l'âge, le sexe, les complications de l'obésité dont le DT2, la maladie rénale chronique, l'utilisation d'une PPC, les médicaments anti lipidique, anti diabétique et antihypertenseurs. Les critères de jugement étaient la survenue du MACE et du MAKE (89). Dans cette étude, le tirzépatide a permis de réduire significativement la mortalité globale (HR=0,443 IC 95% [0,336 ; 0,583]), le MACE (HR=0,731 IC 95% [0,622 ; 0,859]) et le MAKE (HR=0,427 IC 95% [0,343 ; 0,530]).

Une revue récente résume les études (publiées ou en cours) utilisant les TMO ayant des critères primaires ou secondaires cardiovasculaires (MACE) ou rénaux (MAKE) chez des patients vivants avec un DT2, ou chez des patients en situation d'obésité (90).

Informations pratiques N°9 :

- Il existe encore trop peu de données spécifiques concernant les effets néphroprotecteurs des TMO chez les patients en situation d'obésité sans DT2.
- Dans la population atteinte de DT2, l'utilisation du liraglutide, du sémaglutide et du tirzépatide, aux posologies usuelles pour le traitement du DT2, semblent présenter des effets favorables sur l'évolution de la maladie rénale chronique.

Le niveau de preuve le plus élevé a été obtenu avec le sémaglutide à la posologie de 1mg/sem.

IV-8 Diabète de type 2

Les 3 TMO évalués dans ce document sont également des médicaments hypoglycémiants ayant une AMM pour le traitement du DT2. On rappelle que cette prise de position vise à positionner les TMO chez les patients en situation d'obésité (certains vivants aussi avec un DT2). De plus, la dernière prise de position de la SFD sur le traitement médicamenteux du DT2 indique qu'en situation d'obésité chez le patient vivant avec un DT2, il convient de privilégier les molécules hypoglycémiantes ayant un effet favorable sur le poids, en positionnant les aRGIP/GLP1 et les aRGLP1 en premières positions[10].

La prise de position de la SFD de 2023 rappelle les différents objectifs de la prise en charge du patient vivant avec un DT2 et en situation d'obésité :

Chez le patient vivant avec un DT2 et en situation d'obésité, l'obtention d'une perte de poids significative (au moins 5 % du poids initial) est un objectif essentiel.
Outre les modifications thérapeutiques du mode de vie, chez le patient vivant avec un DT2 présentant un IMC > 30 kg/m², après la metformine, **on privilégiera les classes médicamenteuses capables d'induire une perte de poids significative, soit, par ordre croissant d'efficacité, iSGLT2, AR GLP-1 et AR GIP/GLP-1***. La perte de poids est généralement plus importante avec les AR GLP-1 (2 à 5 kg en moyenne, voire plus chez les bons répondeurs et avec certaines molécules).

Cette prise de position va être remise à jour en même temps que ces recommandations de prise en charge médicamenteuse de l'obésité et seront publiées conjointement.

La ***figure 2*** indique les valeurs moyennes de perte de poids et de baisses de l'HBA1c chez les patients vivant avec un DT2 ou en situation d'obésité et vivant avec un DT2.

	Liraglutide	**Semaglutide**	**Tirzépatide**
Réduction de l'Hba1c	-1.3% (lira 3mg/j) (1) - 1,1% (lira 1,8mg/j) (1)	-1,5% (sema 1mg) (2) - 1,6% (sema 2,4mg) (2)	-2,07% (10mg) (3) -2,08% (15mg) (3)
Perte de poids	-6% (lira 3mg/j) (1) -4,7% (lira 1,8mg/j) (1)	-7% (sema 1mg) (2) -9,6% (sema 2,4mg) (2)	-12,8% (10mg) (3) -14,7% (15mg) (3)

Figure 2 : Amélioration métabolique et pondérale des TMO chez le patient vivant avec un DT2

Ainsi, chez les patients en situation d'obésité et vivant avec un DT2, les différents TMO permettent d'obtenir à la fois un bénéfice pondéral et un bénéfice glycémique dans les programmes de phase 3 de

[10] https://www.sfdiabete.org/sites/www.sfdiabete.org/files/files/ressources/1-s2.0-s1957255723002298-main.pdf

développement des TMO. Le bénéfice combiné perte de poids/contrôle glycémique est maximal pour les doses les plus élevées des molécules (tirzépatide>sémaglutide>liraglutide), utilisées dans l'indication obésité.

L'introduction d'un TMO chez un patient vivant avec un DT2 doit, dans certaines situations (utilisation d'insuline ou de sulfamides hypoglycémiants), conduire à réduire les thérapeutiques hypoglycémiantes pour limiter le risque d'hypoglycémies.

Il est rappelé, par ailleurs, que les TMO ne doivent pas être utilisé de manière concomitante avec un autre aRGLP1.

IV-9 Résumé de la prescription phénotypique des TMO

Le ***tableau 4*** mis aussi en **Annexe 7** résume les bénéfices observés des TMO dans les différentes complications de l'obésité et le positionnement du GT sur les TMO à privilégier.

	TMO		
	Liraglutide	Sémaglutide	Tirzépatide
Prevention cardiovasculaire secondaire sans DT2		●	
Prevention cardiovasculaire secondaire avec DT2	■	■	●
Insuffisance cardiaque à FEVG préservée		●	●
Insuffisance cardiaque à FEVG réduite		●	
MASH		●	■
SAHOS modéré à sévère	■		●
Gonarthrose sévère		●	
Pré-diabète	●	●	●
Diabète de type 2	●	●	●

■ Bénéfice démontré

● TMO à privilégier

Tableau 4 : Bénéfices démontrés des TMO dans les différentes complications de l'obésité et choix du TMO à privilégier en fonction de la présence de complications

IV-10 Physiopathologie de l'amélioration des complications de l'obésité sous TMO

Les TMO, de la classe des aRGLP1 et des aRGIP/GLP1 exercent leurs bénéfices cliniques au-delà de la seule perte pondérale. En effet, indépendamment de la réduction du poids corporel, ces molécules améliorent le contrôle glycémique par des effets directs sur la sécrétion d'insuline et la suppression du glucagon, réduisent l'inflammation systémique, modulent favorablement le profil lipidique, ou encore exercent des actions cardiovasculaires protectrices (vasodilatation, amélioration de la fonction endothéliale, baisse de la pression artérielle). Elles présentent également des effets neuro-protecteurs et rénaux.

Ainsi, les bénéfices métaboliques, cardiovasculaires et organo-protecteurs des TMO ne se limitent pas à l'amaigrissement, mais reposent aussi, en partie, sur des mécanismes pharmacologiques propres à ces traitements.

La contribution respective, pour l'amélioration des complications de l'obésité, de ces effets dépendants et indépendants de la perte de poids sous TMO reste encore à préciser.

Pour des données plus complètes sur les effets des TMO indépendants de la perte de poids, il est possible de se référer à la revue suivante, résumé sur la ***figure 3*** (91).

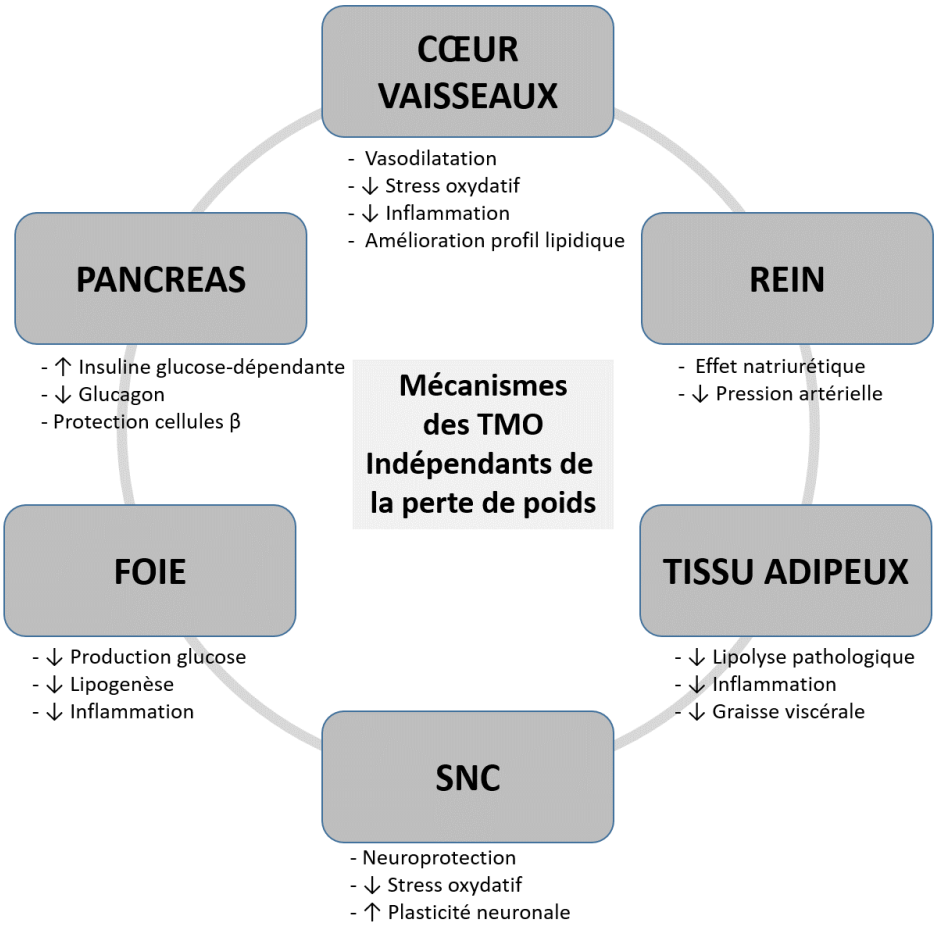


Figure 3 : Illustration non exhaustive des mécanismes d'action des TMO indépendants de la perte de poids pouvant contribuer à l'amélioration des complications de l'obésité

Informations pratiques N°10 :

- Outre la perte de poids, les TMO présentent aussi des effets indépendants de la réduction pondérale qui permettent d'améliorer les complications de l'obésité en lien avec d'autres mécanismes liés à l'activation des récepteurs au GLP1+/-GIP (exemples : réduction de l'inflammation, stimulation de la sécrétion d'insuline…).

- La contribution respective, pour l'amélioration des complications de l'obésité, de ces effets dépendants et indépendants de la perte de poids sous TMO reste encore à préciser.

V- Information sur les risques spécifiques connus et les risques potentiels suspectés

V-1 Effets indésirables digestifs

Les effets indésirables cliniques gastro-intestinaux associés aux TMO, quotidiens ou hebdomadaires, dans le traitement de l'obésité sont fréquents. Ils surviennent chez plus de 40 à 50 % des patients, en particulier aux doses élevées (92–96).

Les principaux événements indésirables gastro-intestinaux liés aux TMO incluent les nausées, les vomissements, les diarrhées et la constipation. D'autres symptômes tels que la dyspepsie (5-6%), les douleurs abdominales (8-13%), l'éructation (2%) et le reflux (<1%) sont également rapportés, mais de manière moins fréquente (97–105). Les complications gastro-intestinales plus sévères, détaillées plus loin telles que la pancréatite, les pathologies biliaires et les occlusions intestinales surviennent dans moins de 2% des cas.

Les essais de référence STEP utilisant le sémaglutide (STEP 1 à 4) dans l'obésité et les analyses associées ont fourni des données détaillées sur la fréquence et l'évolution des symptômes gastro-intestinaux sous sémaglutide chez les personnes en situation d'obésité, mettant en évidence des taux élevés de nausées (jusqu'à 43,9 %), de diarrhées (29,7 %), de vomissements (24,5 %) et de constipation (24,2 %). Ces symptômes sont le plus souvent légers à modérés et transitoires, atteignant un pic lors de de chaque augmentation progressive des doses, avant de s'atténuer par la suite. Avec le sémaglutide, chaque augmentation de dose entraîne un risque absolu supplémentaire d'environ 5 % de nausées (92). Une augmentation dose-dépendante des symptômes gastro-intestinaux a également été observée dans d'autres études (93,106,107).

Plusieurs revues systématiques et méta-analyses ont comparé directement les différentes molécules dans des populations mixtes (obésité et diabète de type 2) ou spécifiquement ciblées sur l'obésité (94–96,103,108–113). L'incidence des effets indésirables gastro-intestinaux est globalement plus élevée avec les TMO qu'avec le placebo: nausées (RR=2,77 ; IC 95% [2,50; 3,10] ; $p < 0,001$), diarrhées (RR=2,01 ; IC 95% [1,78 ;2,01] ; $p < 0,001$) et constipation (RR=2,13 ; IC 95% [1,90 ;2,38] ; $p = 0,05$)) (102). Néanmoins, la majorité de ces événements sont considérés comme non graves. Les taux d'interruption de traitement pour causes gastro-intestinales restent relativement faibles, généralement entre 2 et 7 % au cours des 4 à 8 premières semaines de traitement (92–94,96,110,114). L'ERC SURMOUNT 5 a comparé l'efficacité du sémaglutide 2,4mg/ semaine au tirzépatide 15mg/ semaine et a évalué les effets secondaires digestifs sans

faire de statistiques. Les prévalences des effets secondaires digestifs semblent similaires avec les deux molécules (nausées 44%, constipation 28%, diarrhées 23% et vomissements 21%) (24).

Outre, les ERC et les revues systématiques issues de ces essais (115), des données d'études en vie réelle (issues du registre américain de la FDA de déclaration des effets secondaires (FAERS)) ont permis d'identifier la prévalence des effets secondaires digestifs et leur fréquence selon la classe d'aRGLP1 (certains utilisés uniquement dans le DT2) (116). Ainsi, les effets secondaires surviennent de manière différentielle selon la molécule choisie : liraglutide (OR=2,39 ; IC 95%, [2,28 ; 2,51]), dulaglutide (OR=1,39 ; IC 95%, [1,36 ; 1,42]) et le sémaglutide (OR=3,00 ; IC 95% [2,89 ; 3,11]). Dans ces études, il n'y avait pas de données sur le tirzépatide. Ces effets secondaires sont les suivants : reflux gastro-œsophagien, gastrite, bezoar, mauvaise haleine. Avec le sémaglutide, il existe des risques accrus de nausées (OR=7,41 ; IC 95% [7,10 ;7,74]), diarrhées (OR=3,55 ; IC 95% [3,35 ; 3,77]), vomissements (OR=6,67 ; IC 95% [6,32 ; 7,05]) et constipation (OR=6,17 ; IC 95% [5,72 ; 6,66]).

En résumé : le ***Tableau 5*** résume la prévalence moyenne observée des effets indésirables digestifs dans les ERC pivots des TMO

	Liraglutide 3mg/jour	placebo	Sémaglutide 2,4mg/sem	placebo	Tirzépatide 15mg/sem	placebo
Nausées	41%	17%	44%	16%	31%	8%
Vomissements	20%	5%	24%	6%	13%	2%
Diarrhées	25%	14%	30%	16%	23%	8%
Constipation	22%	11%	24%	11%	20%	5%

Tableau 5 : Prévalence des effets secondaires digestifs sous les différents TMO

Ces chiffres proviennent des études suivantes pour le liraglutide (76), le sémaglutide (77,99) et le tirzépatide (24,117).

Le patient doit être informé des effets secondaires sous TMO (***cf Annexe 8***)

Information destinée aux patients sur les effets secondaires des traitements médicamenteux de l'obésité (ou TMO)

- La survenue d'effets secondaires digestifs non graves est fréquente lors de la phase d'initiation et d'escalade de doses. Ils sont le plus souvent d'intensité légère à modérée et n'entrainent l'arrêt du traitement que chez 10% des patients
- Les effets secondaires les plus fréquents sont les nausées (25 à 44%), la diarrhée (19 à 30%), les vomissements (8 à 24%) et la constipation (17 à 24%) et sont globalement similaires quelle que soit la molécule. La perte de poids ne dépend pas des nausées ou des vomissements. Vous devez signaler ces effets secondaires qui, s'ils persistent, devront être pris en charge (par des modifications diététiques voire des médicaments). Ces effets secondaires peuvent modifier l'augmentation de dose des traitements.
- Il existe des complications moins fréquentes mais plus sérieuses dont vous devez connaitre les signes cliniques évocateurs pour consulter rapidement votre médecin :

- Vous pouvez développer, avec la perte de poids, des calculs dans la vésicule biliaire qui provoquent des douleurs abdominales, souvent à droite ou en haut du ventre, pouvant aller jusqu'à l'épaule droite ou au dos, qui surviennent plutôt après les repas copieux ou gras. Ces douleurs peuvent s'accompagner de nausées, vomissements et de fièvre.

- Dans de plus rares cas, il peut y avoir une inflammation du pancréas dont les signes sont les suivants : douleur intense, brutale et persistante, généralement en haut du ventre, souvent en barre ou en ceinture, qui irradie fréquemment vers le dos (coup de poignard), qui peut s'aggraver en position allongée et s'améliorer en se penchant en avant. Ceci s'accompagne fréquemment de nausées, vomissements et de fièvre modérée. Dans ce dernier cas, il faut arrêter le traitement, consulter votre médecin qui vous prescrira des examens à réaliser rapidement.

Avis N°13 du GT :

A l'initiation d'un TMO et au cours du suivi, le GT recommande d'informer le patient sur les éléments suivants :

- La survenue d'effets secondaires digestifs est fréquente sous TMO (cf ***Tableau 5***). **(A)**
- Les effets indésirables digestifs surviennent essentiellement pendant la phase d'escalade de dose et sont habituellement temporaires et d'intensité légère à modérée. Ils n'entrainent que rarement l'arrêt du traitement (<10% dans les ERC). **(A)**

- Dans les études, les effets secondaires les plus fréquents des TMO sont digestifs : nausées (25 à 44%), diarrhées (19 à 30%), vomissements (8 à 24%) et constipation (17 à 24%). Il a été pointé un risque de déshydratation aigue en cas de vomissements et ou diarrhées. Les données en vie réelle et en pratique clinique montrent des fréquences plus élevées. **(A)**

- Les effets secondaires digestifs semblent similaires entre le liraglutide, le sémaglutide et le tirzépatide **(B)**
- La perte de poids sous TMO n'est pas liée aux effets indésirables digestifs. Ils doivent être dépistés et pris en charge de manière proactive. **(AE)**

- Les effets secondaires digestifs peuvent impacter la titration des doses et en conséquence l'efficacité globale du TMO. **(B)**

- Les effets secondaires digestifs doivent être pris en charge activement (notamment avec des adaptations diététiques) pour permettre l'adhésion des patients au traitement et ne pas altérer leur qualité de vie. **(AE)**

- Des effets secondaires digestifs sévères ou invalidants ou persistants sont des signes d'alerte sous TMO qui nécessitent l'avis du prescripteur. **(AE)**

La prise en charge des effets secondaires digestifs repose en première intention sur des modifications diététiques (se reporter à la recommandation de prise en charge diététique des effets secondaires digestifs sous TMO *(cf partie V-2)*). L'utilisation temporaire de traitements symptomatiques est envisageable en seconde intention. Au besoin, une adaptation de la posologie du TMO, sa suspension ou son arrêt doivent être discutés. **(AE)**

V-2 Prise en charge diététique des effets secondaires digestifs sous TMO.

L'efficacité des TMO réside notamment dans leur prise au long cours. Nombreux sont les freins qui peuvent limiter l'adhésion du patient, notamment la présence d'effets indésirables pour la plupart digestifs. La prévention et la limitation de ces problématiques sont la clef pour une bonne tolérance, une meilleure efficacité et une adhésion au long terme.

Plusieurs revues de la littérature proposent des conseils pour prévenir et traiter les potentiels effets secondaires digestifs. **La règle des trois E** est pragmatique (**Education, Escalade de dose, Efficacement prendre en charge les symptômes**) (118–120). Les experts conseillent d'abord de bien informer sur la potentielle survenue d'effets secondaires digestifs (le plus fréquemment modérés et temporaires) et leur apparition à chaque nouvelle montée de dose.

V-2 A Conseils nutritionnels généraux avant de débuter le traitement (Education) :

Modifier ses habitudes alimentaires est loin d'être simple. Il est important d'aider le patient à comprendre les enjeux de ces modifications pour qu'il puisse être l'acteur principal du changement. Un travail en amont serait la meilleure option pour favoriser leur mise en pratique effective, donc majorer les chances de réussite et de tolérance du traitement.

Le temps moyen recommandé du repas est de 20 minutes minimum (suivant la charge calorique du repas) pour que les signaux de rassasiement, notamment nerveux (nerf vague), hormonaux et mécaniques, soient transmis et intégrés au niveau cérébral, par le centre du contrôle de la faim (l'hypothalamus) (121). Un patient tachyphage aura donc tendance à l'hyperphagie prandiale (manger au-delà de ses besoins) et ce malgré une alimentation dite « équilibrée ».

Avec les TMO, la vidange gastrique se fait plus lentement donc le bol alimentaire s'accumule dans l'estomac et les effets indésirables les plus courants apparaissent : **nausées,** voire **vomissements** et **inconfort digestif** ou **douleurs abdominales**. Afin d'améliorer la tolérance digestive, il est donc conseillé de ralentir la prise alimentaire.

La mastication : pour améliorer la tolérance au brassage gastrique modifié par l'utilisation des TMO, il est important de préparer les aliments pour limiter l'effort gastrique. La préparation se fait au tout début de la digestion (i.e. au niveau buccal). Réduire en petits morceaux, voire en purée, les aliments dans la bouche, améliore la tolérance digestive du TMO et limite l'effort gastrique parfois inconfortable. **Il est donc conseillé de bien mastiquer les aliments avant de déglutir**, notamment pour les aliments les plus durs et

insister aussi sur la mastication des aliments les plus petits dont la déglutition pourrait se faire sans mastication (ex des petites pâtes, du riz etc).

La perception et le respect du rassasiement : le rassasiement se définit commet l'ensemble des processus qui mettent un terme à la prise alimentaire. La satiété correspond à l'état de non-faim, un état neutre, une absence de besoin énergétique. Il est important de comprendre cette notion et de travailler avec le patient pour qu'il perçoive ce signal de satiété (i.e. le moment où il apparait) et comprendre que poursuivre la prise alimentaire n'aura ensuite qu'un aspect hédonique temporaire mais pouvant se solder par un inconfort digestif. Mieux respecter le rassasiement c'est limiter le volume prandial excessif sans utilité énergétique ou nutritionnelle. Le plaisir alimentaire doit bien évidemment être maintenu et inclus dans la notion d'équilibre alimentaire. Un article récent publié dans le *JAMA international medecine* propose une fiche synthétique visant à aider les patients dans leur choix de prise alimentaire et de pratique d'activité physique pour conserver un équilibre alimentaire, une bonne tolérance digestive et une bonne efficacité du médicament (122).

L'Equilibre alimentaire : Sous TMO, il est conseillé de maintenir une alimentation variée, riche en nutriments et peu transformée, comprenant des fruits, des légumes, des céréales complètes, des légumineuses, des protéines maigres, des noix et des graines (cf partie VI).

La ***Figure 4*** mise aussi en ***Annexe 9*** présente les principaux conseils diététiques sur **l'équilibre alimentaire** à recommander sous TMO.

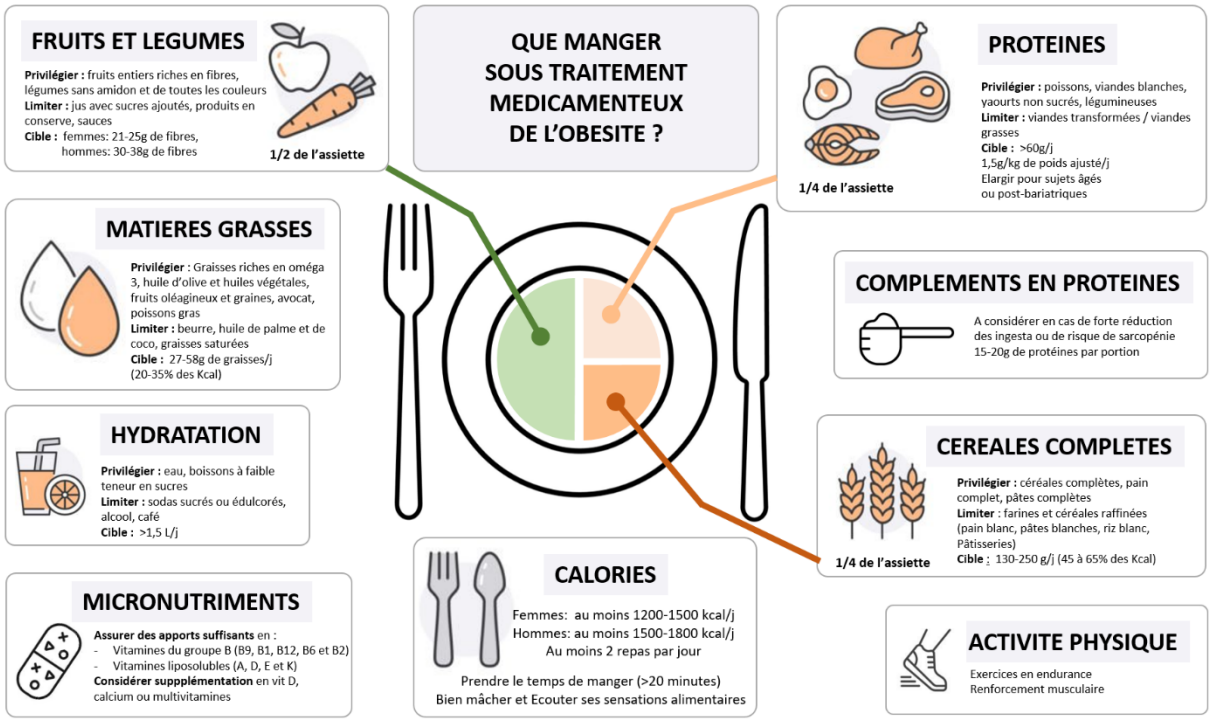


Figure 4 : Conseils alimentaires sous TMO pour permettre une bonne tolérance/ efficacité des TMO sans induire de risques carentiels, adapté de (122,123) *la conduite à tenir en cas de carences nutritionnelle est abordée dans la partie VI*

Avis N°14 du GT : (AE)

Pour permettre une bonne efficacité du TMO mais surtout une bonne tolérance digestive, **il est important d'avoir travaillé en amont les bases du comportement alimentaire** sur les éléments suivants :

- **une réduction du volume des repas** (en maintenant 2 repas/j au minimum et en maintenant un apport protéique suffisant) et avoir recours si besoin au fractionnement alimentaire

- **un temps de prise alimentaire** idéalement étalé sur au moins 20 minutes

- **une bonne mastication** des aliments avant de déglutir

- **une écoute de ses sensations alimentaires** : manger lors de la perception du signal de faim et **écouter la sensation de rassasiement** avant la survenue des premiers signes d'inconfort digestif.

- **le maintien d'une bonne hydratation** d'au moins 1,5l/j, à répartir sur la journée (en limitant la prise de boissons pendant les repas).

Sous TMO, il est conseillé de **maintenir une alimentation variée, riche en nutriments et peu transformée, comprenant des fruits, des légumes et des céréales complètes et des protéines.**

Il est important d'informer le patient sur les modifications du mode de vie qui doivent accompagner la prescription des TMO mis en ***Annexe 10***

Information destinée aux patients sur les modifications du mode de vie qui doivent accompagner la prescription des TMO

- Certes, les volumes des repas vont se réduire, mais il faut maintenir 2 repas/j au minimum et un apport alimentaire en protéines (viandes, poissons, œufs, laitages, fromages, légumineuses) suffisant. Si besoin, vous devrez avoir recours au fractionnement alimentaire (c'est-à-dire manger votre repas en deux moments en prenant, par exemple, le laitage et le fruit à distance de votre plat principal).

- Nous vous recommandons de prendre au moins 20 minutes pour votre repas, de bien mastiquer vos aliments avant de déglutir, d'écouter vos sensations alimentaires : manger lors de la perception du signal de faim et écouter le sentiment de rassasiement avant la survenue des premiers signes d'inconfort digestif.
- Nous vous recommandons de maintenir une bonne une hydratation d'au moins 1,5l/j répartie sur la journée (en évitant de boire en mangeant).
- Sous TMO, il est conseillé d'avoir une alimentation variée, riche en nutriments et peu transformée, comprenant des fruits, des légumes, des céréales complètes et des légumes secs/ légumineuses selon la tolérance digestive.

V-2 B Conseils pour de l'escalade de dose

A la différences des études randomisées, dans la pratique clinique courante, certains experts conseillent, de réaliser une escalade de dose plus progressive en tenant compte de la tolérance digestive des patients (118–120). Dans certains cas, il pourrait même être proposé de revenir à la dose inférieure mieux tolérée (119).

La prolongation d'un pallier avant escalade de dose, la décroissance de dose, voire l'arrêt du traitement est à envisager quand les effets indésirables impactent trop la qualité de vie malgré une adaptation hygiéno-diététique et alimentaire, et lorsqu'ils durent dans le temps.

Un dialogue doit avoir lieu entre le patient, le médecin prescripteur et/ou le médecin traitant et le diététicien si nécessaire.

Avis N°15 du GT : **AE**

Le protocole d'**escalade de dose** en pratique clinique **doit s'adapter à la tolérance digestive du patient et à l'importance de la perte de poids** :

- Il est possible de temporiser une augmentation de dose ou de diminuer la dose au pallier inférieur en cas de mauvaise tolérance digestive. Le patient doit être informé de cette possibilité.
- Si la tolérance digestive n'est pas bonne, rester ou redescendre au pallier précédent peut améliorer la tolérance et la compliance au TMO.

Cette information doit être fournie aux patients avant l'initiation du traitement.

- En cas d'intolérance digestive, il est nécessaire de prendre en charge les symptômes efficacement (cf ***Tableau 6*** récapitulatif des conseils diététiques en cas de troubles digestifs décrits *Partie V-2C*)

V-2 C Prise en charge diététique des effets secondaires digestifs des TMO

Les effets secondaires et leur prise en charge diététique sont classés par ordre de fréquence. Certaines adaptations alimentaires sont à faire **uniquement pendant la durée des symptômes**, elles seront notées « * »

Nausées :

- Manger doucement,
- Bien mâcher,
- Respecter le rassasiement
- Fractionner l'alimentation en plusieurs petites prises (sans installer de grignotage) exemple : demi plat (VPO + légumes) puis collation (pain fromage +/- fruit) *
- Consommer les préparations tièdes ou froides pour atténuer leurs saveurs et odeurs. *
- Eviter les aliments peu digestes, très gras ou très sucrés, à goût fort, les graisses cuites, les fritures et les odeurs de cuisson. *
- Préférer les aliments à goût neutre, les fruits et les légumes cuits à l'eau, les laitages. *
- Les boissons gazeuses peuvent atténuer les nausées (privilégier l'eau gazeuse). *

Le conseil sur les eaux gazeuses n'est pas consensuel dans la littérature où d'autres experts conseillent plutôt de limiter les boissons pétillantes (93)

Vomissements :

- Même conseils généraux que pour les nausées
- Boire de l'eau en quantité suffisante pour compenser la déshydratation en cas de vomissements. *

Diarrhées :

- Pour prévenir ou compenser la déshydratation : Boire en quantité suffisante *
- Pour éviter les diarrhées :

1) Eviter les aliments indigestes/fermenticides, les végétaux crus, les féculents complets et céréales, les matières grasses cuites et fritures *

2) Privilégier les légumes plus digestes (carottes, haricots verts extra-fins, courgettes sans peaux, endives, pointes d'asperges, betteraves, blanc de poireaux), sans leur peau ni pépins ni grains. *

Douleurs abdominales :

- Manger doucement,
- Bien mâcher,
- Respecter le rassasiement

Constipation (124) **:**

- Majorer l'apports en fibres (solubles comme insolubles), intérêt non négligeable des pruneaux*
- Boire en quantité suffisante, notamment les eaux riches en Magnésium (> 50mg Mg^{2+}/L) *
- Augmenter l'activité physique ou sportive, même la marche.

Eructations :

- Bien mâcher les aliments
- Manger lentement en petites quantités dans un lieu calme
- Boire en petites quantités et plus fréquemment
- Eviter les boissons gazeuses
- Eviter de mâcher du chewing-gum

L'ensemble des propositions de prise en charge diététique selon l'existence de certains effets indésirables digestifs est résumé dans le ***Tableau 6*** et la ***Figure 5*** que l'on peut retrouver en ***Annexe 11***.

Conseils Généraux
- temps de repas ≥20 minutes - mastication : mieux mâcher les aliments en petits morceaux - perception et respect du rassasiement

	Nausées	Vomissements	Diarrhées	Douleurs abdominales	Constipation
Fractionner l'alimentation	X	X		X	
Alimentation tiède / froide	X	X			
Eviter les aliments peu digestes, très gras ou très sucrés, à goût fort, les graisses cuites, les fritures et les odeurs de cuisson.	X	X		X	
Préférer les aliments à goût neutre, les fruits et les légumes cuits à l'eau, les laitages.	X	X			
Majorer l'hydratation (eau, thé, tisane notamment)		X	X		X
Eviter les aliments indigestes / fermenticides, les végétaux crus, les féculents complets et céréales, les matières grasses cuites et friture			X		
Privilégier les légumes plus digestes (carottes, haricots verts extra-fins, courgettes sans peaux, endives, pointes d'asperges, betteraves, blanc de poireaux), sans leur peau, ni pépin, ni grains			X		
Majorer l'apports en fibres (solubles comme insolubles) comme les fruits, légumes, céréales, légumes secs, féculents complets intérêt des pruneaux					X
Boire en quantité suffisante (1.5L) en dehors des repas, notamment les eaux riches en Magnésium (> 50mg Mg2+/L)					X
Augmenter l'activité physique ou sportive, même la marche					X
Insister sur l'adhésion aux conseils généraux	X	X		X	

Tableau 6 : Prise en charge diététique des effets secondaires digestifs sous TMO

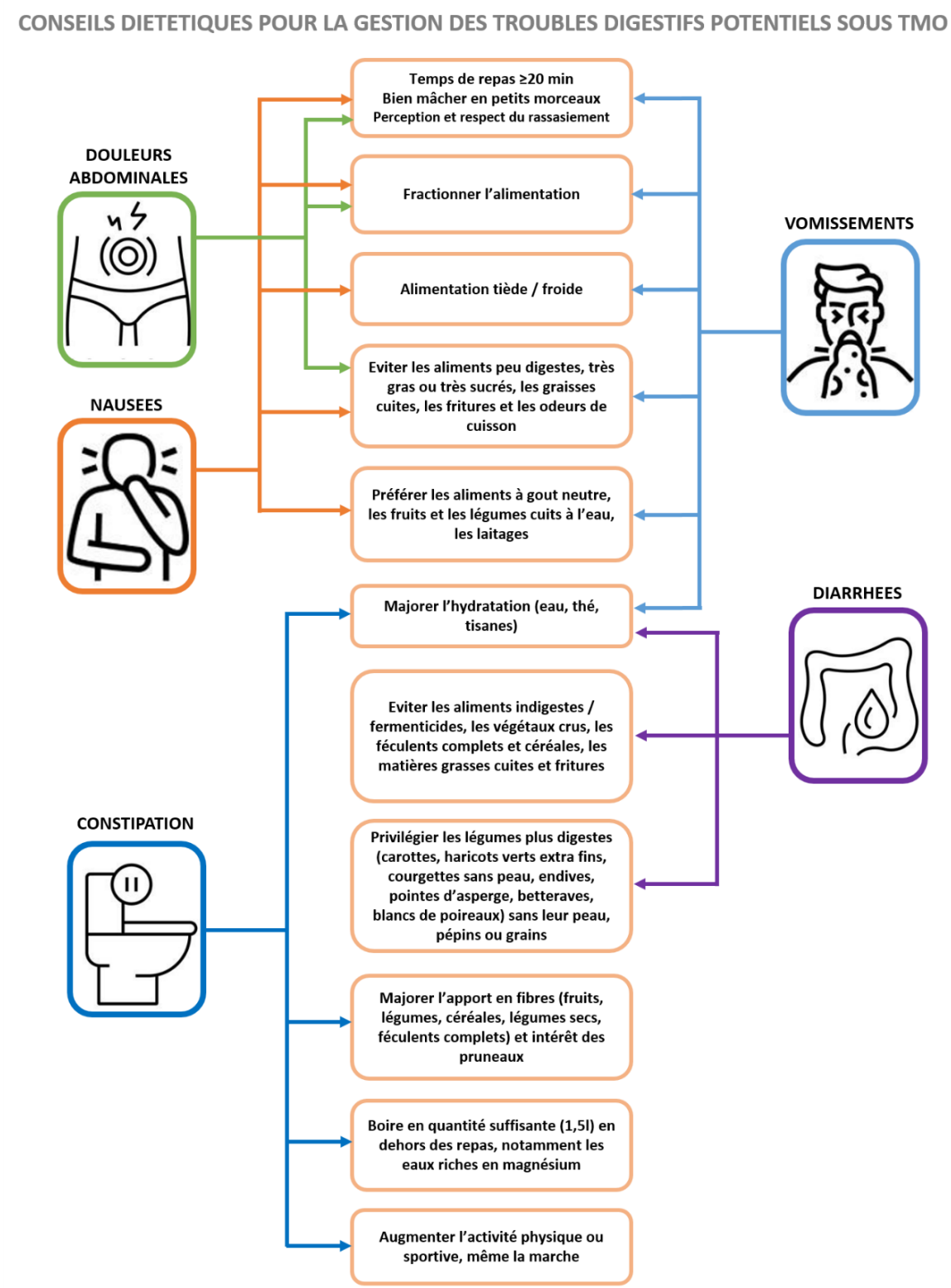


Figure 5 : Prise en charge diététique des effets secondaires digestifs sous TMO

Dans le cas où les conseils diététiques seuls ne suffisent pas à améliorer les effets secondaires digestifs, il peut être nécessaire d'avoir recours à des traitements symptomatiques. Le GT propose les ordonnances suivantes (sur des courtes durées) en respectant les contre-indications de ces produits : ordonnances que l'on peut retrouver en ***Annexe 12***.

- **Nausées**

- occasionnelles : METOPIMAZINE (VOGALENE LYOC®) 7.5mg : 1cp une à deux fois par jour

- quotidiennes légères à modérées : METOCLOPRAMIDE (PRIMPERAN®) 10mg : 1cp par jour au moment des nausées

- quotidiennes sévères : METOCLOPRAMIDE (PRIMPERAN®) 10mg : 1cp matin, midi et soir sans dépasser 5 jours de traitement consécutif,

- quotidiennes sévères persistantes sous PRIMPERAN® : une pause ou l'arrêt du traitement doit être envisagée

- **Reflux et Dyspepsie**

-occasionnel : ALGINATE DE SODIUM (GAVISCON®) : 1 à 3 sachets par jour après le repas

-quotidien : ESOMEPRAZOLE (INEXIUM®) 20mg : 1cp le matin

- **Douleurs abdominales**

PHLOROGLUCINOL (SPASFON®) 80mg : 2cp matin, midi et soir

TRIMEBUTINE (DEBRIDAT®) 100mg : 1 à 2cp X 3/jour (jusqu'à 600mg/j)

- **Constipation**

-légère : ISPAGHUL (SPAGULAX®) sachet- dose : 1 sachet avant les principaux repas

-modérée : MACROGOL (MOVICOL®) : 1 à 2 sachets le matin en 1 prise, sans dépasser 1 semaine de traitement consécutif

V-3 Pathologies biliaires

De manière générale, la perte, mais aussi la prise de poids et les variations pondérales, augmentent le risque de formation de lithiases biliaires (125). Ce risque est particulièrement bien documenté après une chirurgie de l'obésité, où jusqu'à un tiers des patients développent des lithiases biliaires (126). De la même façon, les TMO augmentent le risque de pathologies biliaires, en particulier lorsqu'ils sont administrés à fortes doses et sur de longues durées (127).

Les TMO augmentent le risque de complications biliaires, telles que la lithiase biliaire, la cholécystite, les 'sludges' biliaires et la cholangite, lorsqu'ils sont utilisés dans le traitement de l'obésité pour induire une perte de poids. Les preuves les plus solides proviennent d'ERC de grande ampleur et de méta-analyses, mettant en évidence un effet commun à l'ensemble de la classe médicamenteuse. Cet effet s'explique en partie, mais pas exclusivement, par la perte de poids rapide (105,128). Une autre méta-analyse ne met en évidence qu'une augmentation de la lithiase vésiculaire mais pas des autres risques (127).

L'étude SCALE, qui a évalué la liraglutide 3,0 mg/j comparé au placebo, chez des adultes en surpoids ou en situation d'obésité sans diabète, a mis en évidence une incidence significativement plus élevée d'événements biliaires et vésiculaires par rapport au placebo : 4,5% vs. 1,5% respectivement, avec une perte de poids respective de 8 % et 2,6% (105). Des résultats similaires (3 - 4 %) ont été observés dans les séries d'étude portant sur le sémaglutide (127,129) et le tirzépatide, bien que les études concernant ce dernier rapportent peu d'événements biliaires spécifiques (130,131). Des méta-analyses et revues systématiques ont quantifié ce risque pour tous les TMO, montrant un risque relatif global de cholélithiase d'environ 1,6 par rapport au placebo (IC 95% [1,3; 1,9]), un risque en partie, mais non entièrement, attribuable à l'ampleur de la perte de poids (127–129,132–134), comme dans le modèle de la chirurgie bariatrique (135).

Des études de cohorte observationnelles, menées dans des populations variées, ont confirmé l'association entre l'utilisation des aRGLP1 et les complications biliaires, même après ajustement pour des facteurs de confusion tels que l'IMC initial et les complications de l'obésité (136–138). Cette association est également étayée par des analyses issues de bases de données de pharmacovigilance, qui rapportent une fréquence significativement accrue d'effets indésirables biliaires chez les utilisateurs d'aGLP1 (139,140). Des études mécanistiques ont tenté d'élucider la physiopathologie sous-jacente. Ainsi, un ERC contre placebo évaluant les effets du liraglutide sur la vidange vésiculaire a mis en évidence un retard de la contraction de la vésicule biliaire, bien que la fraction globale de vidange ne soit pas significativement modifiée (134). Le risque sous Tirzépatide semble comparable à celui décrit avec les aRGLP1 (141).

Enfin, les doses plus élevées d'aRGLP-1, utilisées dans le traitement de l'obésité, présentent des risques plus importants (RR= 1,56 ; IC 95 % [1,36 ; 1,78]) que celles utilisées dans le traitement du DT2 (RR= 0,99 ; IC 95 % [0,73 ; 1,33] p = 0,006) (127,128). Tout comme une utilisation sur une longue période (> 26 semaines) (RR= 1,40 ; IC 95 % [1,26 ; 1,56]) comparativement à une utilisation plus courte (< 26 semaines) (RR= 0,79 ; IC 95 % [0,48 ; 1,31]) (127). Une méta-analyse récente (142) à partir de 55 ERC ayant inclus au total 106 395 participants sous aRGLP1 montre une augmentation du risque de lithiase biliaire sous aRGLP1 vs placebo : RR=1,46; IC 95% [1,09 ; 1,97]. **Les analyses en sous-groupes ont montré que ce risque était plus important dans les populations en surpoids ou en situation d'obésité, chez les patients ayant eu une perte de poids importante ou avec des fortes doses de TMO (même si les résultats n'atteignaient pas la significativité).**

Enfin un ERC récent a évalué la sécurité du sémaglutide 2,4/semaine contre placebo en évaluant les effets secondaires sérieux, les effets secondaires induisant un arrêt définitif de la molécule (peu importe leur sévérité) et les effets secondaires totaux. La proportion d'effets secondaires sérieux a été significativement moindre sous sémaglutide (33,4% vs. 36,4% ; p < 0,001) (principalement en lien avec la réduction des maladies CV) (11,5% vs. 13,5% ; p < 0,001). En revanche, la proportion de patients ayant arrêté le traitement pour effets secondaires a été significativement plus importante sous sémaglutide (16,6% vs. 8,2% ; p < 0,001) principalement en lien avec les effets indésirables digestifs. Néanmoins, l'arrêt pour effets secondaires graves a été similaire sous sémaglutide et sous placebo. Les pathologies biliaires sont survenues significativement plus fréquemment sous sémaglutide (2,8% vs. 2,3% ; p = 0,04), principalement liés à la cholelithiase (1,4% vs. 1,1%). **En revanche, la survenue de cholecystite a été équivalente dans les deux groupes (0,6%)** (143).

Plusieurs mécanismes physiopathologiques pourraient expliquer cette association, qu'ils soient liés à un effet direct de la molécule (inhibition de la contraction et de la vidange vésiculaire) ou à la perte de poids rapide (inhibition de la contraction et de la vidange vésiculaire, diminution de la production d'acides biliaires et modulation de l'inflammation) (144). Dans le contexte de la chirurgie bariatrique, l'acide ursodésoxycholique est efficace pour prévenir la formation de lithiases (126). Une approche comparable pourrait être envisagée avec les TMO, notamment en cas de perte de poids rapide et/ou importante et/ou d'utilisation de fortes doses. **La pertinence d'une surveillance échographique systématique, au-delà de symptômes évocateurs, reste à préciser.** Il semble également important d'informer les patients du risque de lithiase biliaire et des situations devant conduire à une consultation. Par ailleurs, une activité physique

régulière pourrait réduire significativement le risque de lithiase lié aux variations pondérales, renforçant ainsi l'intérêt de promouvoir l'exercice physique auprès des patients (125).

Prévention de la lithiase vésiculaire :

L'obésité et la perte de poids rapide sont associées à un surrisque de formation de lithiases biliaires. Le GT rappelle que l'échographie abdominale fait partie des examens recommandés par la HAS lors de la prise en charge médicale de l'obésité.

L'utilisation des TMO est associée également à ce surrisque, notamment en réduisant la motilité de la voie biliaire. L'utilisation de l'acide ursodésoxycholique (UDCA), lors de la perte de poids rapide, est efficace pour prévenir la formation de lithiases biliaires. Ceci est confirmé dans une méta-analyse de 13 ERC (145), comprenant 1 836 patients ayant suivi un régime amaigrissant (8 ERC) ou bénéficié d'une chirurgie bariatrique (5 ERC). L'UDCA a réduit de 67% le risque de calculs biliaires confirmés par échographie par rapport aux interventions témoins (HR= 0,33 ; IC 95 % [0,18 ; 0,60]) ; nombre de patients à traiter = 9). L'UDCA a également réduit le risque de cholécystectomie pour calculs symptomatiques (HR = 0,20 ; IC 95 % [0,07 ; 0,53]).

En cas de perte de poids rapide sous TMO (>10% à 3 mois), le GT recommande l'utilisation d'au moins 500mg/j d'UDCA jusqu'au ralentissement de la perte pondérale (habituellement à partir du 6ème mois de traitement). L'ensemble est résumé sur la ***Figure 6***. On rappelle que la HAS a fait des recommandations de bonnes pratiques cliniques sur la CAT en cas de lithiase vésiculaire[11] en situation générale.

Avis N°16 du GT :

- Le GT recommande d'**informer le patient du surrisque de lithiase biliaire** sous TMO. **(A)**

- Par ailleurs, le GT rappelle que l'échographie abdominale fait partie des examens recommandés par la HAS lors de la prise en charge médicale de l'obésité (vérifier sa réalisation antérieure). **(AE)**

- le GT recommande que le prescripteur informe le patient **des symptômes évocateurs d'une pathologie des voies biliaires** devant mener à consulter : douleur de l'épigastre ou de l'hypochondre droit pouvant irradier dans l'épaule droite ou le dos survenant fréquemment après un repas copieux ou gras pouvant s'accompagner de nausées, vomissement et/ou de fièvre. **(AE)**

[11] https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-03/points-cle_solution_-_qd_faire_cholecystectomie.pdf

Le GT se positionne sur la prophylaxie de la lithiase vésiculaire sous TMO selon l'algorithme proposé sur la *figure 6,* adapté des modèles de perte de poids importante et préconisé après une chirurgie bariatrique (AE) :

- **A l'initiation d'un TMO :**

* En l'absence de lithiase vésiculaire connue ou en présence d'une lithiase vésiculaire asymptomatique : La prescription d'un traitement prophylactique par acide ursodesoxycholique (500 mg/j pendant 6 mois) **peut se discuter** pour prévenir le risque de formation de lithiase biliaire **(AE).**

* En présence d'une lithiase vésiculaire connue et symptomatique : la prise en charge de la lithiase symptomatique devrait être réalisée avant l'initiation d'un TMO (prendre l'avis d'un chirurgien viscéral) **(AE)**.

- **A 3 mois de l'initiation d'un TMO** : en cas de perte de poids rapide (>10%), le GT propose (sur le modèle de la réduction pondérale importante et comme préconisé après chirurgie bariatrique) **d'introduire** un traitement prophylactique par acide ursodesoxycholique (500 mg/j pendant 6 mois) jusqu'au ralentissement de la perte pondérale (habituellement à partir du 6ème mois de traitement), pour prévenir le risque de formation de lithiase biliaire **(AE)**.

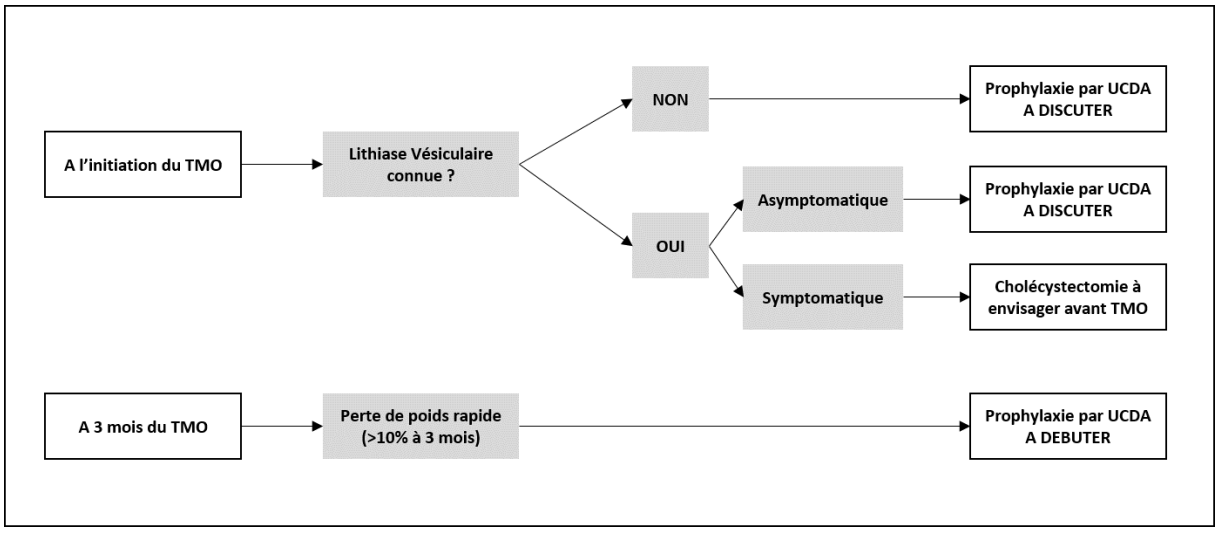


*Figure 6 : Schéma présentant l'algorithme du GT pour la prophylaxie de la lithiase vésiculaire sous TMO (mise en **Annexe 13**).*

UCDA= acide ursodésoxycholique 500mg/j

V-4 Risque de Pancréatite

V-4 A Apparition de pancréatite de novo

Les données regroupées des ERC SCALE, portant sur le liraglutide 3 mg/j chez des personnes en surpoids ou en situation d'obésité, avec ou sans diabète (n = 5 358), indiquent que l'incidence de la pancréatite aiguë est très faible et ne diffère pas significativement de celle observée avec le placebo, bien que le nombre total d'événements reste limité. Treize participants ont développé une pancréatite aiguë : 12 en tout, sous (n = 9 ; 0,3 %) ou après (n = 3 ; 0,1 %) traitement par liraglutide 3,0 mg/j et un (0,1 %) sous placebo. Au total, 6/13 participants atteints de pancréatite aiguë (5/12 liraglutide ; 1 placebo) présentaient des calculs de la vésicule biliaire (146). Des méta-analyses en réseau récentes, compilant les résultats de plusieurs ERC portant sur les TMO, notamment le sémaglutide et le tirzépatide aux doses indiquées pour l'obésité, montrent de manière cohérente **qu'il n'existe pas de risque accru statistiquement significatif de pancréatite sous TMO par rapport au placebo** (128,130,147). **Aucun effet dose-dépendant ni lié à une molécule spécifique n'a été observé.**

Les grandes études de cohortes observationnelles menées chez des patients en situation d'obésité non diabétiques traités par aRGLP1, ont livré des résultats hétérogènes : certaines n'ont pas mis en évidence d'augmentation du risque de pancréatite aiguë de novo (148,149), tandis que d'autres ont rapporté un surrisque majeur (HR=9,09; IC 95% [1,25 ; 66,00]) (150). Une étude a par ailleurs rapporté une atténuation du risque de pancréatite précédemment identifié après un ajustement sur l'IMC initial (149).

Les données issues de la pharmacovigilance et des systèmes de déclaration des effets indésirables suggèrent une augmentation des signalements de pancréatite aiguë chez les utilisateurs d'aRGLP1, en particulier avec le liraglutide et le sémaglutide. Toutefois, ces résultats restent soumis à des biais de notification et ne bénéficient pas de la rigueur méthodologique des ERC (151,152), suggérant donc une sous-estimation de cet effet indésirable.

Enfin, les revues systématiques et méta-analyses portant sur l'utilisation des aRGLP1 dans le DT2 (donc à des doses moindres que celles utilisées dans l'obésité) **convergent vers l'absence d'augmentation globale du risque de pancréatite** (OR=1,05 ; IC 95 % [0,37 ; 2,94]). Au total, 37 événements de pancréatite ont été rapportés chez 33 227 patients de 55 ERC ayant utilisé au moins une incrétine (taux d'événements bruts de 0,11 %). Cependant, ces analyses n'isolent généralement pas les sous-groupes traités avec les doses indiquées pour l'obésité (153). **Les revues narratives et les prises de position d'experts viennent compléter ces données, en soulignant la rareté de ces événements et l'importance de considérer les facteurs confondants liés à l'obésité et aux pathologies métaboliques** (154,155).

Bien que rare, la pancréatite aiguë peut, lorsqu'elle survient, évoluer vers une forme grave, voire mortelle. Deux cas de pancréatite fatale ont récemment été rapportés sous sémaglutide et tirzépatide (156,157). Dans le premier cas, une pancréatite fatale est survenue après quatre années de traitement par sémaglutide, consécutivement à une augmentation de la dose (156). Dans le second, l'épisode s'est produit dès l'introduction du tirzépatide (157). D'autres cas de pancréatite aiguë grave ont également été décrits avec le dulaglutide (158–160), le tirzépatide (notamment deux jours après un switch du sémaglutide vers le tirzépatide) (161), ainsi qu'avec le sémaglutide (162). Par ailleurs, plusieurs cas de pancréatites aiguës de sévérité modérée ont été rapportés dans la littérature (163–170).

La pancréatite aiguë associée aux TMO est multifactorielle. Une voie directe plausible serait un effet médié par le récepteur au GLP-1 sur le pancréas exocrine, incluant des modifications canalaires/acineuses et de possibles altérations du tonus à la jonction pancréatico-biliaire pouvant augmenter la pression intracanalaire. Cette hypothèse, régulièrement évoquée, reste non prouvée chez l'homme. Une voie biliaire indirecte est également probable chez certains patients : les TMO peuvent réduire la motilité vésiculaire, et une perte de poids rapide augmente la lithogénicité biliaire, ce qui prédispose à la formation de boue/calculs et à une pancréatite secondaire. Enfin, dans un modèle « multi-coup », des facteurs de risque préexistants (hypertriglycéridémie, maladie biliaire, variantes anatomiques, insuffisance rénale avec accumulation possible du médicament ou de ses métabolites) abaissent le seuil déclenchant une pancréatite (171,172).

Avis N° 17 du GT :

- Sous TMO, les patients doivent être **informés des caractéristiques des douleurs évoquant une pancréatite aigüe** devant conduire à consulter rapidement : douleur intense, brutale et persistante, généralement épigastrique, souvent en barre ou en ceinture, irradiant fréquemment vers le dos (coup de poignard), qui peut s'aggraver en position allongée et s'améliorer en se penchant en avant. Ces douleurs peuvent s'associer à des nausées et vomissements fréquents, souvent importants et possiblement avec une fièvre modérée. **(AE)**

- Les données des ERC et des études en vie réelle ne semblent **pas** montrer **de surrisque significatif de pancréatite aigüe de novo sous TMO**. **(C)**

- Le **dosage des enzymes pancréatiques** :

* n'est pas recommandé avant la mise en place d'un TMO

* ne doit pas être réalisé en systématique lors du suivi d'un TMO (les TMO font monter la lipase / l'amylase de manière physiologique)

* est indiqué en cas de douleurs abdominales évocatrices d'une pancréatite.

En cas d'élévation de la lipase ≥3 fois la normale dans ce contexte, il est nécessaire de poursuivre les investigations (scanner abdominal) pour confirmer ou infirmer le diagnostic de pancréatite aigüe. **(AE)**

- En cas de suspicion de pancréatite le TMO doit être suspendu jusqu'à l'obtention des résultats des examens complémentaires. **(AE)**

V-4 B Risque de pancréatite sous TMO chez les patients avec antécédent de pancréatite

Des inquiétudes persistent quant à la possible association entre traitement par aRGLP1 et risque de pancréatite aiguë, particulièrement chez les patients avec antécédents de pancréatite aiguë. Les données concernant le risque de récidive de pancréatite aiguë chez les patients traités par aRGLP1 sont limitées. Les publications disponibles mettent en lumière un risque faible permettant une reprise de ces traitements si la cause de la pancréatite aiguë a pu être identifiée et corrigée (173,174). Une étude en vie réelle menée sur une cohorte de 161 patients sur une période de près de dix ans, a montré que 16 patients (9,9 %) exposés aux aRGLP1 ont présenté une récidive de pancréatite aiguë dont 6 cas (4 %) attribuables à l'exposition aux aRGLP1 (175). Par ailleurs, l'étude LEADER, conduite sur une période de quatre ans chez des patients vivant avec un DT 2 à haut risque cardiovasculaire, a montré que le traitement par liraglutide induisait une élévation transitoire des enzymes pancréatiques, notamment la lipase sérique et l'amylase. Toutefois, cette augmentation enzymatique n'a pas été corrélée à une augmentation du risque de pancréatite, y compris chez les patients ayant des antécédents de pancréatite aiguë (176). **Il faut noter que les patients avec antécédents de pancréatite aiguë ont été exclus des grands essais cliniques évaluant les aRGLP1, conduisant à une grande prudence dans l'emploi des TMO chez ces patients en pratique clinique**. Cependant, des données récentes observationnelles vont peut-être faire évoluer la pratique car elles ne montrent pas d'augmentation significative du risque de pancréatite aiguë chez les patients avec antécédents de pancréatite aiguë. Une grande étude rétrospective portant sur 672 069 patients vivant avec un DT2 ayant des antécédents de pancréatite aiguë et traités par aRGLP1, a montré un plus faible risque de récidive de pancréatite aiguë sous traitement par aRGLP1, comparativement à l'utilisation des inhibiteurs des SGLT2 et des inhibiteurs de la DPP-4 (177). Sur une période d'un an, les utilisateurs d'aRGLP1 présentaient une réduction absolue du risque de 0,071 (IC 95 % [-0,085 ; -0,057] ; $p < 0,001$) par rapport aux inhibiteurs du SGLT2, et de 0,064 (IC 95 % [- 0,080 ; -0,048] ; $p < 0,001$) par rapport aux inhibiteurs de la DPP-4. Ces différences de risque se sont maintenues et accentuées au fil du temps, atteignant à cinq ans une réduction absolue de 0,086 IC 95 % [- 0,102 ; -0,071], $p < 0,001$ et 0,094 IC 95 % [- 0,112 ; -0,077], respectivement. De même, une autre grande étude rétrospective, incluant 258 238

patients vivant avec un DT2 ou en situation d'obésité avec antécédent de pancréatite aiguë (utilisant un score de propension prenant entre en compte notamment un antécédent de cholécystite), a montré que l'administration de sémaglutide ou de tirzépatide était associée à un plus faible risque de récidive de pancréatite aiguë (13,8%) comparé à la non utilisation de TMO (40,9%) : réduction du risque =0,271 (95 % CI [0,288 ; 0,255]), p <0,001). De plus, il était montré que ce risque de pancréatite sous sémaglutide ou tirzépatide est plus faible par rapport aux aRGLP1 plus anciens comme l'exenatide et le dulaglutide (178).

Au total, les dernières données observationnelles sont plutôt rassurantes sur le risque de récidive de pancréatite aiguë associé au traitement par aRGLP1. Une revue systématique avec méta-analyse très récente incluant 55 ERC et 106 395 participants confirme ces résultats (HR=0,81 ; IC 95% [0,39 ; 1,68] chez les patients en situation de surpoids ou d'obésité, **ne montrant donc pas d'augmentation du risque de pancréatite dans cette population aux ATCD de pancréatite** (179).

Le dosage des enzymes pancréatiques n'est pas recommandé avant la mise en place du traitement ni lors du suivi. Ce dosage n'est indiqué qu'en cas de douleurs abdominales évocatrices d'une pancréatite. Il convient de rester prudent car le **risque de lithiase biliaire est clairement augmenté sous aRGLP1 RR=1,46; IC 95% [1,09 ; 1,97]** (179) **et ce risque peut conduire à une pancréatite aiguë d'origine biliaire**. **Les données montrent finalement qu'il convient de traiter la cause du premier épisode de pancréatite aiguë avant d'initier le traitement par aRGLP1 pour éviter une récidive**. De plus, la lithiase biliaire étant un événement dose-dépendant et durée-dépendant, il est probable que les aRGLP1 utilisés de façon chronique à de forte dose dans l'obésité conduisent à plus d'événements.

Informations pratiques N° 11 :

Le GT rappelle que les résumés des caractéristiques produit indiquent une **prudence d'utilisation** chez les **personnes ayant un antécédent de pancréatite aiguë** (sans lien avec un TMO), alors que les données des études randomisées (les patients ayant un antécédent de pancréatite étaient toutefois peu ou pas inclus dans les ERC) et de vie réelle sont plutôt rassurantes et ne montrent pas de surrisque de récidive de pancréatite aigüe avec l'utilisation des TMO.

Avis N°18 du GT :

En cas d'ATCD de pancréatite, le GT recommande l'algorithme décrit sur la *Figure 7* :

- En cas d'antécédent de pancréatite aigüe **d'origine lithiasique** et que la cholécystectomie n'a pas eu lieu : le GT considère qu'il faut réaliser la cholécystectomie avant d'initier un TMO **avec une prudence d'utilisation (AE)**.

- En cas d'antécédent de pancréatite aigüe **d'origine lithiasique** et que la cholécystectomie a eu lieu : le GT considère qu'il est possible de **prescrire avec prudence** un TMO, dans le cadre d'une décision médicale partagée. Le patient doit être informé des caractéristiques des douleurs évoquant une pancréatite aigüe devant conduire à consulter rapidement **(AE)**.

- En cas d'antécédent de pancréatite aigüe **d'une origine autre que lithiasique** compte tenu de l'absence de données dans la littérature, le GT recommande de discuter collégialement la balance bénéfice/ risque d'un TMO avec un gastro-entérologue et de considérer son **utilisation avec prudence (AE).**

Particularité du patient avec un antécédent de pancréatite aiguë sous TMO : le GT considère qu'il n'est pas recommandé de réintroduire de TMO (AE).

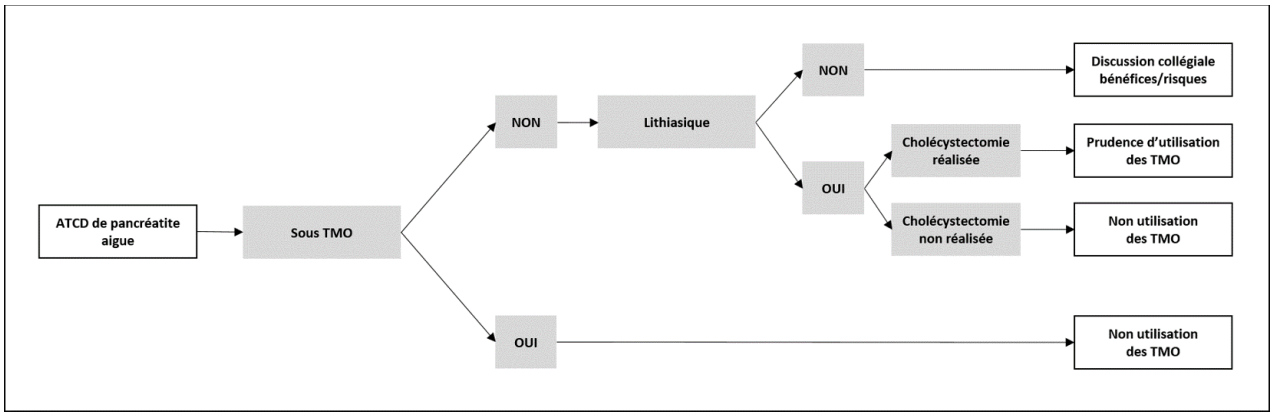


Figure 7 : Schéma présentant l'algorithme du GT pour l'utilisation des TMO en cas d'antécédent de pancréatite aigue

V-5 Autres risques digestifs

V-5 A Risque d'occlusion intestinale

Concernant le risque d'occlusion intestinale, les données actuelles demeurent contradictoires et ne permettent pas de tirer des conclusions définitives. Une étude de pharmacovigilance a recensé 698 cas d'occlusions intestinales associées à l'utilisation d'antidiabétiques (180). Parmi ces cas, 452 étaient associés à l'utilisation de médicaments agissant sur le système incrétine, dont près de la moitié (216 cas, 47,8 %) étaient attribués spécifiquement aux aRGLP1, en particulier à l'exénatide (115 cas, 25,4 %) et au liraglutide (66 cas, 14,6 %). Une large cohorte de 25 617 patients vivant avec un DT2 traités par aRGLP1 a montré un risque accru d'occlusion intestinale comparativement aux autres traitements antidiabétiques (HR=1,69 ; IC 95 % [1,04 ; 2,74] (181). Contrairement aux résultats précédents, une très large cohorte englobant des données nationales de Suède, du Danemark et de Norvège (2013–2021) a démontré que parmi 121 254 nouveaux utilisateurs d'aRGLP1, l'utilisation des aRGLP1 n'était pas associée à une augmentation statistiquement significative du risque d'occlusion intestinale (HR=0,83; IC 95% [0,69 ; 1,01]) (182).

Des publications de cas cliniques ont rapporté des épisodes aigus d'occlusions intestinales ou d'invaginations intestinales chez des adultes en situation d'obésité traités par aRGLP1, tels que le sémaglutide ou le liraglutide (183–187). Ces études identifient des facteurs de risque importants, tels que l'existence préalable de troubles de la motricité digestive ou d'antécédents de chirurgie abdominale (hystérectomie et ovariectomie bilatérale par laparoscopie). Les auteurs suggèrent également l'implications d'autres mécanismes physiopathologiques telles que les altérations de la motilité intestinale induites par les aRGLP1 ou encore la perte rapide de graisse mésentérique lors de la perte de poids (183,184,186).

Une étude observationnelle basée sur la base de données britannique *Clinical Practice Research Datalink* a mis en évidence chez les personnes vivant avec un DT2 une légère augmentation du risque d'occlusion intestinale chez les utilisateurs d'aRGLP1 (n = 25 617) comparativement à ceux traités par iSGLT2 (n = 67 261) (HR =1,69 ; IC 95% 1,04 ;2,74]). Le pic de risque survenant après environ 1,6 an de traitement. Néanmoins, il existe un risque similaire chez les utilisateurs d'iDPP4 (188). En revanche, une autre étude de cohorte issue du registre scandinave, comparant les aRGLP1 (n=121 254) aux iSGLT2 (n=185 027), n'a pas mis en évidence de risque accru d'occlusion intestinale (HR=0,83; IC 95% [0,69 ; 1,01]) (189).

Une revue systématique récente avec méta-analyse, regroupant plus d'un demi-million de participants, a conclu à l'absence d'augmentation statistiquement significative du risque global d'occlusion intestinale ou

d'iléus associé à l'usage des aRGLP1 (OR=1,95 IC 95 % [0,43 ; 8,79]). Toutefois, cette étude souligne une forte hétérogénéité entre les travaux inclus, ainsi qu'un risque potentiellement spécifique au liraglutide dans l'analyse en sous-groupe (OR=3,0; IC 95 % [2,03 ; 4,45]) (190). Les autres méta-analyses issues d'essais contrôlés randomisés, principalement centrées sur les effets indésirables digestifs chez les patients en situation d'obésité traités par aRGLP1, ne rapportent pas de cas avérés d'occlusion intestinale de manière systématique (102,111,147).

Avis N°19 du GT :

- Un surrisque potentiel d'occlusions intestinales sous TMO a été rapporté dans une étude, mais cette notion n'a pas été retrouvée dans les grandes cohortes ou méta-analyses. Aucun risque clair n'est établi et il convient de rester attentif aux données de pharmacovigilance.
- Le GT recommande une discussion individuelle bénéfice/risque avant l'initiation d'un TMO chez les patients avec antécédent d'occlusion intestinale **(AE)** :

• En cas d'antécédent d'occlusion ou de facteurs de risque majeurs (adhérences étendues, troubles de motilité, constipation sévère), prescrire le TMO avec prudence ou préférer une stratégie alternative. **(AE)**

• Si l'indication du TMO est retenue, le GT recommande une titration lente et une surveillance clinique renforcée (signes d'alerte : douleurs abdominales aiguës, vomissements incoercibles, arrêt des gaz/selles). **(AE)**

• Toute symptomatologie évocatrice d'une occlusion intestinale sous TMO impose l'arrêt immédiat du traitement et une évaluation médicale dédiée. **(AE)**

V-5 B Gastroparésie

Une attention particulière a été accordée à la gastroparésie dans la littérature car il s'agit d'un effet potentiellement attendu sous TMO qui ralentissent la vidange gastrique (191). Une méta-analyse regroupant 23 études chez 77 152 patients, dont 4 449 traités par aRGLP1, a confirmé une augmentation du risque de rétention du contenu gastrique (OR=15,39 ; IC 95 % [4,65 ; 50,99] ; $p < 0,01$) et d'interruptions d'endoscopies (OR=13,86 ; [4,42 ; 43,43] ; $p < 0,01$), sans pour autant démontrer de différence significative concernant les événements indésirables ou le risque d'inhalation lors des gestes endoscopiques (192). Une seconde méta-analyse, incluant 13 études incluant 84 065 participants, a confirmé ces résultats (193). Par ailleurs, une méta-analyse de 15 études avec analyse quantitative de la vidange gastrique (dont 5 avec

scintigraphies gastriques) montre un ralentissement modeste de la vidange gastrique sous aRGLP1 avec un effet prédominant sur la vidange des solides, sans impact significatif sur celle des liquides (194).

Concernant les symptômes cliniques chez les patients présentant une gastroparésie diabétique, une revue systématique comprenant 10 études a révélé que 6 d'entre elles retrouvent un lien significatif entre l'utilisation des aRGLP1 et les signes cliniques de gastroparésie; 4 études ont confirmé un retard de vidange gastrique à l'imagerie (195). Quelques études interventionnelles de petite taille ont confirmé que les effets des aRGLP1 sur la vidange gastrique dépendaient de l'état initial du patient (191). Ces effets peuvent être atténués ou absents chez les sujets ayant déjà un ralentissement de la vidange gastrique et ceux atteints de dysautonomie en lien avec une neuropathie diabétique (196,197).

Il convient d'être prudent chez les patients vivant avec un DT2 ayant des antécédents de gastroparésie. Il reste nécessaire d'étayer les données chez les patients non diabétique traités avec des doses importantes d'aRGLP1 dans l'indication obésité et d'une durée d'action plus longue, tels que le sémaglutide et le tirzépatide pour vérifier leurs impacts sur la gastroparésie (198).

Avis N°20 du GT :

- Dans l'état actuel des connaissances, le GT recommande une prudence d'utilisation TMO **chez les patients à risque ou présentant des antécédents de troubles de la motricité gastro-intestinale, dont une gastroparésie (AE)**.

V-5 C TMO et anesthésie générale : quelle conduite à tenir ?

Il est important de préciser que l'utilisation des TMO avant une intervention chirurgicale (chirurgie bariatrique ou autre) présente des inconvénients comme la diminution de la vitesse de vidange gastrique (199–203). La gestion du timing de l'arrêt de ces traitements est sujette à discussion d'un point de vue du risque anesthésique (201,202). Un article d'expert propose la recommandation suivante : Après 12 semaines de traitements par aRGLP1, la vidange gastrique semble s'être normalisée et ne nécessiterait pas d'ajustement de doses ou d'arrêt précoce du traitement avant chirurgie bariatrique (199). Une revue récente propose la conclusion suivante : les patients qui ont commencé un traitement par aRGLP1 dans les 8 à 12 semaines avant la chirurgie pourraient être à risque de ralentissement de la vidange gastrique avec un surrisque d'inhalation mais l'évidence scientifique manque encore pour déterminer avec certitude la durée d'arrêt de traitement nécessaire avant la chirurgie (203–205).

Une récente étude rétrospective a évalué le temps de vidange gastrique chez 403 patients en situation d'obésité et/ou vivant avec un DT2 avant la réalisation d'une endoscopie digestive haute (sous sédation profonde ou anesthésie générale) et a comparé les patients traités ou non par sémaglutide dans les 30 jours qui précédaient le geste. Une augmentation du délai de vidange gastrique a été observé chez 6,7% de la cohorte (chez 24,2% des patients sous sémaglutide et 5,1% sans sémaglutide p<0,001). L'utilisation de sémaglutide et la présence de symptômes digestifs (nausées, vomissements, dyspepsie, distension abdominale étaient associés à une augmentation du temps de vidange gastrique respectivement : HR=5,15 IC 95% [1,92 ; 12,92] et HR=3,56 IC 95% [2,2 ; 5,78]. La durée moyenne d'arrêt du sémaglutide avant la fibroscopie (chez les patients avec ou sans augmentation du temps de vidange gastrique) était de 10,5 jours en moyenne (203).

Il existe différentes prises de positions internationales :

Un article de **consensus britannique utilisant la méthode Delphi** (comprenant des anesthésistes, des chirurgiens bariatriques ainsi que des association de patients) a proposé la recommandation suivante à destinée des anesthésistes avant une chirurgie pour les patients sous aRGLP1 (206).

Recommandations pour la prise en charge péri-opératoire des patients prenant des aRGLP1s :

- Le risque d'inhalation et les stratégies pour le réduire doivent être discutées avec le patient (décision partagée).
- **Le consensus propose que les patients continuent le traitement par aRGLP1 pendant la période péri-opératoire.**
- Les patients et praticiens doivent adhérer aux règles de jeun avant une intervention.
- Les symptômes gastro-intestinaux ne doivent pas être utilisés seuls pour déterminer le contenu gastrique.
- Une anesthésie régionale devrait être considérée comme méthode d'anesthésie primaire si adaptée.
- Une échographie gastrique devrait être considérée avant l'induction de l'anesthésie pour faciliter la stratification du risque.
- L'évaluation du risque individuel d'inhalation doit tenir compte des traitements, du patient et des facteurs cliniques de l'intervention.
- L'anesthésie et la ventilation devraient avoir pour objectif de réduire le risque d'inhalation à l'induction de l'anesthésie, pendant le maintien de l'anesthésie et au réveil.

- Ceci pourrait inclure : l'administration de prokinétiques, l'utilisation d'un tube trachéal, une séquence d'intubation modifiée (avec ou sans force cricoïde, selon la pratique locale), la position proclive pour l'induction de l'anesthésie, l'utilisation d'une aspiration gastrique pour vider l'estomac avant l'induction, et l'extubation trachéale au réveil.

La société américaine d'anesthésiologie est quant à elle plus prudente puisqu'elle conseille d'arrêter les aRGLP1 hebdomadaire une semaine avant tout geste nécessitant une anesthésie (207). Si le patient vit avec un DT2, il peut être nécessaire d'introduire un autre traitement anti-diabétique pour limiter l'hyperglycémie. L'anesthésie peut être réalisée si le patient est asymptomatique et s'il a bien arrêté son traitement aRGLP1. A l'inverse si le patient est symptomatique, il est recommandé aux anesthésistes de procéder comme si le patient était en situation d'estomac plein.

Un récent **rapport de consensus de la SPAQI** (Society for Perioperative Assessment and Quality Improvement), ayant utilisé la méthode Delphi, propose les recommandations suivantes quant à l'ajustement des aRGLP1 avant une anesthésie (208):

Avant les anesthésies **pour les patients sous aRGLP1 sans symptôme gastro-intestinal significatif** :

- **Continuer les aRGLP1 dans la période péri-opératoire** (Grade B)
- Réaliser un jeûne aux solides de 24h avant les anesthésies (Grade B)
- Réaliser un jeûne de 8h pour les aliments riches en hydrate de carbone (>10% glucose) avant une anesthésie (Grade C)
- Réaliser un jeûne de 4h pour les aliments faibles en hydrate de carbone (<10% de glucose) avant une anesthésie (Grade C)

Avant les anesthésies **pour les patients sous aRGLP1 avec symptômes gastro-intestinaux significatifs**

- Les patients doivent être revus par leur médecin pour modification de la diététique et des traitements (arrêt pré-anesthésique des aRGLP1) avant de procéder à une anesthésie (Grade E).
- Les traitements par aGLP1 pourront être repris quand les patients reprennent leur alimentation habituelle (Grade E).

La SFAR en association avec la SFD vient d'actualiser ses recommandations quant à la conduite à tenir pour les aRGLP1 chez les <u>patients vivant avec un DT2</u> (209)**.**

Ces récentes recommandations proposent de ne pas arrêter les aRGLP1.

Les raisons de ce changement de position sont les suivantes :

- La plupart des patients sont actuellement traités par des aRGLP1 de longue durée d'action (les arrêter une semaine avant l'intervention reviendrait à ne pas avoir de traitement hypoglycémique et d'induire un surrisque métabolique au moment de l'intervention)
- De même, certains patients reçoivent plusieurs traitements antidiabétiques de manière concomitante : arrêter les formes combinées engendrerait un risque de déséquilibre glycémique ou faire un switch thérapeutique complexe en pratique clinique courante.
- Arrêter les aRGLP1 la semaine précédant l'intervention ne garantit pas que la vidange gastrique revienne à la normale.
- La véritable fréquence des patients ayant maintenu leur traitement et ayant un estomac plein ou faisant une aspiration n'est pas connue.
- Enfin, des risques d'aspiration peuvent aussi survenir chez des patients non diabétiques (bien que très rarement).
- La SFAR précise, néanmoins, que cette attitude devra sans doute être modulée, réfléchie ou modulée pour les TMO dans l'indication obésité sans DT2 ou les doses sont plus importantes et les risques de déséquilibre glycémique n'existent pas.

- Ainsi les recommandations de la SFAR sont les suivantes (209):
- Chez tous les patients traités aux aRGLP1, l'anesthésiste doit rechercher des signes cliniques d'estomac plein (satiété durable, nausée, vomissement, éructation). L'anesthésiste devra essayer de vérifier l'imputabilité du traitement ou d'une possible gastroparésie.
- La SFAR ne recommande pas d'allonger la durée du jeûne préopératoire.
- L'utilisation préopératoire d'un prokinétique peut être intéressante mais n'a pas encore démontré son efficacité.
- Réfléchir à l'utilisation d'une prophylaxie multi composante (traitements anti émétiques, insérer un tube gastrique mais technique invasive à ne considérer dans certaines situations cliniques).
- Privilégier les anesthésies régionales si possible et indiquées.
- Surveiller l'excursion glycémique chez les patients vivant avec un DT2.
- Réaliser une échographie gastrique pourrait aider la décision en détectant un estomac plein.
- Si l'anesthésie régionale est impossible, l'échographie gastrique non disponible ou si le doute persiste, une induction rapide devrait être considérée.
- L'extubation doit être réalisée chez un patient réveillé.

Avis N°21 du GT :

Les données de la littérature et les prises de positions internationales divergent actuellement quant à la conduite à tenir sur les TMO avant une anesthésie générale, notamment sur la suspension préalable du traitement.

- Le GT recommande aux patients de prévenir les anesthésistes avant un geste opératoire quand ils sont sous traitements contenant des aRGLP-1. **(AE)**

- Le GT recommande de suivre les récentes recommandations de la SFAR : **(AE)**

La SFAR recommande de ne pas arrêter les traitements contenant des aR-GLP-1.

De manière plus précise, **la SFAR recommande aux anesthésistes la prise en charge suivante :**

-Chez tous les patients traités par aRGLP1, l'anesthésiste doit rechercher des signes cliniques d'estomac plein (satiété durable, nausées, vomissements, éructations). Dans ce cas, l'anesthésiste devra essayer de vérifier l'imputabilité du traitement ou d'une possible gastroparésie.

-La SFAR ne recommande pas d'allonger la durée du jeûne préopératoire.

-L'utilisation préopératoire d'un prokinétique pourrait être intéressante mais n'a pas encore démontré son efficacité.

-Réfléchir à l'utilisation d'une prophylaxie multi composante (traitements anti-émétiques, insérer un tube gastrique mais technique invasive à ne considérer dans certaines situations cliniques).

-Privilégier les anesthésies régionales si possible et indiquées.

-Surveiller l'excursion glycémique chez les patients vivant avec un DT2.

-Réaliser une échographie gastrique pourrait aider la décision en détectant un estomac plein.

-Si l'anesthésie régionale est impossible, que l'échographie gastrique est non disponible ou si le doute persiste, une induction rapide devrait être considérée.

-L'extubation doit être réalisée chez un patient réveillé.

V-5 D Antécédent de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)

Les aRGLP1 possèdent à la fois des effets métaboliques et des propriétés anti-inflammatoires systémiques, ce qui leur confère un intérêt thérapeutique potentiel dans la prise en charge des patients atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) associés à une situation d'obésité (210,211). Cependant, l'utilisation des aRGLP1 chez les patients atteints de MICI reste encore limitée, en partie en raison de préoccupations liées à leur tolérance gastro-intestinale et à l'absence de données

robustes concernant leur sécurité d'emploi dans cette population spécifique. Les études citées ci-dessous ont principalement analysé des patients vivant avec un DT2 utilisant des aRGLP1, c'est-à-dire à des doses inférieures à celles prescrites dans l'obésité.

Sémaglutide

Plusieurs études observationnelles de grande ampleur suggèrent un profil de sécurité globalement rassurant, comparable à celui observé dans la population générale (212). Une étude portant sur 47 424 sujets a montré que l'emploi du sémaglutide chez les patients atteints de MICI n'était pas associé à une augmentation significative du recours à la corticothérapie systémique ni à une hausse des hospitalisations toutes causes confondues (213). Une autre cohorte rétrospective, incluant 1 130 patients atteints de rectocolite et 1 140 patients atteints de maladie de Crohn, avec un DT2, a montré que l'administration des aRGLP1, en particulier le sémaglutide, était associée à une réduction du risque de recours à la chirurgie de résection digestive (HR = 0,37 ; IC 95 % [0,14 ; 0,97] pour la rectocolite et HR = 0,55 ; IC 95 % [0,36 ; 0,84] pour la maladie de Crohn) (214). Par ailleurs, aucun surrisque de pathologies biliaires, de pancréatite aiguë, de gastroparésie, d'iléus ou d'obstruction intestinale, ni d'insuffisance rénale aiguë n'a été observé chez les patients traités par aRGLP1 comparativement à ceux recevant d'autres antidiabétiques oraux. Dans une large cohorte issue des registres de santé danois portant sur 3 751 patients atteints de MICI et de DT2, il a été observé un risque réduit d'événements cliniques indésirables incluant le recours aux corticostéroïdes oraux ou aux inhibiteurs du TNF-α, les hospitalisations ou les interventions chirurgicales majeures liées à la MICI chez les patients traités par aRGLP1 comparativement à ceux recevant d'autres traitements antidiabétiques (rapport d'incidence estimé à 0,52 ; IC 95 % [0,42 ; 0,65])(215). Dans la continuité de ces résultats, une seconde étude issue du même registre a démontré que l'administration des aRGLP1 n'augmente pas le risque d'iléus ou d'occlusion intestinale chez les patients atteints de MICI (216). Cependant, **il n'existe pas à ce jour de données sur l'utilisation des aRGLP1 à fortes doses chez des personnes en situation d'obésité et atteints de MICI**.

Bien que les aRGLP1 présentent globalement un profil de sécurité acceptable chez les patients atteints de MICI, il reste essentiel de mieux caractériser ce risque dans cette population spécifique. Par ailleurs, les aRGLP1 pourraient avoir un impact sur la préparation intestinale nécessaire aux procédures endoscopiques chez cette population. En effet, les aRGLP1 ralentissent le transit gastrique et intestinal, affectant la préparation intestinale pour la coloscopie et la vidéocapsule endoscopique. Une étude rétrospective portant sur 6 235 patients a montré que les patients sous aRGLP1 présentaient une qualité

de préparation intestinale significativement inférieure et un taux plus élevé de préparation inadéquate par rapport aux témoins (217).

Tirzépatide

Le tirzépatide apparaît comme une option pharmacologique prometteuse pour la prise en charge de l'obésité chez les patients atteints de MICI. Les premières données indiquant une efficacité de perte de poids préservée dans ce contexte et un profil de tolérance conforme à celui des aRGLP1. Dans une cohorte rétrospective multicentrique américaine issue du Collaborative Network (5 janvier 2022 – 31 décembre 2023), 274 adultes atteints de MICI ayant reçu du tirzépatide ont obtenu une réduction moyenne du poids corporel d'environ 9,5 kg sur une période de 6 à 15 mois, un résultat comparable à celui de patients appariés sans MICI traités par tirzépatide, et inférieur à la perte observée chez les patients atteints de MICI ayant eu recours à une chirurgie bariatrique (≈ 25 kg). Au sein de la cohorte MICI-tirzépatide, la perte de poids a été plus importante avec la dose de 15 mg (≈ 13 kg) qu'avec les doses de 5–10 mg (≈ 6,8 kg) (218). En complément, une cohorte observationnelle monocentrique de patients atteints de MICI sans DT2 traités par tirzépatide ou sémaglutide, a montré des réductions significatives de l'IMC (médiane passant de 34,0 à 31,0 kg/m^2) et du poids (perte médiane de −8,15 kg), sans modification de la CRP ou des ALAT, et avec des effets indésirables gastro-intestinaux attendus (nausées 31 %, constipation 25 %). Cependant, les résultats spécifiques du tirzépatide n'ont pas été isolés dans cette analyse (219). **Dans l'ensemble, les données actuelles suggèrent que le tirzépatide induit une perte de poids cliniquement significative chez les patients atteints de MICI, comparable à celle observée chez les patients sans MICI, avec une efficacité dose-dépendante**. Des analyses spécifiques au tirzépatide, rapportant des critères validés d'activité des MICI (poussées, biomarqueurs, endoscopie) ainsi que des données de tolérance à long terme, restent nécessaires.

Avis N°22 du GT :

- Les données des études observationnelles actuelles ne sont pas en faveur de surrisques des TMO chez les patients atteints de MICI (mais les études ont été principalement réalisées avec des doses faibles utilisées dans le traitement du DT2).
- Le GT recommande une **prudence d'utilisation des TMO chez les patients atteints de MICI (C)** :
- Une escalade de dose plus progressive est à discuter en fonction de la symptomatologie digestive **(AE)**
- Une surveillance clinique plus fréquente pendant la période d'escalade de dose est requise pour évaluer l'évolution des symptômes digestifs. Une désescalade de dose peut être nécessaire. **(AE)**

V-6 Risque de cancer thyroïdien

Du fait de la mise en évidence d'une augmentation du risque de survenue de cancer médullaire de la thyroïde dans les modèles précliniques, de nombreuses études ont cherché à caractériser le lien éventuel entre l'utilisation des aRGLP1 et le risque de cancer thyroïdien chez l'adulte. Néanmoins, à ce jour, aucun ERC ni étude de cohorte prospective avec un critère de jugement prédéfini n'a porté spécifiquement sur le cancer de la thyroïde chez des personnes recevant des doses d'aRGLP1 indiquées pour l'obésité.

Une méta-analyse d'envergure regroupant 45 ERC (environ 94 000 participants) n'a pas mis en évidence de risque significativement accru de cancer thyroïdien (RR=1,30 ; IC 95 % [0,86 ; 1,97]). Les taux d'événements étaient faibles, et aucune analyse n'a été conduite selon l'IMC ou la dose administrée (220).

Une autre méta-analyse des 28 ERC, incluant respectivement 46 412 et 41 053 patients dans les groupes aRGLP-1 (dans la prise en charge du DT2 et/ou de l'obésité) et comparateurs, avec une durée moyenne de traitement de 90,3 semaines a rapportés 94 cas de cancer thyroïdien incident. Une augmentation significative de l'incidence des cancers thyroïdiens a été observée dans les bras aRGLP-1 (MH-OR=1,55 ; IC95 % [1,05 ; 2,27] ; p = 0,03), sans différence significative entre les différentes molécules (221). A noter, l'effet des aRGLP-1 sur la survenue de cancer thyroïdien n'était significatif que pour les études avec les plus longues durées de suivi.

Par ailleurs, une revue systématique portant sur les essais cliniques avec le sémaglutide (n = 14 550) a rapporté une incidence de cancer thyroïdien inférieure à 1 % (incidence globale du cancer thyroïdien étant 0,01% chez femme et 0,003% chez l'homme[12] (222)), sans mise en évidence d'un effet dose-dépendant, ni de résultats spécifiques à la population en situation d'obésité. Dans cette étude, les hazard ratios ou intervalles de confiance solides n'étaient pas disponibles (98).

De grandes études observationnelles, s'appuyant sur des bases de données administratives ou des registres, n'ont pas non plus démontré de surrisque clair. Par exemple, une étude de cohorte américaine portant sur 35 197 adultes, avec un suivi médian de 17 mois, a comparé le liraglutide à d'autres traitements antidiabétiques (sans préciser les doses utilisées). Après ajustement pour la période de latence, aucune augmentation du risque de cancer n'a été observée. Toutefois, l'analyse n'a pas pris en compte de stratification selon l'IMC ou le degré d'obésité (223). De même, une cohorte nationale sud-coréenne fondée sur les données de l'assurance maladie et incluant des patients vivant avec un DT2, n'a pas mis en

[12] https://gco.iarc.fr/en

évidence d'augmentation du risque de cancer thyroïdien associée à l'utilisation des aRGLP1, comparativement à des témoins vivant avec un DT2 n'utilisant pas d'aRGLP1 ou d'autres témoins non diabétiques. Le suivi médian était de 8 ans. Il convient de noter que cette étude ne portait pas spécifiquement sur les effets liés aux doses utilisées dans le traitement de l'obésité, ni sur l'IMC (224).

A contrario, une étude cas–témoins, basée sur les données du Système National des Données de Santé (SNDS) en France et portant sur 3 746 672 personnes, a mis en évidence une légère augmentation du risque de tous les cancers thyroïdiens (HR=1,58 ; IC 95% [1,27 ; 1,95]), ainsi que des carcinomes médullaires (HR=1,78 ; IC 95% [1,04 ; 3,05]) après une exposition aux aRGLP1 pendant une durée de 1 à 3 ans. Cependant, cette étude portait uniquement sur des adultes vivant avec un DT2, ne tenait pas compte de l'IMC ni des doses utilisées, et les résultats pourraient être influencés par des facteurs de confusion résiduels (225).

Des études plus récentes, de type « target-trial emulation », ainsi que des comparaisons avec des traitements de l'obésité (tels que la chirurgie bariatrique ou d'autres traitements actifs médicamenteux de l'obésité), n'ont pas révélé d'augmentation claire de l'incidence du cancer thyroïdien. Toutefois, là encore, les analyses spécifiques aux populations en situation d'obésité ou les critères prédéfinis ciblant les cancers thyroïdiens faisaient défaut (226–228).

Le Comité de pharmacovigilance (PRAC)[13] de l'Agence européenne des médicaments (EMA) a conclu que les données disponibles ne permettent pas d'établir à ce jour un lien entre la prise de médicaments de la classe des analogues de GLP-1 (glucagon-like peptide-1) et la survenue de cancers de la thyroïde.

Les analogues de GLP-1 sont utilisés pour traiter le diabète de type 2 insuffisamment contrôlé, en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique. Certains médicaments sont autorisés pour le traitement de l'obésité et du surpoids sous certaines conditions. A la demande de l'ANSM, le PRAC a commencé à évaluer ce signal de sécurité à la suite de la publication d'une étude française (Bezin et al) suggérant qu'il pourrait y avoir un risque accru de cancers de la thyroïde avec l'utilisation de ces médicaments chez les patients atteints de diabète de type 2. Aux Etats-Unis, la Food & Drug Administration (FDA) contre-indique ces médicaments chez les patients ayant des antécédents personnels ou familiaux de cancer médullaire de la thyroïde ou chez les patients présentant une néoplasie endocrinienne multiple de type 2 (NEM2), en raison notamment de données animales dont la pertinence chez l'homme reste incertaine.

[13] https://ansm.sante.fr/actualites/retour-dinformation-sur-le-prac-de-novembre-2023-23-26-octobre

Le PRAC a examiné les données de la littérature publiée, y compris d'autres études observationnelles ainsi que les données cumulatives qui comprennent des données non cliniques, cliniques, et post-commercialisation. A ce jour, le PRAC considère qu'aucune mise à jour du RCP (résumé des caractéristiques du produit) et de la notice n'est justifiée sur la base des données disponibles. Le risque de cancers de la thyroïde reste étroitement surveillé dans l'attente de nouvelles données.

En France, les produits concernés sont (parmi les aRGLP-1 ayant aussi l'indication comme TMO : liraglutide (Saxenda), semaglutide. Il n'existe pas encore de données pour le tirzépatique

Néanmoins, une étude récente a été conduite à partir de la FAERS, issue des données disponibles en entre 2004 et 2024, des effets secondaires rapportés à la FDA. Cette étude retrouve quant à elle une association positive de la survenue du cancer thyroïdien et certains traitements contenant des aRGLP1 : OR=7,61, IC 95% [6,37 ; 9,08] pour le sémaglutide, OR=3,59, IC 95% [3,03 ; 4,27] pour le dulaglutide, OR=15,59, IC 95% [13,94 ; 17,44] pour le liraglutide et enfin OR= 2,09, IC 95% [1,51 ; 2,89] pour le tirzépatide (229).

Concernant le tirzépatide, dans l'ERC SURMOUNT-3, mené chez des adultes en situation d'obésité (IMC moyen ≈ 36kg/m²), aucun cas de cancer médullaire de la thyroïde (CMT) n'a été rapporté sur 72 semaines. Cependant, la courte durée de suivi et l'exclusion des participants présentant un taux élevé de calcitonine ou un syndrome MEN2 limitent les conclusions possibles (18).

L'étude d'extension de l'ERC SURMOUNT-1, avec un suivi prolongé de 176 semaines, offre désormais davantage de recul. Cependant, dans l'extension de sécurité publiée, aucun chiffre détaillé sur les cancers thyroïdiens n'est communiqué, laissant ainsi la question de l'incidence réelle en suspens (79).

C'est la pharmacovigilance post-commercialisation qui fournit les premiers signaux en conditions réelles : sept cas de CMT et trois de cancers folliculaires ont été signalés associés à l'utilisation de tirzépatide dans la base FAERS. Ces notifications sont associées à des ratios de signalement très élevés, mais elles restent hypothétiques, car elles ne précisent ni les effectifs exposés, ni les diagnostics confirmés, ni les doses, ni la durée d'exposition, ni l'IMC. De plus, ces données sont sujettes à des biais de duplication et de notoriété (230–232).

Par ailleurs, les méta-analyses regroupant 13 ERC sur le tirzépatide ne montrent aucun excès global de risque de cancers, mais elles ne disposent pas d'une puissance suffisante pour évaluer spécifiquement les cancers de la thyroïde (233,234).

En résumé, à ce jour, les données humaines ne permettent ni d'incriminer ni d'écarter formellement un lien entre tirzépatide et cancer thyroïdien.

Informations pratiques N°12 :

Selon les dernières données disponibles, les TMO ne sont pas associés à la survenue de cancers de la thyroïde.

Aux Etats-Unis, la Food & Drug Administration (FDA) contre-indique ces médicaments chez les patients ayant des antécédents personnels ou familiaux de cancer médullaire de la thyroïde, en raison notamment de données animales dont la pertinence chez l'homme reste incertaine.

Le PRAC a examiné les données de la littérature publiée, y compris d'autres études observationnelles ainsi que les données cumulatives qui comprennent des données non cliniques, cliniques, et post-commercialisation. A ce jour, le PRAC considère **qu'aucune mise à jour du RCP** (résumé des caractéristiques du produit) **et de la notice n'est justifiée sur la base des données disponibles**. **Le risque de cancers de la thyroïde reste étroitement surveillé dans l'attente de nouvelles données.**

V-7 Risques oculaires

V-7 A Risque d'aggravation de la rétinopathie diabétique

L'essai SUSTAIN-6, une étude de phase 3 portant sur les événements cardiovasculaires liés au sémaglutide chez des adultes vivant avec un DT2 (aux doses DT2 de 1mg/semaine), a rapporté une augmentation de l'incidence d'un critère composite regroupant les complications de la rétinopathie diabétique (RD) (indication d'un traitement par photocoagulation rétinienne, indication d'injections intravitréennes , survenue d'une hémorragie vitréenne ou apparition d'une cécité liée au diabète) chez les patients randomisés dans le groupe sémaglutide (HR=1,76; IC 95 % [1,11 ; 2,78]). Selon les analyses post hoc, cet effet serait lié aux baisses rapides et importantes d'HbA1c observées dans ce groupe (baisse de 1,8 % par rapport au 8,7% à l'inclusion). Comparés à l'ensemble de la population de l'essai, les patients atteints de complications rétiniennes présentaient des caractéristiques distinctes : une RD préexistante, une durée moyenne de diabète plus longue, un taux moyen d'HbA1c plus élevé au départ, et une proportion plus importante de patients sous traitement par insuline au moment de l'inclusion. Une proportion plus élevée de patients avec des complications rétiniennes présentait une RD préexistante au

départ, comparativement à l'ensemble de la population de l'essai : 66 [83,5 %] contre 969 [29,4 %] respectivement ; 23 [29,1 %] contre 202 [6,1 %] avaient une RD proliférante, et 14 [17,7 %] contre 112 [3,4 %] parmi eux avaient reçu un traitement au laser ou par agents intravitréens avant l'inclusion. **Chez les patients traités par sémaglutide sans RD préexistante connue au départ, le risque de complications rétiniennes était faible et aucune différence statistiquement significative n'a été observée par rapport au placebo**. Le nombre (et le %) de patients sans RD préexistante au départ ayant présenté un événement était de 5 (10,0 %) pour le sémaglutide et de 4 (13,8 %) pour le placebo. Aucun effet dose-dépendant du sémaglutide sur la survenue de complications rétinienne n'a été mis en évidence. **Chez les patients ayant une RD préexistante au départ, le risque de complications rétiniennes était encore plus élevé chez ceux traités par insuline avant l'événement**. Aucun accroissement du risque n'a été observé en lien avec l'usage antérieur de l'insuline chez les patients sans RD préexistante connue au départ (235). D'autres analyses regroupées du programme SUSTAIN ont confirmé ces résultats, sans toutefois stratifier les données en fonction du statut pondéral initial ni de la baisse d'HbA1c au cours de l'étude.

Par la suite, des méta-analyses portant sur les essais cardiovasculaires menés avec les aRGLP1 ont évalué les effets à l'échelle de la classe thérapeutique. Globalement, ces travaux n'ont pas mis en évidence d'augmentation significative du risque de RD par rapport au placebo. **Toutefois, une réduction glycémique rapide et marquée a été identifiée comme un facteur de risque important**, indépendamment de la perte de poids ou des variations de la pression artérielle (236–238). Ces analyses n'ont cependant pas inclus de sous-analyses spécifiques selon le statut pondéral et n'ont pas inclus de doses des TMO.

Parmi les études observationnelles en vie réelle comparant le risque de progression de la RD chez les utilisateurs d'aRGLP1 à celui observé avec d'autres classes d'antidiabétiques, certaines ont signalé un risque accru (RR=1,26; IC 95 % [1,04 ;1,51]; p = 0,017) (239), notamment lorsqu'un traitement par insuline était associé (HR=1,20; IC 95 % [1,15 ;1,25]) (240). D'autres études ont, au contraire, observé un risque neutre (HR=1,07; IC 95 % [0,95 ; 1,20]) (241,242), voire réduit en comparaison avec d'autres classes d'antidiabétiques (243). Toutefois, ces travaux présentent des limites méthodologiques, notamment l'utilisation de codes de facturation diagnostiques ou d'actes médicaux, plutôt que d'évaluations standardisées et prospectives de la progression de la RD.

Malgré l'accumulation de données chez les patients vivant avec un DT2, d'importantes zones d'ombre subsistent concernant le risque de progression de la RD chez les patients en surpoids ou en situation d'obésité traités par aRGLP1, en particulier aux doses utilisées dans le cadre de la prise en charge de l'obésité. Ainsi, bien que la littérature actuelle suggère que le risque de progression de la RD associé aux aRGLP1 dépend essentiellement du contexte d'utilisation, notamment en lien avec une réduction

glycémique rapide, sa pertinence pour les patients traités dans un objectif de perte de poids reste à élucider (235–244).

Le tirzépatide a été évalué sur le plan de la sécurité oculaire principalement dans le programme SURPASS de phase 3 chez des personnes vivant avec un DT2. Les cinq essais publiés ont exclu systématiquement les participants présentant une rétinopathie diabétique proliférante ou une forme non proliférante nécessitant un traitement urgent. Sur plus de 9 000 patients randomisés, la RD apparue sous traitement a été rapportée chez ≤ 1 % des patients traités par tirzépatide, avec une fréquence comparable aux groupes témoins et sans gradient dose–effet (245,246).

À ce jour, aucune étude n'a évalué le tirzépatide aux doses indiquées dans l'obésité (10–15 mg) avec des critères formels de progression de la RD. L'essai SURPASS-CVOT, récemment publié, comporte un sous-étude ophtalmologique dédiée qui pourrait combler cette lacune.

La société francophone de diabétologie (SFD) et la Société française d'ophtalmologie (SFO) ont publié des propositions de recommandations de bonnes pratiques en 2016 [14]

Recommandations des experts

• Une aggravation de la RD est observée chez près de 10% des patients dans les 3 à 6 mois suivant l'amélioration rapide de la glycémie dans quatre situations distinctes : mise sous pompe à insuline chez un patient diabétique de type 1, optimisation thérapeutique notamment dans le cadre de l'instauration d'une insulinothérapie chez un patient diabétique de type 2 en hyperglycémie chronique, après greffe pancréatique ou chirurgie bariatrique. Ces situations doivent inciter à la vigilance et à la prudence, d'autant plus que le diabète est ancien et déséquilibré et la RD déjà présente avant l'intensification thérapeutique.

• Un **examen ophtalmologique doit être pratiqué chez tous les patients avant intensification thérapeutique** ou situations induisant une baisse rapide de la glycémie décrites ci-dessus (Grade A). Les résultats de cette évaluation ophtalmologique initiale guideront la stratégie de prise en charge.

• Un **traitement par photocoagulation panrétinienne doit être réalisé rapidement s'il existe une RDNP sévère et à fortiori, une RD proliférante** lors de cet examen (accord d'experts). **L'intensification**

[14] https://www.sfdiabete.org/sites/www.sfdiabete.org/files/files/ressources/referentiel_complications_oculaires_sfd_sfo_mmm.pdf

thérapeutique ne devra être entreprise qu'après stabilisation de l'état rétinien mais peut-être déjà initiée dans certains cas et sous surveillance dès que le traitement ophtalmologique (PPR) a débuté.

• Dans tous les cas, une **surveillance ophtalmologique est nécessaire tous les 3 mois pendant les 12 mois suivant la normalisation glycémique**. Le rythme de la surveillance et le traitement seront fonction de la sévérité de l'atteinte.

• Il n'y a, à ce jour, aucune preuve que le contrôle de la vitesse ou de l'amplitude de la diminution de l'HbA1c permettrait de limiter ce risque d'aggravation.

Informations pratiques N°13 :

Un risque accru de complications a été observé chez les patients atteints de rétinopathie diabétique et traités par sémaglutide, en lien notamment avec la baisse rapide de la glycémie.

Avis N°23 du GT *:*

- En accord avec la SFD/SFO, chez les patients vivant avec un DT2, le GT recommande avant d'initier un TMO de vérifier l'état rétinien (réalisation d'un fond d'œil ou vérification de la réalisation récente de cet examen). **(AE)**
- En cas de rétinopathie non stabilisée nécessitant un traitement ophtalmologique, celui-ci doit être réalisé avant d'envisager l'initiation d'un TMO, qui sera prudente avec une surveillance ophtalmologique rapprochée comme recommandée par la SFD/SFO. **(AE)**

V-7 B Risque de Névrite optique antérieure ischémique non artéritique (NOIAN)

Plusieurs études ont récemment exploré une éventuelle association entre l'utilisation des aRGLP1, en particulier le sémaglutide, et le risque de NOIAN. Une étude de cohorte rétrospective appariée, menée dans un centre de référence en neuro-ophtalmologie auprès de 16 827 personnes (247), a mis en évidence une augmentation significative du risque de NOIAN chez les utilisateurs de sémaglutide comparativement aux témoins appariés sur une période de 36 mois. Des analyses de sous-groupes ont été effectuées, incluant des personnes vivant avec un DT2 (n=710) ainsi que des patients en surpoids ou en situation d'obésité (n=979). Un modèle de régression de Cox a montré un risque accru de NOIAN chez les patients sous sémaglutide avec un HR=4,28 (IC 95 % [1,62 ;11,29] ; $p < 0,001$) pour les patients vivant avec un DT2 et un HR=7,64 (IC 95 % [2,21 ; 26,36] ; $p < 0,001$) pour les patients en surpoids ou en situation d'obésité.

Une petite série de cas (248) a également rapporté des épisodes de NOIAN chez quatre patients traités par sémaglutide, dont deux patients en situation d'obésité sans diabète. L'étude mettait en avant certaines particularités anatomiques du nerf optique susceptibles d'augmenter le risque, notamment un faible diamètre d'ouverture de la membrane de Bruch.

Une cohorte binationale danoise-norvégienne a évalué le risque de NOIAN chez les nouveaux utilisateurs de sémaglutide comparés à ceux traités par iSGLT2 après un an de traitement en moyenne (249,250). **Le risque de NOIAN était significativement plus élevé chez les utilisateurs de sémaglutide** (n = 61 377) dans le cadre du traitement du DT2, avec un HR= 2,81 (IC 95 % [1,67 ;4,75]). **Cependant, ces résultats n'ont pas été confirmés dans l'étude complémentaire auto-contrôlée,** où les rapports de signalement pour la NOIAN étaient de 1,14 (IC 95 % [0,55 ;2,36]) au Danemark et de 2,67 (IC 95 % [0,91 ; 8,99]) en Norvège. Une analyse descriptive post hoc, réalisée à partir des données danoises, a porté sur les utilisateurs de sémaglutide dans le cadre du traitement de l'obésité (n = 156 937). Huit cas de NOIAN ont été recensés, soit un taux d'incidence estimé à 0,53 pour 1 000 personnes-années (IC 95 % [0,17 ; 0,89]).

Dans une autre étude de cohorte rétrospective menée aux États-Unis, analysant les données de plus de 3 millions de personnes, un risque accru de NOIAN a été observé chez des **patients vivant avec un DT2 traités par sémaglutide** pendant deux ans ou plus (n= 174 584), comparativement à ceux recevant d'autres traitements antidiabétiques. **Après ajustement sur les facteurs confondants, le risque était significatif** à 2 ans (HR=2,39 ; IC 95 % [1,37 ; 4,18]), à 3 ans (HR=2,44 ; IC 95 % [1,44 ; 4,12]) et à 4 ans (HR=2,05 ; IC 95 % [1,26 ; 3,34]) (251). En parallèle, une revue narrative récente a synthétisé les données disponibles. **En raison du caractère rétrospectif des études épidémiologiques, il n'est pas possible de conclure à un lien de causalité**. **Toutefois, une certaine prudence dans l'utilisation du sémaglutide semble justifiée**, **notamment chez les patients présentant une papille optique étroite**. Cette caractéristique anatomique, associée à un risque accru de NOIAN, peut être identifiée à l'aide d'un examen ophtalmologique préventif, notamment grâce à la tomographie par cohérence optique (OCT) (252). Néanmoins, en France, cet examen coute entre 50 et 120 euros et les recommandations de la HAS ne l'indiquent que pour le glaucome, les affections maculaires et les œdèmes rétiniens en particulier la DMLA.

Dans l'ensemble, ces travaux suggèrent une association possible entre l'exposition au sémaglutide et le risque de NOIAN. Néanmoins, les autres aRGLP1, les doubles agonistes ainsi que les doses indiquées dans le traitement de l'obésité n'ont pas encore été suffisamment étudiés pour permettre de dire si ce risque existerait aussi dans ces indications-là.

Le Comité de Pharmacovigilance de l'agence européenne du médicament (PRAC) – a rendu l'avis suivant le7 juin 2025[15] : « Après avoir examiné toutes les données disponibles sur la NOIAN avec le sémaglutide, y compris les données provenant d'études non cliniques, d'essais cliniques, de la surveillance post-commercialisation et de la littérature médicale, le PRAC a conclu que **la NOIAN est un effet secondaire très rare du sémaglutide** (ce qui signifie qu'elle peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10 000 prenant du sémaglutide). »

Les résultats de plusieurs grandes études épidémiologiques suggèrent que l'exposition au sémaglutide chez les adultes vivant avec un DT2 est associée à un risque environ deux fois plus élevé de développer une NOIAN par rapport aux personnes ne prenant pas le médicament. Cela correspond à environ un cas supplémentaire de NOIAN pour 10 000 personnes-années de traitement ; une personne-année correspond à une personne prenant du sémaglutide pendant un an. Les données des essais cliniques indiquent également un risque légèrement plus élevé de développer la maladie chez les personnes prenant du sémaglutide, par rapport aux personnes prenant un placebo.

À ce jour, il n'existe pas de données dans la littérature concernant le lien entre l'utilisation du tirzépatide et le risque de NOIAN.

L'EMA[16] a recommandé de mettre à jour les informations relatives au produit pour les médicaments à base de sémaglutide afin d'inclure la NOIAN comme effet secondaire avec une fréquence « très rare ». Si les patients présentent une perte soudaine de la vision ou une détérioration rapide de la vue au cours d'un traitement par le sémaglutide, ils doivent contacter leur médecin sans tarder. Si la NOIAN est confirmée, le traitement par le sémaglutide doit être arrêté.

Informations pratiques N°14 :

La névrite optique antérieure ischémique non artéritique (NOIAN) est un effet secondaire du sémaglutide, nouvellement décrit et de fréquence « très rare ».

Le prescripteur doit informer le patient de consulter rapidement un ophtalmologue s'il présente une détérioration rapide de la vue après mise en place du sémaglutide et arrêter le traitement.

Cet effet indésirable n'est pas rapporté actuellement pour les autres TMO

[15] https://ansm.sante.fr/uploads/2025/07/11/20250711-archives-prac-13-06-2025.pdf

[16] https://www.ema.europa.eu/en/news/prac-concludes-eye-condition-naion-very-rare-side-effect-semaglutide-medicines-ozempic-rybelsus-wegovy

Avis N°24 du GT *:*

- Il n'est pas recommandé de dépister de manière systématique la NOIAN ni de réaliser systématiquement une tomographie par cohérence optique (OCT) avant l'initiation d'un TMO **(AE)**.

- La connaissance préalable d'une papille optique étroite, facteur de risque de NOIAN, doit conduire à une prudence d'utilisation du sémaglutide (**AE**).
- Si les patients présentent une perte soudaine de la vision ou une détérioration rapide de la vue au cours d'un traitement par le sémaglutide, le traitement doit être suspendu et un avis médical rapide est nécessaire (**AE**).
- Si la NOIAN est confirmée, le traitement par le sémaglutide doit être arrêté. Par prudence et malgré l'absence de données, le GT considère qu'il convient de ne pas introduire de TMO alternatif (**AE**).

V-7 C Risque de papillite

Les données actuellement disponibles sur la relation entre les aRGLP1 et la papillite demeurent limitées et principalement indirectes. L'élément le plus direct provient d'une série rétrospective de cas rapportant des complications ophtalmologiques chez neuf patients ayant reçu du sémaglutide ou du tirzépatide. Parmi ces cas, un seul présentait une papillite bilatérale, tandis que la majorité des autres relevaient d'une NOIAN ou de pathologies oculaires sans lien établi (253).

En parallèle de ces observations cliniques, plusieurs analyses de pharmacovigilance ont rapporté une augmentation des signalements de troubles visuels ou d'effets indésirables ophtalmologiques associés aux TMO, en particulier au sémaglutide et au tirzépatide, comparativement à d'autres médicaments antidiabétiques ou amaigrissants, dans de vastes bases de données (à partir de patients traités aux aRGLP1 mais sans préciser si l'indication était le DT2 ou l'obésité ni les doses utilisées) (151,254,255). Toutefois, ces études manquent généralement d'une validation clinique permettant de confirmer une étiologie inflammatoire et elles ne distinguent pas systématiquement la névrite optique des événements ischémiques ou d'autres troubles visuels non spécifiques.

D'autres travaux ont examiné des issues de sécurité ophtalmologique plus générales, telles que l'incidence du glaucome, mais ne rapportent aucune donnée concernant la névrite optique ou d'autres événements inflammatoires apparentés (256).

En résumé, la littérature existante se caractérise par un seul cas documenté de papillite et par plusieurs études rapportant des signaux de sécurité ophtalmologique non spécifiques, soulignant ainsi une lacune

importante dans les connaissances actuelles concernant le risque inflammatoire touchant le nerf optique dans ce contexte thérapeutique.

VI-8 Risque suicidaire / psychiatrique

Les comorbidités psychiatriques sont fréquentes chez les patients en situation d'obésité et influencent significativement le pronostic pondéral, la réponse à la prise en charge et le risque de rechute (257). Les troubles anxieux, dépressifs, addictifs, les troubles de la personnalité et les antécédents de traumatisme sont particulièrement représentés.

Les études sur l'utilisation des TMO dans ces populations restent encore limitées. Les données disponibles suggèrent que les aRGLP1 n'aggravent pas les symptômes psychiatriques dans la majorité des cas, et suggèrent même un potentiel effet bénéfique sur la santé mentale. Une méta-analyse récente (258) incluant 2071 participants vivant avec un diabète de type 2 (5 RCT et 1 étude de cohorte prospective) rapporte une amélioration significative des symptômes dépressifs sous aRGLP1 (liraglutide ou exenatide), par rapport aux traitements témoins (autres anti-diabétiques). Ces observations sont corroborées par une revue systématique récente (259) qui a évalué les effets des TMO sur les troubles cognitifs et psychiatriques, en combinant données précliniques (278 études) et cliniques (96 études). Cette analyse conclut à une absence de signal de risque accru de dépression, d'anxiété, de psychose ou de suicidalité sous TMO. Un potentiel bénéfice neuropsychiatrique lié à des mécanismes anti-inflammatoires, neuroprotecteurs et de modulation du système de récompense est évoqué. Des travaux précliniques (260) montrent que les aRGLP1 atténuent les comportements dépressifs chez la souris diabétique notamment en diminuant la neuroinflammation et en favorisant la neuroplasticité.

Ces éléments confirment la bonne tolérance psychiatrique globale des TMO tout en incitant à une vigilance clinique renforcée chez les sujets présentant une vulnérabilité psychique préexistante. De nouvelles études de pharmacovigilance demeurent nécessaires pour confirmer le profil de sécurité neuropsychiatrique des TMO.

Les ERC de phase 2 et 3 menés chez des adultes en situation d'obésité utilisent systématiquement des outils validés, tels que le Patient Health Questionnaire (PHQ-9) et l'échelle Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS), afin d'évaluer les idées suicidaires et les symptômes dépressifs. Les analyses groupées des données de sécurité issues de ces essais, concernant le liraglutide 3,0 mg/j et le sémaglutide

2,4 mg/semaine, chez des personnes en surpoids ou en situation d'obésité, **ne montrent pas d'augmentation des idées suicidaires, des comportements suicidaires ou des épisodes de dépression majeure par rapport au placebo**. Les taux d'événements psychiatriques apparaissant similaires entre les groupes (aRGLP1 et placebo). A l'inclusion, 13,4% des participants du groupe aRGLP1 et 15,8% de ceux du groupe placebo présentaient un antécédent de maladie psychiatrique, dont la dépression chez 9,1% et 10,6% respectivement (261,262). Ces résultats ont également été observés dans des populations vulnérables spécifiques, telles que les adultes présentant un trouble bipolaire stabilisé, avec des profils de sécurité comparables à ceux des patients sans trouble psychiatrique (263).

En revanche, les études observationnelles utilisant de vastes bases de données en vie réelle ont montré des résultats divergents. Certaines analyses de cohortes appariées par score de propension suggèrent une incidence significativement plus élevée de troubles psychiatriques et de comportements suicidaires, en particulier sur une cohorte de 162 253 cas et contrôles : **un risque accru de 195 % pour le développement d'une dépression majeure, de 108 % pour les troubles anxieux et de 106 % pour les comportements suicidaires chez les adultes en situation d'obésité traités par aRGLP1**, comparativement aux non-utilisateurs. Ces résultats soulèvent des interrogations sur la généralisation des données issues des essais cliniques et à l'impact possible de facteurs de confusion (264). A l'inverse, une autre étude de cohorte comparant les aRGLP1aux iSGLT2 chez des personnes atteintes à la fois de diabète et d'obésité, **n'a pas mis en évidence de risque accru d'automutilation ou de suicidalité après ajustement multivarié sur l'âge, le sexe, les complications de l'obésité, le mode de vie et l'IMC** (265).

Les revues systématiques et les méta-analyses, combinant les données issues des essais cliniques et des études observationnelles, confirment généralement que les événements suicidaires restent rares et une fois les données regroupées, ne montrent pas de risque accru associé aux aRGLP1 dans le contexte de l'obésité (266–269). **Dans une étude de disproportionnalité menée à partir de la base mondiale de pharmacovigilance VigiBase, l'analyse principale n'a pas mis en évidence de lien potentiel entre l'utilisation de n'importe quel aRGLP1 et le risque de suicide ou d'automutilation**. Dans les analyses par sous-groupes selon l'indication, aucun signal de notification disproportionnée n'a été observé chez les patients atteints d'obésité utilisant les aRGLP1 pour le traitement du DT2.

Une large étude sur 240 618 patients en surpoids ou en situation d'obésité avec une cohorte de validation de 1 589 855 patients vivant avec un DT2 (tous traités aux aRGLP1) a plutôt mis en évidence une réduction significative du risque d'idée suicidaire de novo (HR = 0,27, IC 95% = [0,20 ; 0,6]) ou de récidive d'idées suicidaires (HR = 0,44, IC 95% = [0,32 ; 0,60]) (270).

En revanche, des signaux ont été détectés chez les patients prenant des aRGLP1 dans le cadre d'une perte de poids, soulignant la nécessité d'une surveillance post-commercialisation du risque de suicide ou d'automutilation chez les personnes n'étant pas atteintes de DT2 utilisant ces traitements à visée amaigrissante (271). Par ailleurs, des rapports de cas continuent de faire état de situations individuelles de dépression majeure, d'idées suicidaires, voire d'épisodes maniaques, survenus après l'instauration d'un traitement par aRGLP1 et se résolvant généralement après l'arrêt du médicament (272–274). Les cas index n'avaient pas d'antécédent de maladie psychiatrique, hormis une personne présentant un antécédent de syndrome dépressif récurrent (272).

Pris ensemble, les données issues d'essais cliniques rigoureux menés auprès de populations sélectionnées ne suggèrent pas de risque psychiatrique accru associé aux aRGLP1 dans le traitement de l'obésité. **En revanche, les données provenant de la vie réelle et des rapports de cas individuels soulignent l'importance d'une vigilance continue et de prendre en compte l'ensemble de l'état de santé d'un individu y compris son état psychologique avant la mise en place du traitement**, en particulier chez les populations sous-représentées dans les essais cliniques.

Notons par ailleurs l'absence de données scientifiques actuelles sur le risque d'émergence, de résurgence ou d'aggravation de TCA lors de l'utilisation des TMO ou lors de l'arrêt des TMO pour les populations exposées à ce risque psychiatrique, ce qui justifie une prudence d'utilisation des TMO dans ces populations.

Le 24 avril 2024, Le comité de pharmacovigilance de l'agence européenne (PRAC)[17], saisi de la question, a conclu que les données disponibles ne permettent pas d'établir un lien de cause à effet entre les agonistes des récepteurs au GLP-1 - dulaglutide, exenatide, liraglutide, lixisenatide et sémaglutide - et les pensées et actions suicidaires et d'automutilation.

Les données spécifiques au tirzépatide concernant le risque suicidaire et d'autres risques psychiatriques restent limitées. Dans l'ensemble du programme SURMOUNT, les essais ont systématiquement dépisté les troubles de l'humeur et le risque suicidaire, tout en excluant les personnes présentant une maladie psychiatrique sévère récente ou un antécédent de tentative de suicide. À titre d'exemple, l'essai SURMOUNT-4 n'a rapporté aucun cas sévère ou grave de trouble dépressif majeur ni d'idéation suicidaire, que ce soit dans le groupe tirzépatide ou dans le groupe placebo (19,275).

[17] https://ansm.sante.fr/actualites/retour-dinformation-sur-le-prac-davril-2024-8-11-avril

Avis N°25 du GT *:*

- Les données récentes auprès de populations sélectionnées ne suggèrent pas de risque psychiatrique accru associé aux TMO (**B**).

- Toutefois, le GT indique qu'il faut prendre en compte l'état de santé global d'un individu, y compris son état psychologique, avant d'initier un TMO **(AE)**.
- En cas de pathologie psychiatrique connue, ou d'une fragilité psychique identifiée à l'initiation du TMO, le GT recommande que le prescripteur évalue régulièrement l'évolution de l'état psychique lors du suivi du traitement. En effet, toute perte de poids importante et rapide peut s'accompagner d'une déstabilisation psychique. Au besoin, une sollicitation du psychiatre référent doit être envisagée pour un suivi coordonné (**AE**).

VI- Risques nutritionnels prévisibles et conduites à tenir pour prévenir ces risques

VI-1 Risques de dénutrition : quand dépister ?

Suite au consensus international établi par le GLIM (Global Leadership Initiative on Malnutrition), repris dans les recommandations de la HAS, le diagnostic de la dénutrition repose sur l'association d'au moins un critère phénotypique et d'au moins un critère étiologique (276,277) **(cf *Tableau 7*)**. Aucun marqueur biologique n'est actuellement validé pour établir ce diagnostic. L'albumine et la préalbumine, bien qu'historiquement utilisées, sont des marqueurs de gravité ou d'inflammation, et ne doivent plus être utilisées comme critères diagnostiques.

	Recommandations de la HAS	**Recommandations du GLIM**
Critère phénotypique		
Perte de poids	> 5 % en 1 mois, ou > 10 % en 6 mois, ou par rapport au poids habituel	Involontaire > 5 % en 6 mois ou > 10 % au-delà de 6 mois
IMC	< 18,5 kg/m² ; < 22 kg/m² si > 70 ans	< 20 kg/m² si < 70 ans ; < 22 kg/m² si ≥ 70 ans (valeurs ajustées pour origine asiatique)
Masse/fonction musculaire	Réduction de la masse et/ou de la fonction musculaire ; Sarcopénie confirmée si > 70 ans	Masse musculaire abaissée
Critère étiologique		
Réduction des ingesta	< 50 % des besoins pendant > 1 semaine, ou toute réduction pendant > 2 semaines	idem
Malabsorption	Diminution de l'absorption digestive	Toute affection gastro-intestinale chronique altérant l'absorption
Inflammation/agression	Pathologie aiguë, chronique évolutive ou maligne	Maladie aiguë ou chronique avec inflammation

Tableau 7 : critère diagnostique de la dénutrition selon la HAS et le GLIM

L'application de ces critères aux personnes en situation d'obésité prises en charge pour perte pondérale soulève plusieurs difficultés. Tout d'abord, si le GLIM précise que la perte de poids doit être involontaire, cette précision ne figure pas dans les recommandations de la HAS. Ainsi, de nombreux patients traités par des TMO pourraient répondre aux critères diagnostiques de la dénutrition, d'autant que la réduction des ingesta est quasi constante. **Dans ce contexte, il devient essentiel de définir des seuils de perte de poids (ou de perte d'excès de poids) susceptibles d'être problématiques**. Les pertes pondérales moyennes attendues sont de l'ordre de 15 % avec le sémaglutide et 20 % avec le tirzépatide au plateau (278). La phase de perte de poids est particulièrement marquée au cours des six premiers mois. **Une perte supérieure à 10 % à trois mois, ou à 20 % à six mois, sous TMO, doit probablement alerter**. Toutefois, une définition plus fine des seuils, fondée sur des données d'évolution clinique défavorable selon l'âge, le sexe, l'IMC de départ ou les complications de l'obésité, pourraient permettre d'identifier des pertes de poids excessives à l'échelle individuelle. La même réflexion s'applique à l'évaluation de la réduction de la masse et/ou de la fonction musculaire chez les sujets en situation d'obésité.

Concernant, les ingesta, la réduction est autour de 30 % (279)**, globalement inférieure à celle observée après chirurgie bariatrique** (280,281) (***Tableau 8***).

Modalités du traitement	**Réduction moyenne des ingesta en Kcal (%)**	**Réf.**
Liraglutide 1,8mg/j 14 semaines	294 kcal - journée*	(Silver et al 2023) (282)
Sémaglutide 1mg, 12 semaines	726 kcal – journée* (24%)	(Blundell et al. 2017) (45)
Sémaglutide 2,4 mg, 20 semaines	225 kcal – déjeuner* (29%)	(Friedrichsen et al. 2021) (283)
Sémaglutide oral 50 mg, 20 semaines	241 kcal – déjeuner* - (39%)	(Gabe et al. 2024) (284)
Tirzépatide 15 mg, 28 semaines (DT2)	310 kcal – déjeuner*	(Heise et al. 2023)(279)

Tableau 8 : Réduction des ingesta après traitement par les médicaments de l'obésité, comparativement au placebo.
**Selon les études, c'est l'apport calorique total journalier ou celui d'un des repas qui a été étudié*

Outre la réduction des apports alimentaires en termes de kcal/j, des données récentes ont analysées la qualité nutritionnelle de l'alimentation après mise en place des TMO (en utilisant plusieurs scores). Une étude ayant analysé, grâce à des recueils alimentaires sur 3 jours, l'aHEI (index de qualité nutritionnelle),

révèle que les patients prenant un des TMO ont des scores sub-optimaux de qualité nutritionnelle : en pratique des scores abaissés d'adéquation des nutriments (fruits et légumes, céréales, fruits de mer, protéines, laitage et acide gras) et des scores trop élevés pour la modération de certains aliments (gras saturé, céréales raffinées, sel). **Cette baisse de qualité nutritionnelle** était retrouvée quelle que soit la durée de prise du traitement (de 1 mois à plus de 12 mois) (285).

Informations pratiques N°15 :

Avec les TMO, les apports alimentaires diminuent d'environ 30 %, mais la qualité nutritionnelle reste insuffisante, certains groupes d'aliments étant encore sous-consommés tandis que d'autres sont consommés en excès.

Les seuils d'alerte de réduction des ingesta sont également à définir. Néanmoins, **le bon sens clinique permet d'identifier les situations critiques telles que l'aphagie ou une restriction alimentaire drastique**. **Une vigilance particulière s'impose chez les patients présentant une malabsorption digestive (diarrhées, vomissements), un état inflammatoire aigu ou chronique, ou une perte de poids brutale**. Ces situations doivent conduire à rechercher une cause sous-jacente à la dégradation de l'état nutritionnel (néoplasie, trouble du comportement alimentaire, etc.) et à envisager une adaptation du TMO (réduction posologique ou arrêt temporaire). Une prise en charge nutritionnelle classique doit alors être mise en œuvre : enrichissement alimentaire, compléments nutritionnels oraux, voire recours à la nutrition artificielle selon la sévérité et la persistance de la réduction des ingesta malgré l'arrêt du traitement. En cas d'arrêt du traitement et de perte de poids majeure, une prise en charge pluridisciplinaire est nécessaire pour favoriser la stabilisation du poids voire la reprise pondérale, en ciblant prioritairement la restauration de la masse musculaire.

Avis N°26 du GT :

- <u>Les signes d'alerte de risque carentiel ou de dénutrition sous TMO sont les suivants (**AE**) :</u>

1- **Une réduction drastique des apports alimentaires, en particulier en protéines ou une aphagie** doit constituer un signe d'alerte (pour rappel, la réduction attendue des ingesta est habituellement de 30%).

2- **Une perte de poids > à 10 % à trois mois, ou > 20 % à six mois, sous TMO est un signe d'alerte et doit faire suspecter une dénutrition qui doit être prise en charge (*Figure 8*)**.

3- L'atteinte d'un IMC <18,5 kg/m^{-2} est un signe d'alerte majeur qui doit faire rechercher une dénutrition

4- Une diminution de la force musculaire ou l'apparition sous TMO d'une obésité sarcopénique est un signe d'alerte.

5- Une vigilance particulière s'impose chez les patients présentant des troubles digestifs majeurs (diarrhées, vomissements), un état inflammatoire aigu ou chronique. Ces situations doivent conduire à rechercher une cause sous-jacente à la dégradation de l'état nutritionnel (néoplasie, virage anorexique, conduites purgatives ou boulimie etc.)

Dans ces cas, le GT recommande d'**envisager une adaptation du traitement médicamenteux** (désescalade de doses ou arrêt temporaire voire définitif) et de **prendre avis auprès d'un professionnel compétent en nutrition** (cf recommandations HAS « Dénutrition du sujet âgé, de l'adulte et de l'enfant ») (**AE**)

- Le GT rappelle que le médecin prescripteur doit s'assurer d'être informé de l'évolution pondérale à 3 et 6 mois pour déterminer si le patient a dépassé les seuils d'alerte (>10% et >20% respectivement) **(AE)**

- Le GT recommande d'informer le patient lors de l'initiation du TMO, que dans les situations cliniques ci-dessus, il doit contacter le médecin prescripteur. **(AE)**

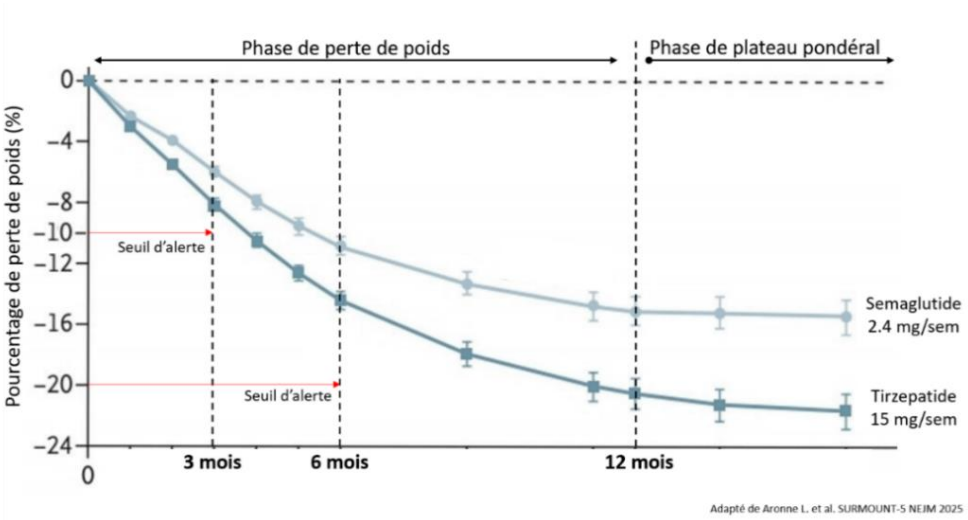


Figure 8 : Illustration de la cinétique de perte de poids habituellement observée sous TMO avec les seuils d'alerte

VI-2 Prise en charge du risque nutritionnel

VI-2 A Carences en vitamines et micronutriments

L'obésité n'est pas protectrice face à la dénutrition (221). Il est tout à fait possible de cumuler les facteurs de risque de l'obésité ainsi que ceux propres à la dénutrition, avec des conséquences sévères sur la morbi mortalité (201,222,223).

Avant toute prise en charge médicale ou chirurgicale, l'obésité est fréquemment associée à des déficits en micronutriments: vitamine D (286,287), vitamine A, E, B1, B9, B12, C, sélénium, zinc, chrome, fer, magnésium (288), en lien avec des aliments ingérés à faible teneur en nutriments (286,288), à une modification du microbiote intestinal et ou à une augmentation des besoins. Les déficits en micronutriments pourraient contribuer à l'obésité sarcopénique (289).

Les TMO sont associés à une **réduction de l'appétit, des changements dans les préférences alimentaires**, et une possible **aversion transitoire sur certains aliments** en particulier en début du traitement, ce qui entraîne une **diminution des ingesta d'environ 30% des apports habituels** (279), diminution moins importante que celle observée après chirurgie bariatrique. On ne connaît pas précisément l'évolution des apports en micronutriments sous TMO. Les études de phase 3 sur le sémaglutide et le tirzépatide ne mentionnent pas la survenue de déficits ou carences en micronutriments (290). L'ensemble des recommandations internationales mais aussi celles de la HAS recommandent avant toute chirurgie bariatrique, un dépistage biologique des déficits et des carences. Au décours de la chirurgie bariatrique, en parallèle de la perte de poids qui varie entre 25 et 35% du poids total, une supplémentation vitaminique est nécessaire pendant la première année au cours de la phase d'amaigrissement[18] pour prévenir la survenue de carences (anémie, neuropathie, etc). Cette supplémentation doit être poursuivie à vie dans les montages malabsorptifs y compris les RYGB.

Si on utilise la comparaison avec d'autres techniques de perte de poids (pas nécessairement validées par la HAS, mais décrites ici comme des exemples comparatifs de réduction des apports alimentaires), en particulier le ballon intra-gastrique, qui induit une perte de 15% du poids, soit similaire au traitement par sémaglutide, à 32 semaines il n'est pas rapporté de déficits en micronutriments (291). Une récente étude de registre a comparé les carences vitaminiques à 6 et 12 mois chez des patients traités par aRGLP1 (principalement dans le cadre du traitement de leur DT2 mais dont 44% étaient en situation d'obésité) à

[18] https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-02/reco369_recommandations_obesite_2e_3e_niveaux_ii_cd_2024_02_08_preparation_mel.pdf#page=22&zoom=100,64,169

des patients vivant avec un DT2 mais recevant d'autres thérapeutiques que les aRGLP1 (292). Cette étude rapporte des carences nutritionnelles chez 12,7% et 22,4% des patients sous aRGLP1 à 6 et 12 mois respectivement. La carence en vitamine D était la plus fréquente (7,5% et 13,6% à 6 et 12 mois).

La littérature scientifique sur le sujet des risques carentiels sous TMO étant limitée, nous proposons de prévenir les risques de carences avec les recommandations suivantes.

Recommandations pour le dépistage des carences en vitamines et minéraux et la supplémentation vitaminique sous TMO :

Avant l'introduction d'un TMO :

Il est recommandé d'**identifier, à l'initiation du TMO, les populations les plus à risque de présenter des carences micro-nutritionnelles ou d'en subir des conséquences délétères** (***Tableau 9***) :

Populations à risque de présenter des carences micro-nutritionnelles sous TMO
Patients âgés de plus de 70 ans
Patients à risque de dénutrition
Patients à risque micronutritionnel (IMC>50kg/m², précarité sociale, patients édentés, alimentation pauvre en nutriments incluant les régimes d'exlusion (véganisme, végétarisme, etc…)) ou patients avec des déficits micronutritionnels connus (autres que la carence en vitamine D) ou patients atteints d'une pathologie intercurrentes connue pour induire un risque micronutritionnel (exemple : pathologie digestive malabsorptive, anémie carentielle, neuropathie carentielle, etc.…)
Patients présentant des signes cliniques évocateurs de carences micronutritionnelles (exemples : paresthésies, ecchymoses, saignements des gencives, spasmes musculaires, perlèche, etc…)
Patients porteurs d'une pathologie pouvant se décompenser en cas de carence micronutritionnelle (neuropathie diabétique, insuffisance cardiaque, etc.…)
Patients avec un antécédent de chirurgie bariatrique ou de procédure endoscopique bariatrique
Toute situation clinique que le prescripteur considère comme à risque micronutritionnel

Tableau 9 : Populations les plus à risque de présenter des carences nutritionnelles ou d'en subir des conséquences délétères

Dans ces populations, à risque micro-nutritionnel élevé, identifiées avant l'introduction du TMO, il est recommandé :

- **Un dépistage biologique des carences micro-nutritionnelles et leurs corrections** avant l'introduction du TMO. **Dans le cas de carences nutritionnelles multiples,** le patient doit être adressé **à un professionnel de santé compétent en nutrition, sans mettre en place d'emblée le TMO.**
- **L'instauration d'une poly-vitaminothérapie pour une durée d'au moins 6 mois,** concomitante de l'introduction du TMO**.**

Une vigilance supplémentaire sera nécessaire vis-à-vis de la cinétique de perte de poids et de l'apparition d'effets indésirables digestifs qui peuvent précipiter un état carentiel.

Après l'introduction du TMO :

Les situations suivantes justifient le **dépistage de carences** micro-nutritionnelles par des **dosages** en vitamines et minéraux et l'instauration d'une **supplémentation poly-vitaminique** (ou supplémentation ciblée en fonction des situations) :

- Une perte de poids au-delà des seuils d'alerte (>10% à 3 mois et/ou >20% à 6mois)
- Une réduction drastique des apports ou une aphagie
- La décompensation d'une pathologie qui peut être associée à une carence micronutritionnelle (ex : neuropathie périphérique, insuffisance cardiaque …)
- L'apparition de signes cliniques évocateurs d'une carence micronutritionnelle
- L'apparition de troubles digestifs d'intensité sévère

Dans ces situations, une désescalade de dose, une suspension temporaire de traitement ou un arrêt du TMO doivent être discutés

Avis N° 27 du GT :

À l'initiation du TMO :

- À l'initiation du TMO, **le GT recommande d'identifier les populations les plus à risque de présenter des carences micronutritionnelles (cf *Tableau 9*) (AE).**

Dans ces populations à risque micro-nutritionnel élevé, il est recommandé (**AE**) :

- 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.

- Une vigilance supplémentaire sera nécessaire en cas de perte de poids excessive et d'effets indésirables digestifs qui peuvent précipiter un état carentiel.

En l'absence de données dans la littérature le GT propose au minimum le bilan sanguin initial suivant : NFS, plaquettes, ionogramme, coefficient de saturation de la transférine, ferritine, créatinine, mesure de la clairance CKD EPI, CRP, albumine *, calcémie, vitamine B9 et B12

* *Attention l'albumine n'est pas un critère diagnostic de la dénutrition mais de sévérité de la dénutrition et à interpréter en fonction du contexte inflammatoire.*

<u>Après l'introduction du TMO :</u>

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) (**AE**) :

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 (***Figure 8***).

• L'atteinte d'un IMC <18,5 kg/m^2

•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, le GT propose au minimum le bilan sanguin suivant : NFS, plaquettes, ionogramme, coefficient de saturation de la transférine, ferritine, créatinine, CRP, albumine *, créatinine, mesure de la clairance CKD EPI, calcémie, vitamine B9 et B12 (**AE**)

** Attention l'albumine n'est pas un critère diagnostic de la dénutrition mais de sévérité de la dénutrition et à interpréter en fonction du contexte inflammatoire.*

- 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...), le GT recommande 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

VI-2 B Risque de sarcopénie et stratégies de prévention

On rappelle ici que toute méthode de perte de poids entraine une perte de masse grasse et une perte de masse maigre. Ceci a été bien authentifié après chirurgie bariatrique (293). Les TMO visent à induire une perte de masse grasse, mais s'accompagnent également d'une perte notable, et souvent sous-estimée de masse et de fonction musculaires, avec un risque de répercussions importantes sur la santé. La préservation de la masse musculaire au cours de la perte de poids est pourtant essentielle : la sarcopénie étant associée à une augmentation du risque de morbidité et de mortalité (294), en particulier chez les patients en situation d'obésité (295). Ainsi, l'évaluation des effets des TMO sur la masse maigre et la fonction musculaire est nécessaire pour apprécier pleinement les bénéfices et les risques de ces traitements, et pour mieux se concentrer sur la qualité et la durabilité de la perte de poids, au-delà de la seule réduction pondérale.

Malgré l'efficacité des TMO dans la réduction du poids corporel *(cf partie II-1*), les données concernant leur impact sur la composition corporelle, notamment les modifications de la masse grasse, de la masse maigre, de la fonction musculaire, et le risque potentiel d'induire une sarcopénie définie par une perte de masse et de fonction musculaire, restent limitées (296). Les données actuellement disponibles suggèrent une préservation de la masse et de la fonction musculaires sous TMO. Toutefois, ces résultats sont très hétérogènes. Peu d'études ont eu recours à l'absorptiométrie biphotonique des rayons X (DEXA) (297,298), considérée comme la méthode de référence pour l'évaluation de la composition corporelle, et encore moins d'études ont exploré la fonction musculaire dans des populations vivant avec un DT2 ou dans des populations en situation d'obésité sans DT2 (299,300). Les données concernant la dose la plus élevée de sémaglutide (2,4 mg) sont particulièrement rares, la majorité des travaux portant sur la dose de 1 mg/semaine (45,297,299,300).

- **Sémaglutide et masse musculaire**

La préservation de la masse musculaire sous sémaglutide a été rapportée chez 140 patients en situation d'obésité ayant reçu la dose la plus élevée de sémaglutide (2,4 mg/semaine) pendant 68 semaines (298). En utilisant la DEXA, une diminution globale de la masse maigre totale de -9,7 % par rapport à l'inclusion a été observée, mais la proportion de masse maigre rapportée au poids corporel total a augmenté de 3 points, suggérant donc plutôt un effet bénéfique (298). L'effet du sémaglutide 1mg/semaine pendant 12 semaines a été évalué chez 30 patients en situation d'obésité, en utilisant la pléthysmographie par déplacement d'air, et a mis en évidence une perte de masse grasse trois fois plus importante que celle de masse maigre (45). La même dose de sémaglutide (1mg/semaine) sur 24 semaines, chez 53 adultes d'origine chinoise en situation d'obésité, a induit une perte pondérale significative, associée à un maintien de la masse musculaire (évaluée par bio-impédancemétrie) et de la force musculaire (évaluée par le test de handgrip) (299). Dans les études STEP 1 à 4, après 68 semaines de traitement par sémaglutide 2,4mg/ semaine comparé au placebo, une étude a observé une amélioration significative de la qualité de vie (à partir de questionnaire WRQOL), mais surtout une amélioration significative des score de fonctions physiques avec significativement plus de patients atteignant un changement personnel de score de fonctionnement physique cliniquement significatif comparé au placebo (301)

Les effets du sémaglutide 1mg/semaine et de la canagliflozine 300 mg ont été comparés sur la composition corporelle par DEXA, chez 178 patients en situation d'obésité et vivant avec un DT2 (insuffisamment équilibré) pendant 52 semaines (297). L'IMC moyen au départ était de 32 kg/m². Bien qu'une diminution de la masse maigre totale ait été constatée avec les deux traitements, la proportion relative de masse maigre a augmenté de respectivement de 1,2 et 1,1 points de pourcentage respectivement sous sémaglutide et canaglifozine. Chez 48 patients vivant avec un DT2 avec un IMC moyen de 36,9 kg/m², l'effet du sémaglutide 1mg/semaine a été évalué pendant 52 semaines sur la composition corporelle (BIA) et la fonction musculaire (handgrip). Le ratio masse musculaire squelettique/graisse viscérale a augmenté progressivement pour atteindre, après un an de traitement, des valeurs significativement plus élevées qu'à l'inclusion, tandis que la force musculaire a été maintenue tout au long de l'étude (300), suggérant qu'aux doses utilisées dans le diabète, le sémaglutide n'induit pas de sarcopénie.

- **Tirzépatide et masse musculaire**

Dans l'étude SURMOUNT-1, la composition corporelle a été évaluée dans un sous-groupe de 160 participants ayant bénéficié d'une DEXA (sur les 2 359 participants de l'étude SURMOUNT 1) avant

l'introduction du traitement et à 72 semaines (302). Dans ce sous-groupe, le tirzépatide a entraîné une perte de masse grasse trois fois supérieure à la perte de masse maigre (75 % de masse grasse, 25 % de masse maigre), comme observé dans d'autres modalités de prises en charge de l'obésité, telles que la chirurgie bariatrique (293). L'efficacité et la sécurité du tirzépatide 15 mg/semaine ont été comparées avec le sémaglutide 1 mg/semaine et un placebo chez des patients vivant avec un DT2 (303). La composition corporelle a été évaluée à l'aide d'un système de mesure BOD POD® utilisant la pléthysmographie par déplacement d'air pour estimer la densité corporelle et le pourcentage de graisse (303). La perte de masse maigre, en valeur absolue, était de 2,8% (tirzépatide), 1,4% (sémaglutide), et 0,2% (placébo), alors que la perte de masse grasse était de 26,5%, 16,1% et 0% respectivement.

Le pourcentage de perte de masse maigre rapportée à la perte de poids totale avoisine les 25%, une proportion relativement similaire à celui observé après chirurgie bariatrique (206,218,219) (***cf Tableau 10***). Une telle perte de masse musculaire pourrait correspondre à celle perdue en 20 ans de vieillissement physiologique (305).

L'évolution de la fonction musculaire avec les TMO n'est pas connue.

Traitement	**Perte de poids corporel (%)**	**Proportion de la perte de poids totale correspondant à une perte de masse maigre (méthode utilisée)**	**Perte de masse maigre (valeur absolue)**	**Référence**
Sémaglutide 2,4 mg, 68 semaines STEP-1	15%	39% (DEXA)	10%	(99)(Wilding et al. 2021)
Sémaglutide, doses variables, 3 mois Etude en vie réelle	5%	35% (BIA)		(306)(Chun et al. 2025)
Sémaglutide 1mg, 28 semaines ; DT2	7%	11% (Pléthysmographie par déplacement d'air)	1%	(279) (Heise et al. 2023)
Tirzépatide 5-15 mg, 72 semaines SURMOUNT-1	16%	26% (DEXA)	8%	(302)(Look et al. 2025)
Tirzépatide 15 mg 28 semaines ; DT2	12%	14% (Pléthysmographie par déplacement d'air)	3%	(279) (Heise et al. 2023)

Tableau 10 : Modifications de la composition corporelle induite par le Sémaglutide et le Tirzépatide (BIA :Bioimpédancemétrie)

Diagnostic

Comme dans le cadre du diagnostic de la dénutrition, les seuils d'alerte de perte de masse et de fonction musculaire sous TMO, ne sont pas encore définis. Le bon sens clinique doit donc permettre d'identifier les patients présentant une perte de fonction musculaire problématique (difficultés à la marche ou au lever, grabatisation, etc.). La surveillance de la force de préhension à l'aide d'un dynamomètre ou le test de lever de chaise sont des outils simples pouvant être intégrés au suivi des patients lors des consultations de réévaluation. Une vigilance doit être portée sur le risque lié à l'arrêt de traitement ou de prise de poids intermittente qui accroît le risque de « yoyo pondéral», particulièrement délétère pour la composition corporelle (307,308). Chez la personne âgée (>65 ans), le questionnaire SARC-F (***Figure 9***) peut être proposé pour évaluer la sarcopénie (positif si score > 4) (309,310).

QUESTIONNAIRE SARC-F

Avez-vous des difficultés à lever et transporter 4,5 kg ?
(= 1 pack de 6 bouteilles d'eau de 75 cl)

Non	Un peu	Beaucoup ou Incapable
☐	☐	☐
(0 point)	(1 point)	(2 points)

Avez-vous des difficultés à traverser une pièce ?

Non	Un peu	Beaucoup ou Incapable
☐	☐	☐
(0 point)	(1 point)	(2 points)

Avez-vous des difficultés à vous lever d'une chaise sans vous aider de vos mains ?

Non	Un peu	Beaucoup ou Incapable
☐	☐	☐
(0 point)	(1 point)	(2 points)

Avez-vous des difficultés à monter 10 marches d'escalier (environ 1 étage)?

Non	Un peu	Beaucoup ou Incapable
☐	☐	☐
(0 point)	(1 point)	(2 points)

Combien de chutes avez-vous faites ces 12 derniers mois ?

Aucune	1 à 3 chutes	≥4 chutes
☐	☐	☐
(0 point)	(1 point)	(2 points)

Un total ≥4 fait évoquer un risque de sarcopénie
-> réalisez une évaluation de la force musculaire avec le Test du lever de chaise

Figure 9 : questionnaire SARC-F pour le dépistage de la sarcopénie chez le sujet âgé

Pour évaluer la fonction musculaire les tests fonctionnels sont aisés à réaliser en pratique clinique courante : test de lever de chaise (***Figure 10***), voire la réalisation de la force de préhension (handgrip) / / vitesse de marche sur 4 mètres. L'évaluation de la masse musculaire peut utiliser la bio impédancemétrie (ou DEXA voire scanner/ IRM si possibilité). Néanmoins, on rappelle que les récentes recommandations de bonnes pratiques cliniques de prise en charge de l'obésité 2022 ne recommandent pas la mesure de la masse musculaire. Les seuils de valeurs pathologiques pour le test de lever de chaise et des autres mesures de la masse et de fonction musculaire sont indiqués en ***Figures 11 et 12***.

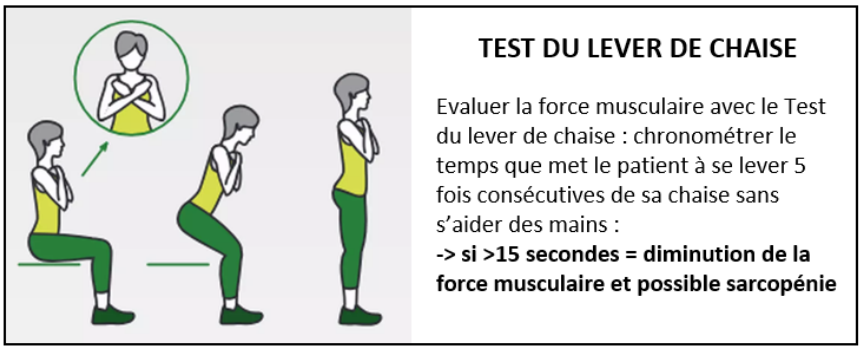


Figure 10 : Test du lever de chaise

Consensus européen (EWGSOP 2019) définissant la sarcopénie confirmée comme l'association d'une réduction de la force et de la masse musculaires

RÉDUCTION DE LA FORCE MUSCULAIRE (au moins 1 critère)	Hommes	Femmes
5 levers de chaise en secondes	> 15	
Force de préhension (dynamomètre) en kg	< 27	< 16
ET RÉDUCTION DE LA MASSE MUSCULAIRE (au moins 1 critère)***	**Hommes**	**Femmes**
Masse musculaire appendiculaire en kg	< 20	< 15
Index de masse musculaire appendiculaire en kg/m²	< 7	< 5,5

Figure 11 : critère définissant la sarcopénie sur les tests fonctionnels

Critères de réduction de la masse et/ou de la fonction musculaire

MÉTHODES (1 seule suffit)	Hommes	Femmes
Force de préhension en kg (dynamomètre)*	< 26	< 16
Vitesse de marche sur 4 mètres en m/s	< 0,8	< 0,8
Indice de surface musculaire en L3 (3e vertèbre lombaire) en cm²/m² (scanner, IRM)	52,4	38,5
Indice de masse musculaire en kg/m² (bio-impédancemétrie)**	7,0	5,7
Indice de masse non grasse en kg/m² (bio-impédancemétrie)**	< 17	< 15
Masse musculaire appendiculaire en kg/m² (DEXA)	7,23	5,67

Figure 12 : critères définissant la sarcopénie sur les mesures de masse musculaire[19,20]

[19] https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-11/reco368_recommandations_denutrition_pa_cd_20211110_v1.pdf
[20] https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-11/reco277_recommandations_rbp_denutrition_cd_2019_11_13_v0.pdf

Informations pratiques N°16 :

- La perte de masse maigre correspond à environ 25% de la perte de poids sous TMO.

- Dans la majorité des cas, le ratio masse maigre/masse grasse s'améliore.

Avis N° 28 du GT :

Le GT recommande :

- D'**Informer** le patient de ne pas se focaliser uniquement sur l'importance de la perte de poids sur la balance mais également sur un objectif de **préservation de son capital musculaire**. Ceci est encore plus vrai chez les personnes âgées ou celles qui ont une sarcopénie initialement (**AE**).
- D'avoir une **prudence d'utilisation*** des TMO chez les patients de plus de 70 ans et les patients atteints d'une obésité sarcopénique (**AE**). Dans ces situations à risque, l'avis d'un spécialiste est conseillé.
- De **réaliser une évaluation initiale et un suivi de l'évolution de la force musculaire** par le Test du lever de chaise et/ou un dynamomètre (handgrip) de manière systématique **pour les patients âgés de plus de 70 ans et fragiles et pour les patients en situation d'obésité sarcopénique (AE),**
- **Cette évaluation de la force musculaire est également à réaliser pour les patients ayant une perte de poids au-delà des seuils d'alerte sous TMO** (>10% à 3 mois et/ou >20% à 6mois) et au mieux pour tout patient sous TMO (**AE**)**.**
- Pour ces patients, l'évaluation en parallèle de la composition corporelle, si elle est accessible (par exemple : bio-impédancemétrie), est souhaitable. **(AE)**

Prudence d'utilisation (évaluer la balance bénéfices/risques pour l'initiation puis surveillance de la cinétique pondérale plus fréquente, escalade de dose plus prudente, évaluation de la force musculaire et surveillance nutritionnelle rapprochée).*

Mécanismes potentiellement impliqués sur l'effet des TMO sur le muscle

Certaines données précliniques ont montré des effets bénéfiques du sémaglutide chez des souris obèses : des souris obèses soumises à un régime riche en graisses (high fat diet, HFD) associé au sémaglutide présentaient une réduction significative de la graisse intramusculaire, une augmentation de la synthèse protéique musculaire, une plus grande proportion relative de muscle squelettique, ainsi qu'une amélioration de la fonction musculaire, possiblement via une modulation du métabolisme lipidique musculaire (311). Une autre étude murine montre que le sémaglutide protège le muscle squelettique contre l'atrophie induite par l'obésité chez des souris HFD, via la voie de signalisation SIRT1 (312). Des

études complémentaires sont nécessaires pour mieux comprendre ces mécanismes. Il est également intéressant de noter que des travaux antérieurs ont mis en évidence des effets positifs des aRGLP1 sur la synthèse protéique musculaire et la force de préhension dans des modèles murins de cachexie et d'atrophie musculaire (313,314).

Prévention de la perte musculaire sous TMO

La prévention de la perte de masse musculaire passe donc par la prévention des fluctuations pondérales, par des apports suffisants et de qualité en termes de protéine, et par une activité physique adaptée. La promotion de l'activité physique, en particulier en résistance, doit être intégrée précocement dans le parcours de préparation au TMO, en amont de leur initiation, et pendant le traitement avec une intensité ajustée aux capacités du patient, et une montée en charge progressive au fil de la perte de poids et de l'amélioration de la condition physique (278). Toutefois, en pratique clinique, l'engagement des patients dans un programme structuré d'augmentation de l'activité physique et de réduction de la sédentarité reste un défi. Il existe des données d'efficacité de programmes d'exercices structurés associés à une restriction diététique qui permette de limiter la perte de masse musculaire. Ainsi, un ERC ayant inclus 141 patients en situation d'obésité randomisés pendant 26 semaines, dans un programme de perte de poids diététique (-500kcal/j associé à des apports protéiques de haute qualité de 1g/kg de poids/j) associé à l'un des trois groupes suivants : exercices en endurance, exercices de résistance ou une combinaison des deux (à chaque fois 3 séances de 60 minutes / semaine). Les trois groupes ayant été comparés à un groupe témoin sans aucune intervention (315). La perte de poids a atteint 9% dans tous les groupes intervention contre pas de changement dans le groupe témoin. La masse maigre a diminué significativement moins dans le groupe résistance ou le groupe combiné (résistance + aérobie) que dans le groupe aérobie seul (2% vs. 3% vs. 5%). La force musculaire a significativement augmenté dans le groupe résistance et le groupe combiné par rapport au groupe endurance (+19% vs. +18% vs. 4% $p<0,001$). Un autre ERC a testé l'évolution de la composition corporelle après mise en place soit du liraglutide, soit d'un programme d'exercice (suivant les recommandations d'APA de l'OMS), soit l'association des deux pendant 12 mois (316). La perte de poids a été significativement plus importante dans le groupe combiné (liraglutide + exercice) comparée à celle des deux autres groupes. Mais de manière plus intéressante, c'est le groupe combiné qui a obtenu la plus forte réduction de masse grasse associée à une augmentation modeste de masse maigre.

Ces résultats méritent d'être confirmés avec le sémaglutide et le tirzépatide aux doses obésité mais suggèrent le **bénéfice d'associer des programmes d'exercices structurés (en résistance ou en résistance associé à du travail en endurance** (317).

Dans la chirurgie bariatrique, les apports protéiques recommandés sont **d'au moins 60 g par jour, pouvant aller jusqu'à 1,5 g/kg de poids idéal. (**Pour les hommes : Poids idéal (kg) = Taille (cm) – 100 – ((Taille (cm) – 150) / 4) et Pour les femmes : Poids idéal (kg) = Taille (cm) – 100 – ((Taille (cm) – 150) / 2,5))

Nous proposons de transposer ces recommandations chez les patients traités par TMO. Atteindre ces cibles peut nécessiter un accompagnement diététique (***Figures 13 et 14***) voire une supplémentation protéique, les apports spontanés en protéines étant probablement insuffisants, comme cela a été montré en post-chirurgie bariatrique (318).

Avis N°29 du GT :

Le GT recommande pour la **préservation de la masse et de la fonction musculaire** sous TMO :

* Pour tous les patients :

- La 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)**
- Le maintien d'un **apport protéique quotidien minimal de 60g** 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

* Pour les patients les plus exposés aux risques liés à la perte musculaire (patients de plus de 70 ans et fragiles, patients présentant une obésité sarcopénique, patients présentant une perte de poids au-delà des seuils d'alerte (>10% à 3 mois ou >20% à 6 mois, patients ayant un test de lever de chaise >15s après l'initiation du TMO), le GT recommande en plus de :

- Surveiller plus fréquemment la cinétique de perte de poids

- Evaluer, quantitativement les apports énergétiques et l'apport protéique quotidien, ce qui peut nécessiter l'intervention d'un professionnel de santé compétent en nutrition (diététicien ou médecin nutritionniste)

- Majorer les apports protéiques, au-delà de l'apport minimal de sécurité, ce qui nécessite habituellement l'aide d'un professionnel de la nutrition (diététicien ou médecin nutritionniste) et souvent le recours à des suppléments en protéines ou des compléments nutritionnels oraux riches en protéines (***Figures 13 et 14***)

- Proposer une prise en charge en kinésithérapie de renforcement musculaire

	Conseils pour maintenir un apport protéique suffisant sous TMO
Seuils nutritionnels de sécurité	Apports énergétiques >1200 kcal/j et apports proteiques >60g/J
Conseils diététiques	Réaliser au moins 3 prises alimentaires dans la journée
	Ne pas hésiter à fractionner le repas en collations(s) : produit laitier +/- desserts 1 à 2h après le repas
	Privilégier l'apport alimentaire en protéines de bonne qualité (principalement protéines animales)
	Commencer le repas par les protéines animales (viande/poisson/oeufs), éviter de faire une entrée
	Privilégier les plats les plus appréciés
	Intensifier la saveur des plats en utilisant herbes, aromates et épices (attention au piment, uniquement si bonne tolérance digestive).
Autres conseils	Conseiller le maintien une activité physique adaptée en résistance et en endurance
	En cas de difficultés pour mainttenir l'apport protéique de sécurité (60g/j) : Surveiller plus fréquement l'évolution du poids Discuter une adapatation de la dose du TMO (désescalade, arrêt temporaire ou définitif) Se rapprocher au besoin d'un professionnel de santé spécialisé en nutrition

*Figure 13 : Conseils nutritionnels généraux pour prévenir une dénutrition (mise en **Annexe 14**)*

Illustration d'équivalences pour 20 g de protéines
• 1 part de viande (environ 100g) • 2 à 3 tranches de jambon blanc • 1 part de poisson (environ 100g) • 3 œufs
• 1 grand ramequin de fromage blanc (180g) • 4 yahourts • 1,5 pots de skyr (200g) • 2 parts d'emmental (70g) • 3 parts de camenbert de 30g • 1/2 litre de lait
• 200 g de légumineuses cuites • 250 g de pâtes cuites + 35g d'emmental • 250 g de semoule cuite + 100g de poids chiches

*Figure 14 : Exemples d'équivalences protéiques (20g) pour permettre d'atteindre les apports recommandés en protéines mise en **Annexe 14***

VI-2 C Spécificité chez la personne âgée ou vieillissante sous traitement

Peu d'études se sont intéressées à l'utilisation des TMO chez les sujets de plus de 65 ans, les données disponibles au-delà de 75 ans sont encore plus limitées (319). Les personnes âgées semblent présenter davantage d'effets indésirables, en particulier digestifs (320). Le risque de sarcopénie sous traitement est d'autant plus préoccupant que l'âge avance. Ainsi, dans une étude menée chez des patients vivant avec un DT2 et traités par tirzépatide, la réduction de la masse maigre était plus importante chez les sujets de plus de 60 ans (321). Ce constat n'a cependant pas été retrouvé dans un sous-groupe de patient (N=160) de l'essai SURMOUNT-1 mené chez des patients avec un surpoids ou situation d'obésité traités par tirzépatide (302).

Avis N° 30 du GT :

- Par analogie avec la chirurgie bariatrique, le GT propose que **l'initiation d'un TMO puisse être envisagée entre 60 et 70 ans (AE)**.
- **Au-delà de 70 ans**, la décision d'initiation devra être individualisée, la balance bénéfice-risque n'est pas connue et donc le GT émet une **prudence d'utilisation (AE)**.
- Chez les patients âgés de plus de 70 ans, l'inscription dans un **parcours de soins coordonné et pluridisciplinaire**, intégrant le dépistage et le traitement de la sarcopénie, une majoration de l'activité physique adaptée et un suivi diététique renforcé, semble d'autant plus importante. On précise que, dans cette population, **l'escalade de dose doit être reconsidérée fréquemment (AE)**.
- **Pour la population >70 ans et fragile ou atteinte d'une obésité sarcopénique : des mesures de précaution supplémentaires** sont à prendre en compte vis-à-vis du risque micronutritionnel et de la préservation de la masse et de la fonction musculaire (cf ***avis N°26, N°27, N°28 et N°29 du GT*** (**AE**).
- **Au-delà de 70 ans** il est recommandé de **réévaluer régulièrement la balance bénéfice / risques** du TMO et d'**adapter la dose du TMO** à l'évolution du poids (désescalade, arrêt temporaire ou définitif), de la fonction et de la masse musculaire et de l'état général (**AE**).

VI-2 D Prise en charge de la dénutrition sous TMO

Les TMO ont pour objectif de faire perdre du poids (critère phénotypique) via une réduction de la prise alimentaire (critère étiologique) pendant la durée de son utilisation, soit l'association des 2 critères diagnostiques de la dénutrition. Devons-nous vraiment nous inquiéter de cette perte de poids ? pas systématiquement puisque l'objectif du TMO est d'induire une perte poids pour améliorer l'état de santé global (métabolique, mentale, mécanique et fonctionnel) du patient. **C'est avant tout une perte de poids trop rapide et/ou trop importante**, **avec des apports en macronutriments insuffisants (notamment en protéines) qui doivent alerter sur un risque de dénutrition et conduire à son diagnostic et sa prise en charge adaptée**.

Certaines populations ont un risque de dénutrition plus marqué sous TMO : les patients avec une perte de poids au-delà des seuils d'alerte (>10% à 3 mois et/ou >20% à 6 mois), les patients de plus de 70 ans et fragiles, les patients avec un antécédent de chirurgie bariatrique, notamment malabsorptive, les patients précaires socialement avec une alimentation pauvre en nutriments ou encore les patients avec une denture non fonctionnelle (215).

Le ***Figure 13*** rappelle les conseils diététiques pour faciliter le maintien d'un apport protéique de sécurité :

L'intervention d'un professionnel de santé compétent en nutrition est habituellement nécessaire en cas de dénutrition sous TMO. Une évaluation quantitative des ingesta caloriques et de l'apport protéique quotidien est alors requise. Un apport calorique minimal de 1200 kcal/jour et un apport protéique minimal de 60g/j correspondent aux seuils nutritionnels de sécurité. En cas de difficultés pour maintenir un apport protéique de sécurité (60g/j) malgré les adaptations diététiques, le recours à une supplémentation protéique orale apportant 15 à 25g de protéines par portion devient nécessaire.

En fonction de la situation clinique, un avis du spécialiste de la nutrition peut devenir nécessaire pour la prise en charge de la dénutrition protido-énergétique. Cette prise en charge, qui peut comporter le recours

à une alimentation artificielle, n'a pas de spécificité dans le cadre de l'utilisation d'un TMO (cf Recommandation HAS de la dénutrition 2019[21] et 2021[22]).

En cas de dénutrition sous TMO, une réévaluation de la balance bénéfices/risques du maintien du TMO est nécessaire : une adaptation de la posologie, une suspension temporaire du TMO ou un arrêt définitif du TMO doivent être questionnés.

VI-3 Effets osseux

Alors que l'obésité est associée à une augmentation de la densité osseuse au niveau lombaire et du col fémoral liée à l'augmentation de l'estradiolémie et à la charge mécanique, le risque de fracture est plus élevé avec un IMC supérieur à 30kg/m^2 (322). En parallèle, on connait les risques de perte de densité osseuse avec la perte de poids (323). Ainsi, les études ayant utilisé des interventions diététiques plus ou moins associées à des programmes d'exercices en aérobie montre une réduction de la densité minérale osseuse et une augmentation des marqueurs de remodelage osseux. Ainsi, après une intervention diététique de réduction pondérale, les mesures en DEXA mettent en évidence une perte significative de densité minérale osseuse à la hanche de 0,010–0,015 g/cm² lors d'interventions pour des durées de 6, 12, ou 24 mois (323).

In vitro, les aRGLP1 auraient un effet bénéfique sur la formation osseuse et limiteraient la résorption osseuse (324) avec une diminution des taux de C-terminal cross-linked telopeptide CTX (325). Il n'y a pas de surrisque fracturaire connu dans les cohortes de patients vivant avec un DT2 traités par aRGLP1 (326). Toutefois, il y a une diminution de la densité minérale osseuse chez les patients vivant avec un DT2, sur les sites porteurs, fémur et tibia, (325) qui serait en lien avec la perte de poids, modérée, chez les patients vivant avec un DT2. L'impact osseux (densité minérale osseuse, turn over) spécifique des aRGLP1 dans l'indication obésité a encore été à ce jour peu étudiée. Il existe néanmoins deux études. Un ERC récent a évalué chez 37 femmes en situation d'obésité (IMC moyen 34kg/m²) et sans diabète, âgée en moyenne de 46 ans, l'évolution de la masse osseuse après perte de poids induite par liraglutide 1,2mg/j ou placebo. En réalité, l'ensemble des patients a d'abord été soumis à un VLCD de 8 semaines puis une randomisation pour du liraglutide 1,2mg/j ou un placebo pour 52 semaines. Au total, le contenu minéral osseux total, au pelvis ou aux membres a significativement diminué dans le groupe contrôle mais pas significativement

[21] https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-11/reco277_recommandations_rbp_denutrition_cd_2019_11_13_v0.pdf
[22] https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-11/reco368_recommandations_denutrition_pa_cd_20211110_v1.pdf

dans le groupe liraglutide. Ainsi, la perte en contenu minéral osseux total et aux membres a été 4 fois supérieure dans le groupe contrôle, comparé au groupe liraglutide (-27g IC 95% [5 ; 48] p=0,01) malgré une perte de poids totale de 12% maintenue dans les deux groupes. Ainsi le liraglutide semble protéger de la perte osseuse (327). Le sémaglutide a été testé à la dose de 1mg/semaine chez 124 patients sans diabète de type 2 mais avec un haut risque fracturaire pendant 52 semaines contre placebo. Dans le groupe sémaglutide, a été observé une baisse de la densité minérale osseuse significative comparé au groupe contrôle au niveau lombaire de 2,1%, au niveau de la hanche de 2,6% et au niveau du tibia de 1,5%. Néanmoins, dans cette étude, le groupe contrôle n'avait pas perdu de poids, il n'est donc pas possible d'identifier si ces changements sur la densité osseuse sont liés à la perte de poids ou à la molécule elle-même (328).

Concernant le GIP, celui-ci bloque la résorption osseuse en post prandial et réduirait l'apoptose des ostéoblastes impliquées dans la formation osseuse (324), ce qui pourrait être associé à un effet protecteur sur la densité osseuse, mais ceci reste à être établi en clinique (326). Notamment le GIP réduirait l'apoptose des ostéoblastes impliqués dans la formation osseuse (324).

Informations pratiques N°17 :

- La perte de poids entraine, quelle que soit l'intervention utilisée, une perte de densité minérale osseuse.

- L'effet spécifique des TMO sur l'os (en dehors de la perte de poids) est peu connu. Ils ne semblent pas délétères.

Avis N° 31 du GT :

Sous TMO, du fait de la perte de poids, il est rapporté une perte de densité minérale osseuse (**C**).

Le GT recommande **chez les femmes ménopausées ou les patients à risques micronutritionnels** (Cf ***Tableau 9***) :

- D'**évaluer**, sous TMO, **les apports calciques alimentaires** et de s'assurer qu'ils représentent au moins **1200mg/j** (recommandation identique à la population générale)). **Si l'alimentation ne permet pas de couvrir ces apports, une supplémentation calcique est à débuter**.

- De couvrir les besoins en Vitamine D

- De promouvoir l'activité physique en charge (activités où les jambes et les pieds portent le poids du corps comme par exemple la marche, le jogging, la danse, les sports de ballons ou de raquette)

VII- Populations spécifiques

VII-1 TMO et troubles des conduites alimentaires

Les TMO ont démontré une efficacité notable dans la réduction du poids corporel (*cf partie II-1*). Comme rappelé dans la *partie III-1*, leurs mécanismes d'action impliquent entre autres une modulation de l'appétit et de la satiété via des effets centraux (stimulation des neurones anorexigènes POMC/CART, inhibition des neurones orexigènes NPY/AgRP) et des effets périphériques, notamment en retardant la vidange gastrique. Des données précliniques suggèrent que les TMO pourraient réduire les comportements de type hyperphagique dans des modèles animaux d'hyperphagie (329). Cependant, l'impact de ces TMO sur les troubles des conduites alimentaires reste peu étudié dans les études humaines. Les principales données de la littérature concernent l'impact de ces molécules dans l'hyperphagie boulimique (HB) associée à l'obésité. L'hyperphagie boulimique est définie par la classification DSM-V par la survenue d'accès hyperphagiques récurrents et incontrôlés, sans manœuvres de purges (vomissements, laxatifs…). On rappelle ici que les TMO sont des traitements de l'obésité et non des traitements de l'hyperphagie boulimique (comorbide de situation d'obésité) pour laquelle il existe des préconisations en termes de traitements pharmacologiques (cf recommandations HAS 2019)[23]. Il existe peu ou pas de données ayant actuellement comparé l'efficacité des TMO aux traitements spécifiques de l'hyperphagie boulimie (330). Les paragraphes ci-dessous visent à analyser la place des TMO chez les patients en situation d'obésité mais aussi atteints de TCA.

VII-1 A Impact des TMO dans l'hyperphagie boulimique

Liraglutide

Chez l'Homme, le liraglutide est la molécule la plus étudiée à ce jour dans le domaine du comportement alimentaire, bien qu'un seul ERC en double aveugle ait été mené. Dans cet essai pilote, le liraglutide 3mg/j a été comparé à un placebo chez 27 adultes en surpoids ou en situation d'obésité avec hyperphagie boulimique (HB) suivis pendant 17 semaines (331). Les deux groupes ont montré une diminution du nombre d'épisodes de crises d'hyperphagie (critère principal de l'étude), et bien que la réduction ait été plus importante dans le groupe liraglutide, la différence entre les groupes n'était pas

[23] https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-09/boulimie_et_hyperphagie_boulimique_-_recommandations.pdf

significative (4,0 ± 0,6 vs. 2,5 ± 0,5 épisodes par semaine dans le groupe liraglutide et placebo respectivement p = 0,37 ; différence moyenne=1,2, IC 95%: [-1,3 ; 2,0]) (331). Il est à noter néanmoins que le groupe liraglutide présentait une fréquence d'accès hyperphagiques plus élevée en baseline (alors même que c'était le critère principal de l'étude). Dans une autre étude non randomisée concernant des patients en situation d'obésité (IMC moyen=38,4±4,9 kg/m²) avec HB, il a été montré que l'association du liraglutide à une thérapie comportementale améliorait à 24 semaines la désinhibition alimentaire, la psychopathologie globale et la préoccupation liée à la silhouette, comparativement à la thérapie comportementale seule (332).

Sémaglutide

Plus récemment, il a été rapporté une réduction des épisodes d'hyperphagie boulimique significativement plus importante avec le sémaglutide (sans précision de la dose), versus la lisdexamfétamine et le topiramate, dans une étude rétrospective (avec un suivi entre 30 et 450 jours de traitement) incluant des patients en situation d'obésité (333). Il faut noter que c'est la seule étude ayant comparé le sémaglutide aux traitements ayant le plus haut niveau de preuve dans l'hyperphagie boulimique (330). Néanmoins, il faut noter que cette étude rétrospective présente un biais de sélection important puisque seul 10 % des patients du groupe lisdexamfétamine et topiramate ont reçu la lisdexamféatamine qui, elle, a obtenu un niveau de preuve intéressant pour le traitement spécifique de l'hyperphagie boulimie (334).

Ces données semblent indiquer que les TMO (en particulier les aRGLP1) pourraient avoir des effets positifs chez les patients en situation d'obésité avec HB (335). Néanmoins, il faut insister sur le nombre insuffisant d'études randomisées contrôlées, la petite taille des populations étudiées, l'absence de suivi sur le long terme, et l'utilisation d'auto-questionnaires qui ne permettent pas d'évaluer précisément certains aspects psychopathologiques des TCA. **En somme, les études actuelles ne permettent pas de recommander l'utilisation des aRGLP-1 pour le traitement de l'HB**.

Il n'existe pas à ce jour de données spécifiques utilisant le tirzépatide chez les patients en situation d'obésité et porteur d'une hyperphagie boulimique. Toutefois, il a été démontré dans une population en situation d'obésité sans TCA sévère, après 6 semaines d'exposition au tirzépatide (47), une diminution des scores du Eating Inventory concernant la désinhibition alimentaire et le désir intense de manger, sans augmentation significative du contrôle cognitif alimentaire.

Avis N° 32 du GT :

Il existe encore très peu de données sur l'utilisation des TMO chez les patients en situation d'obésité présentant une hyperphagie boulimique.

- Les TMO ne sont pas contre indiqués dans l'HB, mais une prise en charge spécialisée de l'hyperphagie boulimique doit être débutée avant de se questionner sur l'initiation d'un TMO pour la prise en charge de l'obésité (**AE**).

- **Le TMO n'est pas un traitement de l'hyperphagie boulimique**. Les TMO actuels (aRGLP1 et aRGIP/GLP1) **pourraient toutefois** avoir un effet bénéfique en limitant la fréquence/sévérité des crises d'hyperphagie chez les patients en situation d'obésité présentant une hyperphagie boulimique (**AE**).

VII-1 B TMO et risque de survenue de TCA restrictifs

L'impact défavorable possible des TMO sur le développement ou la persistance de TCA reste peu documenté à ce jour. Toutefois, des cas de mésusage chez des adolescents ont été rapportés (336), d'autant plus préoccupants qu'il s'agit d'une période de vulnérabilité aux TCA, favorisée aussi par les réseaux sociaux (337).

Le potentiel de mésusage du sémaglutide a été comparé à celui des autres aRGLP1. Le sémaglutide était associé à des niveaux significativement plus élevés d'abus, d'utilisation intentionnelle problématique et de consommation sans prescription médicale (338).

Bien que nous ne disposions actuellement d'aucune donnée de littérature concernant la survenue de TCA après introduction des TMO, il faut rester prudent dans l'utilisation de ces traitements, notamment chez les patients à risque de développer un TCA restrictif (antécédent de TCA dans l'enfance/adolescence, comorbidité psychiatrique, antécédent de traumatisme…) présence d'une ou plusieurs comorbidité(s) psychiatrique(s), notamment d'antécédent de traumatisme…) (339).

Les TCA restrictifs correspondent aux formes d'anorexie mentale, typiques ou atypiques, telles que définies par la classification DSM-V : apports énergétiques insuffisants conduisant à un poids significativement bas (ou à une perte pondérale importante par rapport au poids antérieur), peur intense de prendre du poids, altération de la perception du poids ou de la silhouette, influence excessive du poids sur l'estime de soi. Dans l'anorexie mentale atypique, le poids peut demeurer dans les limites de la

normale. Cette situation peut se rencontrer chez des sujets initialement en surpoids ou en obésité, rendant le diagnostic plus complexe. La sévérité du diagnostic renvoie au retentissement somatique et/ou psychosocial majeur, nécessitant une prise en charge spécialisée.

Ainsi, une anorexie mentale ou une forme atypique peuvent être méconnues chez une personne en surpoids ou en obésité présentant une perte de poids médicalement induite, comme cela a été décrit après chirurgie bariatrique (340). Le diagnostic de TCA, dans ce contexte, relève d'un entretien clinique approfondi avec un praticien formé, après repérage à l'aide d'outils validés.

Par ailleurs, les troubles digestifs (nausées, vomissements, ballonnements…), effets secondaires digestifs décrits des TMO peuvent entrainer une baisse de la prise alimentaire, voir des évictions alimentaires, majorant la perte de poids.

Le dépistage d'un TCA restrictif est réalisable avec le questionnaire SCOFF-F court (5 questions) qui peut être utilisé en routine (281). Pour une évaluation plus approfondie du comportement alimentaire, le questionnaire Eating Disorder Examination Questionnaire est adapté (282). Le Binge Eating Scale est recommandé pour l'HB et évalue les aspects cognitifs, comportementaux et émotionnels (283).

Les **TMO ne doivent pas être utilisés chez les personnes présentant un TCA restrictif sévère (anorexie mentale ou anorexie mentale atypique)**. Chez les patients à risque, un suivi clinique régulier du comportement alimentaire et des paramètres psychologiques est nécessaire.

Avis N° 33 du GT :

Bien que les données soient limitées, la prise en compte des comorbidités psychiatriques et l'impact des TMO sur le comportement alimentaire conduisent le GT à recommander :

- de **ne pas utiliser les TMO chez les personnes présentant des troubles du comportement alimentaire restrictifs sévères, tels que l'anorexie mentale atypique ou la boulimie nerveuse (AE)**.

Et

- d'identifier à l'interrogatoire (ou avec l'aide de questionnaires) les populations à risques : antécédent personnel d'anorexie mentale, d'anorexie mentale atypique ou de boulimie, présence d'une ou plusieurs comorbidités psychiatriques dont l'antécédent de traumatisme, ou personnes ayant des régimes d'exclusion (végétarisme, véganisme…). Chez ces patients, la **prudence est de mise pour poser l'indication du TMO (AE).**

- si un TMO est initié, le GT recommande **un suivi plus régulier** pour monitorer la cinétique de perte de poids et identifier des signes d'alerte (perte de poids trop rapide et/ou excessive, restriction alimentaire, évictions alimentaires, une déshydratation, des manœuvres de purges associées (vomissements), une activité physique problématique, une dysmorphophobie)

- Il est utile sous TMO d'interroger régulièrement le comportement alimentaire, le rapport à l'alimentation et le vécu de la perte de poids. **En cas de difficultés, un accompagnement comportemental ou psychologique est justifié.**

- **En cas de suspicion d'induction d'un TCA restrictif sous TMO** : une évaluation comportementale spécialisée est justifiée comprenant une évaluation pluridisciplinaire par un nutritionniste ou un diététicien ayant une expertise dans les TCA et une évaluation de la situation psychique par un psychiatre. De même, le dépistage d'une dénutrition protido-énergétique et micronutritionnelle est aussi justifié. Une adaptation du TMO (désescalade de doses, arrêt temporaire ou définitif) doit être discutée (**AE**)

VII-2 Grossesse et TMO

VII-2 A Contexte et recommandations existantes

En France en 2024, la prévalence de l'obésité chez les femmes en âge de procréer atteint 15.9% dans la tranche des 25-34 ans et 22.4% dans la tranche des 35-44 ans (341) et en 2021, la dernière enquête Périnatalité retrouvait une prévalence de l'obésité de 14.4 % en début de grossesse (342).

L'obésité retentit à de multiples niveaux sur les fonctions de reproduction féminines. Elle est associée à un allongement du délai à concevoir y compris pour les couples pour lesquels le spermogramme, la perméabilité tubaire et l'ovulation sont normaux. L'obésité est associée à une augmentation des troubles ovulatoires essentiellement du fait du syndrome des ovaires polykystiques (SOPK). Les couples en situation d'obésité ont moins de chance d'obtenir une grossesse après aide médicale à la procréation (AMP) (OR=0,85), comparé à des couples de corpulence normale (343). Au cours de la grossesse, l'obésité favorise toutes les complications materno-fœtales, en particulier, la macrosomie, le diabète gestationnel, l'hypertension artérielle gravidique et la prééclampsie, la prématurité et la césarienne (344). Ce risque augmente selon une relation croissante avec la catégorie d'IMC (X2-3 pour l'obésité massive) et selon la prise de poids au cours de la grossesse. Par ailleurs, l'obésité peut être associée, dès la période préconceptionnelle, à un DT2, une hypertension artérielle ou un syndrome d'apnées obstructive du sommeil, eux-mêmes associés à une augmentation des risques materno-fœtaux au cours de la grossesse.

Si l'effet positif de l'amaigrissement sur les chances de succès en AMP reste à l'heure actuelle mal démontré, la perte de poids est associée à une amélioration des paramètres ovulatoires, un meilleur taux de grossesse spontanée en particulier chez les femmes présentant un SOPK et ce dès une perte de 5-10 % du poids (345). La perte de poids a aussi un intérêt pour réduire le niveau de certains risques materno-foetaux à venir en cas de grossesse. Le modèle de la perte de poids induite par la chirurgie bariatrique est informatif quant aux réductions des risques maternels (diabète gestationnel et troubles hypertensifs) et de la macrosomie. Néanmoins, il alerte sur le risque augmenté de prématurité et d'enfants nés petits pour l'âge gestationnel (PAG) et dans une moindre mesure sur l'augmentation de risque d'arrêt de grossesse (346), et questionne sur le lien entre ces issues défavorables et le statut nutritionnel maternel (347).

Plusieurs sociétés savantes recommandent une perte de poids pré-conceptionnelle chez les femmes en situation d'obésité. Les effets bénéfiques des TMO sur la perte de poids et sur l'amélioration du statut métabolique observés en population générale paraissent théoriquement intéressants dans la

perspective d'une grossesse. **Cependant ces traitements sont actuellement contre-indiqués au cours de la grossesse** selon le Vidal (***Tableau 11***) et les conséquences de leur arrêt en pré conceptionnel restent à mieux comprendre. Les recommandations nationales et internationales s'alignent d'ailleurs sur ce point (***Tableau 12***).

	Femmes en âge de procréer	**Grossesse**	**Allaitement**
Liraglutide	**/**	Ne doit pas être utilisé pendant la grossesse En cas de projet de grossesse ou en cas de grossesse, le traitement devra être interrompu.	Ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement
Sémaglutide	Contraception recommandée.	Arrêt au moins 2 mois avant un projet de grossesse	Ne doit pas être utilisé
Tirzépatide	Il est recommandé aux femmes en âge de procréer d'utiliser une contraception	Pas recommandée pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception. En cas de projet de grossesse ou en cas de grossesse, le traitement doit être interrompu. **Le tirzépatide doit être arrêté au moins 1 mois avant un projet de grossesse**	Il est recommandé soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir d'utiliser le tirzépatide en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme
Dulaglutide		Pas recommandé	Ne doit pas être utilisé

Tableau 11 : Données sur Vidal concernant l'utilisation des aRGLP1 ou aRGIP/GLP1 chez les femmes en âge de procréer, la grossesse et l'allaitement

	Diabète pré-conceptionnel	Obésité
HAS, (348,348, 349) France, 2024 et 2025	Toute femme vivant avec un DT2 en âge de procréer doit être informée de la nécessité : - de planifier une grossesse - de viser une HbA1c < 6,5 % - d'adapter les thérapeutiques et de recourir à un traitement par insuline dans le but de diminuer les complications materno-fœtales et néonatales (grade AE). Durant la grossesse, l'insuline associant insuline lente et analogue rapide est le traitement de choix. **Les autres traitements doivent être arrêtés en préconceptionnel** (grade B).	La décision d'un traitement médicamenteux relève d'un niveau 2 ou 3 (AE). *La situation de la grossesse ou la femme en âge de procréer n'est pas individualisée mais doit suivre le résumé des caractéristiques produit. L'infertilité et le SOPK relèvent d'un niveau 2.*
SFD (350) France, 2023	Dès avant la conception, **il est recommandé d'interrompre les traitements** anti-hyperglycémiants susceptibles d'exercer une toxicité fœtale (sulfamides, glinides, iDPP4, iSGLT2, **aRGLP-1, aRGIP/GLP-1**) et de mettre en place un schéma insulinique optimisé afin d'atteindre, et de respecter les objectifs glycémiques stricts. Dans le cas d'une grossesse non programmée, la mise sous insuline doit être la plus précoce possible, en maintenant, jusqu'à celle-ci, uniquement la metformine. Le schéma optimisé fait souvent appel à des schémas multi-injections comprenant de l'insuline rapide et de l'insuline lente ou intermédiaire, sans associer d'autres médicaments anti-hyperglycémiants (à l'exception de la metformine qui pourra être éventuellement poursuivie au cas par cas, et toujours après avis d'un endocrinologue-diabétologue). *Pas de recommandation spécifique sur aRGLP1 ou aRGIP/GLP1 et femme en âge de procréer*	NC
ADA, USA, 2025 (351)	L'insuline est l'agent privilégié pour la prise en charge du DT2 pendant la grossesse (grade B). *Pas de recommandation spécifique sur aRGLP1 ou aRGIP/GLP1*	NC

NICE 2020 et 2025 (352,353)	Pour les femmes vivant avec un DT2 qui planifient une grossesse et dont l'IMC> 27 kg/m², donner des conseils sur la manière de perdre du poids, conformément aux recommandations du NICE sur la gestion du surpoids et de l'obésité. Il peut être conseillé aux femmes vivant avec un DT2 d'utiliser la metformine comme complément ou alternative à l'insuline pendant la période préconceptionnelle et pendant la grossesse, lorsque les avantages probables d'un meilleur contrôle de la glycémie l'emportent sur les risques potentiels. Arrêtez tous les autres agents hypoglycémiants oraux avant la grossesse et utilisez l'insuline à la place. *Pas de recommandation spécifique sur aRGLP1 ou aRGIP/GLP1 et femme en âge de procréer*	Concernant la grossesse et la contraception **Liraglutide :** Ne pas utiliser pendant la grossesse. **Sémaglutide :** Ne pas utiliser pendant la grossesse. Il est recommandé aux femmes en âge de procréer sous ce traitement d'utiliser une méthode de contraception. **Tirzépatide :** Ne pas utiliser pendant la grossesse ou chez les femmes en âge de procréer n'ayant pas de contraception. **Passer à une méthode contraceptive non orale ou ajouter une méthode contraceptive de barrière pendant 4 semaines à l'initiation et après chaque escalade de dose.**
ACOG (354), Etats Unis, 2025		« Si vous avez essayé de perdre du poids en changeant d'alimentation et en faisant de l'exercice et que vous avez toujours un IMC ≥ 30kg/m², ou un IMC ≥ 27kg/m² avec certaines conditions médicales, telles que le DT2 ou des maladies cardiaques, des médicaments pour la perte de poids peuvent être suggérés. **Ces médicaments ne doivent pas être pris si vous essayez d'être enceinte ou si vous l'êtes déjà**.
RANZCOG (355), Australie, 2022		**Les médicaments destinés à contrôler le poids ne sont pas recommandés pendant la période de conception ou pendant la grossesse** en raison de problèmes de sécurité et d'effets indésirables.

RCOG, 2023 (356)		Les services de soins primaires devraient veiller à ce que toutes les femmes en âge de procréer aient la possibilité d'optimiser leur poids avant la grossesse. Des conseils sur le poids et le mode de vie devraient être donnés lors des consultations préconceptionnelles ou pour la contraception. Les femmes en âge de procréer dont l'IMC ≥ 30 kg/m² devraient recevoir des informations et conseils sur les risques de l'obésité pendant la grossesse et l'accouchement, et être aidées à perdre du poids avant la conception et entre les grossesses, conformément aux recommandations du NICE (grade D). **Les médicaments contre l'obésité ou la perte de poids ne sont pas recommandés pendant la grossesse (grade C)**

Tableau 12 : Les recommandations nationales et internationales sur l'utilisation des aARGLP1 ou aRGIP/GLP1 chez les femmes en situation de diabète ou d'obésité en âge de procréer ou pendant la grossesse

La fréquence d'utilisation des TMO avant/pendant/après la grossesse n'est pas connue. Celle-ci a été estimée dans une étude à partir des bases médico-administratives de l'état du Maine aux Etats-Unis couvrant plus de 90 % des habitants sur la période 2017 à fin 2022. Elle était limitée mais en augmentation : 0,1% des grossesses dans les 3 mois avant la grossesse (0,02% en 2017 à 0,29% en 2023), 0,08 % pendant la grossesse (0,01% en 2017 à 0,19% en 2023) et 0,27 % dans les 12 premiers mois post partum (0,06% en 2017 à 0,77% en 2022). La prise d'aRGLP1 ou aRGIP/GLP1 était plus importante chez les personnes ayant un diabète prégestationnel que chez les personnes sans diabète (avant la grossesse, 4,8 vs. 0,03% ; pendant la grossesse, 4,4 vs. 0,02% ; après la grossesse, 9,1 vs. 0,15%) (357).

VII-2 B Exposition précoce au cours de la grossesse et risque tératogène

Il existe 5 cas cliniques sur des issues de grossesses après exposition maternelles aux aRGLP1 (non rapportées ici), une étude de registre et une étude de cohorte.

L'étude de registre (358) est une étude rétrospective issue de 4 pays nordiques (2009-2020), des États-Unis (2012-2021), et d'Israël (2009-2020) chez des femmes vivant avec un DT2 en pré-conceptionnel. La prévalence des malformations congénitales majeures était de 5,3 % chez les femmes vivant avec un DT2

et de 3,7 % en population générale. L'exposition aux aRGLP1 était définie comme la présence d'au moins 1 prescription entre les 90 jours avant la grossesse jusqu'à la fin du 1er trimestre. 938 grossesses ont été menées chez des femmes exposées aux aRGLP1 dont 461 ont eu une exposition au 1er trimestre (période comprise entre la date des dernières règles et la fin du 1er trimestre). Les grossesses marquées par une anomalie chromosomique ou pour lesquelles la mère a été exposée à un agent tératogène connu ont été exclues. La prévalence du surpoids et obésité chez la mère était comprise entre 48 et 65% selon les cohortes. En comparaison aux enfants exposés à l'insuline en péri-conceptionnel, le risque relatif (RR) pour toute malformation congénitale majeure était de 0,95 IC 95% [0,72 ; 1,26] donc non significatif, et pour les malformations cardiaques RR=0,68 IC 95% [0,42 ; 1,12] donc non significatif après ajustement sur l'année de naissance, l'âge maternel, l'obésité, et le pays (pour le cohorte nordique). Le RR de toute malformation congénitale grave d'une exposition aux aRGLP1 au premier trimestre était de 1,03 IC 95% [0,73 ; 1,47] donc non significatif. Le terme médian maximal d'exposition effective aux aRGLP1 et un relais éventuel par insuline dès le diagnostic de grossesse n'étaient pas précisés. D'autre part, les données concernant les fausses couches, les morts fœtales in utero et les interruptions médicales de grossesse n'étaient que partielles, ce qui pourrait contribuer à une sous-estimation des malformations congénitale létales. Enfin, le niveau d'HbA1c et la sévérité de l'obésité qui sont des facteurs indépendants du risque de malformation congénitale n'ont pas été pris en compte dans les ajustements.

La deuxième étude (359) est une étude de cohorte prospective multicentrique menée dans 5 pays (Allemagne, Israël, Italie, Suisse et Royaume Uni) comparant les issues de grossesse chez 168 femmes exposées aux aRGLP1 en début de grossesse et ayant fait l'objet d'une déclaration dans l'un des 6 centres d'information sur le risque tératogène participants. Les cas ont été inclus suite à la demande d'un avis par un médecin ou une patiente au cours de la grossesse entre 2009 et 2022. Des questionnaires standardisés ont été envoyés pour obtenir les données de naissance en post partum avec un suivi majoritaire jusqu'aux 2 ans de l'enfant. Le terme médian d'exposition aux aRGLP1 était 5 semaines de grossesse IC 95% [4 ; 6]. Les aRGLP1 utilisés étaient le Liraglutide (n=51), le Sémaglutide (n=51), le Dulaglutide (n=11) et l'Exenatide (n=7). 86,6 % des femmes avaient un surpoids ou une obésité et 27,4 % un diabète pré-gestationnel. Ces grossesses ont été comparées à deux groupes contrôles : un groupe de 156 femmes vivant avec un DT2, exposées à au moins un antidiabétique non aRGLP1 (Metformine le plus souvent) au cours du premier trimestre, choisies de façon aléatoire dans le même centre à +/- 3 ans, et un autre groupe contrôle de 163 femmes en surpoids ou en situation d'obésité sans diabète choisies de façon aléatoire dans le même centre, à +/- 3 ans, avec un ajustement sur l'IMC à +/- 2 kg/m². Les femmes exposées à des agents tératogènes déjà connus et celles dont les fœtus avaient une malformation en lien avec une anomalie

génétique ou chromosomique ou une infection ont été exclues. Le taux de malformations congénitales graves était de 2,6 % chez les femmes exposées aux aRGLP1 (cardiaque, rénale, multiples), 2,3 % pour les femmes contrôles vivant avec un DT2 et 3,9 % pour les femmes contrôles en situation d'obésité. Les odds ratios (OR) ajustés sur l'âge (< ou > 35 ans), la parité et la présence d'autres traitements étaient de 0,98 IC 95% [0,16 ; 5,82] par rapport aux femmes contrôles vivant avec un DT2 et de 0,54 IC 95% [0,11 ; 2,75] par rapport aux femmes contrôles en situation d'obésité. Les taux de naissances vivantes, pertes de grossesse et interruption de grossesse étaient respectivement de 59%, 23% et 18% dans le groupe exposé aux aRGLP1, 69%, 26% et 6 % dans le groupe contrôle avec un DT2, et 63%, 29% et 8 % dans le groupe de femmes contrôles en situation d'obésité. **Le risque d'interruption de grossesses était significativement plus élevé dans le groupe aRGLP1 que dans le groupe contrôle diabète** : HR non ajusté =2,92 IC 95% [1,18 ; 7,20] p=0,02 et HR ajusté=3,89 IC 95% [1,48 ; 10,2]) p=0,01. **Il n'y avait pas de différence significative en comparaison avec le groupe obésité** : HR non ajusté =1,79 IC 95% [0,89 ; 3,62] p=0,01 et HR ajusté=1,39 IC 95% [0,66 ; 2,93], p=0,38. Il n'y avait pas de donnée concernant l'HbA1c. Pour expliquer le taux plus bas d'interruption de grossesse dans le groupe diabète, les auteurs évoquent une plus grande planification des grossesses en cas de diabète et **un plus grand recours à l'interruption volontaire de grossesse dans le groupe aRGLP1 par crainte des risques tératogènes en cas d'exposition**.

La limite commune de ces études est la taille limitée de l'échantillon étant donné la rareté des malformations congénitales et la grandeur des intervalles de confiance (359). **Le tirzépatide n'était pas utilisé dans ces études.**

<u>Synthèse sur aRGLP1 et tératogénicité :</u> les données sur les issues de grossesse sont rassurantes sur les femmes ayant utilisé des aRGLP1 en début de grossesse et ayant ensuite arrêté ces traitements. Néanmoins les données sont limitées en termes de nombre de femmes exposées et de durée d'exposition. Il n'existe pas de données avec le tirzépatide.

Informations pratiques N°18 :

Les données sur les issues de grossesse sont rassurantes chez les femmes ayant utilisé un TMO en début de grossesse et ayant ensuite arrêté ces traitements.

Néanmoins, les données sont limitées en termes de nombre de femmes exposées et de durée d'exposition.

VII-2 C Autres risques au cours de la grossesse

Concernant l'utilisation prolongée des TMO pendant la grossesse ou l'allaitement, les données sont très limitées.

L'étude de cohorte multicentrique de Dao (359) ne retrouve pas d'augmentation de la prématurité ni de LGA (Large for Gestational Age défini par un poids de naissance > 90ème p) ni SGA (Small for Gestational Age, défini par un poids de naissance < 10ème p) mais il faut rappeler que l'exposition médiane aux aRGLP1 était très courte (5 semaines de grossesse). Il n'y a pas de donnée sur la survenue de diabète gestationnel ni sur les pathologies hypertensives maternelles dans cette étude.

Une étude de cohorte rétrospective de patientes du réseau collaboratif américain TriNetX a comparé 4 267 femmes ayant reçu une prescription de TMO au cours des deux années précédant la grossesse à un groupe témoin constitué de femmes ayant un eu une grossesse mais n'ayant jamais pris de TMO, appariées sur l'âge, l'origine ethnique et les complications de l'obésité identifiées par les codes ICD-10. L'âge moyen était de 35 ± 6,7 ans, la fréquence du surpoids et d'obésité de 76,8 %, du prédiabète de 16,9 %, du DT2 préconceptionnel de 37,6% et de l'HTA préconceptionnelle de 32,5%. Les femmes traitées par TMO étaient moins susceptibles de développer un diabète gestationnel (18,2 % contre 15,2 %, OR= 0,81 IC 95% [0,72 ; 0,91], des troubles hypertensifs de la grossesse (HTA gravidique et prééclampsie, 22,8 % contre 19,9 %, OR= 0,84 IC 95% [0,76 ; 0,94]), d'accoucher prématurément (4,4 % contre 3,0 %, OR =0,68 IC 95% [0,54 ; 0,85]) et d'accoucher par césarienne (19,7 % contre 17,6 %, OR=0,89 IC 95% [0,87 ; 0,97]). Parmi les TMO, il n'y avait pas de différence évidente sur le risque de complications de la grossesse entre tirzépatide et aRGLP1 (n=426 dans chaque groupe). Les bénéfices semblaient plus importants pour les durées d'exposition plus longues (au moins 12 mois), avec la persistance d'une réduction des risques pour le diabète gestationnel et les troubles hypertensifs pour des prescriptions de 3 et 6 mois avant la grossesse (chiffres non donnés). **Les limites de cette étude comprennent l'absence de données concernant la poursuite des TMO en début de grossesse**, la prise de poids maternelle au cours de la grossesse, les autres issues de grossesses telles que les enfants nés petits pour l'âge gestationnel. Enfin, l'IMC maternel initial des mères de chacun des deux groupes n'était pas connu (seulement la catégorie surpoids et obésité pour appariement) (360).

Très récemment une autre série monocentrique rétrospective américaine a porté sur 289 femmes enceintes entre 2014 et 2022 traitées par TMO (dulaglutide (11.1%), exenatide (2.1%), liraglutide (20.6%), sémaglutide oral et sous cutané (63%) et Tirzépatide (3.3%)) pendant la grossesse ou jusqu'à 1 an avant le début de la grossesse pour l'indication diabète prégestationnel (type 1 (n=9) et 2 (n=94)) ou pour indication

obésité (n=140). En moyenne, le TMO a été interrompu 14,1 ± 115 jours avant la grossesse (médiane de 30 jours), mais cela variait considérablement selon que l'exposition avait eu lieu uniquement avant la grossesse (35% des femmes, arrêt moyen -141,7 ± 105,5 jours ; médiane -113 jours) ou qu'il y avait eu une certaine exposition pendant la grossesse (arrêt moyen 53,3 ± 36,6 jours ; médiane 45 jours). En comparaison aux 175 femmes vivant avec un DT2 et 200 femmes en situation d'obésité (100 ayant un IMC entre 30 et 39,9 kg/m² et 100 un IMC > 40 kg/m²) non exposées aux TMO, **l'exposition aux TMO était associée à un risque plus faible de troubles hypertensifs de la grossesse (regroupant HTA gravidique, prééclampsie, éclampsie, HELLP syndrome) par rapport aux personnes non exposées atteintes de diabète prégestationnel** (aOR=0,52, IC 95 % [0,30 ; 0,90]) et aux personnes non exposées qui suivaient un programme de perte de poids (aOR=0,51, IC 95 % [0,30 ; 0,87]). Ces associations étaient légèrement plus solides chez les patientes exposées pendant la grossesse (361).

L'analyse des données de la base FAERS (Adverse Event Reporting System) de la Food and Drug Administration spécifiquement conçue pour suivre les effets indésirables post-commercialisation des médicaments a été menée entre 2004 et 2023 sur les traitements albiglutide, dulaglutide, exenatide, liraglutide, lixisenatide, sémaglutide et tirzépatide au cours des grossesses. **Celle-ci a retrouvé une augmentation des arrêts de grossesses, mortalité in utero et prééclampsie sous ces traitements**. Il faut noter que cette analyse a été réalisée sur la base de déclarations spontanées et qu'il peut exister en particulier des biais de sur/sous-déclaration et des facteurs confondants (caractéristiques maternelles par exemple). **Ainsi ces données ne peuvent soulever que des hypothèses et ne permettent pas de conclure à des liens de causalité** (362).

Un cas clinique rapporte le dosage de liraglutide dans la veine ombilicale 3,5h après l'injection maternelle chez une femme traitée pendant toute sa grossesse par liraglutide. Le taux retrouvé dans la veine ombilicale était inférieur au seuil de sensibilité de dosage et non différent d'un dosage réalisé chez une femme contrôle (non traitée) (363).

Dans les études animales, les aRGLP1 sont associés à une réduction du poids et/ou de la croissance fœtale, à un retard d'ossification et à des anomalies squelettiques, généralement associés à une réduction de la prise de poids de la mère et à une diminution de sa consommation de nourriture. L'exendine-4 ne semble pas traverser le placenta (364). Des modifications placentaires (vascularisation, expression de certains transporteurs) ont été décrites dans une étude pilote sur la souris (365).

Enfin, une étude de randomisation mendélienne (RM) a été identifiée. Cette méthode d'inférence causale est basée sur la variation génétique et repose sur l'identification de variants génétiques dans les gènes codant pour les cibles protéiques des médicaments antidiabétiques. Sur deux populations distinctes

(caractéristiques cliniques peu détaillées), la cible des aRGLP1 était inversement associée au poids du fœtus à la naissance (β=-0,549 ; IC 95 % [-0,958 ; -0,140] ; P=0,009), **ce qui pourrait indiquer que les aRGLP1 entraînent une réduction du poids du fœtus.** Il n'a pas été retrouvé d'effet sur le terme de naissance, la rupture prématurée des membranes, les malformations, les éclampsies et prééclampsies, les hémorragies du post partum, et les pertes de grossesse. A noter que la RM se limite aux aspects mécanistiques des traitements et pas aux autres effets (impact par exemple des paramètres métaboliques et pondéraux induits chez la femme enceinte) (366).

Informations pratiques N°19 :

Les données chez l'animal (exposition aux TMO pendant la gestation) montrent des effets délétères.

Même si les données cliniques d'exposition d'une femme enceinte aux TMO sont extrêmement limitées et ne permettent aucune conclusion sur les éventuels risques ou avantages des TMO pendant la grossesse, l'arrêt du TMO reste recommandé.

VII-2 D Prise de poids maternelle pendant la grossesse après utilisation d'un ARGLP1 en préconceptionnel

Une étude rétrospective a évalué la prise de poids pendant la grossesse chez des femmes enceintes vivant avec un DT2 sous aRGLP1 en pré-conceptionnel entre 2016 et 2022. 47 femmes ont été appariées chacune à 3 femmes témoins (141 femmes contrôles au total) avec un score de propension prenant en compte l'IMC pré-conceptionnel, l'âge, le terme de naissance, l'origine ethnique, le type de couverture sociale. L'âge maternel moyen [SD] était de 34,5 [5,3] ans et l'IMC moyen [SD] avant la grossesse était de 35,5 [7,6] kg/m². **Les femmes traitées par aRGLP1 en pré-conceptionnel avaient une prise de poids moyenne pendant la grossesse significativement plus importante que les femmes non exposées** (11,3 [5,4] vs 8,7 [7,8] kg, IC 95% [0,60 ; 11,1] p=0,03). **La proportion de femmes dont la prise de poids était supérieure aux recommandations était plus élevée en cas de traitement pré-conceptionnel par aRGLP1** (61,7 % vs 41,1 %, P=0,02) (367). Il n'y a pas de données sur les pathologies materno-fœtales liées à cette différence de prise de poids dans cette étude.

Dans une série américaine rétrospective, les femmes en situation d'obésité exposées aux TMO avaient un moindre risque que leur prise de poids pendant la grossesse soit inférieure aux recommandations de l'Institute of Medicine (IOM) (aOR ajusté sur parité, troubles hypertensifs de la grossesse et SOPK =0,38,

IC 95% [0,18 ; 0,80]), en particulier si la prise de TMO était mentionnée pendant la grossesse (aOR=0,29 IC 95% [0,12 ; 0,72]). Il n'y avait pas de modification significative du risque de prise de poids supérieure aux recommandations de l'IOM (aOR=1,30 IC 95% [0,69 ; 2,44]) pour le groupe obésité, et aucune différence significative pour le groupe diabète pré gestationnel quelle que soit les modalités de prise du TMO (avant et/ou pendant la grossesse) pour une prise de poids inférieure ou supérieure aux objectifs de l'IOM. Cette diminution du risque de prise de poids insuffisante dans le groupe obésité pourrait être favorisé par le rebond pondéral à l'arrêt des TMO à dose plus importante que pour le diabète, sans toutefois favoriser une prise de poids excessive dans cette série (361).

Il n'existe pas de données avec le tirzépatide.

Informations pratiques N°20 :

L'utilisation d'un TMO avant la grossesse est associée à une prise de poids plus élevée au cours de la grossesse (information basée sur deux études disponibles). Il est donc important d'anticiper un suivi nutritionnel, comportemental et en activité physique pour la limiter la reprise de poids excessive.

VII-2 E TMO pendant l'allaitement

L'utilisation des TMO pendant l'allaitement pose deux questions : celle de la restriction calorique et éventuellement qualitative de l'alimentation maternelle alors que celle-ci doit couvrir les besoins nutritionnels spécifiques liées à l'allaitement ; et celle des conséquences d'une exposition fœtale aux TMO en cas de passage dans le lait maternel (même si les TMO sont des peptides faiblement absorbés après une administration orale en raison de la dégradation par les enzymes protéolytiques gastriques).

Dans des études animales (souris et rats), les aRGLP1 exenatide, sémaglutide, lixisenatide et liraglutide ont été excrétés dans le lait maternel (364).

Dans les études humaines, une série de cas a été identifiée concernant la composition du lait des femmes traitées par sémaglutide (368). Le dosage du sémaglutide a été réalisée par chromatographie liquide à haute résolution et spectrométrie de masse chez 8 femmes prélevées à 0, 12 et 24 heures après l'administration d'une dose de sémaglutide (0.25, 0.5 ou 1 mg), injectées à la même dose depuis au moins 3 semaines. **Le sémaglutide n'était pas détectable dans le lait maternel chez aucune des femmes et à aucun des délais de mesures**. Les doses relatives aux nourrissons (RID) ont été calculées pour évaluer le

risque pour le nourrisson uniquement dû au transfert moléculaire du médicament dans le lait maternel en tenant compte de la limite de détection et de quantification de la méthode de mesure. En utilisant les plus mauvaises hypothèses pharmacodynamiques, la RID était de 1.26 %, inférieur au seuil de sécurité habituellement reconnu de 10%.

Synthèse sur aRGLP1 et allaitement : les données se limitent à l'analyse de 8 femmes sous sémaglutide et ne montrent pas de passage dans le lait maternel. Les données chez l'animal montrent plutôt un passage dans le lait maternel des aRGLP1.

Informations pratiques N°21 :

Chez l'animal, les études disponibles montrent un passage des aRGLP1 dans le lait maternel.

Des données très limitées chez la femme ne montrent pas de passage dans le lait maternel du sémaglutide.

Avis N° 34 du GT :

- Le GT recommande de suivre les différentes recommandations nationales et internationales et la fiche RCP produit des TMO, qui soulignent toutes la nécessité **de ne pas utiliser de TMO en cas de grossesse et pendant l'allaitement,** et d'en informer les patientes. **(AE)**

- Le GT recommande à toute femme en âge de procréer traitée par TMO d'utiliser une méthode de **contraception efficace (hormonale, mécanique)**. **(AE)**

- En cas de projet de grossesse, les TMO doivent être arrêtés avant l'arrêt de la contraception ou avant un transfert d'embryon en cas de FIV, dans les délais suivants :

  - 1 semaine pour le liraglutide
  - 2 mois pour le sémaglutide
  - 1 mois pour le tirzépatide

Toute grossesse débutée sous TMO devrait faire l'objet d'une déclaration de pharmacovigilance. **(AE)**

En cas de grossesse débutée sous TMO, le TMO doit être arrêté dès le diagnostic. Les données actuelles sont insuffisantes pour recommander une interruption médicale de grossesse dans cette situation. **(AE)**

Chez les femmes ayant un souhait de grossesse, la balance bénéfice/risque des TMO doit être particulièrement évaluée avant toute prescription. Les femmes doivent être prévenues du risque majeur de reprise de poids à l'arrêt des TMO et être accompagnées sur le plan comportemental lors cet arrêt (*cf partie II-2G*). La meilleure stratégie en termes de dose et séquence thérapeutique dans ce contexte reste à définir. **(AE)**

VII-3 Fertilité

aRGLP1 ou aRGIP/GLP1 et fertilité

- **Place des aRGLP1 en cas de SOPK**

En 2025, une revue systématique a identifié les ERC comparant les aRGLP1 (Exenatide (n=7), liraglutide (n=9), Sémaglutide (n=2) et Dulaglutide (n=1)) à un placebo ou à la metformine chez des femmes ayant un SOPK. Cette revue a montré un effet positif des aRGLP1 sur la perte de poids et de masse grasse viscérale, sur l'amélioration des paramètres métaboliques, sur le profil hormonal (diminution des androgènes, augmentation de la SHBG) et majoritairement une amélioration de la cyclicité et la régularité menstruelles. Une étude a identifié une augmentation des ovulations. En revanche, l'hirsutisme évalué par le score de Ferriman-Gallwey n'était pas amélioré (369).

Deux études ont montré une augmentation des chances de grossesse pour les femmes traitées par aRGLP1. Dans une première étude menée en Slovénie entre 2014 et 2015, 28 femmes (âge 31 ± 4,8 ans, IMC 36,7 ± 3,5 kg/m²) ayant un SOPK ont été randomisées entre un traitement par metformine (1000 mg*2/jour, n=8) ou un traitement combiné metformine 1000 mg*2/j et liraglutide 1,2 mg/j (n=11) pendant 12 semaines (370). **Elles ont ensuite bénéficié de stimulations ovariennes après une interruption de traitement de 4 semaines**. Alors que la perte de poids n'était pas significativement différente entre les deux groupes (-7 ± 6 kg vs -7,5 ± 3,9 kg, p=0,246), le taux de grossesses objectivées par échographie et obtenues par transfert d'embryons était plus élevé dans le groupe aRGLP1+metformine (85,7 vs 28,6 % p= 0,03) ainsi que le taux de grossesse cumulé à 12 mois (obtenues par FIV et spontanées) : 69,2 vs 35,7 % p=0,03.

La seconde est une étude chinoise menée sur 176 femmes (âge moyen 27 ans et IMC 28-29 kg/m²) présentant un SOPK (371). Elles ont été randomisées entre un traitement par metformine 1000 mg *2/j (n=88) pendant 24 semaines et un traitement séquentiel (n=88) comprenant exenatide 10 µg* 2/j pendant 12 semaines puis metformine 1000 mg *2/j pendant 12 semaines. A la 12ème semaine, la régularité menstruelle, le poids, le tour de taille, la CRPus, la masse grasse et le HOMA IR étaient significativement plus améliorés pour les femmes traitées par exenatide. Le taux de grossesse spontanée cumulé entre 12 et 24 semaines était significativement plus élevé pour les patientes ayant eu de l'exenatide (43,6 vs 18,7 %, p< 0,05). Cette étude a été étendue jusqu'à 64 semaines : les femmes n'ayant pas débuté de grossesse ont continué la metformine et ont été prises en charge en AMP. Au terme des 64 semaines, le taux de grossesse spontanées ou obtenues par AMP n'était pas différent entre les deux groupes (79,2 % dans le groupe séquentiel et 76 % dans le groupe metformine seule, p=0,65). Les issues des grossesses (fausse couche, naissance vivante, prématurité, diabète gestationnel et hypertension) n'étaient pas différentes

entre les deux groupes. La survenue de grossesse spontanée à 12 semaines était positivement liée à la réduction du poids corporel et à l'amélioration du HOMA-IR dans le groupe séquentiel (respectivement OR=0,812, p=0,006 et OR = 0,245, p=0,008) et dans le groupe metformine seul (respectivement OR=0,727, p = 0,011 et OR=0,208, p = 0,009) (372).

Il n'existe à ce jour pas de données spécifique avec le tirzépatide mais une revue discute de son potentiel bénéfice et indication sans l'avoir testé (373)

- **En 2023, les recommandations internationales impliquant l'Endocrine Society et la Société Européenne d'Endocrinologie** (374) **indiquent :**
- Les médicaments contre l'obésité dont le liraglutide, le sémaglutide et l'orlistat, pourraient être considérés, en plus d'une intervention sur le mode de vie, pour la prise en charge d'une surcharge pondérale chez les adultes atteints de SOPK (manque d'evidence-based, consensus sur les données de la population générale)
- Les professionnels de la santé doivent **assurer une contraception efficace simultanée lorsqu'une grossesse est possible, pour les femmes qui prennent des aRGLP1, car il n'existe pas de données sur la sécurité de la grossesse** (accord d'experts)
- Il est recommandé d'augmenter progressivement la dose d'aRGLP1 afin de réduire les effets indésirables gastro-intestinaux (accord d'experts)
- La prise de décision partagée doit tenir compte des effets secondaires et de la nécessité éventuelle d'une utilisation à long terme pour la gestion du poids, compte tenu du risque élevé de reprise de poids après l'arrêt, et du manque de données sur la sécurité à long terme (accord d'experts)
- **Nous recommandons l'utilisation d'agents anti-obésité dans le cadre du SOPK pour les résultats sur la fertilité uniquement dans le cadre de la recherche** afin d'en établir l'efficacité et la sécurité (manque d'evidence-based, consensus sur les données de la population générale).

- **aRGIP/GLP1, autres causes d'infertilité** : aucune étude spécifique identifiée

<u>Synthèse les ARGLP1 et fertilité</u> : **En cas de SOPK, la régularité des cycles, les taux d'androgènes, la composition corporelle et les paramètres métaboliques sont améliorés sous aRGLP1. En cas d'infertilité associée au SOPK, les aRGLP1 semblent augmenter les chances de grossesses spontanées, et les données des deux études disponibles sont discordantes pour les grossesses obtenues par AMP. Pour les autres causes d'infertilité, il n'existe à ce jour pas de données.**

Avis N° 35 du GT

- Les femmes vivant avec un SOPK et utilisant un TMO devraient bénéficier d'une méthode de contraception même en cas d'infertilité. **(AE)**

VII-4 Femmes en âge de procréer

TMO et contraception

L'absorption des contraceptifs oraux peut être modifiée à l'occasion de troubles digestifs tels que les vomissements et les diarrhées qui sont les principaux effets secondaires induits par les TMO (*cf Partie V-1*). La question d'un impact de l'absorption des traitements oraux du fait du ralentissement de la vidange gastrique et de l'augmentation de la contraction pylorique, en dehors de tout effet secondaire symptomatique, peut aussi être posée.

Le ***Tableau 13*** résume les données pharmacocinétiques de 5 études sur les contraceptions oestroprogestatives orales chez des femmes traitées par aRGLP1 et aRGIP/GLP1 en sous cutané.

Traitement	Caractéristiques de l'étude	Principaux résultats
exenatide (375)	- Essai randomisé cross over contre placebo - 32 femmes 28 ± 6,8 ans, IMC 25,1 ± 3,2 kg/m² - COP : EE 30 µg + LNG 150 µg - Prise 1 heure avant ou 30 min après aRGLP1 - exenatide 10 µg*2/jour	- AUC non changée - C max EE - 45 % et LNG -27 % surtout si prise de la CO 30 min après exenatide - T max + 3-3,5 h surtout si prise de la COP 30 min après exenatide
sémaglutide (376)	- Etude cas témoin séquentielle (avant/après) - 43 femmes ménopausées vivant avec un DT2 sous metformine, 62,2 ± 6 ans, IMC 29,4 ± 3,4 kg/m² - EE + LNG - sémaglutide 1 mg /semaine depuis 5 semaines	- AUC EE : pas d'effet et LNG +20 % - Cmax pas d'effet - T max EE +1 h et LNG non changé
dulaglutide (377)	- Etude cas témoins séquentielle (avant/après) - 14 femmes, 33,4 [18–45] ans, IMC 24,3 [19,4–29,8] kg/m² - EE 30 µg + NGMN 0,25 mg - 1 injection dulaglutide 1,5 mg 2 jours avant les dosages	- AUC aucun effet - C max EE -13 % et NGMN -26 % - T max +1 h
liraglutide (378)	- Essai randomisé cross over contre placebo - 21 femmes ménopausées en bonne santé 58±5 ans, IMC 24,6 ± 3,3 kg/m² - dose unique 0,03 mg EE + 0,15 mg LNG - liraglutide 1.8 mg/jour depuis 3 semaines	- AUC pas d'effet - Cmax LNG -12 % et EE - 13% - T max LNG et EE : + 1.5 h - Concentration minimale EE et LNG toujours > seuil contraceptif
Tirzépatide (379)	- Etude ouverte - 40 femmes de 18 à 45 ans en bonne santé IMC 18,5 kg/m² - 0,035 mg EE et 0,25 mg NGMN - Tirzépatide 5 mg dose unique	- AUC EE - 20% et MGMN - 21% - C max EE - 59% et NGM - 66 % - T max + 2.5-4.5 h

Tableau 13 : Données pharmacologiques des contraceptifs oraux lors d'un traitement par ARGLP1

<u>Synthèse contraception et TMO</u> : **Les données pharmacodynamiques semblent rassurantes quant à l'absorption des contraceptifs oraux chez des femmes traitées par aRGLP1. Cependant ces données sont limitées à une seule étude par molécule, et aucune étude n'a été menée en vie réelle avec indice de Pearls chez des femmes non ménopausées. Une seule étude a été menée avec le tirzépatide : elle montre des modifications pharmacodynamiques biologiques de la contraception orale après une prise unique de tirzépatide, ce qui diffère des conditions de prise des COP dans les autres études (prise de Liraglutide et Sémaglutide depuis plusieurs semaines).**

Avis N° 36 du GT :

- Le GT recommande d'informer les femmes du **risque d'échec de la contraception orale en cas de troubles digestifs induits par les TMO.** La patiente doit être particulièrement vigilante lors des escalades de doses qui exposent aux intolérances digestives. **(AE)**

- Si la femme y est favorable, une contraception réversible de longue durée d'action (DIU ou implants) devrait être privilégiée. **(AE)**

VIII TMO et chirurgie bariatrique

Depuis plusieurs décennies, la chirurgie bariatrique (CB) est reconnue comme une méthode sûre et efficace pour réduire le poids (380) des patients en situation d'obésité sévère, tout en améliorant les complications de l'obésité, l'espérance de vie (381) et la qualité de vie, néanmoins avec une variabilité interindividuelle de réponses (382). Récemment, les TMO ont émergé comme une stratégie prometteuse offrant une réelle efficacité pondérale et des avantages spécifiques pour l'amélioration des complications de l'obésité (*cf partie II et IV*). Néanmoins, ces traitements ont eux aussi une efficacité variable selon les individus. En plus de leur efficacité, ces nouveaux traitements sont moins invasifs que l'option chirurgicale et offrent ainsi une modalité de traitement plus pertinente pour nombre de patients, en particulier ceux qui hésitent à bénéficier d'une intervention chirurgicale et permet ainsi l'entrée dans le traitement de leur maladie.

La place des TMO vis-à-vis de la chirurgie bariatrique, dans la stratégie de prise en charge en seconde intention de l'obésité, n'est pas encore clairement définie et un algorithme consensuel reste à définir.

Plusieurs positionnements du TMO sont envisageables dans le cadre de la prise en charge multimodale de l'obésité résumés en ***Figure 15***:

Adjuvant → après la chirurgie bariatrique (perte de poids insuffisante ou reprise de poids)

Néo-adjuvant → avant la chirurgie bariatrique (préparation)

Complémentaire → en plus de la chirurgie bariatrique

Alternatif → à la place de la chirurgie bariatrique

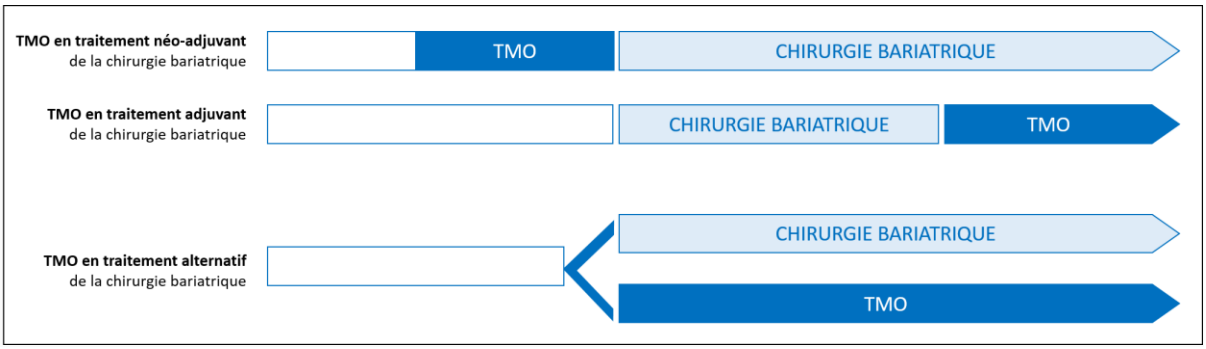


Figure 15 : Illustration de la place du TMO en chirurgie bariatrique (TMO néo-adjuvant, adjuvant ou alternatif à la chirurgie bariatrique)

Les TMO, comme la chirurgie bariatrique, font partie de la prise en charge multimodale de l'obésité.

Les TMO ne sont pas une stratégie concurrente de la chirurgie bariatrique, mais une stratégie complémentaire voire synergique dans l'arsenal thérapeutique, ce qui amène l'emploi des termes néoadjuvant ou adjuvant à l'instar de l'oncologie. Les indications respectives du TMO et de la chirurgie bariatrique doivent être régulièrement réévaluées dans le parcours de soins du patient.

VIII-1 Le TMO en traitement adjuvant de la chirurgie bariatrique (après perte de poids insuffisante ou reprise pondérale) :

De nombreuses séries rétrospectives ont été publiées sur l'efficacité des TMO, principalement le liraglutide, après une perte de poids insuffisante ou une reprise de poids après chirurgie bariatrique.

Il faut noter le manque de données de rang A sur cette thématique avec la publication d'un seul ERC (383), l'étude BARI-OPTIMISE. Dans cet ERC, 70 patients présentant une perte de poids insuffisante après chirurgie bariatrique et une réponse insuffisante du GLP-1 plasmatique stimulé par un repas test, ont été randomisés pour recevoir du liraglutide 3mg/j ou un placebo. La perte de poids au bout de 24 semaines était de −8,82% sous liraglutide, contre −0,54% sous placebo (différence de −8.03% IC 95% [−10,39 ; −5,66] ; P <0,001)).

Il existe aussi des résultats de 2 méta-analyses récentes de 2025 sur la thématique :

Dans une première méta-analyse (384), publiée en avril 2025, l'utilisation des TMO (liraglutide, sémaglutide et tirzépatide) en adjuvant de la chirurgie bariatrique était associée à une diminution statistiquement significative du poids, avec une perte moyenne de 8,07 kg (IC 95 % [5,5 ; 10,64], p < 0,00001) et une réduction significative de l'IMC de 4,42 kg/m² (IC 95 % [3,42 ; 5,42], p < 0,00001). Par rapport au groupe témoin, l'utilisation des TMO était associée à une réduction de poids de - 9,19 % (IC 95 % [- 10,81 ; - 7,58], p < 0,00001).

Dans une deuxième méta-analyse et revue systématique (385), publiée en 2025, 19 études portant sur 1 290 patients ont été incluses. Après au moins 3 mois de traitement, le pourcentage de perte de poids total (TWL) combiné était de 9,24 % pour le liraglutide, de 11,38 % pour le sémaglutide et de 15,50 % pour le tirzépatide, avec des réductions de poids correspondantes de 8,56 kg, 11,62 kg et 12,60 kg, respectivement. De plus, le %TWL et la perte de poids avec l'utilisation du liraglutide étaient de 7,65 % et 7,47 kg pour ≤ 6 mois, 10,22 % et 9,30 kg pour 6 à 12 mois, et 10,80 % et 9,72 kg pour ≥ 12 mois. Pour le sémaglutide, le %TWL et la perte de poids étaient respectivement de 10,18 % et 9,43 kg à 6 mois, et de 13,15 % et 14,68 kg à 12 mois.

Les données des études de cohortes sont résumées dans le ***Tableau 14***.

Groupes	Populations	Traitement	Changement HbA1c	Effets pondéraux	Effets secondaires
Patients aux ATCD de chirurgie bariatrique et reprise de poids : TT au liraglutide					
Mok et al (383) **RCT pendant 24 semaines**	70 patients opérés de CB avec une réponse pondérale insuffisante	RYGB ou sleeve Intervention diététique (-500kcal/j) + **placebo ou liraglutide 3mg/j**		Différence de poids estimée en faveur du liraglutide -8,03 % IC 95% [-10,39 ; -5,46] p<0,001	Arrêt du TT chez 8 patients (4 dans chaque groupe). Effets secondaires principalement digestifs 80% sous liraglutide et 58% sous placebo Pas d'effets indésirables graves ou de décès.
Wharton et al. (386) Etude prospective de cohorte	117 Patients opérés de chirurgie bariatrique (8 ans avant) qui ont repris du poids (+21,2%± 16,9) avec un IMC moyen de 42kg/m²	RYGB n=53 ou sleeve (n=14) ou AGA (n=50) + **Liraglutide 3mg/j** + Réduction calorique de 500kcal/j	NA	Perte de 5,5% ± 6,2 (-6,3 ± 7,7 kg), en 7,6 mois en moyenne Perte de poids obtenue quel que soit le type de chirurgie Plus de la moitié des patients ont atteint la dose maximale de 3mg	La plupart des effets secondaires sont mineurs : Nausées (37%), constipation (14,1%) et diarrhée (8,7%). Proportion identique selon le type de chirurgie. 1 pancréatite
Muratori et al. (387) Etude rétrospective	62 patients opérés de CB ayant repris du poids (+10 à 15%) ou avec perte de poids insuffisante A 70 mois de l'intervention	n=17 RYGB, n=22 AGB, n=23 sleeve + **Liraglutide 3mg/j**	NA	Réduction significative de l'IMC dans toute la cohorte sans indication de la perte moyenne	Pas d'effets secondaires graves
Elhag et al. (388) Etude rétrospective	Patients ayant été opérés de CB qui ont repris du poids (défini comme	N=145 patients (82% première intervention et 18% de	NA	Réduction du poids et IMC à 6 et 12 mois du début du Liraglutide :	17,5% d'effets secondaires mineurs (dont nausée dans 13%)

	une reprise de >10 kilos du nadir post-opératoire) ou perdu insuffisamment (défini comme un %PEP<50%) à 18 mois de l'intervention En moyenne 54 ± 31 mois post-opératoire	chirurgie de révision) **+ Liraglutide 3mg/j**		-5,97% à 6 mois et -6,93% à 12 mois ; 32,7%, 14% et 5,6% atteignent 5%, 10% ou 15% de perte de poids a 6 mois ; 29,1%, 20% et 10,9% atteignent respectivement 5%, 10%, et 15% de perte de poids à 12 mois. Pas de différence significative entre primo opération et chirurgie de révision	
Pajecki et al. (389) Etude rétrospective	Patients ayant été opérés de CB et ayant perdu <50% PEP ou repris >15% de leur poids après le nadir En moyenne inclusion à 5,6 ans post-opératoire	N=15 (RYGB n=9, DS n=1, AGA n=4, sleeve n=1) + **Liraglutide 1,2mg/j ou 1,8mg**/j Suivi entre 3 et 7 mois	NA	Perte de 2 à 18 kilos (moyenne : 7,5 ± 4,3 kg) pendant une utilisation moyenne de 12 semaines	Nausées (40%) Arrêt du traitement car coût ou résultats insuffisants dans 26% des cas
Abstract présenté à Obesity week 2021 Obesity week [24] RCT prospective	132 patients opérés de RYGB ayant perdu au moins 25% de leur poids initial et repris 10% au cours d'un suivi moyen de 73 mois	**Saxenda 3mg** vs placebo pendant 56 semaines	NA	Perte de poids moyenne de 9,7% sous Saxenda vs 1,8% sous placebo ; 69% des patients sous Saxenda ont perdu 5% de leur poids vs. 4,8% dans le groupe placebo ; 48% des patients sous Saxenda ont perdu 10% de leur poids vs. 0% sous placebo	40% des patients sous Saxenda ont développé des effets secondaires gastro-intestinaux
Schneider et al. (390)	408 patients opérés de	RYGB, AGB, autres	2 études montrent une	Variabilité de la manière	9 à 37% de nausées,

[24] https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03048578

Revue systématique de 6 études dont 1 étude prospective, 4 études rétrospectives et 1 seul RCT	chirurgie métabolique et bariatrique Suivi entre 4 et 24 mois selon les études	+ aRGLP1 (**Liraglutide 1,8 à 3mg**/j selon les études)	augmentation du % de patients atteignant <7% d'HbA1c (66% à 81,8% sous 1,6 Liiraglutide)	d'exprimer la perte de poids : -3 à 5 kilos selon les études ; - 3,5kg/m² à 16 semaines ; - 6% du poids total à 28 semaines	11 à 36% de constipation, et 2 à 31% de diarrhées 1 étude a montré 35% de reflux chez les patients sous aRGLP1
Pereira et al (391) Revue de la littérature et Meta analyse	3 ERC, 130 patients avec antécédent de CB avec reprise de poids après chirurgie ou perte de poids insuffisante	Traitement par **Liraglutide de 1,8 à 3 mg**/j	NA	Diminution significative du poids et de l'IMC après 6 mois de traitement en comparaison avec le placebo	
Patients aux ATCD de chirurgie bariatrique et reprise de poids : TT au liraglutide ou sémaglutide					
Jensen et al (392) Etude rétrospective	Patients ayant été opérés de chirurgie bariatrique et ayant repris du poids (peu importe combien) après avoir obtenu le nadir	50 patients (n=41) RYGB, (n=5) sleeve gastrectomie et (n=4) un RYGB distal. Parmi eux (n=7) avaient déjà été convertis (4 AGA>>sleeve) et 3 sleeve >>RYGB). + **liraglutide 3mg (N=29) Ou sémaglutide 1mg (N=21)**	NA	-8,8% de perte de poids à 6 mois (soit -67% de la reprise de poids) -7.3% sous liraglutide Et - 9.8% sous sémaglutide Significatif (23% des patients traités au semainea 1mg ont obtenu >15% de perte de poids	Effets secondaires gastro intestinaux modérés ou légers (36%)
Esparham et al (204) **Revue de la littérature et Méta-analyse**	19 articles chez patients avec reprise de poids après chirurgie bariatrique ou perte de poids insuffisante (les définitions utilisées pour ces deux critères étaient	Traitement par **Liraglutide 1,8 mg à 3 mg et Sémaglutide 1 mg**	NA	Sous liraglutide tout est significatif: -7,02 kg (ou -3.07 kg/m²) pour une durée<6 mois -8,65kg (ou-5,22 kg/m²) pour 6 à 12 mois de TT -6,99 kg (ou-3,09 kg/m² pour plus de 12 mois de TT	Nausées (19.1%), constipation (8.6%), douleurs abdominales (3.7%), vomissements (2.4%).

	très variables selon les études sélectionnées)			Pour le sémaglutide 2,4mg: pour une durée<6 mois -10,37 kg (CI 95%: [-19,25; -1,48] p=0,02) (et -3,455 kg/m² de perte d'IMC) Pour le sémaglutide 1mg: pour une durée entre 6 et 12 mois -12,92 kg (CI 95%: [-17,78; -8,06,p<0,001) Deux études ont comparé efficacité du liraglutide et sémaglutide Différence d'effet -4,15 kg (CI 95%: [3.92, 4.38], p<0,001 en faveur du semainea	
Patients aux ATCD de chirurgie bariatrique et reprise de poids : TT au sémaglutide					
Lautenbach et al. (393) Etude rétrospective	Patients ayant été opérés de chirurgie bariatrique avec reprise de poids ou insuffisance de perte de poids (<50% de PEP) En moyenne à 64,7 ± 47,6 mois postopératoire	RYGB (34%) et sleeve (66%) + **Sémaglutide jusqu'à 0.5mg**/ semaine	NA	Perte de 6% de poids à 3 mois, et de 10,3% à 6 mois. A 3 mois 61% et 16% des patients atteignent 5% et 10% de perte de poids. A 6 mois 85%, 45% et 5% des patients atteignent 5%, 10% et 15% de perte de poids.	Aucun effet indésirable grave
Bonnet et al (394) Étude de cohorte	Patients IMC>40kg/m² avec ATCD CB (en Moyenne 8,4 ans) Avec perte de poids insuffisante ou	129 patients dont 39 avec ATCD de CB Sémaglutide 2.4 Suivi 24 semaines	-0,44 point HbA1c dans le groupe CB et -0,42 point dans le groupe contrôle	Perte de 9,8% dans le groupe CB (-11,6kg) Et 8.7% dans le groupe contrôle (-11,2kg)	Groupe CB: 2 arrêt de TT pour effets secondaires et 1 patient perdu de vue

	reprise de poids au décours Groupe contrôle de patient sans CB			Pas de différence avec le groupe contrôle sans CB Dans le groupe CB 71,8% des patients ont perdu 5%, 35,9% ont perdu 10% et 7,7% ont perdu 15%	
Patients aux ATCD de chirurgie bariatrique et reprise de poids : TT au tirzépatide					
Stoll et al (395) Étude de cohort rétrospective	21 patients avec perte de poids insuffisante ou reprise de poids (Non DT2) RYGB ou SG	**Tirzépatide** débuté à 2.5mg et monté à 5mg/semaine pour le restant de l'étude	-12 ± 3.4% à 6 mois (p<0,001) 100% des patients ont obtenus >5% de perte de poids 76,5% > 10% de perte de poids Et 23,5% >15% de perte de poids Pas de difference selon le type de CB	Amélioration de la composition corporelle, de l'Hba1c	Non précisé
Comparaison directe entre patients aux ATCD de chirurgie bariatrique et patients traités au TMO					
Wu et al. (396) Etude de Cohorte Rétrospective TrinetX	84884 patients BMI > 30kg/m²	**Tirzépatide** vs Chirurgie bariatrique	Groupe Tirzépatide : Diminution significative de la mortalité toutes causes (HR=0,311; IC 95%, [0,257–0,375] p < 0,0001, du MACE (HR=0,743; IC 95%, [0,673–0,821]; p < 0,0001) et du MAKE évènements rénaux HR=0,375; IC 95%, [0,336–0,419]; p < 0,0001	Non précisé	Non précisé

Dicker et al (397) Etude Observationnelle rétrospective	3035 patients avec BMI > 30kg/m² et DT2 en prévention Iaire suivi moyen 6,8 ans	**aRGLP1** vs chirurgie bariatrique	Pour les patients avec durée de DT2<10 ans, la CB a réduit la mortalité significativement vs. aRGLP1 (HR=0,38; IC 95% [0,25-0,58]. (perte de la significativité si on ajoute la perte de poids dans le modèle) Pour les patients avec durée de DT2>10 ans, pas d'avantage de la CB comparé aux aRGLP1	Non précisé	Non précisé

Tableau 14 : Résultats pondéraux des études de cohorte ayant utilisé les TMO en traitement adjuvant de la CB

Concernant la tolérance des TMO dans la population bariatrique, une étude de cohorte rétrospective retrouve une prévalence de 10% de nausées, 19% de douleurs abdominales et 24% de reflux sous aRGLP1 (398).

Au total, les données actuelles de la littérature (néanmoins majoritairement sur des études de cohortes rétrospectives avec un seul ERC) confirment l'efficacité pondérale des TMO comme traitement adjuvant de la chirurgie bariatrique en cas de perte de poids insuffisante ou de reprise de poids après chirurgie bariatrique. Les amplitudes de perte de poids observées dans ces études de vie réelle et dans l'étude BARI-OPTIMISE semblent similaires à celles décrites chez les patients sans antécédent de chirurgie bariatrique. Il semble par ailleurs que les effets indésirables connus des TMO ne soient pas augmentés dans la population bariatrique.

VIII-2 Le TMO en traitement néo-adjuvant de la chirurgie bariatrique (préparation à la chirurgie) :

Le TMO en traitement néo-adjuvant de la chirurgie bariatrique (préparation à la chirurgie):

L'utilisation néo-adjuvante des TMO, c'est-à-dire avant la réalisation d'une chirurgie bariatrique peut correspondre à plusieurs situations :

- Un patient sous TMO que l'on souhaite conduire vers la chirurgie bariatrique du fait d'une efficacité insuffisante du TMO
- Un patient en attente d'une chirurgie bariatrique chez qui il est proposé un soutien pharmacologique dans l'intervalle
- Un patient candidat à une chirurgie bariatrique chez qui l'utilisation préalable d'un TMO vise à réduire le risque opératoire (IMC >50, complications sévères de l'obésité) et faciliter le geste opératoire.

Une revue systématique de la littérature sur l'utilisation des TMO en traitement néo-adjuvant de la chirurgie bariatrique (204) a été publiée en Aout 2025: 11 études observationnelles sont rapportées, démontrant une efficacité sur la réduction pondérale pré-opératoire. L'utilisation préopératoire de TMO était associée à une augmentation des nausées postopératoires, mais n'a montré aucune différence significative sur le taux de complications majeures ou de réadmissions post-opératoires. Les conclusions sur la perte de poids postopératoire étaient inconsistantes.

Il existe aussi 2 études de cohorte représentatives :

Dans la première étude, le liraglutide a été testé jusqu'à la dose de 3mg/j avant chirurgie bariatrique chez 50 patients et a induit une perte de poids moyenne de 10,9 ± 9,1kg (P<0,01) à 26 semaines et de 14±9,2 kg (P<0,001) à 52 semaines (399). Dans cette étude, 85,7% des patients ont perdu > 5% du poids et 33% ont perdu > 10%. Par ailleurs, tous les patients inclus dans cette étude étaient atteints de prédiabète. Le traitement par liraglutide 3mg/j a permis une réduction significative de l'HbA1c (-3,67 et -4,64 mmol/mol à 26 et 52 semaines respectivement. Ainsi, le liraglutide a permis une rémission du prédiabète dans 92,3% et 72,2% des patients à 6 et 12 mois respectivement (399). **Néanmoins, cette étude n'a pas évalué si les patients opérés de CB perdaient plus de poids s'ils avaient été au préalable préparé par un TMO avant la CB, ni si leur risque opératoire était réduit.**

Dans la 2ème étude, l'efficacité du liraglutide 3mg/j ou du sémaglutide 1mg/semaine a été évaluée chez 102 patients candidats à la CB. Au total, à 52 semaines, les patients ont obtenu une perte de poids de

16,9±7,2% avec le sémaglutide 1mg/ semaine et de 16,1±5,8% sous liraglutide 3mg/j. De plus, 84,7% ont perdu >10% poids, 54,6% ≥15% et enfin 27,5% ≥20%. Par ailleurs, 68,6% des patients de cette cohorte ont jugé la perte de poids suffisamment satisfaisante pour se retirer du projet chirurgical (400). **Cette étude n'a pas examiné si la préparation par TMO préalable à la CB permettait une meilleure perte de poids après CB ou une réduction du risque opératoire**. 10% des patients ont arrêté le traitement pour effets secondaires digestifs. A noter néanmoins que dans ces études, un certain nombre de patients ont arrêté le traitement (jusqu'à 30%) pour différentes causes : avoir pu bénéficier de la chirurgie bariatrique, mauvaise compliance ou effets secondaires du traitement (399).

Le TMO néo-adjuvant a également été évalué dans des populations bariatriques à risque du fait d'IMC >50 ou >60 kg/m-2 :

Les TMO ont été testés dans une cohorte rétrospective de 31 patients avec un IMC>50kg/m² avant une CB où 18 ont reçu le traitement et les autres une préparation diététique standard. Les deux groupes ont été comparés sur l'efficacité de la réduction pondérale. Les patients traités par TMO ont eu une réduction significative de -5,5 ± 3,2 points d'IMC vs -2,9 ± 2,4 (p = 0,026) chez les patients avec la seule préparation diététique. **Cette perte de poids préalable n'a néanmoins pas été associée à une différence de durée opératoire ni de complications péri-opératoires** entre les patients traités ou non par TMO (401). **La perte de poids totale après CB n'a pas été évaluée** ni comparée entre les deux groupes.

Une autre étude s'est intéressée à l'effet d'une perte de poids avant CB chez des patients avec un IMC >60kg/m² (jugés inopérables) sur l'opérabilité plus rapide de ces patients. Dans cette étude de preuve de concept, un groupe a bénéficié de la prescription d'une stratégie de perte pondérale dite « de sauvetage » associant sur une courte durée le liraglutide à une perfusion d'acides aminés riches en leucine ainsi qu'un régime hypocalorique et a été comparé à un groupe rétrospectif de patients ayant bénéficié d'un ballon intragastrique avant la chirurgie. Après 20,7 ± 6,9 jours de cette stratégie « de sauvetage », les patients (poids initial 236,3 ± 35,8 kg) ont perdu en moyenne 27,5 ± 14,1 kg, permettant pour tous les patients un accès à la chirurgie bariatrique 2 à 4 semaines plus tard (402). **La perte de poids a ici permis d'opérer ces patients initialement jugés inopérables.** Notons toutefois que l'utilisation du TMO dans ce protocole ne reflète pas son utilisation en pratique clinique.

Ainsi, bien qu'il existe des données sur l'efficacité des TMO sur la perte de poids pré-opératoire dans le contexte de son utilisation néo-adjuvante, il n'y a pas actuellement de données scientifiques probantes

sur la réduction du risque opératoire et sur la perte de poids post-opératoire, permettant de recommander l'utilisation d'un TMO systématique néo-adjuvant dans ces indications.
Par ailleurs, il n'existe pas de données disponibles permettant de d'affirmer que la non réponse à un TMO préjuge de la réponse pondérale après une chirurgie bariatrique.

VIII-3 Le TMO en traitement complémentaire de la chirurgie bariatrique (utilisation concomitante) :

A notre connaissance, il n'y pas d'évidence scientifique actuellement concernant l'effet du maintien ou de l'arrêt d'un TMO chez les patients préalablement traités et accédant à la chirurgie bariatrique. Une étude randomisée contrôlée initiée en 2024 est en cours (NCT06132477). De même, il n'existe pas de données concernant l'intérêt et la sécurité de l'introduction d'un TMO en post-opératoire précoce d'une chirurgie bariatrique.
Le GT se positionne pour ne pas maintenir un TMO en place et ne pas introduire de TMO durant la phase post-opératoire initiale de perte de poids (habituellement sur 12 mois).

VIII-4 Le TMO en alternative à la chirurgie bariatrique :

Il n'y a pas actuellement de données d'ERC comparant directement la chirurgie bariatrique et les TMO.
La perte de poids obtenue avec les techniques les plus utilisées de chirurgie bariatrique (Sleeve gastrectomie et bypass gastrique) sont considérées classiquement comme supérieures aux pertes de poids obtenues avec les TMO actuellement disponibles. Toutefois, la perte de poids n'étant pas le seul objectif de la prise en charge de l'obésité et les TMO ayant certains effets bénéfiques indépendants de la perte de poids (protection métabolique et cardio-vasculaire), il est légitime chez un patient candidat à la chirurgie bariatrique de discuter l'alternative que peut représenter l'introduction d'un TMO dans le cadre de la décision médicale partagée.
Il manque d'études comparatives directes entre les différentes stratégies disponibles comportant ou non un TMO. A ce jour, il existe une étude de registre (à partir du réseau TriNetX) où des patients en situation d'obésité traités par tirzépatide ont été comparés (sans randomisation) à des patients opérés de chirurgie bariatrique (84 884 paires de patients) sur un objectif primaire qui était la mortalité toutes causes et sur les objectifs secondaires qui étaient la survenue d'évènements cardiovasculaires majeurs (MACE) et d'événements rénaux majeurs (MAKE). A noter, les patients traités par tirzépatide étaient plus complexes

et sévères que les patients du groupe chirurgie. Si cette étude n'a pas évalué la perte de poids dans les deux groupes, l'étude montre que l'utilisation du tirzépatide était associée à une réduction significative de la mortalité toute cause (HR=0,311; IC 95% [0,257 ; 0,375]; p < 0,0001), du MACE (HR=0,743; IC 95% [0,673 ; 0,821]; p < 0,0001) et du MAKE (HR=0,375; IC 95% [0,336 ; 0,419]; p < 0,0001) (396).

Une autre étude de registre a cette fois évalué la mortalité toutes causes chez des patients en situation d'obésité et vivant avec un DT2, soit opérés de chirurgie bariatrique, soit traités par TMO (3 035 paires matchées) avec une durée de suivi de 6,8 ans (IQR, 4,1-9,4 ans). Chez les patients avec une durée de DT2 <10 ans, la mortalité était significativement plus basse chez les patients opérés (HR=0,38 ; IC 95%, [0,25 ; 0,58]), mais la significativité disparaissait après ajustement sur la perte de poids HR= 0,79 ; IC 95% [0,43 ; 1,48]. Au-delà d'une durée de DT2 >10 ans, il n'y avait pas de différences entre les groupes sur la mortalité ou le MACE (397).

Avis N° 37 du GT :

Le GT considère que le TMO a une place dans la stratégie de prise en charge des patients candidats à une chirurgie bariatrique ou avec un antécédent de chirurgie bariatrique. Le TMO n'est pas une stratégie concurrente de la chirurgie bariatrique, mais une stratégie supplémentaire dans l'arsenal thérapeutique, dans une démarche de prise en charge multi-modale de l'obésité (**AE**).

Le TMO peut être utilisé comme décrit sur la ***Figure 15***:

- **En traitement néo-adjuvant** : en préparation de la chirurgie bariatrique (**AE**),
- **En traitement adjuvant** : après la chirurgie bariatrique en cas de perte de poids insuffisante ou reprise de poids (cf recommandations HAS « Obésité de l'adulte : prise en charge de 2e et 3e niveaux Partie II : pré et post-chirurgie bariatrique ») (**AE**).
- **En alternative à la chirurgie bariatrique (AE)**.

L'utilisation des TMO comme traitement néo-adjuvant, adjuvant ou bien en alternative à la chirurgie bariatrique, **doit respecter l'AMM de chaque molécule**.

Avis N° 38 du GT :

- Un patient candidat à une première chirurgie bariatrique ou à une chirurgie bariatrique de recours doit avoir bénéficié d'une information systématique sur les TMO (principes, efficacité, effets indésirables, indications et contre-indications, potentiel coût) durant son parcours de soins préopératoire (**AE**).
- L'intérêt d'un TMO en néo-adjuvant à la chirurgie ou en alternative à la chirurgie doit être évalué par l'équipe médico-chirurgicale accompagnant le patient (**AE**)

Avis N° 39 du GT :

Dans l'état actuel des connaissances, chez les patients avec antécédents de chirurgie bariatrique :

- L'efficacité pondérale des TMO semble similaire à celle des TMO chez les patients non opérés (**C**).

- Les TMO semblent ne pas présenter plus de risque d'effets indésirables que chez les patients non opérés **(C).**

Avis N° 40 du GT :

- Le GT considère que le TMO est une **alternative possible à la chirurgie bariatrique** (le bénéfice pondéral attendu est moindre qu'avec la chirurgie).

- Le choix entre la chirurgie bariatrique et le TMO doit reposer sur la balance bénéfices/risques des 2 stratégies discutée par l'équipe médico-chirurgicale de l'obésité. Cette discussion prendra notamment en compte les objectifs prédéfinis de la prise en charge (perte de poids et amélioration des complications de l'obésité) et la préférence du patient dans le cadre d'une décision médicale partagée.

Avis N° 41 du GT :

- Le GT considère que le **TMO peut être utilisé en néo-adjuvant** dans le cadre du parcours préopératoire pour préparer un patient à la chirurgie bariatrique lorsqu'une perte de poids pré-opératoire est souhaitable pour limiter les risques opératoires (exemple : patient présentant un IMC>50 kg/m^2) (**AE**).

- Toutefois, il n'y a pas actuellement de données scientifiques probantes démontrant que l'utilisation néo-adjuvante d'un TMO réduit le risque opératoire ou influence la perte de poids post-opératoire (**AE)**.

Avis N° 42 du GT :

- Le GT considère qu'il n'y a **pas d'argument suffisant** pour recommander une **utilisation complémentaire des TMO** lors de la phase de perte de poids induite par la chirurgie et ce jusqu'à l'obtention du plateau pondéral (**AE**).

- En conséquence, un TMO utilisé comme **traitement néo-adjuvant doit être arrêté** avant une intervention bariatrique et **ne pas être repris en post opératoire jusqu'à l'obtention du plateau pondéral (AE)**.
- Un TMO n'est envisageable qu'**une fois le plateau pondéral de la chirurgie atteint**, en cas de perte de poids insuffisante ou de reprise de poids : il s'agit alors d'une **utilisation adjuvante** des TMO.

Avis N° 43 du GT :

- Chez les patients présentant une réponse clinique (poids et complications de l'obésité) initiale insuffisante ou une reprise de poids, voire un échec* (selon recommandations HAS 2024 « Obésité de l'adulte : prise en charge de 2e et 3e niveaux Partie II : pré et post-chirurgie bariatrique ») après une chirurgie bariatrique, différentes options peuvent être envisagées, notamment les **TMO en traitement adjuvant** et les chirurgies bariatriques de révision, après avoir réalisé une nouvelle prise en charge pluridisciplinaire complète (**AE**).

- Les patients doivent être informés de tous les traitements disponibles fondés sur des preuves, dont leurs avantages et leurs risques. **(AE)**

** l'échec de la chirurgie bariatrique est défini comme suit et à partir de 2 ans de l'intervention : une perte de poids totale < 10 % ou une reprise de poids aboutissant à une perte de poids totale < 10 % ; et/ou une absence d'amélioration ou une réaggravation sévère d'une comorbidité ayant motivé la chirurgie.*

Avis N° 44 du GT :

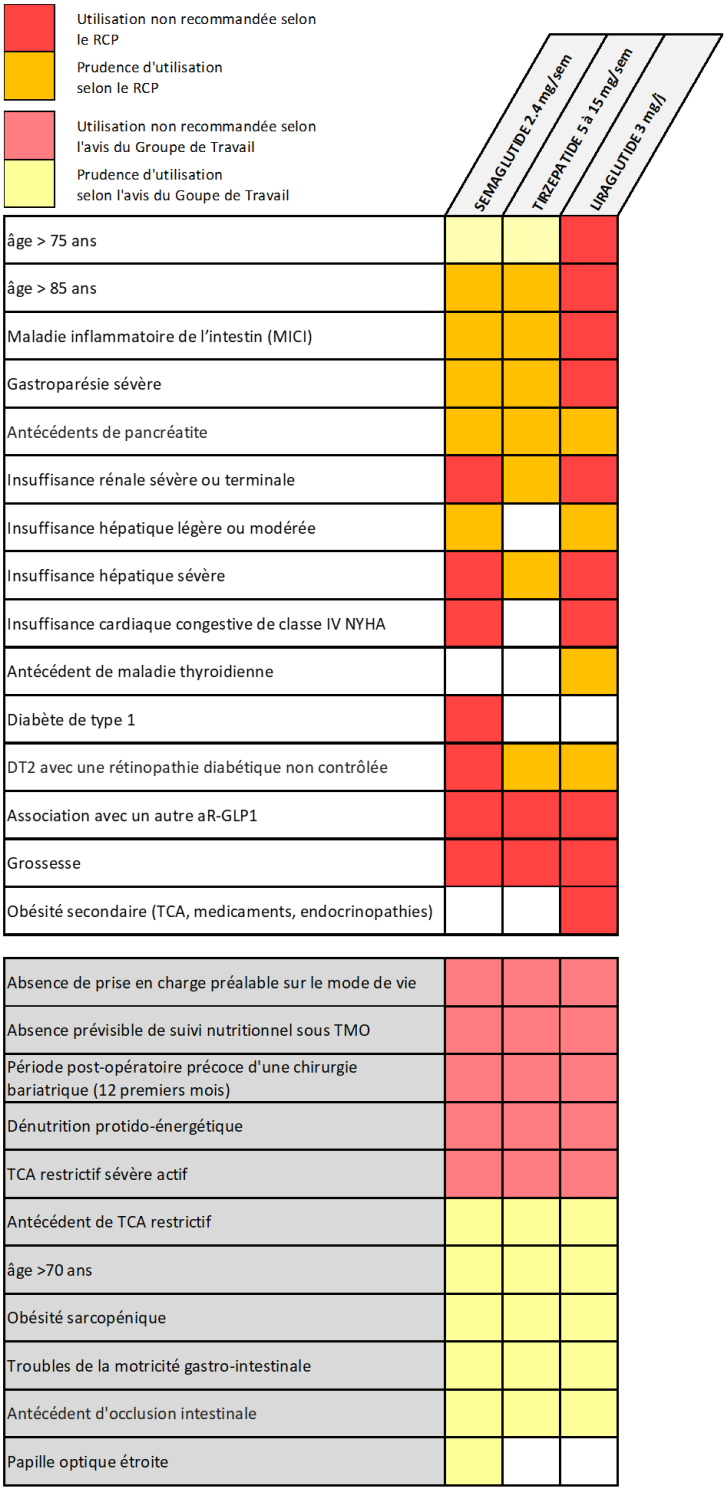
- L'antécédent de chirurgie bariatrique étant associé à un risque nutritionnel (dénutrition protido-énergétique et carence en micronutiments), l'utilisation d'un TMO chez ces patients (quelle que soit l'ancienneté de l'intervention) nécessite une vigilance nutritionnelle accrue, comprenant notamment une évaluation diététique et biologique systématique avant son initiation (**AE**).

- Il est nécessaire alors de réaliser un bilan vitaminique selon les recommandations HAS 2024 « Obésité de l'adulte : prise en charge de 2e et 3e niveaux Partie II : pré et post-chirurgie bariatrique » avant l'initiation du TMO (cf **avis N°28 du GT**) (**AE**).

Avis N° 45 du GT :

Lorsque qu'un TMO utilisé **en traitement adjuvant** d'une chirurgie bariatrique entraine une réponse clinique sous-optimale ou lorsqu'il est impossible de poursuivre le TMO (par exemple en raison du coût ou d'un effet indésirable), il convient de discuter d'une chirurgie de révision si la situation le requiert (**AE**).

Annexe 1 : Non Indications et prudences d'utilisation pour les TMO



Annexe 2 : Tableau de classification HAS de sévérité de l'obésité avec les niveaux de recours correspondants

Tableau 2. Typologie des patients (définie à partir d'un des 7 paramètres de phénotypage clinique) qu'il est conseillé de prendre en charge dans les différents niveaux de recours (le stade (1ère colonne) correspond à la sévérité de l'obésité et son retentissement, les couleurs correspondent au niveau de recours de prise en charge (vert niveau 1, orange niveau 2 et rouge niveau 3)).

Stade de sévérité de l'obésité	Paramètres de phénotypage						
	1 IMC	2 Retentissement médical	3 Retentissement (qualité de vie ou fonctionnel)	4 Troubles psychologiques, psychopathologiques et/ou cognitifs, troubles du comportement	5 Étiologie de l'obésité	6 Comportement alimentaire	7 Trajectoire pondérale
1a	30 ≤ IMC < 35	- Pas d'anomalie cardio-métabolique - Pas de symptôme physique (pas de dyspnée, pas de douleurs)	- Pas d'impact significatif sur la QDV - Pas de limitation fonctionnelle	- Aucun trouble ou - Troubles ayant peu d'incidence sur le comportement alimentaire	- Commune	- Pas d'impulsivité alimentaire	- Initiation de prise en charge - Obésité apparue à l'âge adulte
1b	30 ≤ IMC < 35	- Anomalie cardio-métabolique débutante (HTA limite, élévation modérée des enzymes hépatiques) ou - Présence d'altérations cardio-métaboliques, hépatiques et respiratoires (HTA, DT2, SAHOS, NAFLD) ou autres complications/comorbidités gérées de façon satisfaisante (malgré l'absence de perte de poids)	- Impact modéré sur QDV et sur [illegible] ou - Atteinte fonctionnelle modérée (dyspnée stade 2, douleurs occasionnelles)	- Retentissement psychologique léger (estime de soi, humeur) ou - Troubles psychologiques associés bien gérés (ex. : dépression traitée et suivie)	- Commune	- Impulsivité alimentaire sans accès de boulimie	- Obésité apparue dans l'enfance ou à l'adolescence ou - Un épisode de rebond pondéral
2	35 ≤ IMC < 50	- Altérations cardio-métaboliques (HTA résistante, DT2 difficile à contrôler, NASH/fibrose, SAHOS sévère, SOH) ou - Aggravation par l'obésité d'une maladie chronique n'exposant pas à un risque majeur ou - Infertilité ou	- Impact marqué sur QDV et sur l'état de santé	- Pathologie psychiatrique et psychopathologique sous-jacente avec net impact pondéral et/ou comportemental (troubles de l'humeur, troubles anxieux, stress post-traumatique, addictions associées, etc.)	- Obésité commune avec facteur aggravant : traumatisme psychique ou - Prise de poids sur douleurs chroniques (ex. : fibromyalgie) - Médicaments obésogènes*	- Accès de boulimie épisodiques	- Obésité apparue dans l'enfance persistante à l'âge adulte ou - Au moins 2 épisodes de rebond pondéral ou - Échec de prise en charge de niveau 1
3a	35 ≤ IMC < 50 *si associé* à la présence d'un des problèmes listés dans cette ligne	- Aggravation par l'obésité d'une maladie chronique exposant à un risque majeur ou un handicap fonctionnel (ex. : BPCO, maladies neuromusculaires, maladies inflammatoires chroniques, maladies auto-immunes, etc.)	- Impact du poids sur la mobilité avec périmètre de marche entre 100 et 500 m	- Pathologie psychiatrique sévère (ex. : dépression sévère, troubles de la personnalité borderline, paranoïaque, schizophrénie, etc.)	- Obésité secondaire à une dérégulation hormonale (hypercorticisme, acromégalie) ou - Tumeur cérébrale (dont craniopharyngiome ou autre…)	- Hyperphagie boulimique	- Évolution pondérale non contrôlée malgré un accompagnement spécialisé ou - Échec de prise en charge de niveau 2
3b	≥ 50	- Retentissement terminal des pathologies chroniques (insuffisance cardiaque, insuffisance respiratoire, insuffisance hépatique, insuffisance rénale dialysée, transplantés ou en attente de transplantation)	- Impact du poids sur la mobilité avec périmètre de marche < 100 m voire grabatisation/perte d'autonomie due à l'obésité ou - Qualité de vie fortement dégradée	- Troubles du spectre de l'autisme ; troubles cognitifs (retard mental, difficultés de compréhension, troubles mnésiques)	- Monogénique ou - Syndromique		- Échec de chirurgie bariatrique ou - Indication de chirurgie bariatrique avec risque opératoire élevé, âge > 65 ans et < 18 ans

BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive ; DT2 : diabète de type 2 ; HTA : hypertension artérielle ; NAFLD (*Non Alcoholic Fatty Liver Disease*) : stéatose hépatique non alcoolique ; NASH (*Non Alcoholic Steato Hepatitis*) : stéatohépatite non alcoolique ; monogénique ou syndromique : obésités de causes rares (cf.

Annexe 3 : Information destinée aux patients sur les règles de montée de doses

Information destinée aux patients sur les règles de montée de doses

- Les traitements médicamenteux de l'obésité (TMO) s'injectent par voie sous cutanée. Ils sont débutés à petite dose. L'escalade de dose jusqu'à la dose maximale tolérée se fait progressivement (toutes les semaines pour les TMO injectés quotidiennement et tous les mois pour les TMO injectés de façon hebdomadaire).
- Néanmoins, le protocole d'escalade de dose s'adaptera en pratique à votre tolérance digestive et à l'efficacité sur la réduction pondérale.
- En cas de mauvaise tolérance digestive, le médecin pourra proposer de rester à la même dose ou de diminuer la dose au palier inférieur. Il vous conseillera aussi des adaptations diététiques pour améliorer le confort digestif (voire vous prescrira des traitements sur une courte période pour améliorer l'inconfort digestif).
- En cas de perte de poids trop rapide ou d'incapacité à vous alimenter suffisamment pour maintenir votre santé, le médecin pourra discuter d'une réduction de la dose voire même la suspension ou l'arrêt du TMO.

Annexe 4 : Information destinée aux patients sur l'efficacité des TMO

Information destinée aux patients sur l'efficacité des TMO

- La perte de poids est progressivement obtenue pendant la première année (certains patients atteignent le poids le plus bas plus tôt). Cette phase est suivie par un plateau de maintien du poids perdu si le traitement est maintenu à la dose qui a permis d'arriver au plateau. A l'arrêt du traitement, on observe une reprise de 70% du poids perdu en 12 mois. Les TMO sont des traitements chroniques de l'obésité à prendre au long cours.
- Les femmes en âge d'avoir des enfants doivent prendre une contraception efficace lors de la prise de ces traitements et ne pas les utiliser en cas de grossesse ou d'allaitement.
- La perte de poids est variable selon la molécule, selon la dose, mais aussi selon certaines caractéristiques cliniques des patients (par exemple les femmes perdent plus que les hommes, de même les personnes sans diabète répondent mieux que les personnes avec diabète).
- Même s'ils fonctionnent très bien chez la majorité des patients, certains patients sont considérés comme moins bons voire mauvais répondeurs. Il est encore difficile de pouvoir prédire avant l'initiation du TMO la qualité de la réponse pondérale que vous pourrez atteindre.
- L'importance de la perte de poids attendue est variable selon la molécule choisie, mais le médecin vous prescrira celle qui permettra d'améliorer au mieux votre santé globale (c'est-à-dire vous permettre de perdre du poids mais aussi d'améliorer les autres maladies associées à l'obésité).
- En cas d'insuffisance de perte de poids, le médecin spécialiste pourra décider de modifier la stratégie des traitements au bout de 6 à 12 mois.

Annexe 5 : Information destinée aux prescripteurs sur les mécanismes d'action des TMO

Information destinée aux prescripteurs sur les mécanismes d'action des TMO

Les TMO miment les effets d'hormones endogènes (le GLP1 pour le liraglutide et le sémaglutide et le GLP1 et le GIP pour le tirzépatide) impliquées dans le contrôle de la prise alimentaire. Ces traitements sont des peptides (analogues hormonaux ou agonistes des récepteurs hormonaux) qui sont pour l'instant administrés par voie sous cutanée.

Les GLP1 et le GIP sont des hormones dites incrétines, qui sont habituellement libérées par notre intestin en réponse au repas. Elles induisent la sensation de satiété post-prandiale qui nous permet d'arrêter de manger. Dans le corps humain, ces hormones ont une durée de vie très courte (de quelques minutes), alors que les TMO, qui miment leurs effets, ont un effet prolongé sur 24h pour le liraglutide et sur 1 semaine pour le sémaglutide et le tirzépatide.

Ces traitements agissent en diminuant durablement la faim, en augmentant la satiété et en induisant une sensation précoce de plénitude gastrique. Cet effet est cérébral par une action sur les centres régulateurs de la prise alimentaire dans le cerveau. La conséquence est une diminution de 30% des apports alimentaires, ce qui provoque une perte de poids. Les TMO peuvent modifier les préférences alimentaires avec un délaissement des produits gras et sucrés. Les TMO n'agissent pas en augmentant la dépense énergétique du corps.

Ces traitements activent également les récepteurs au GLP1 (et au GIP pour le tirzépatide) qui sont exprimés par les organes périphériques. Les effets sur le système cardiovasculaire et sur le pancréas expliquent les bénéfices observés pour certains TMO sur les événements cardiovasculaires et sur l'équilibre du diabète de type 2. L'activation des récepteurs gastriques aux incrétines ralentit la vidange de l'estomac ce qui participe aux troubles digestifs fréquemment observés sous traitement (nausées, vomissements). Cet effet disparait classiquement après une habituation de quelques semaines (tachyphylaxie).

Annexe 6 : Information destinée aux patients sur les mécanismes d'action des TMO

Information destinée aux patients sur les mécanismes d'action des TMO

Les traitements médicamenteux de l'obésité (TMO) aident à perdre du poids en mimant l'action des hormones naturelles qui contrôlent l'appétit. Ils envoient au cerveau un signal de rassasiement plus fort, plus rapide et plus durable, ce qui réduit la sensation de faim et facilite le fait de manger moins. Ils ralentissent aussi la digestion, ce qui permet de se sentir rassasié plus longtemps après les repas. Ces traitements peuvent aussi modifier les préférences alimentaires avec une diminution de l'attirance pour les produits gras ou sucrés. Ces traitements ne remplacent pas une bonne hygiène de vie : ils fonctionnent mieux lorsqu'ils sont associés à une alimentation équilibrée et à une activité physique régulière ainsi que la réduction de la sédentarité.

Les TMO agissent également sur le cœur et les vaisseaux ainsi que sur le pancréas ce qui peut améliorer l'équilibre du diabète lorsque celui-ci est présent. En agissant aussi sur l'estomac, les TMO ralentissent la vidange gastrique ce qui peut provoquer des nausées ou des vomissements. Cet effet indésirable disparait souvent après quelques semaines.

Les traitements actuellement disponibles en France doivent être injectés sous la peau, car ils ne sont pas absorbés par voie orale.

Annexe 7 : Prescription des TMO en fonction du phénotype du patient

	TMO		
	Liraglutide	Sémaglutide	Tirzépatide
Prevention cardiovasculaire secondaire sans DT2		●	
Prevention cardiovasculaire secondaire avec DT2	■	■	●
Insuffisance cardiaque à FEVG préservée		●	●
Insuffisance cardiaque à FEVG réduite		●	
MASH		●	■
SAHOS modéré à sévère	■		●
Gonarthrose sévère		●	
Pré-diabète	●	●	●
Diabète de type 2	●	●	●

■ Bénéfice démontré

● TMO à privilégier

Annexe 8 : Information destinée aux patients sur les effets secondaires des TMO

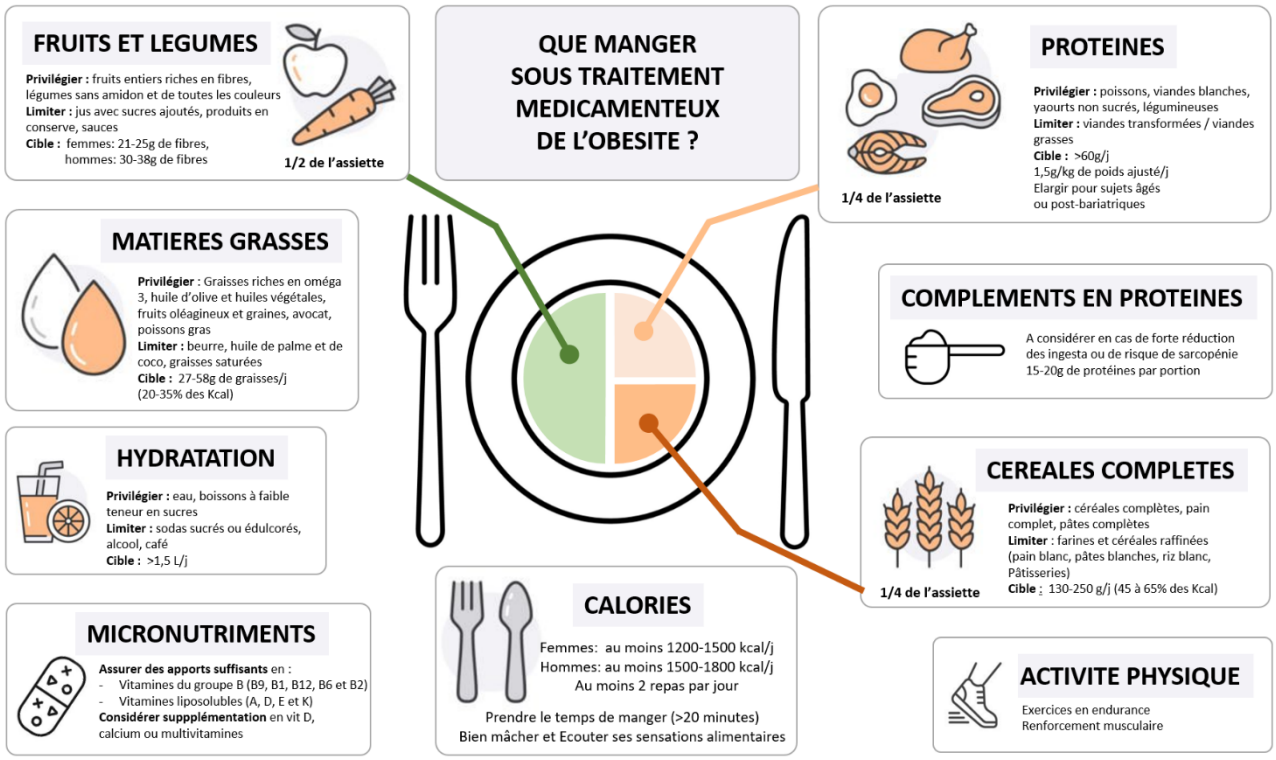
Information destinée aux patients sur les effets secondaires des traitements médicamenteux de l'obésité (ou TMO)

- La survenue d'effets secondaires digestifs non graves est fréquente lors de la phase d'initiation et d'escalade de doses. Ils sont le plus souvent d'intensité légère à modérée et n'entrainent l'arrêt du traitement que chez 10% des patients
- Les effets secondaires les plus fréquents sont les nausées (25 à 44%), la diarrhée (19 à 30%), les vomissements (8 à 24%) et la constipation (17 à 24%) et sont globalement similaires quelle que soit la molécule. La perte de poids ne dépend pas des nausées ou des vomissements. Vous devez signaler ces effets secondaires qui, s'ils persistent, devront être pris en charge (par des modifications diététiques voire des médicaments). Ces effets secondaires peuvent modifier l'augmentation de dose des traitements.
- Il existe des complications moins fréquentes mais plus sérieuses dont vous devez connaitre les signes cliniques évocateurs pour consulter rapidement votre médecin :

- Vous pouvez développer, avec la perte de poids, des calculs dans la vésicule biliaire qui provoquent des douleurs abdominales, souvent à droite ou en haut du ventre, pouvant aller jusqu'à l'épaule droite ou au dos, qui surviennent plutôt après les repas copieux ou gras. Ces douleurs peuvent s'accompagner de nausées, vomissements et de fièvre.

- Dans de plus rares cas, il peut y avoir une inflammation du pancréas dont les signes sont les suivants : douleur intense, brutale et persistante, généralement en haut du ventre, souvent en barre ou en ceinture, qui irradie fréquemment vers le dos (coup de poignard), qui peut s'aggraver en position allongée et s'améliorer en se penchant en avant. Ceci s'accompagne fréquemment de nausées, vomissements et de fièvre modérée. Dans ce dernier cas, il faut arrêter le traitement, consulter votre médecin qui vous prescrira des examens à réaliser rapidement.

Annexe 9 : Conseils alimentaires pour les patients sous TMO



Annexe 10 : Information destinée aux patients sur les modifications du mode de vie qui doivent accompagner la prescription des TMO

Information destinée aux patients sur les modifications du mode de vie qui doivent accompagner la prescription des TMO

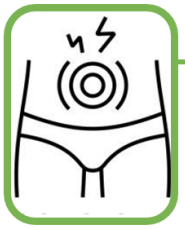
- Certes, les volumes des repas vont se réduire, mais il faut maintenir 2 repas/j au minimum et un apport alimentaire en protéines (viandes, poissons, œufs, laitages, fromages, légumineuses) suffisant. Si besoin, vous devrez avoir recours au fractionnement alimentaire (c'est-à-dire manger votre repas en deux moments en prenant, par exemple, le laitage et le fruit à distance de votre plat principal).
- Nous vous recommandons de prendre au moins 20 minutes pour votre repas, de bien mastiquer vos aliments avant de déglutir, d'écouter vos sensations alimentaires : manger lors de la perception du signal de faim et écouter le sentiment de rassasiement avant la survenue des premiers signes d'inconfort digestif.
- Nous vous recommandons de maintenir une bonne une hydratation d'au moins 1,5l/j répartie sur la journée (en évitant de boire en mangeant).
- Sous TMO, il est conseillé d'avoir une alimentation variée, riche en nutriments et peu transformée, comprenant des fruits, des légumes, des céréales complètes et des légumes secs/ légumineuses selon la tolérance digestive.

Annexe 11 : Prise en charge diététique des effets secondaires gastro-intestinaux sous TMO

	Conseils Généraux				
	- temps de repas ≥20 minutes - mastication : mieux mâcher les aliments en petits morceaux - perception et respect du rassasiement				
	Nausées	**Vomissements**	**Diarrhées**	**Douleurs abdominales**	**Constipation**
Fractionner l'alimentation	X	X		X	
Alimentation tiède / froide	X	X			
Eviter les aliments peu digestes, très gras ou très sucrés, à goût fort, les graisses cuites, les fritures et les odeurs de cuisson.	X	X		X	
Préférer les aliments à goût neutre, les fruits et les légumes cuits à l'eau, les laitages.	X	X			
Majorer l'hydratation (eau, thé, tisane notamment)		X	X		X
Eviter les aliments indigestes / fermenticides, les végétaux crus, les féculents complets et céréales, les matières grasses cuites et friture			X		
Privilégier les légumes plus digestes (carottes, haricots verts extra-fins, courgettes sans peaux, endives, pointes d'asperges, betteraves, blanc de poireaux), sans leur peau, ni pépin, ni grains			X		
Majorer l'apports en fibres (solubles comme insolubles) comme les fruits, légumes, céréales, légumes secs, féculents complets intérêt des pruneaux					X
Boire en quantité suffisante (1.5L) en dehors des repas, notamment les eaux riches en Magnésium (> 50mg Mg2+/L)					X
Augmenter l'activité physique ou sportive, même la marche					X
Insister sur l'adhésion aux conseils généraux	X	X		X	

CONSEILS DIETETIQUES POUR LA GESTION DES TROUBLES DIGESTIFS POTENTIELS SOUS TMO

DOULEURS ABDOMINALES



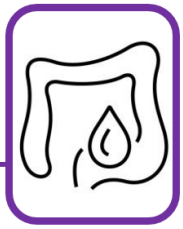
NAUSEES

CONSTIPATION

- Temps de repas ≥20 min
  Bien mâcher en petits morceaux
  Perception et respect du rassasiement
- Fractionner l'alimentation
- Alimentation tiède / froide
- Eviter les aliments peu digestes, très gras ou très sucrés, les graisses cuites, les fritures et les odeurs de cuisson
- Préférer les aliments à gout neutre, les fruits et les légumes cuits à l'eau, les laitages
- Majorer l'hydratation (eau, thé, tisanes)
- Eviter les aliments indigestes / fermenticides, les végétaux crus, les féculents complets et céréales, les matières grasses cuites et fritures
- Privilégier les légumes plus digestes (carottes, haricots verts extra fins, courgettes sans peau, endives, pointes d'asperge, betteraves, blancs de poireaux) sans leur peau, pépins ou grains
- Majorer l'apport en fibres (fruits, légumes, céréales, légumes secs, féculents complets) et intérêt des pruneaux
- Boire en quantité suffisante (1,5l) en dehors des repas, notamment les eaux riches en magnésium
- Augmenter l'activité physique ou sportive, même la marche

VOMISSEMENTS

DIARRHEES



Annexe 12 : Exemples de prise en charge médicamenteuse des effets secondaires gastro-intestinaux

- **Nausées**

- occasionnelles : METOPIMAZINE (VOGALENE LYOC®) 7.5mg : 1cp une à deux fois par jour

- quotidiennes légères à modérées : METOCLOPRAMIDE (PRIMPERAN®) 10mg : 1cp par jour au moment des nausées

- quotidiennes sévères : METOCLOPRAMIDE (PRIMPERAN®) 10mg : 1cp matin, midi et soir sans dépasser 5 jours de traitement consécutif,

- quotidiennes sévères persistantes sous PRIMPERAN® : une pause ou l'arrêt du traitement doit être envisagée

- **Reflux et Dyspepsie**

-occasionnel : ALGINATE DE SODIUM (GAVISCON®) : 1 à 3 sachets par jour après le repas

-quotidien : ESOMEPRAZOLE (INEXIUM®) 20mg : 1cp le matin

- **Douleurs abdominales**

PHLOROGLUCINOL (SPASFON®) 80mg : 2cp matin, midi et soir

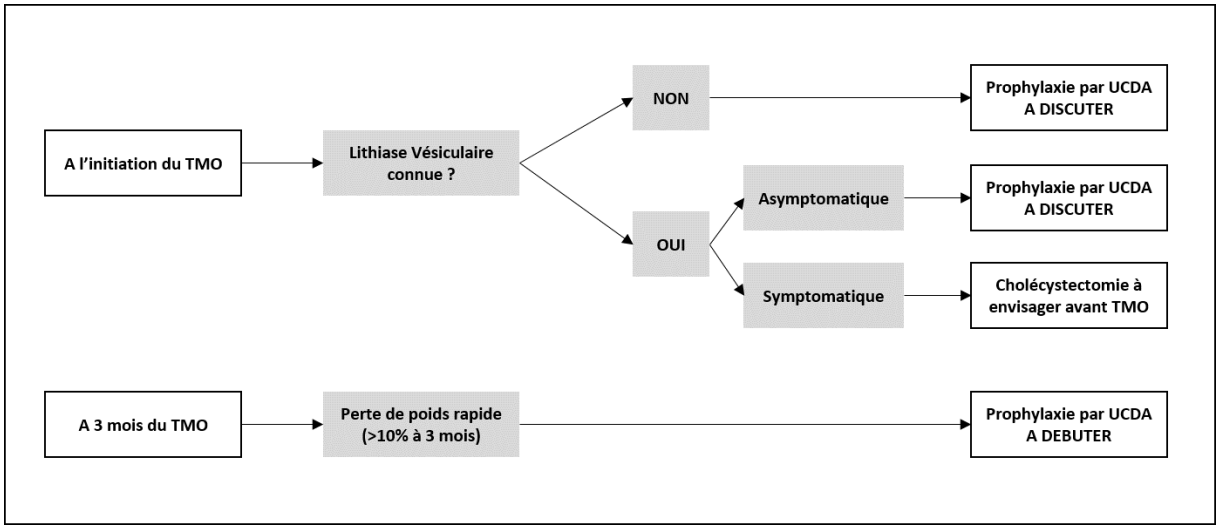
TRIMEBUTINE (DEBRIDAT®) 100mg : 1 à 2cp X 3/jour (jusqu'à 600mg/j)

- **Constipation**

-légère : ISPAGHUL (SPAGULAX®) sachet- dose : 1 sachet avant les principaux repas

-modérée : MACROGOL (MOVICOL®) : 1 à 2 sachets le matin en 1 prise, sans dépasser 1 semaine de traitement consécutif

Annexe 13 : Algorithme pour la prévention de la lithiase biliaire sous TMO



Annexe 14 : Conseils nutritionnels pour prévenir une dénutrition et équivalences pour 20g de protéines

	Conseils pour maintenir un apport protéique suffisant sous TMO
Seuils nutritionnels de sécurité	Apports énergétiques >1200 kcal/j et apports proteiques >60g/J
Conseils diététiques	Réaliser au moins 3 prises alimentaires dans la journée
	Ne pas hésiter à fractionner le repas en collations(s) : produit laitier +/- desserts 1 à 2h après le repas
	Privilégier l'apport alimentaire en protéines de bonne qualité (principalement protéines animales)
	Commencer le repas par les protéines animales (viande/poisson/oeufs), éviter de faire une entrée
	Privilégier les plats les plus appréciés
	Intensifier la saveur des plats en utilisant herbes, aromates et épices (attention au piment, uniquement si bonne tolérance digestive).
Autres conseils	Conseiller le maintien une activité physique adaptée en résistance et en endurance
	En cas de difficultés pour mainttenir l'apport protéique de sécurité (60g/j) : Surveiller plus fréquement l'évolution du poids Discuter une adapatation de la dose du TMO (désescalade, arrêt temporaire ou définitif) Se rapprocher au besoin d'un professionnel de santé spécialisé en nutrition

Illustration d'équivalences pour 20 g de protéines
• 1 part de viande (environ 100g) • 2 à 3 tranches de jambon blanc • 1 part de poisson (environ 100g) • 3 œufs • 1 grand ramequin de fromage blanc (180g) • 4 yahourts • 1,5 pots de skyr (200g) • 2 parts d'emmental (70g) • 3 parts de camenbert de 30g • 1/2 litre de lait • 200 g de légumineuses cuites • 250 g de pâtes cuites + 35g d'emmental • 250 g de semoule cuite + 100g de poids chiches

Annexe 15 : Niveaux de preuves des conclusions et gradation des recommandations

https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-01/guide_methodologique_recommandations_pour_la_pratique_clinique.pdf

<table>
<tr><th>Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature (études thérapeutiques)</th><th>Grade des recommandations</th></tr>
<tr><td>Niveau 1
Essais comparatifs randomisés de forte puissance.
Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés.
Analyse de décision basée sur des études bien menées.</td><td>A
Preuve scientifique établie.</td></tr>
<tr><td>Niveau 2
Essais comparatifs randomisés de faible puissance.
Études comparatives non randomisées bien menées.
Études de cohorte.</td><td>B
Présomption scientifique.</td></tr>
<tr><td>Niveau 3
Études cas-témoins.</td><td rowspan="2">C
Faible niveau de preuve.</td></tr>
<tr><td>Niveau 4
Études comparatives comportant des biais importants.
Études rétrospectives.
Séries de cas.</td></tr>
</table>

En l'absence d'études, les recommandations sont fondées sur un **accord entre experts** du groupe de travail, après consultation du groupe de lecture. L'absence de gradation ne signifie pas que les recommandations ne sont pas pertinentes et utiles. Elle doit, en revanche, inciter à engager des études complémentaires. En effet, la nouvelle mise à jour de la méthode RPC de la HAS préconise : "En l'absence de preuve scientifique, une proposition de recommandation figurera dans le texte des recommandations soumis à l'avis du groupe de lecture si elle obtient l'approbation d'au moins 80 % des membres du groupe de travail. Cette approbation sera idéalement obtenue à l'aide d'un système de vote électronique (à défaut, par vote à main levée) et constituera un « **accord d'experts** ». Si la totalité des membres du groupe de travail approuve une proposition de recommandation sans nécessité de conduire un vote, cela sera explicité dans l'argumentaire scientifique. »

Références

1. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöström L. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. Diabetes Care. janv 2004;27(1):155-61.

2. Clément K, van den Akker E, Argente J, Bahm A, Chung WK, Connors H, et al. Efficacy and safety of setmelanotide, an MC4R agonist, in individuals with severe obesity due to LEPR or POMC deficiency: single-arm, open-label, multicentre, phase 3 trials. Lancet Diabetes Endocrinol. déc 2020;8(12):960-70.

3. Haqq AM, Chung WK, Dollfus H, Haws RM, Martos-Moreno GÁ, Poitou C, et al. Efficacy and safety of setmelanotide, a melanocortin-4 receptor agonist, in patients with Bardet-Biedl syndrome and Alström syndrome: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial with an open-label period. Lancet Diabetes Endocrinol. déc 2022;10(12):859-68.

4. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M, et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. N Engl J Med. 2 juill 2015;373(1):11-22.

5. Le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Lau DCW, Van Gaal L, et al. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. The Lancet. avr 2017;389(10077):1399-409.

6. Wadden TA, Tronieri JS, Sugimoto D, Lund MT, Auerbach P, Jensen C, et al. Liraglutide 3.0 mg and Intensive Behavioral Therapy (IBT) for Obesity in Primary Care: The SCALE IBT Randomized Controlled Trial. Obesity. mars 2020;28(3):529-36.

7. Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, Kushner RF, Lewin A, Skjøth TV, et al. Efficacy of Liraglutide for Weight Loss Among Patients With Type 2 Diabetes: The SCALE Diabetes Randomized Clinical Trial. JAMA. 18 août 2015;314(7):687.

8. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. N Engl J Med. 18 mars 2021;384(11):989-1002.

9. Wilding JPH, Batterham RL, Davies M, Van Gaal LF, Kandler K, Konakli K, et al. Weight regain and cardiometabolic effects after withdrawal of semaglutide: The STEP 1 trial extension. Diabetes Obesity Metabolism. août 2022;24(8):1553-64.

10. Rubino D, Abrahamsson N, Davies M, Hesse D, Greenway FL, Jensen C, et al. Effect of Continued Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Placebo on Weight Loss Maintenance in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 4 Randomized Clinical Trial. JAMA. 13 avr 2021;325(14):1414.

11. Garvey WT, Batterham RL, Bhatta M, Buscemi S, Christensen LN, Frias JP, et al. Two-year effects of semaglutide in adults with overweight or obesity: the STEP 5 trial. Nat Med. oct 2022;28(10):2083-91.

12. Wadden TA, Bailey TS, Billings LK, Davies M, Frias JP, Koroleva A, et al. Effect of Subcutaneous Semaglutide vs Placebo as an Adjunct to Intensive Behavioral Therapy on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 3 Randomized Clinical Trial. JAMA. 13 avr 2021;325(14):1403.

13. McGowan BM, Bruun JM, Capehorn M, Pedersen SD, Pietiläinen KH, Muniraju HAK, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide 2·4 mg versus placebo in people with obesity and prediabetes (STEP 10): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre phase 3 trial. The Lancet Diabetes & Endocrinology. sept 2024;12(9):631-42.

14. Davies M, Færch L, Jeppesen OK, Pakseresht A, Pedersen SD, Perreault L, et al. Semaglutide 2·4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. The Lancet. mars 2021;397(10278):971-84.

15. Amaro A, Sugimoto D, Wharton S. Efficacy and safety of semaglutide for weight management: evidence from the STEP program. Postgraduate Medicine. 14 avr 2022;134(sup1):5-17.

16. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B, et al. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. N Engl J Med. 21 juill 2022;387(3):205-16.

17. Jastreboff AM, Le Roux CW, Stefanski A, Aronne LJ, Halpern B, Wharton S, et al. Tirzepatide for Obesity Treatment and Diabetes Prevention. N Engl J Med. 6 mars 2025;392(10):958-71.

18. Wadden TA, Chao AM, Machineni S, Kushner R, Ard J, Srivastava G, et al. Tirzepatide after intensive lifestyle intervention in adults with overweight or obesity: the SURMOUNT-3 phase 3 trial. Nat Med. nov 2023;29(11):2909-18.

19. Aronne LJ, Sattar N, Horn DB, Bays HE, Wharton S, Lin WY, et al. Continued Treatment With Tirzepatide for Maintenance of Weight Reduction in Adults With Obesity: The SURMOUNT-4 Randomized Clinical Trial. JAMA. 2 janv 2024;331(1):38.

20. Garvey WT, Frias JP, Jastreboff AM, Le Roux CW, Sattar N, Aizenberg D, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity in people with type 2 diabetes (SURMOUNT-2): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. The Lancet. août 2023;402(10402):613-26.

21. Thomsen RW, Mailhac A, Løhde JB, Pottegård A. Real-world evidence on the utilization, clinical and comparative effectiveness, and adverse effects of newer GLP-1RA-based weight-loss therapies. Diabetes Obes Metab. avr 2025;27 Suppl 2(Suppl 2):66-88.

22. Gasoyan H, Butsch WS, Schulte R, Casacchia NJ, Le P, Boyer CB, et al. Changes in weight and glycemic control following obesity treatment with semaglutide or tirzepatide by discontinuation status. Obesity (Silver Spring). sept 2025;33(9):1657-67.

23. Rubino DM, Greenway FL, Khalid U, O'Neil PM, Rosenstock J, Sørrig R, et al. Effect of Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Daily Liraglutide on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity Without Diabetes: The STEP 8 Randomized Clinical Trial. JAMA. 11 janv 2022;327(2):138.

24. Aronne LJ, Horn DB, Le Roux CW, Ho W, Falcon BL, Gomez Valderas E, et al. Tirzepatide as Compared with Semaglutide for the Treatment of Obesity. N Engl J Med. 11 mai 2025;NEJMoa2416394.

25. Rodriguez PJ, Goodwin Cartwright BM, Gratzl S, Brar R, Baker C, Gluckman TJ, et al. Semaglutide vs Tirzepatide for Weight Loss in Adults With Overweight or Obesity. JAMA Intern Med. 1 sept 2024;184(9):1056.

26. Yao H, Zhang A, Li D, Wu Y, Wang CZ, Wan JY, et al. Comparative effectiveness of GLP-1 receptor agonists on glycaemic control, body weight, and lipid profile for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis. BMJ. 29 janv 2024;e076410.

27. Jensterle M, Rizzo M, Janež A. Semaglutide in Obesity: Unmet Needs in Men. Diabetes Ther. mars 2023;14(3):461-5.

28. Srinath R, Pedersen S, Neff L, Cao D, Kao CY, Stefanski A, et al. SAT660 Predictors Of Achieving Body Weight Reduction ≥20% With Tirzepatide In People With Overweight Or Obesity In SURMOUNT-1. Journal of the Endocrine Society. 5 oct 2023;7(Supplement_1):bvad114.108.

29. Małecki MT, Batterham RL, Sattar N, Levine JA, Rodríguez Á, Bergman BK, et al. Predictors of ≥15% Weight Reduction and Associated Changes in Cardiometabolic Risk Factors With Tirzepatide in Adults With Type 2 Diabetes in SURPASS 1–4. Diabetes Care. 1 déc 2023;46(12):2292-9.

30. Fujioka K, O'Neil PM, Davies M, Greenway F, C.W. Lau D, Claudius B, et al. Early Weight Loss with Liraglutide 3.0 mg Predicts 1-Year Weight Loss and is Associated with Improvements in Clinical Markers. Obesity. nov 2016;24(11):2278-88.

31. Mosenzon O, Garvey WT, Hesse D, Koroleva A, Kushner RF, Lim S, et al. Clinically-Relevant Weight Loss is Achieved Independently of Early Weight Loss Response to Once-Weekly Subcutaneous Semaglutide 2.4 MG (STEP 4). Journal of the Endocrine Society. 3 mai 2021;5(Supplement_1):A7-A7.

32. Gudzune K, Gudzune K, Lingvay I, Cao D, Mojdami D, Stefanski A, et al. #1696673 Weight reduction over time in tirzepatide-treated participants by early weight loss response – post hoc analysis in SURMOUNT-1. Endocrine Practice. mai 2024;30(5):S66.

33. Sarwan G, Daley SF, Rehman A. Management of Weight Loss Plateau. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cité 13 juin 2025]. Disponible sur: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK576400/

34. Horn DB, Kahan S, Batterham RL, Cao D, Lee CJ, Murphy M, et al. Time to weight plateau with tirzepatide treatment in the SURMOUNT -1 and SURMOUNT -4 clinical trials. Clinical Obesity. juin 2025;15(3):e12734.

35. Ladebo L, Ernst MT, Mailhac A, Dirksen C, Bojsen-Møller KN, Pottegård A. Real-World Use of Semaglutide for Weight Management: Patient Characteristics and Dose Titration-A Danish Cohort Study. Diabetes Care. 1 oct 2024;47(10):1834-7.

36. Farahvash A, Lee MC, Jain R, Jaakkimainen L. Pattern of semaglutide prescription in a real-world Canadian patient cohort. Prim Care Diabetes. oct 2025;19(5):512-6.

37. Gleason PP, Urick BY, Marshall LZ, Friedlander N, Qiu Y, Leslie RS. Real-world persistence and adherence to glucagon-like peptide-1 receptor agonists among obese commercially insured adults without diabetes. J Manag Care Spec Pharm. août 2024;30(8):860-7.

38. Do D, Lee T, Peasah SK, Good CB, Inneh A, Patel U. GLP-1 Receptor Agonist Discontinuation Among Patients With Obesity and/or Type 2 Diabetes. JAMA Netw Open. 1 mai 2024;7(5):e2413172.

39. Rodriguez PJ, Zhang V, Gratzl S, Do D, Goodwin Cartwright B, Baker C, et al. Discontinuation and Reinitiation of Dual-Labeled GLP-1 Receptor Agonists Among US Adults With Overweight or Obesity. JAMA Netw Open. 2 janv 2025;8(1):e2457349.

40. Budini B, Luo S, Tam M, Stead I, Lee A, Akrami A, et al. Trajectory of weight regain after cessation of GLP-1 receptor agonists: a systematic review and meta-regression [Internet]. medRxiv; 2025 [cité 6 oct 2025]. p. 2025.06.09.25328726. Disponible sur: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2025.06.09.25328726v1

41. Wu H, Yang W, Guo T, Cai X, Ji L. Trajectory of the body weight after drug discontinuation in the treatment of anti-obesity medications. BMC Med. 22 juill 2025;23(1):398.

42. Hall KD, Kahan S. Maintenance of lost weight and long-term management of obesity. Med Clin North Am. janv 2018;102(1):183-97.

43. Flint A, Raben A, Astrup A, Holst JJ. Glucagon-like peptide 1 promotes satiety and suppresses energy intake in humans. J Clin Invest. 1 févr 1998;101(3):515-20.

44. van Can J, Sloth B, Jensen CB, Flint A, Blaak EE, Saris WHM. Effects of the once-daily GLP-1 analog liraglutide on gastric emptying, glycemic parameters, appetite and energy metabolism in obese, non-diabetic adults. Int J Obes (Lond). juin 2014;38(6):784-93.

45. Blundell J, Finlayson G, Axelsen M, Flint A, Gibbons C, Kvist T, et al. Effects of once-weekly semaglutide on appetite, energy intake, control of eating, food preference and body weight in subjects with obesity. Diabetes Obes Metab. sept 2017;19(9):1242-51.

46. Garvey WT, Batterham RL, Bhatta M, Buscemi S, Christensen LN, Frias JP, et al. Two-year effects of semaglutide in adults with overweight or obesity: the STEP 5 trial. Nat Med. oct 2022;28(10):2083-91.

47. Martin CK, Carmichael OT, Carnell S, Considine RV, Kareken DA, Dydak U, et al. Tirzepatide on ingestive behavior in adults with overweight or obesity: a randomized 6-week phase 1 trial. Nat Med. 24 juin 2025;

48. Müller TD, Blüher M, Tschöp MH, DiMarchi RD. Anti-obesity drug discovery: advances and challenges. Nat Rev Drug Discov. mars 2022;21(3):201-23.

49. van Bloemendaal L, IJzerman RG, Ten Kulve JS, Barkhof F, Konrad RJ, Drent ML, et al. GLP-1 receptor activation modulates appetite- and reward-related brain areas in humans. Diabetes. déc 2014;63(12):4186-96.

50. Dushay J, Gao C, Gopalakrishnan GS, Crawley M, Mitten EK, Wilker E, et al. Short-term exenatide treatment leads to significant weight loss in a subset of obese women without diabetes. Diabetes Care. janv 2012;35(1):4-11.

51. Ravussin E, Sanchez-Delgado G, Martin CK, Beyl RA, Greenway FL, O'Farrell LS, et al. Tirzepatide did not impact metabolic adaptation in people with obesity, but increased fat oxidation. Cell Metab. 6 mai 2025;37(5):1060-1074.e4.

52. Davies MJ, Aronne LJ, Caterson ID, Thomsen AB, Jacobsen PB, Marso SP, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in adults with overweight or obesity: A post hoc analysis from SCALE randomized controlled trials. Diabetes Obes Metab. mars 2018;20(3):734-9.

53. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 28 juill 2016;375(4):311-22.

54. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, Deanfield J, Emerson SS, Esbjerg S, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. N Engl J Med. 14 déc 2023;389(24):2221-32.

55. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 28 juill 2016;375(4):311-22.

56. Nicholls SJ, Bhatt DL, Buse JB, Prato SD, Kahn SE, Lincoff AM, et al. Comparison of tirzepatide and dulaglutide on major adverse cardiovascular events in participants with type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease: SURPASS-CVOT design and baseline characteristics. Am Heart J. janv 2024;267:1-11.

57. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet. 13 juill 2019;394(10193):121-30.

58. Sattar N, McGuire DK, Pavo I, Weerakkody GJ, Nishiyama H, Wiese RJ, et al. Tirzepatide cardiovascular event risk assessment: a pre-specified meta-analysis. Nat Med. mars 2022;28(3):591-8.

59. Arturi F, Succurro E, Miceli S, Cloro C, Ruffo M, Maio R, et al. Liraglutide improves cardiac function in patients with type 2 diabetes and chronic heart failure. Endocrine. sept 2017;57(3):464-73.

60. Margulies KB, Hernandez AF, Redfield MM, Givertz MM, Oliveira GH, Cole R, et al. Effects of Liraglutide on Clinical Stability Among Patients With Advanced Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2 août 2016;316(5):500-8.

61. Schou M, Petrie MC, Borlaug BA, Butler J, Davies MJ, Kitzman DW, et al. Semaglutide and NYHA Functional Class in Obesity-Related Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: The STEP-HFpEF Program. J Am Coll Cardiol. 16 juill 2024;84(3):247-57.

62. Borlaug BA, Kitzman DW, Davies MJ, Rasmussen S, Barros E, Butler J, et al. Semaglutide in HFpEF across obesity class and by body weight reduction: a prespecified analysis of the STEP-HFpEF trial. Nat Med. sept 2023;29(9):2358-65.

63. Deanfield J, Verma S, Scirica BM, Kahn SE, Emerson SS, Ryan D, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with obesity and prevalent heart failure: a prespecified analysis of the SELECT trial. Lancet. 24 août 2024;404(10454):773-86.

64. Kosiborod MN, Deanfield J, Pratley R, Borlaug BA, Butler J, Davies MJ, et al. Semaglutide versus placebo in patients with heart failure and mildly reduced or preserved ejection fraction: a pooled analysis of the SELECT, FLOW, STEP-HFpEF, and STEP-HFpEF DM randomised trials. Lancet. 7 sept 2024;404(10456):949-61.

65. Cleto AS, Schirlo JM, Beltrame M, Gomes VHO, Acras IH, Neiverth GS, et al. Semaglutide effects on safety and cardiovascular outcomes in patients with overweight or obesity: a systematic review and meta-analysis. Int J Obes (Lond). janv 2025;49(1):21-30.

66. Packer M, Zile MR, Kramer CM, Baum SJ, Litwin SE, Menon V, et al. Tirzepatide for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity. N Engl J Med. 16 nov 2024;

67. Borlaug BA, Zile MR, Kramer CM, Ye W, Ou Y, Hurt K, et al. Impact of Body Mass Index, Central Adiposity, and Weight Loss on the Benefits of Tirzepatide in HFpEF: The SUMMIT Trial. J Am Coll Cardiol. 29 juill 2025;86(4):242-55.

68. Lin YM, Liao KM, Yu T, Wu JY, Lai CC. Effectiveness of tirzepatide in patients with HFpEF using a target trial emulation retrospective cohort study. Nat Commun. 14 mai 2025;16(1):4471.

69. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. Lancet. 13 févr 2016;387(10019):679-90.

70. Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, Linder M, Okanoue T, Ratziu V, et al. A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis. N Engl J Med. 25 mars 2021;384(12):1113-24.

71. Sanyal AJ, Newsome PN, Kliers I, Østergaard LH, Long MT, Kjær MS, et al. Phase 3 Trial of Semaglutide in Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis. N Engl J Med. 5 juin 2025;392(21):2089-99.

72. Loomba R, Hartman ML, Lawitz EJ, Vuppalanchi R, Boursier J, Bugianesi E, et al. Tirzepatide for Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis with Liver Fibrosis. N Engl J Med. 25 juill 2024;391(4):299-310.

73. Blackman A, Foster GD, Zammit G, Rosenberg R, Aronne L, Wadden T, et al. Effect of liraglutide 3.0 mg in individuals with obesity and moderate or severe obstructive sleep apnea: the SCALE Sleep Apnea randomized clinical trial. Int J Obes (Lond). août 2016;40(8):1310-9.

74. Semaglutide (Wegovy): CADTH Reimbursement Recommendation: Indication: As an adjunct to a reduced calorie diet and increased physical activity for chronic weight management in adult

patients with an initial body mass index of 30 kg/m2 or greater (obesity), or 27 kg/m2 or greater (overweight) in the presence of at least 1 weight-related comorbidity such as hypertension, type 2 diabetes mellitus, dyslipidemia, or obstructive sleep apnea [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2022 [cité 9 juin 2025]. (CADTH Reimbursement Reviews and Recommendations). Disponible sur: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK602627/

75. Malhotra A, Grunstein RR, Fietze I, Weaver TE, Redline S, Azarbarzin A, et al. Tirzepatide for the Treatment of Obstructive Sleep Apnea and Obesity. N Engl J Med. 3 oct 2024;391(13):1193-205.

76. le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Lau DCW, Van Gaal L, et al. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. Lancet. 8 avr 2017;389(10077):1399-409.

77. McGowan BM, Bruun JM, Capehorn M, Pedersen SD, Pietiläinen KH, Muniraju HAK, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide 2·4 mg versus placebo in people with obesity and prediabetes (STEP 10): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre phase 3 trial. Lancet Diabetes Endocrinol. sept 2024;12(9):631-42.

78. Perreault L, Davies M, Frias JP, Laursen PN, Lingvay I, Machineni S, et al. Changes in Glucose Metabolism and Glycemic Status With Once-Weekly Subcutaneous Semaglutide 2.4 mg Among Participants With Prediabetes in the STEP Program. Diabetes Care. 1 oct 2022;45(10):2396-405.

79. Jastreboff AM, le Roux CW, Stefanski A, Aronne LJ, Halpern B, Wharton S, et al. Tirzepatide for Obesity Treatment and Diabetes Prevention. N Engl J Med. 6 mars 2025;392(10):958-71.

80. Anson M, Henney AE, Broadwell N, Zhao SS, Ibarburu GH, Lip GYH, et al. Incidence of new onset type 2 diabetes in adults living with obesity treated with tirzepatide or semaglutide: real world evidence from an international retrospective cohort study. EClinicalMedicine. sept 2024;75:102777.

81. Gudbergsen H, Overgaard A, Henriksen M, Wæhrens EE, Bliddal H, Christensen R, et al. Liraglutide after diet-induced weight loss for pain and weight control in knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. Am J Clin Nutr. 2 févr 2021;113(2):314-23.

82. Bliddal H, Bays H, Czernichow S, Uddén Hemmingsson J, Hjelmesæth J, Hoffmann Morville T, et al. Once-Weekly Semaglutide in Persons with Obesity and Knee Osteoarthritis. N Engl J Med. 31 oct 2024;391(17):1573-83.

83. Baser O, Rodchenko K, Vivier E, Baser I, Lu Y, Mohamed M. The impact of approved anti-obesity medications on osteoarthritis. Expert Opin Pharmacother. août 2024;25(11):1565-73.

84. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 28 juill 2016;375(4):311-22.

85. Apperloo EM, Gorriz JL, Soler MJ, Cigarrán Guldris S, Cruzado JM, Puchades MJ, et al. Semaglutide in patients with overweight or obesity and chronic kidney disease without diabetes: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. Nat Med. janv 2025;31(1):278-85.

86. Colhoun HM, Lingvay I, Brown PM, Deanfield J, Brown-Frandsen K, Kahn SE, et al. Long-term kidney outcomes of semaglutide in obesity and cardiovascular disease in the SELECT trial. Nat Med. juill 2024;30(7):2058-66.

87. Perkovic V, Tuttle KR, Rossing P, Mahaffey KW, Mann JFE, Bakris G, et al. Effects of Semaglutide on Chronic Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 11 juill 2024;391(2):109-21.

88. Wu JY, Lin YM, Hsu WH, Liu TH, Tsai YW, Huang PY, et al. Comparative clinical outcomes of adults with obstructive sleep apnea and comorbid obesity receiving tirzepatide versus bariatric metabolic surgery: A Multi-Institutional propensity score matched study. Diabetes Res Clin Pract. août 2025;226:112294.

89. Wu JY, Chen CC, Ling Tu W, Hsu WH, Liu TH, Tsai YW, et al. Clinical Impact of Tirzepatide on Patients With OSA and Obesity. Chest. 18 avr 2025;S0012-3692(25)00436-2.

90. Abasheva D, Ortiz A, Fernandez-Fernandez B. GLP-1 receptor agonists in patients with chronic kidney disease and either overweight or obesity. Clin Kidney J. déc 2024;17(Suppl 2):19-35.

91. Zheng Z, Zong Y, Ma Y, Tian Y, Pang Y, Zhang C, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor: mechanisms and advances in therapy. Signal Transduct Target Ther. 18 sept 2024;9(1):234.

92. Wharton S, Calanna S, Davies M, Dicker D, Goldman B, Lingvay I, et al. Gastrointestinal tolerability of once-weekly semaglutide 2.4 mg in adults with overweight or obesity, and the relationship between gastrointestinal adverse events and weight loss. Diabetes, Obesity and Metabolism. janv 2022;24(1):94-105.

93. Lean MEJ, Carraro R, Finer N, Hartvig H, Lindegaard ML, Rössner S, et al. Tolerability of nausea and vomiting and associations with weight loss in a randomized trial of liraglutide in obese, non-diabetic adults. Int J Obes. mai 2014;38(5):689-97.

94. Zhang R, Hou Q chuan, Li B hong, Deng L, Yang Y mei, Li T xin, et al. Efficacy and safety of subcutaneous semaglutide in adults with overweight or obese: a subgroup meta-analysis of randomized controlled trials. Front Endocrinol [Internet]. 26 juin 2023 [cité 16 mai 2025];14. Disponible sur: https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2023.1132004/full

95. Gao X, Hua X, Wang X, Xu W, Zhang Y, Shi C, et al. Efficacy and safety of semaglutide on weight loss in obese or overweight patients without diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Front Pharmacol [Internet]. 14 sept 2022 [cité 16 mai 2025];13. Disponible sur: https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2022.935823/full

96. Dorneles G, Algeri E, Lauterbach G, Pereira M, Fernandes B. Efficacy and Safety of Once-Weekly Subcutaneous Semaglutide in Overweight or Obese Adults: A Systematic Review with Meta-Analysis. Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes. 13 juin 2024;132:316-27.

97. Ard J, Fitch A, Fruh S, Herman L. Weight Loss and Maintenance Related to the Mechanism of Action of Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists. Adv Ther. 1 juin 2021;38(6):2821-39.

98. Feier CVI, Vonica RC, Faur AM, Streinu DR, Muntean C. Assessment of Thyroid Carcinogenic Risk and Safety Profile of GLP1-RA Semaglutide (Ozempic) Therapy for Diabetes Mellitus and Obesity: A Systematic Literature Review. International Journal of Molecular Sciences. janv 2024;25(8):4346.

99. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. N Engl J Med. 18 mars 2021;384(11):989-1002.

100. Rubino D, Abrahamsson N, Davies M, Hesse D, Greenway FL, Jensen C, et al. Effect of Continued Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Placebo on Weight Loss Maintenance in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 4 Randomized Clinical Trial. JAMA. 13 avr 2021;325(14):1414-25.

101. Bradley CL, McMillin SM, Hwang AY, Sherrill CH. High-Dose Once-Weekly Semaglutide: A New Option for Obesity Management. Ann Pharmacother. 1 août 2022;56(8):941-50.

102. Verma Y, Gimpaya N, Tran W, Sondawle R, Sinanian G, Tham D, et al. A81 GASTROINTESTINAL ADVERSE EVENTS ASSOCIATED WITH GLUCAGON-LIKE PEPTIDE-1 (GLP-1) AGONISTS IN OVERWEIGHT PATIENTS: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS. Journal of the Canadian Association of Gastroenterology. 10 févr 2025;8(Supplement_1):i31-2.

103. Moiz A, Filion KB, Toutounchi H, Tsoukas MA, Yu OHY, Peters TM, et al. Efficacy and Safety of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists for Weight Loss Among Adults Without Diabetes. Ann Intern Med. 18 févr 2025;178(2):199-217.

104. Huang X, Wu M, Huang B, Zhang Y. Gastrointestinal adverse events associated with GLP-1 receptor agonists in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD): a systematic review and meta-analysis. Front Med [Internet]. 20 févr 2025 [cité 9 juin 2025];12. Disponible sur: https://www.frontiersin.org/journals/medicine/articles/10.3389/fmed.2025.1509947/full

105. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M, et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. New England Journal of Medicine. 2 juill 2015;373(1):11-22.

106. Tzoulis P, Batavanis M, Baldeweg S, Tzoulis P, Batavanis M, Baldeweg S. A Real-World Study of the Effectiveness and Safety of Semaglutide for Weight Loss. Cureus [Internet]. 2 mai 2024 [cité 16 mai 2025];16(5). Disponible sur: https://www.cureus.com/articles/245499-a-real-world-study-of-the-effectiveness-and-safety-of-semaglutide-for-weight-loss

107. Zhou Y, Chen M, Liu L, Chen Z. Difference in Gastrointestinal Risk Associated with Use of GLP-1 Receptor Agonists: A Real-World Pharmacovigilance Study . DMSO. 13 janv 2022;15:155-63.

108. Guo X, Zhou Z, Lyu X, Xu H, Zhu H, Pan H, et al. The Antiobesity Effect and Safety of GLP-1 Receptor Agonist in Overweight/Obese Patients Without Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. Hormone and Metabolic Research. 14 juill 2022;54:458-71.

109. Yang L, Duan X, Hua P, Wu S, Liu X. Effectiveness and safety of semaglutide in overweight/obese adults with or without type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. Journal of Research in Medical Sciences. sept 2024;29(1):60.

110. Deng Y, Park A, Zhu L, Xie W, Pan CQ. Effect of semaglutide and liraglutide in individuals with obesity or overweight without diabetes: a systematic review. Therapeutic Advances in Chronic Disease. 1 janv 2022;13:20406223221108064.

111. Kommu S, Berg RL. Efficacy and safety of once-weekly subcutaneous semaglutide on weight loss in patients with overweight or obesity without diabetes mellitus—A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Obesity Reviews. 2024;25(9):e13792.

112. Tan HC, Dampil OA, Marquez MM. Efficacy and Safety of Semaglutide for Weight Loss in Obesity Without Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. Journal of the ASEAN Federation of Endocrine Societies. 23 août 2022;37(2):65-72.

113. Smith I, Hardy E, Mitchell S, Batson S. Semaglutide 2.4 Mg for the Management of Overweight and Obesity: Systematic Literature Review and Meta-Analysis. DMSO. 17 déc 2022;15:3961-87.

114. Mikhail N. Once weekly semaglutide for treatment of obesity. Journal of Clinical and Laboratory Research. 23 avr 2021;2:01-4.

115. K B, M K, Ms AEA, Jj M, Ma N. Occurrence of nausea, vomiting and diarrhoea reported as adverse events in clinical trials studying glucagon-like peptide-1 receptor agonists: A systematic analysis of published clinical trials. Diabetes, obesity & metabolism [Internet]. mars 2017 [cité 5 juin 2025];19(3). Disponible sur: https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.proxy.insermbiblio.inist.fr/27860132/

116. L L, J C, L W, C C, L C. Association between different GLP-1 receptor agonists and gastrointestinal adverse reactions: A real-world disproportionality study based on FDA adverse event reporting system database. Frontiers in endocrinology [Internet]. 12 juill 2022 [cité 5 juin 2025];13. Disponible sur: https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.proxy.insermbiblio.inist.fr/36568085/

117. Gourgari E, Srivastava G, Kelly AS, Mojdami D, Cao D, Murphy MA, et al. Early-Onset Obesity and Tirzepatide Treatment: A Post Hoc Analysis of the SURMOUNT Clinical Trials. Obesity (Silver Spring). 27 juill 2025;

118. Wharton S, Davies M, Dicker D, Lingvay I, Mosenzon O, Rubino DM, et al. Managing the gastrointestinal side effects of GLP-1 receptor agonists in obesity: recommendations for clinical practice. Postgrad Med. janv 2022;134(1):14-9.

119. Almandoz JP, Wadden TA, Tewksbury C, Apovian CM, Fitch A, Ard JD, et al. Nutritional considerations with antiobesity medications. Obesity (Silver Spring). sept 2024;32(9):1613-31.

120. S G, F S, M M, H C. Dietary Recommendations for the Management of Gastrointestinal Symptoms in Patients Treated with GLP-1 Receptor Agonist. Diabetes, metabolic syndrome and obesity : targets and therapy [Internet]. 19 déc 2024 [cité 5 juin 2025];17. Disponible sur: https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.proxy.insermbiblio.inist.fr/39722834/

121. Morton GJ, Cummings DE, Baskin DG, Barsh GS, Schwartz MW. Central nervous system control of food intake and body weight. Nature. 21 sept 2006;443(7109):289-95.

122. Mehrtash F, Dushay J, Manson JE. I Am Taking a GLP-1 Weight-Loss Medication-What Should I Know? JAMA Intern Med. 14 juill 2025;

123. Mehrtash F, Dushay J, Manson JE. Integrating Diet and Physical Activity When Prescribing GLP-1s-Lifestyle Factors Remain Crucial. JAMA Intern Med. 14 juill 2025;

124. Rao SSC, Yu S, Fedewa A. Systematic review: dietary fibre and FODMAP-restricted diet in the management of constipation and irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther. juin 2015;41(12):1256-70.

125. Kim HJ, Kang TU, Kim MJ, Swan H, Park SM. Long-term weight patterns and physical activity in gallstones. Sci Rep. 28 oct 2024;14(1):25817.

126. Sharma A, Shanti H, Nageswaran H, Best LMJ, Patel AG. Role of Ursodeoxycholic Acid in the Prevention of Gallstones Formation in Bariatric Patients-a Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Trials. Obes Surg. déc 2023;33(12):4115-24.

127. He L, Wang J, Ping F, Yang N, Huang J, Li Y, et al. 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 Internal Medicine. 1 mai 2022;182(5):513-9.

128. Alkhezi OS, Alahmed AA, Alfayez OM, Alzuman OA, Almutairi AR, Almohammed OA. Comparative effectiveness of glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the management of obesity in adults without diabetes: A network meta-analysis of randomized clinical trials. Obesity Reviews. 2023;24(3):e13543.

129. Smits MM, Van Raalte DH. Safety of Semaglutide. Front Endocrinol [Internet]. 7 juill 2021 [cité 28 mai 2025];12. Disponible sur: https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2021.645563/full

130. Zeng Q, Xu J, Mu X, Shi Y, Fan H, Li S. Safety issues of tirzepatide (pancreatitis and gallbladder or biliary disease) in type 2 diabetes and obesity: a systematic review and meta-analysis. Front Endocrinol [Internet]. 16 oct 2023 [cité 28 mai 2025];14. Disponible sur: https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2023.1214334/full

131. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B, et al. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. N Engl J Med. 21 juill 2022;387(3):205-16.

132. Nreu B, Dicembrini I, Tinti F, Mannucci E, Monami M. Cholelithiasis in patients treated with Glucagon-Like Peptide-1 Receptor: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. Diabetes Research and Clinical Practice. 1 mars 2020;161:108087.

133. Monami M, Nreu B, Scatena A, Cresci B, Andreozzi F, Sesti G, et al. Safety issues with glucagon-like peptide-1 receptor agonists (pancreatitis, pancreatic cancer and cholelithiasis): Data from randomized controlled trials. Diabetes, Obesity and Metabolism. sept 2017;19(9):1233-41.

134. Nexøe-Larsen CC, Sørensen PH, Hausner H, Agersnap M, Baekdal M, Brønden A, et al. Effects of liraglutide on gallbladder emptying: A randomized, placebo-controlled trial in adults with overweight or obesity. Diabetes, Obesity and Metabolism. nov 2018;20(11):2557-64.

135. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 10 juin 2025]. Obésité de l'adulte : prise en charge de 2e et 3e niveaux. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3346001/en/obesite-de-l-adulte-prise-en-charge-de-2e-et-3e-niveaux

136. Faillie JL, Yu OH, Yin H, Hillaire-Buys D, Barkun A, Azoulay L. Association of Bile Duct and Gallbladder Diseases With the Use of Incretin-Based Drugs in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. JAMA Internal Medicine. 1 oct 2016;176(10):1474-81.

137. Dong YH, Wu JH, Chang CH, Lin JW, Wu LC, Toh S. Association between glucagon-like peptide-1 receptor agonists and biliary-related diseases in patients with type 2 diabetes: A nationwide cohort study. Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy. 2022;42(6):483-94.

138. Ko HY, Bea S, Yoon D, Hong B, Bae JH, Cho YM, et al. Incretin-based drugs and the risk of gallbladder or biliary tract diseases among patients with type 2 diabetes across categories of body mass index: a nationwide cohort study. The Lancet Regional Health - Western Pacific. 1 mars 2025;56:101242.

139. He L, Li J, Cheng X, Luo L, Huang Y. Association between GLP-1 RAs and DPP-4 inhibitors with biliary disorders: pharmacovigilance analysis. Front Pharmacol. 17 févr 2025;16:1509561.

140. Liang Y, Zhang Z, Zheng J, Wang Y, He J, Zhao J, et al. Association of incretin-based therapies with hepatobiliary disorders among patients with type 2 diabetes: a case series from the FDA adverse event reporting system. 1 déc 2024 [cité 28 mai 2025]; Disponible sur: https://ec.bioscientifica.com/view/journals/ec/13/12/EC-24-0404.xml

141. Kamrul-Hasan ABM, Dutta D, Nagendra L, Kuchay MS, Islam MS, Pappachan JM. Hepatobiliary effects and safety of tirzepatide: A systematic review and meta-analysis. Diabetes Obes Metab. déc 2024;26(12):6074-9.

142. Chiang CH, Jaroenlapnopparat A, Colak SC, Yu CC, Xanthavanij N, Wang TH, et al. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists and Gastrointestinal Adverse Events: A Systematic Review and Meta-Analysis. Gastroenterology. 9 juin 2025;S0016-5085(25)00845-5.

143. Kushner RF, Ryan DH, Deanfield J, Kokkinos A, Cercato C, Wilding J, et al. Safety profile of semaglutide versus placebo in the SELECT study: a randomized controlled trial. Obesity (Silver Spring). mars 2025;33(3):452-62.

144. Pizzimenti V, Giandalia A, Cucinotta D, Russo GT, Smits M, Cutroneo PM, et al. Incretin-based therapy and acute cholecystitis: a review of case reports and EudraVigilance spontaneous adverse drug reaction reporting database. J Clin Pharm Ther. avr 2016;41(2):116-8.

145. Stokes CS, Gluud LL, Casper M, Lammert F. Ursodeoxycholic acid and diets higher in fat prevent gallbladder stones during weight loss: a meta-analysis of randomized controlled trials. Clin Gastroenterol Hepatol. juill 2014;12(7):1090-1100.e2; quiz e61.

146. Steinberg WM, Rosenstock J, Wadden TA, Donsmark M, Jensen CB, DeVries JH. Impact of Liraglutide on Amylase, Lipase, and Acute Pancreatitis in Participants With Overweight/Obesity and

Normoglycemia, Prediabetes, or Type 2 Diabetes: Secondary Analyses of Pooled Data From the SCALE Clinical Development Program. Diabetes Care. 4 mai 2017;40(7):839-48.

147. Safwan M, Bourgleh MS, Alotaibi SA, Alotaibi E, Al -Ruqi Abdulsalam, El RF. Gastrointestinal safety of semaglutide and tirzepatide vs. placebo in obese individuals without diabetes: a systematic review and meta analysis. Annals of Saudi Medicine. mars 2025;45(2):129-43.

148. Elmi A, Mesgun S, Baluyut AR, Perez J, Mansoor E, Greer KB, et al. Sa1959 NO INCREASED RISK OF DE-NOVO ACUTE PANCREATITIS IN NONDIABETIC WITH OBESITY PATIENTS ON GLP-1 RECEPTOR AGONISTS FOR WEIGHT LOSS: A MULTI-NETWORK STUDY. Gastroenterology. 18 mai 2024;166(5, Supplement):S-595.

149. Liu BD, Veccia D, Sun Y, Song G. Some Risks of Gastrointestinal Adverse Events Associated With Glucagon-Like PEPTIDE-1 Receptor Agonists Are Likely Explained by BMI. Alimentary Pharmacology & Therapeutics [Internet]. [cité 29 mai 2025];n/a(n/a). Disponible sur: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/apt.70190

150. Mahase E. GLP-1 agonists linked to adverse gastrointestinal events in weight loss patients. 9 oct 2023 [cité 29 mai 2025]; Disponible sur: https://www.bmj.com/content/383/bmj.p2330

151. Kim TH, Lee K, Park S, Oh J, Park J, Jo H, et al. Adverse drug reaction patterns of GLP-1 receptor agonists approved for obesity treatment: Disproportionality analysis from global pharmacovigilance database. Diabetes, Obesity and Metabolism. juin 2025;27(6):3490-502.

152. Guo H, Guo Q, Li Z, Wang Z. Association between different GLP-1 receptor agonists and acute pancreatitis: case series and real-world pharmacovigilance analysis. Front Pharmacol [Internet]. 13 nov 2024 [cité 29 mai 2025];15. Disponible sur: https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2024.1461398/full

153. Li L, Shen J, Bala MM, Busse JW, Ebrahim S, Vandvik PO, et al. Incretin treatment and risk of pancreatitis in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of randomised and non-randomised studies. BMJ. 15 avr 2014;348:g2366.

154. Pratley R, Saeed ZI, Casu A. Incretin mimetics and acute pancreatitis: enemy or innocent bystander? Current Opinion in Gastroenterology. sept 2024;40(5):404.

155. Meng Z. Long-term Safety Profile of Semaglutide in the Management of Type 2 Diabetes and Obesity. MedScien [Internet]. 31 déc 2024 [cité 29 mai 2025];1(1). Disponible sur: https://www.deanfrancispress.com/index.php/ms/article/view/2191

156. Dagher C, Jailani M, Akiki M, Siddique T, Saleh Z, Nadler E, et al. Semaglutide-Induced Acute Pancreatitis Leading to Death After Four Years of Use. Cureus [Internet]. 19 sept 2024 [cité 10 juin 2025];16(9). Disponible sur: https://www.cureus.com/articles/292818-semaglutide-induced-acute-pancreatitis-leading-to-death-after-four-years-of-use

157. Grennan K, Borg C, Meneley A, Janitz T, Shuman M, Venegas C. Fatal, Fulminant, Necrotizing Pancreatitis Associated With Recent Tirzepatide Initiation. JCEM Case Reports. 1 juin 2025;3(6):luaf087.

158. Yau A, Reisman T, Chen Z. PSUN270 Magnified Risk of Pancreatitis by GLP-1: A Case of Necrotizing Pancreatitis in a Patient on Dulaglutide with Baseline Elevated Triglycerides. Journal of the Endocrine Society. 1 déc 2022;6(Supplement_1):A399-400.

159. Bhat SZ, Goudarzi A. Necrotizing Pancreatitis Secondary to Dulaglutide Use. Journal of the Endocrine Society. 1 mai 2021;5(Supplement_1):A393.

160. Manuel SL, Lin F, Kutty SM, Manuel SL, Lin F, Kutty SM. An Atypical Presentation of Dulaglutide-Induced Pancreatitis Complicated by Superior Mesenteric Vein Thrombosis. Cureus [Internet]. 6 déc 2023 [cité 10 juin 2025];15(12). Disponible sur: https://www.cureus.com/articles/206471-an-atypical-presentation-of-dulaglutide-induced-pancreatitis-complicated-by-superior-mesenteric-vein-thrombosis

161. Mando N, Thomson E, Fowler M, Short L, Gillen N, Mando N, et al. Acute Pancreatitis Caused by Tirzepatide. Cureus [Internet]. 19 déc 2024 [cité 10 juin 2025];16(12). Disponible sur: https://www.cureus.com/articles/326365-acute-pancreatitis-caused-by-tirzepatide

162. Morehouse ZP, Ledford JD. Problematic Pharmacokinetics: A Case of Recurrent Pancreatitis Post Discontinuation of a Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists. Journal of Pharmacy Practice. 1 févr 2025;38(1):187-92.

163. Khan A baker, Shah A, Ahmad S, Khan MI, Amir A, Khan A baker, et al. Dulaglutide (Trulicity)-Induced Acute Pancreatitis: A Case Report. Cureus [Internet]. 6 mai 2023 [cité 10 juin 2025];15(5). Disponible sur: https://www.cureus.com/articles/116202-dulaglutide-trulicity-induced-acute-pancreatitis-a-case-report

164. Abdelmasih R, Saeed Z, Ashraf B, Abdelmaseih R, Nasser H. PSUN241 A Case of Dulaglutide-Induced Acute Pancreatitis in a Diabetic Patient – A Case Report. Journal of the Endocrine Society. 1 déc 2022;6(Supplement_1):A388-9.

165. Babajide O, C NK, Solaimanzadeh I, Shiferaw-Deribe Z, Babajide O, C NK, et al. Case Report of Acute Pancreatitis Associated With Combination Treatment of Dulaglutide and Glipizide. Cureus [Internet]. 4 janv 2022 [cité 10 juin 2025];14(1). Disponible sur: https://www.cureus.com/articles/79731-case-report-of-acute-pancreatitis-associated-with-combination-treatment-of-dulaglutide-and-glipizide

166. Patel F, Gan A, Chang K, Vega KJ, Patel F, Gan A, et al. Acute Pancreatitis in a Patient Taking Semaglutide. Cureus [Internet]. 19 août 2023 [cité 10 juin 2025];15(8). Disponible sur: https://www.cureus.com/articles/178616-acute-pancreatitis-in-a-patient-taking-semaglutide

167. R P. Semaglutide induced Pancreatitis. IJFMR - International Journal For Multidisciplinary Research [Internet]. 19 août 2024 [cité 10 juin 2025];6(4). Disponible sur: https://www.ijfmr.com/research-paper.php?id=26238

168. Javed H, Jagirdhar GSK, Kashyap R, Vekaria PH, Javed H, Jagirdhar GSK, et al. Liraglutide-Induced Pancreatitis: A Case Report and Literature Review. Cureus [Internet]. 28 avr 2023 [cité 10 juin 2025];15(4). Disponible sur: https://www.cureus.com/articles/145469-liraglutide-induced-pancreatitis-a-case-report-and-literature-review

169. Gameil MA, Elsebaie AH. Mildly symptomatic liraglutide-induced acute pancreatitis in a patient with type 2 diabetes mellitus: a case report. The Egyptian Journal of Internal Medicine. 11 nov 2020;32(1):26.

170. Hughes K, Sumaruth YRK, Mohammed E, Bakshsingh VS, Hughes K, Sumaruth YRK, et al. Acute Pancreatitis Likely Due to Semaglutide. Cureus [Internet]. 21 sept 2024 [cité 10 juin 2025];16(9). Disponible sur: https://www.cureus.com/articles/295395-acute-pancreatitis-likely-due-to-semaglutide

171. Hughes K, Sumaruth YRK, Mohammed E, Sant Bakshsingh V. Acute Pancreatitis Likely Due to Semaglutide. Cureus. sept 2024;16(9):e69844.

172. Yau A, Reisman T, Chen Z. PSUN270 Magnified Risk of Pancreatitis by GLP-1: A Case of Necrotizing Pancreatitis in a Patient on Dulaglutide with Baseline Elevated Triglycerides. J Endocr Soc. 1 nov 2022;6(Suppl 2):A399-400.

173. Lomeli LD, Kodali AM, Tsushima Y, Mehta AE, Pantalone KM. The incidence of acute pancreatitis with GLP-1 receptor agonist therapy in individuals with a known history of pancreatitis. Diabetes Res Clin Pract. sept 2024;215:111806.

174. Brady SM, Kane MP, Busch RS. GLP-1 Agonist Use in a Patient With an Explainable Cause of Pancreatitis. AACE Clinical Case Reports. 1 mars 2016;2(2):e82-5.

175. Kodali AM, Pantalone KM, Tsushima Y. RF28 | PSUN182 Risk of Pancreatitis After Glp-1 Receptor Agonist in Individuals With Known History of Pancreatitis. J Endocr Soc. 1 nov 2022;6(Suppl 1):A426-7.

176. Steinberg WM, Buse JB, Ghorbani MLM, Ørsted DD, Nauck MA, the LEADER Steering Committee, et al. Amylase, Lipase, and Acute Pancreatitis in People With Type 2 Diabetes Treated With Liraglutide: Results From the LEADER Randomized Trial. Diabetes Care. 5 mai 2017;40(7):966-72.

177. Nassar M, Abosheaishaa H, Misra A, Dandona P, Ghanim H, Chaudhuri A. Use of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in people with history of acute pancreatitis: TriNetX analysis. Diabetes & Metabolism. 1 mars 2025;51(2):101613.

178. Nassar M, Nassar O, Abosheaishaa H, Misra A. Decreased risk of recurrent acute pancreatitis with semaglutide and tirzepatide in people with type 2 diabetes or obesity with a history of acute pancreatitis: A propensity matched global federated TriNetX database-based retrospective cohort study. Diabetes Metab Syndr. sept 2024;18(9):103116.

179. Chiang CH, Jaroenlapnopparat A, Colak SC, Yu CC, Xanthavanij N, Wang TH, et al. Glucagon-like peptide-1 Receptor Agonists and Gastrointestinal Adverse Events: a Systematic Review and Meta-analysis. Gastroenterology. 9 juin 2025;S0016-5085(25)00845-5.

180. Gudin B, Ladhari C, Robin P, Laroche ML, Babai S, Hillaire-Buys D, et al. Incretin-based drugs and intestinal obstruction: A pharmacovigilance study. Therapies. 1 nov 2020;75(6):641-7.

181. Faillie JL, Yin H, Yu OHY, Herrero A, Altwegg R, Renoux C, et al. Incretin-Based Drugs and Risk of Intestinal Obstruction Among Patients With Type 2 Diabetes. Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2022;111(1):272-82.

182. Ueda P, Wintzell V, Melbye M, Eliasson B, Söderling J, Gudbjörnsdottir S, et al. Use of DPP4 Inhibitors and GLP-1 Receptor Agonists and Risk of Intestinal Obstruction: Scandinavian Cohort Study. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 1 juin 2024;22(6):1226-1237.e14.

183. Jones M, Cappola JJ, Jones M, Iii JJC. GLP-1 Receptor Agonists in Diabetes and Obesity: A Case Report and Review of Bowel Obstruction Risks and Management. Cureus [Internet]. 8 avr 2025 [cité 29 mai 2025];17(4). Disponible sur: https://www.cureus.com/articles/325417-glp-1-receptor-agonists-in-diabetes-and-obesity-a-case-report-and-review-of-bowel-obstruction-risks-and-management

184. Alqaisi S, Doerfler WR, Latif T, Bandi A. SAT675 GLP-1RA Therapy And Intussusception: A Case Report Of Bowel Telescoping In Anobese Patient After Successful Weight Loss On Therapy. Journal of the Endocrine Society. 1 nov 2023;7(Supplement_1):bvad114.123.

185. Goron AR, Connolly C, Valdez-Sinon AN, Hesson A, Helou C, Kirschen GW. Anti-Hyperglycemic Medication Management in the Perioperative Setting: A Review and Illustrative Case of an Adverse Effect of GLP-1 Receptor Agonist. JCM. 20 oct 2024;13(20):6259.

186. Thakkar B, Nguyen MTT, Hagen R, Parikh N. From Glycemic Control to Gut Telescoping: Intussusception in a Patient on a Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist. ACG Case Reports Journal. mai 2025;12(5):e01679.

187. Gandhi A, Khanam V, Peterson D, Patel F, Kulairi Z. MON-681 Dulaglutide Commonly Known as Trulicity; An Anti-Diabetic Medication Causing Small Bowel Obstruction. Journal of the Endocrine Society. 8 mai 2020;4(Supplement_1):MON-681.

188. Faillie JL, Yin H, Yu O, Herrero A, Altwegg R, Renoux C, et al. Incretin-Based Drugs and Risk of Intestinal Obstruction Among Patients With Type 2 Diabetes. Clinical Pharmacology & Therapeutics. 16 oct 2021;111:272-82.

189. Ueda P, Wintzell V, Melbye M, Eliasson B, Söderling J, Gudbjörnsdottir S, et al. Use of DPP4 Inhibitors and GLP-1 Receptor Agonists and Risk of Intestinal Obstruction: Scandinavian Cohort Study. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 1 juin 2024;22(6):1226-1237.e14.

190. Alfehaid L, Al Yami M, Almohareb S, Alshaya O, Almutairi A. Evaluating bowel obstruction and ileus events in patients on GLP-1 receptor agonists: a systematic review and meta-analysis. Expert opinion on drug safety. 18 févr 2025;

191. Jalleh RJ, Rayner CK, Hausken T, Jones KL, Camilleri M, Horowitz M. Gastrointestinal effects of GLP-1 receptor agonists: mechanisms, management, and future directions. The Lancet Gastroenterology & Hepatology. 1 oct 2024;9(10):957-64.

192. Singh S, Rahman SH, Khan N, Rajagopal A, Shafique N, Tawde P, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on endoscopy outcomes: systematic review and meta-analysis. Gastrointestinal Endoscopy. 1 févr 2025;101(2):343-349.e5.

193. Facciorusso A, Ramai D, Dhar J, Samanta J, Chandan S, Gkolfakis P, et al. Effects of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists on Upper Gastrointestinal Endoscopy: A Meta-Analysis. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 1 avr 2025;23(5):715-725.e3.

194. Hiramoto B, McCarty TR, Lodhia NA, Jenkins A, Elnaiem A, Muftah M, et al. Quantified Metrics of Gastric Emptying Delay by GLP-1 Agonists: A Systematic Review and Meta-Analysis with Insights for Periprocedural Management. Am J Gastroenterol. 1 juin 2024;119(6):1126-40.

195. Itkin J, Dhoop SM, Sodeman T. S2328 The Effect of GLP-1 RA Use on Gastric Emptying and Gastroparesis Symptoms in Patients With Diabetic Gastroparesis: A Systematic Review. Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG. oct 2024;119(10S):S1669.

196. Deane AM, Chapman MJ, Fraser RJL, Summers MJ, Zaknic AV, Storey JP, et al. Effects of exogenous glucagon-like peptide-1 on gastric emptying and glucose absorption in the critically ill: Relationship to glycemia*. Critical Care Medicine. mai 2010;38(5):1261.

197. Nakatani Y, Maeda M, Matsumura M, Shimizu R, Banba N, Aso Y, et al. Effect of GLP-1 receptor agonist on gastrointestinal tract motility and residue rates as evaluated by capsule endoscopy. Diabetes & Metabolism. 1 oct 2017;43(5):430-7.

198. Camilleri M. Definite benefits of GLP-1 receptor agonists: what is the risk of gastroparesis and lung aspiration? Gut. 1 mars 2025;74(3):342-5.

199. van Zuylen ML, Siegelaar SE, Plummer MP, Deane AM, Hermanides J, Hulst AH. Perioperative management of long-acting glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists: concerns for delayed gastric emptying and pulmonary aspiration. Br J Anaesth. avr 2024;132(4):644-8.

200. Robinson M, Davidson A. Aspiration under anaesthesia: risk assessment and decision-making. Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain. 1 août 2014;14(4):171-5.

201. Practice Guidelines for Preoperative Fasting and the Use of Pharmacologic Agents to Reduce the Risk of Pulmonary Aspiration: Application to Healthy Patients Undergoing Elective Procedures: An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Preoperative Fasting and the Use of Pharmacologic Agents to Reduce the Risk of Pulmonary Aspiration. Anesthesiology. mars 2017;126(3):376-93.

202. Are Serious Anesthesia Risks of Semaglutide and Other GLP-1 Agonists Under-Recognized? Case Reports of Retained Solid Gastric Contents in Patients Undergoing Anesthesia [Internet]. Anesthesia Patient Safety Foundation. [cité 23 juin 2025]. Disponible sur: https://www.apsf.org/article/are-serious-anesthesia-risks-of-semaglutide-and-other-glp-1-agonists-under-recognized/

203. Silveira SQ, da Silva LM, de Campos Vieira Abib A, de Moura DTH, de Moura EGH, Santos LB, et al. Relationship between perioperative semaglutide use and residual gastric content: A retrospective analysis of patients undergoing elective upper endoscopy. J Clin Anesth. août 2023;87:111091.

204. Esparham A, Mehri A, Dalili A, Richards J, Khorgami Z. Safety and efficacy of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists in patients with weight regain or insufficient weight loss after metabolic bariatric surgery: A systematic review and meta-analysis. Obes Rev. nov 2024;25(11):e13811.

205. Lazzati A, Bechet S, Jouma S, Paolino L, Jung C. Revision surgery after sleeve gastrectomy: a nationwide study with 10 years of follow-up. Surg Obes Relat Dis. oct 2020;16(10):1497-504.

206. El-Boghdadly K, Dhesi J, Fabb P, Levy N, Lobo DN, McKechnie A, et al. Elective peri-operative management of adults taking glucagon-like peptide-1 receptor agonists, glucose-dependent insulinotropic peptide agonists and sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors: a multidisciplinary consensus statement: A consensus statement from the Association of Anaesthetists, Association of British Clinical Diabetologists, British Obesity and Metabolic Surgery Society, Centre for Perioperative Care, Joint British Diabetes Societies for Inpatient Care, Royal College of Anaesthetists, Society for Obesity and Bariatric Anaesthesia and UK Clinical Pharmacy Association. Anaesthesia. avr 2025;80(4):412-24.

207. American Society of Anesthesiologists Consensus-Based Guidance on Preoperative Management of Patients (Adults and Children) on Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Receptor Agonists [Internet]. [cité 25 juill 2025]. Disponible sur: https://www.asahq.org/about-asa/newsroom/news-releases/2023/06/american-society-of-anesthesiologists-consensus-based-guidance-on-preoperative

208. Oprea AD, Ostapenko LJ, Sweitzer B, Selzer A, Irizarry-Alvarado JM, Hurtado Andrade MD, et al. Perioperative management of patients taking glucagon-like peptide 1 receptor agonists: Society for Perioperative Assessment and Quality Improvement (SPAQI) multidisciplinary consensus statement. Br J Anaesth. juill 2025;135(1):48-78.

209. Ojaimi RE, Cheisson G, Cosson E, Ichai C, Jacqueminet S, Nicolescu-Catargi B, et al. Recent advances in perioperative care of patients using new antihyperglycaemic drugs and devices dedicated to diabetes. Anaesth Crit Care Pain Med. janv 2025;44(1):101468.

210. Gravina AG, Pellegrino R, Izzo M, De Costanzo I, Imperio G, Landa F, et al. Relevance of Glucagon-Like Peptide 1 (GLP-1) in Inflammatory Bowel Diseases: A Narrative Review. Current Issues in Molecular Biology. mai 2025;47(5):383.

211. Bray JJH, Foster-Davies H, Salem A, Hoole AL, Obaid DR, Halcox JPJ, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists improve biomarkers of inflammation and oxidative stress: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Diabetes Obes Metab. août 2021;23(8):1806-22.

212. Anderson SR, Ayoub M, Coats S, McHenry S, Tan T, Deepak P. Safety and Effectiveness of Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists in Inflammatory Bowel Disease. Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG. mai 2025;120(5):1152.

213. Desai A, Khataniar H, Hashash JG, Farraye FA, Regueiro M, Kochhar GS. Effectiveness and Safety of Semaglutide for Weight Loss in Patients With Inflammatory Bowel Disease and Obesity. Inflammatory Bowel Diseases. 1 mars 2025;31(3):696-705.

214. Desai A, Petrov J, Hashash JG, Patel H, Brahmbhatt B, Kochhar GS, et al. Use of glucagon-like peptide-1 receptor agonists for type 2 diabetes mellitus and outcomes of inflammatory bowel disease. Alimentary Pharmacology & Therapeutics. 2024;60(5):620-32.

215. Villumsen M, Schelde AB, Jimenez-Solem E, Jess T, Allin KH. GLP-1 based therapies and disease course of inflammatory bowel disease. eClinicalMedicine. 23 juin 2021;37:100979.

216. Nielsen J, Friedman S, Nørgård BM, Knudsen T, Kjeldsen J, Wod M. Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists Are Not Associated With an Increased Risk of Ileus or Intestinal Obstruction in Patients with Inflammatory Bowel Disease—A Danish Nationwide Cohort Study. Inflammatory Bowel Diseases. 27 nov 2024;izae276.

217. Gala K, Tome J, Krall M, Tian D, League JB, Vargas EJ, et al. Quality of bowel preparation for colonoscopy in patients on glucagon-like peptide-1 receptor agonists. Gastrointest Endosc. mai 2025;101(5):1068-1072.e1.

218. Desai A, Khataniar H, Tabaku F, Hashash JG, Farraye FA, Kochhar GS. Efficacy of tirzepatide for weight loss and it's comparative effectiveness to weight loss surgery in inflammatory bowel disease. Indian J Gastroenterol. 19 juill 2025;

219. St-Pierre J, Klein J, Choi NK, Fear E, Pannain S, Rubin DT. Efficacy and Safety of GLP-1 Agonists on Metabolic Parameters in Non-diabetic Patients with Inflammatory Bowel Disease. Dig Dis Sci. déc 2024;69(12):4437-45.

220. Hu W, Song R, Cheng R, Liu C, Guo R, Tang W, et al. Use of GLP-1 Receptor Agonists and Occurrence of Thyroid Disorders: a Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Front Endocrinol [Internet]. 11 juill 2022 [cité 29 mai 2025];13. Disponible sur: https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2022.927859/full

221. Silverii GA, Marinelli C, Bettarini C, Del Vescovo GG, Monami M, Mannucci E. GLP-1 receptor agonists and the risk for cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. Diabetes Obes Metab. août 2025;27(8):4454-68.

222. Pizzato M, Li M, Vignat J, Laversanne M, Singh D, La Vecchia C, et al. The epidemiological landscape of thyroid cancer worldwide: GLOBOCAN estimates for incidence and mortality rates in 2020. Lancet Diabetes Endocrinol. avr 2022;10(4):264-72.

223. Funch D, Mortimer K, Ziyadeh NJ, Seeger JD, Zhou L, Ng E, et al. Risk of Thyroid Cancer Associated with Use of Liraglutide and Other Antidiabetic Drugs in a US Commercially Insured Population . DMSO. 10 juin 2021;14:2619-29.

224. Kim M, Kim SC, Kim J, Kim BH. Use of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists Does Not Increase the Risk of Cancer in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. Diabetes Metab J. 24 oct 2024;49(1):49-59.

225. Bezin J, Gouverneur A, Pénichon M, Mathieu C, Garrel R, Hillaire-Buys D, et al. GLP-1 Receptor Agonists and the Risk of Thyroid Cancer. Diabetes Care. 10 nov 2022;46(2):384-90.

226. Brito JP, Herrin J, Swarna KS, Singh Ospina NM, Montori VM, Toro-Tobon D, et al. GLP-1RA Use and Thyroid Cancer Risk. JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery. 1 mars 2025;151(3):243-52.

227. Levy S, Attia A, Elshazli RM, Abdelmaksoud A, Tatum D, Aiash H, et al. Differential Effects of GLP-1 Receptor Agonists on Cancer Risk in Obesity: A Nationwide Analysis of 1.1 Million Patients. Cancers. janv 2025;17(1):78.

228. Lin C (Hsin T, Liu B, Hill H, Wang J, Han X, Remick SC, et al. Comparative risk of obesity-related cancer with glucagon-like protein-1 receptor agonists vs. bariatric surgery in patients with BMI ≥ 35. JCO. juin 2024;42(16_suppl):10508-10508.

229. Abi Zeid Daou C, Aboul Hosn O, Ghzayel L, Mourad M. Exploring Connections Between Weight-Loss Medications and Thyroid Cancer: A Look at the FDA Adverse Event Reporting System Database. Endocrinol Diabetes Metab. mars 2025;8(2):e70038.

230. Ou Y, Cui Z, Lou S, Zhu C, Chen J, Zhou L, et al. Analysis of tirzepatide in the US FDA adverse event reporting system (FAERS): a focus on overall patient population and sex-specific subgroups. Front Pharmacol. 2024;15:1463657.

231. Caruso I, Di Gioia L, Di Molfetta S, Caporusso M, Cignarelli A, Sorice GP, et al. The real-world safety profile of tirzepatide: pharmacovigilance analysis of the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) database. J Endocrinol Invest. nov 2024;47(11):2671-8.

232. Huo Y, Ma M, Liao X. Data mining study on adverse events of tirzepatide based on FAERS database. Expert Opin Drug Saf. juin 2025;24(6):675-83.

233. Kamrul-Hasan ABM, Alam MS, Dutta D, Sasikanth T, Aalpona FTZ, Nagendra L. Tirzepatide and Cancer Risk in Individuals with and without Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. Endocrinol Metab (Seoul). févr 2025;40(1):112-24.

234. Popovic DS, Patoulias D, Popovic LS, Karakasis P, Papanas N, Mantzoros CS. Tirzepatide use and the risk of cancer among individuals with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized controlled trials. Diabetes Res Clin Pract. juill 2024;213:111758.

235. Vilsbøll T, Bain SC, Leiter LA, Lingvay I, Matthews D, Simó R, et al. Semaglutide, reduction in glycated haemoglobin and the risk of diabetic retinopathy. Diabetes, Obesity and Metabolism. avr 2018;20(4):889-97.

236. Bethel MA, Diaz R, Castellana N, Bhattacharya I, Gerstein HC, Lakshmanan MC. HbA1c Change and Diabetic Retinopathy During GLP-1 Receptor Agonist Cardiovascular Outcome Trials: A Meta-analysis and Meta-regression. Diabetes Care. 14 déc 2020;44(1):290-6.

237. Tang H, Li G, Zhao Y, Wang F, Gower EW, Shi L, et al. Comparisons of diabetic retinopathy events associated with glucose-lowering drugs in patients with type 2 diabetes mellitus: A network meta-analysis. Diabetes, Obesity and Metabolism. mai 2018;20(5):1262-79.

238. BETHEL A, DIAZ R, CASTELLANA N, GERSTEIN HC, LAKSHMANAN M. 944-P: HbA1c Change Is Associated with Retinopathy Outcomes during GLP-1RA CVOT Follow-Up. Diabetes. 1 juin 2020;69(Supplement_1):944-P.

239. Wai KM, Mishra K, Koo E, Ludwig CA, Parikh R, Mruthyunjaya P, et al. Impact of GLP-1 Agonists and SGLT-2 Inhibitors on Diabetic Retinopathy Progression: An Aggregated Electronic Health Record Data Study. American Journal of Ophthalmology. 1 sept 2024;265:39-47.

240. Eleftheriadou A, Riley D, Zhao SS, Austin P, Hernández G, Lip GYH, et al. 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. 1 juill 2024;67(7):1271-82.

241. Ueda P, Pasternak B, Eliasson B, Svensson AM, Franzén S, Gudbjörnsdottir S, et al. Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists and Risk of Diabetic Retinopathy Complications: Cohort Study in Nationwide Registers From Two Countries. Diabetes Care. 22 avr 2019;42(6):e92-4.

242. Lin TY, Kang EYC, Shao SC, Lai ECC, Garg SJ, Chen KJ, et al. Risk of Diabetic Retinopathy between Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors and Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists. Diabetes Metab J. 6 mars 2023;47(3):394-404.

243. Paul SK, Best J, Montvida O. Comparative Retinopathy Risk in People with Type 2 Diabetes Treated with Post Metformin Second-line Incretin Therapies: Study Based on US Electronic Medical Records. Journal of Diabetes Metabolism and its Complications. 19 oct 2020;2020(2):1-5.

244. Wang F, Mao Y, Wang H, Liu Y, Huang P. Semaglutide and Diabetic Retinopathy Risk in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Clin Drug Investig. 1 janv 2022;42(1):17-28.

245. Kushner P, Anderson JE, Simon J, Boye KS, Ranta K, Torcello-Gómez A, et al. Efficacy and Safety of Tirzepatide in Adults With Type 2 Diabetes: A Perspective for Primary Care Providers. Clin Diabetes. 2023;41(2):258-72.

246. Rajagopal R, McGill JB. NOVEL AGENTS IN THE MANAGEMENT OF DIABETES AND RISK OF WORSENING DIABETIC RETINOPATHY. Retina. 1 nov 2024;44(11):1851-9.

247. Hathaway JT, Shah MP, Hathaway DB, Zekavat SM, Krasniqi D, Gittinger JW Jr, et al. Risk of Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy in Patients Prescribed Semaglutide. JAMA Ophthalmology. 1 août 2024;142(8):732-9.

248. Ahmadi H, Hamann S. Anterior ischemic optic neuropathy in patients treated with semaglutide: report of four cases with a possible association. BMC Ophthalmology. 14 mars 2025;25(1):132.

249. Simonsen E, Lund LC, Ernst MT, Hjellvik V, Hegedüs L, Hamann S, et al. Use of semaglutide and risk of non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy: A Danish–Norwegian cohort study [Internet]. medRxiv; 2024 [cité 29 mai 2025]. p. 2024.12.09.24318574. Disponible sur: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2024.12.09.24318574v1

250. Simonsen E, Lund LC, Ernst MT, Hjellvik V, Hegedüs L, Hamann S, et al. Use of semaglutide and risk of non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy: A Danish–Norwegian cohort study. Diabetes, Obesity and Metabolism. juin 2025;27(6):3094-103.

251. Hsu AY, Kuo HT, Wang YH, Lin CJ, Shao YC, Chiang CC, et al. Semaglutide and Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy Risk Among Patients With Diabetes. JAMA Ophthalmology. 1 mai 2025;143(5):400-7.

252. Amini A, Hamann S, Larsen M. Semaglutide and non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy: Review and interpretation of reported association. Acta Ophthalmologica [Internet]. [cité 29 mai 2025];n/a(n/a). Disponible sur: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/aos.17473

253. Katz BJ, Lee MS, Lincoff NS, Abel AS, Chowdhary S, Ellis BD, et al. Ophthalmic Complications Associated With the Antidiabetic Drugs Semaglutide and Tirzepatide. JAMA Ophthalmology. 1 mars 2025;143(3):215-20.

254. Zhou J, Huang W, Xie Y, Shen H, Liu M, Wu X. Risk of ophthalmic adverse drug reactions in patients prescribed glucagon-like peptide 1 receptor agonists: a pharmacovigilance study based on the FDA adverse event reporting system database. Endocrine. 1 avr 2025;88(1):80-90.

255. Massy M, Marti S, Hammer H, Hoepner R. Increased vision impairment reports linked to semaglutide: analysis of FDA adverse event data. BMC Medicine. 7 avr 2025;23(1):203.

256. Sterling JK, Hua P, Dunaief JL, Cui QN, VanderBeek BL. Exposure to glucagon-like peptide 1 receptor (GLP-1R) agonists reduces glaucoma risk [Internet]. medRxiv; 2021 [cité 29 mai 2025]. p. 2021.01.16.21249949. Disponible sur: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.01.16.21249949v1

257. Brunault P, Bourbao-Tournois C, Ballon N, de Luca A. Psychiatric, psychological and addiction management in obesity surgery: Early identification for better support. J Visc Surg. avr 2023;160(2S):S22-9.

258. Chen X, Zhao P, Wang W, Guo L, Pan Q. The Antidepressant Effects of GLP-1 Receptor Agonists: A Systematic Review and Meta-Analysis. Am J Geriatr Psychiatry. janv 2024;32(1):117-27.

259. De Giorgi R, Ghenciulescu A, Dziwisz O, Taquet M, Adler AI, Koychev I, et al. An analysis on the role of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in cognitive and mental health disorders. Nat Mental Health. mars 2025;3(3):354-73.

260. de Paiva IHR, da Silva RS, Mendonça IP, de Souza JRB, Peixoto CA. Semaglutide Attenuates Anxious and Depressive-Like Behaviors and Reverses the Cognitive Impairment in a Type 2 Diabetes Mellitus Mouse Model Via the Microbiota-Gut-Brain Axis. J Neuroimmune Pharmacol. 23 juill 2024;19(1):36.

261. O'Neil PM, Aroda VR, Astrup A, Kushner R, Lau DCW, Wadden TA, et al. Neuropsychiatric safety with liraglutide 3.0 mg for weight management: Results from randomized controlled phase 2 and 3a trials. Diabetes, Obesity and Metabolism. nov 2017;19(11):1529-36.

262. Wadden TA, Brown GK, Egebjerg C, Frenkel O, Goldman B, Kushner RF, et al. Psychiatric Safety of Semaglutide for Weight Management in People Without Known Major Psychopathology: Post Hoc Analysis of the STEP 1, 2, 3, and 5 Trials. JAMA Internal Medicine. 1 nov 2024;184(11):1290-300.

263. McElroy SL, Guerdjikova AI, Blom TJ, Mori N, Romo-Nava F. Liraglutide in Obese or Overweight Individuals With Stable Bipolar Disorder. Journal of Clinical Psychopharmacology. avr 2024;44(2):89.

264. Kornelius E, Huang JY, Lo SC, Huang CN, Yang YS. The risk of depression, anxiety, and suicidal behavior in patients with obesity on glucagon like peptide-1 receptor agonist therapy. Sci Rep. 18 oct 2024;14:24433.

265. Hurtado I, Robles C, Peiró S, García-Sempere A, Sanfélix-Gimeno G. Association of glucagon-like peptide-1 receptor agonists with suicidal ideation and self-injury in individuals with diabetes and obesity: a propensity-weighted, population-based cohort study. Diabetologia. 1 nov 2024;67(11):2471-80.

266. Ebrahimi P, Batlle JC, Ayati A, Maqsood MH, Long C, Tarabanis C, et al. Suicide and Self-Harm Events With GLP-1 Receptor Agonists in Adults With Diabetes or Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. JAMA Psychiatry [Internet]. 19 mars 2025 [cité 29 mai 2025]; Disponible sur: https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2025.0091

267. Hosseini K, Ebrahimi P, Batlle J, Maqsood M, Ayati A, Long C, et al. Abstract 4139045: Suicide and Self-Harm with GLP-1 Receptor Agonists: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Circulation. 12 nov 2024;150.

268. Bushi G, Khatib MN, Rohilla S, Singh MP, Uniyal N, Ballal S, et al. Association of GLP-1 Receptor Agonists With Risk of Suicidal Ideation and Behaviour: A Systematic Review and Meta-Analysis. Diabetes/Metabolism Research and Reviews. 2025;41(2):e70037.

269. Valentino K, Teopiz K, Cheung W, Wong S, Le GH, Rosenblat J, et al. The Effect of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists on Measures of Suicidality A Systematic Review. Journal of Psychiatric Research. 1 févr 2025;183.

270. Wang W, Volkow ND, Berger NA, Davis PB, Kaelber DC, Xu R. Association of semaglutide with risk of suicidal ideation in a real-world cohort. Nat Med. janv 2024;30(1):168-76.

271. Kim YY, Kim JH, Shin JY. Investigation of potential relationship between glucagon-like peptide 1 receptor agonists with suicide/self-injury: disproportionality analysis using WHO-VigiBase. Precis Future Med. 30 déc 2024;8(4):170-7.

272. Li JR, Cao J, Wei J, Geng W. Case Report: Semaglutide-associated depression: a report of two cases. Front Psychiatry [Internet]. 29 août 2023 [cité 29 mai 2025];14. Disponible sur: https://www.frontiersin.org/journals/psychiatry/articles/10.3389/fpsyt.2023.1238353/full

273. Gonzalez JR, Liebo PH, Diez CS, Bautista OA, Hoz LC de la, Menendez RO, et al. “Weight loss, Semaglutide and Manic Episode”: A case report. European Psychiatry. avr 2024;67(S1):S210-1.

274. Almarshad FM, Ram D. Liraglutide-Induced Depression with Suicidality in an Obese Adult: A Case Report. Galician Medical Journal. 29 mars 2024;31(2):GMJ2024-A07.

275. Wadden TA, Chao AM, Moore M, Tronieri JS, Gilden A, Amaro A, et al. The Role of Lifestyle Modification with Second-Generation Anti-obesity Medications: Comparisons, Questions, and Clinical Opportunities. Curr Obes Rep. déc 2023;12(4):453-73.

276. Cederholm T, Jensen GL, Correia MITD, Gonzalez MC, Fukushima R, Higashiguchi T, et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition - A consensus report from the global clinical nutrition community. Clin Nutr. févr 2019;38(1):1-9.

277. Delarue J, Desport JC, Dubern B, Joly F, Mas E, Pitard A, et al. Diagnosing undernutrition children and adults: new French criteria. Why, for what and for whom? A joint statement of the French

National Authority for Health and French Federation of Nutrition. Br J Nutr. 14 mars 2022;127(5):739-51.

278. Stefanakis K, Kokkorakis M, Mantzoros CS. The impact of weight loss on fat-free mass, muscle, bone and hematopoiesis health: Implications for emerging pharmacotherapies aiming at fat reduction and lean mass preservation. Metabolism. déc 2024;161:156057.

279. Heise T, DeVries JH, Urva S, Li J, Pratt EJ, Thomas MK, et al. Tirzepatide Reduces Appetite, Energy Intake, and Fat Mass in People With Type 2 Diabetes. Diabetes Care. 1 mai 2023;46(5):998-1004.

280. Verger EO, Aron-Wisnewsky J, Dao MC, Kayser BD, Oppert JM, Bouillot JL, et al. Micronutrient and Protein Deficiencies After Gastric Bypass and Sleeve Gastrectomy: a 1-year Follow-up. Obes Surg. 24 juill 2015;

281. Aron-Wisnewsky J, Verger EO, Bounaix C, Dao MC, Oppert JM, Bouillot JL, et al. Nutritional and Protein Deficiencies in the Short Term following Both Gastric Bypass and Gastric Banding. PLoS ONE. 2016;11(2):e0149588.

282. Silver HJ, Olson D, Mayfield D, Wright P, Nian H, Mashayekhi M, et al. Effect of the glucagon-like peptide-1 receptor agonist liraglutide, compared to caloric restriction, on appetite, dietary intake, body fat distribution and cardiometabolic biomarkers: A randomized trial in adults with obesity and prediabetes. Diabetes Obes Metab. août 2023;25(8):2340-50.

283. Friedrichsen M, Breitschaft A, Tadayon S, Wizert A, Skovgaard D. The effect of semaglutide 2.4 mg once weekly on energy intake, appetite, control of eating, and gastric emptying in adults with obesity. Diabetes Obes Metab. mars 2021;23(3):754-62.

284. Gabe MBN, Breitschaft A, Knop FK, Hansen MR, Kirkeby K, Rathor N, et al. Effect of oral semaglutide on energy intake, appetite, control of eating and gastric emptying in adults living with obesity: A randomized controlled trial. Diabetes Obes Metab. oct 2024;26(10):4480-9.

285. Johnson BVB, Milstead M, Green L, Kreider R, Jones R. Diet quality and nutrient distribution while using glucagon-like-peptide-1 receptor agonist: A secondary cross-sectional analysis. Obesity Pillars. 1 déc 2025;16:100195.

286. Walsh JS, Bowles S, Evans AL. Vitamin D in obesity. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. déc 2017;24(6):389-94.

287. Kobylińska M, Antosik K, Decyk A, Kurowska K. Malnutrition in Obesity: Is It Possible? Obes Facts. 2022;15(1):19-25.

288. Astrup A, Bügel S. Overfed but undernourished: recognizing nutritional inadequacies/deficiencies in patients with overweight or obesity. Int J Obes (Lond). févr 2019;43(2):219-32.

289. Kelly OJ, Gilman JC, Kim Y, Ilich JZ. Micronutrient Intake in the Etiology, Prevention and Treatment of Osteosarcopenic Obesity. Curr Aging Sci. 2016;9(4):260-78.

290. Singh A, Singh AK, Singh R, Misra A. Comparative efficacy and safety of semaglutide 2.4 mg and tirzepatide 5-15 mg in obesity with or without type 2 diabetes: A systematic review of Phase 3 clinical trials. Diabetes Metab Syndr. mars 2025;19(3):103212.

291. Abu Dayyeh BK, Maselli DB, Rapaka B, Lavin T, Noar M, Hussan H, et al. Adjustable intragastric balloon for treatment of obesity: a multicentre, open-label, randomised clinical trial. Lancet. 27 nov 2021;398(10315):1965-73.

292. Scott Butsch W, Sulo S, Chang AT, Kim JA, Kerr KW, Williams DR, et al. Nutritional deficiencies and muscle loss in adults with type 2 diabetes using GLP-1 receptor agonists: A retrospective observational study. Obes Pillars. sept 2025;15:100186.

293. Ciangura C, Bouillot JL, Lloret-Linares C, Poitou C, Veyrie N, Basdevant A, et al. Dynamics of change in total and regional body composition after gastric bypass in obese patients. Obesity (Silver Spring). avr 2010;18(4):760-5.

294. Axelrod CL, Dantas WS, Kirwan JP. Sarcopenic obesity: emerging mechanisms and therapeutic potential. Metabolism. sept 2023;146:155639.

295. Donini LM, Busetto L, Bischoff SC, Cederholm T, Ballesteros-Pomar MD, Batsis JA, et al. Definition and diagnostic criteria for sarcopenic obesity: ESPEN and EASO consensus statement. Clin Nutr. avr 2022;41(4):990-1000.

296. Argyrakopoulou G, Gitsi E, Konstantinidou SK, Kokkinos A. The effect of obesity pharmacotherapy on body composition, including muscle mass. Int J Obes (Lond). mars 2025;49(3):381-7.

297. McCrimmon RJ, Catarig AM, Frias JP, Lausvig NL, le Roux CW, Thielke D, et al. Effects of once-weekly semaglutide vs once-daily canagliflozin on body composition in type 2 diabetes: a substudy of the SUSTAIN 8 randomised controlled clinical trial. Diabetologia. mars 2020;63(3):473-85.

298. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. N Engl J Med. 10 févr 2021;

299. Xiang J, Ding XY, Zhang W, Zhang J, Zhang YS, Li ZM, et al. Clinical effectiveness of semaglutide on weight loss, body composition, and muscle strength in Chinese adults. Eur Rev Med Pharmacol Sci. oct 2023;27(20):9908-15.

300. Volpe S, Lisco G, Fanelli M, Racaniello D, Colaianni V, Triggiani D, et al. Once-Weekly Subcutaneous Semaglutide Improves Fatty Liver Disease in Patients with Type 2 Diabetes: A 52-Week Prospective Real-Life Study. Nutrients. 4 nov 2022;14(21):4673.

301. Rubino D, Bjorner JB, Rathor N, Sharma AM, von Huth Smith L, Wharton S, et al. Effect of semaglutide 2.4 mg on physical functioning and weight- and health-related quality of life in adults with overweight or obesity: Patient-reported outcomes from the STEP 1-4 trials. Diabetes Obes Metab. juill 2024;26(7):2945-55.

302. Look M, Dunn JP, Kushner RF, Cao D, Harris C, Gibble TH, et al. Body composition changes during weight reduction with tirzepatide in the SURMOUNT-1 study of adults with obesity or overweight. Diabetes Obes Metab. mai 2025;27(5):2720-9.

303. Heise T, DeVries JH, Urva S, Li J, Pratt EJ, Thomas MK, et al. Tirzepatide Reduces Appetite, Energy Intake, and Fat Mass in People With Type 2 Diabetes. Diabetes Care. 1 mai 2023;46(5):998-1004.

304. Nuijten MAH, Eijsvogels TMH, Monpellier VM, Janssen IMC, Hazebroek EJ, Hopman MTE. The magnitude and progress of lean body mass, fat-free mass, and skeletal muscle mass loss following bariatric surgery: A systematic review and meta-analysis. Obes Rev. janv 2022;23(1):e13370.

305. Mechanick JI, Butsch WS, Christensen SM, Hamdy O, Li Z, Prado CM, et al. Strategies for minimizing muscle loss during use of incretin-mimetic drugs for treatment of obesity. Obes Rev. janv 2025;26(1):e13841.

306. Chun E, Siojo A, Rivera D, Reyna K, Legere H, Joseph R, et al. Weight loss and body composition after compounded semaglutide treatment in a real world setting. Diabetes Obes Metab. mars 2025;27(3):1536-43.

307. Zamboni M, Giani A, Fantin F, Rossi AP, Mazzali G, Zoico E. Weight cycling and its effects on muscle mass, sarcopenia and sarcopenic obesity. Rev Endocr Metab Disord. 15 avr 2025;

308. Dulloo AG. Physiology of weight regain: Lessons from the classic Minnesota Starvation Experiment on human body composition regulation. Obes Rev. mars 2021;22 Suppl 2:e13189.

309. Woo J, Leung J, Morley JE. Validating the SARC-F: a suitable community screening tool for sarcopenia? J Am Med Dir Assoc. sept 2014;15(9):630-4.

310. Cao L, Chen S, Zou C, Ding X, Gao L, Liao Z, et al. A pilot study of the SARC-F scale on screening sarcopenia and physical disability in the Chinese older people. J Nutr Health Aging. mars 2014;18(3):277-83.

311. Ren Q, Chen S, Chen X, Niu S, Yue L, Pan X, et al. An Effective Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists, Semaglutide, Improves Sarcopenic Obesity in Obese Mice by Modulating Skeletal Muscle Metabolism. Drug Des Devel Ther. 2022;16:3723-35.

312. Xiang J, Qin L, Zhong J, Xia N, Liang Y. GLP-1RA Liraglutide and Semaglutide Improves Obesity-Induced Muscle Atrophy via SIRT1 Pathway. Diabetes Metab Syndr Obes. 2023;16:2433-46.

313. Gurjar AA, Kushwaha S, Chattopadhyay S, Das N, Pal S, China SP, et al. Long acting GLP-1 analog liraglutide ameliorates skeletal muscle atrophy in rodents. Metabolism. févr 2020;103:154044.

314. Hong Y, Lee JH, Jeong KW, Choi CS, Jun HS. Amelioration of muscle wasting by glucagon-like peptide-1 receptor agonist in muscle atrophy. J Cachexia Sarcopenia Muscle. août 2019;10(4):903-18.

315. Villareal DT, Chode S, Parimi N, Sinacore DR, Hilton T, Armamento-Villareal R, et al. Weight loss, exercise, or both and physical function in obese older adults. N Engl J Med. 31 mars 2011;364(13):1218-29.

316. Locatelli JC, Costa JG, Haynes A, Naylor LH, Fegan PG, Yeap BB, et al. Incretin-Based Weight Loss Pharmacotherapy: Can Resistance Exercise Optimize Changes in Body Composition? Diabetes Care. 1 oct 2024;47(10):1718-30.

317. Locatelli JC, Costa JG, Haynes A, Naylor LH, Fegan PG, Yeap BB, et al. Incretin-Based Weight Loss Pharmacotherapy: Can Resistance Exercise Optimize Changes in Body Composition? Diabetes Care. 1 oct 2024;47(10):1718-30.

318. Guillet C, Masgrau A, Mishellany-Dutour A, Blot A, Caille A, Lyon N, et al. Bariatric surgery affects obesity-related protein requirements. Clin Nutr ESPEN. déc 2020;40:392-400.

319. Henney AE, Wilding JPH, Alam U, Cuthbertson DJ. Obesity pharmacotherapy in older adults: a narrative review of evidence. Int J Obes (Lond). mars 2025;49(3):369-80.

320. Chen AS, Hajduk AM, Grimshaw AA, Fried TR, Jastreboff AM, Lipska KJ. Efficacy of antiobesity medications for weight reduction in older adults: a systematic review. Obesity (Silver Spring). 26 déc 2024;

321. Sattar N, Neeland IJ, Dahlqvist Leinhard O, Fernández Landó L, Bray R, Linge J, et al. Tirzepatide and muscle composition changes in people with type 2 diabetes (SURPASS-3 MRI): a post-hoc analysis of a randomised, open-label, parallel-group, phase 3 trial. Lancet Diabetes Endocrinol. juin 2025;13(6):482-93.

322. Hou J, He C, He W, Yang M, Luo X, Li C. Obesity and Bone Health: A Complex Link. Front Cell Dev Biol. 2020;8:600181.

323. Paccou J, Compston JE. Bone health in adults with obesity before and after interventions to promote weight loss. Lancet Diabetes Endocrinol. oct 2024;12(10):748-60.

324. Kitaura H, Ogawa S, Ohori F, Noguchi T, Marahleh A, Nara Y, et al. Effects of Incretin-Related Diabetes Drugs on Bone Formation and Bone Resorption. Int J Mol Sci. 19 juin 2021;22(12):6578.

325. Al Refaie A, Baldassini L, Mondillo C, Gonnelli S, Ceccarelli E, Tarquini R, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RAs) for the treatment of type 2 diabetes mellitus: friends or foes to bone health? a narrative review of clinical studies. Endocrine. 8 mai 2025;

326. Drucker DJ. Efficacy and Safety of GLP-1 Medicines for Type 2 Diabetes and Obesity. Diabetes Care. 6 juin 2024;dci240003.

327. Iepsen EW, Lundgren JR, Hartmann B, Pedersen O, Hansen T, Jørgensen NR, et al. GLP-1 Receptor Agonist Treatment Increases Bone Formation and Prevents Bone Loss in Weight-Reduced Obese Women. J Clin Endocrinol Metab. août 2015;100(8):2909-17.

328. Hansen MS, Wölfel EM, Jeromdesella S, Møller JJK, Ejersted C, Jørgensen NR, et al. Once-weekly semaglutide versus placebo in adults with increased fracture risk: a randomised, double-blinded, two-centre, phase 2 trial. EClinicalMedicine. juin 2024;72:102624.

329. Pierce-Messick Z, Pratt WE. Glucagon-like peptide-1 receptors modulate the binge-like feeding induced by μ-opioid receptor stimulation of the nucleus accumbens in the rat. Neuroreport. 16 déc 2020;31(18):1283-8.

330. Himmerich H, Lewis YD, Conti C, Mutwalli H, Karwautz A, Sjögren JM, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines update 2023 on the pharmacological treatment of eating disorders. World J Biol Psychiatry. 24 avr 2023;1-64.

331. Allison KC, Chao AM, Bruzas MB, McCuen-Wurst C, Jones E, McAllister C, et al. A pilot randomized controlled trial of liraglutide 3.0 mg for binge eating disorder. Obes Sci Pract. avr 2023;9(2):127-36.

332. Chao AM, Wadden TA, Walsh OA, Gruber KA, Alamuddin N, Berkowitz RI, et al. Effects of Liraglutide and Behavioral Weight Loss on Food Cravings, Eating Behaviors, and Eating Disorder Psychopathology. Obesity (Silver Spring). déc 2019;27(12):2005-10.

333. Richards J, Bang N, Ratliff EL, Paszkowiak MA, Khorgami Z, Khalsa SS, et al. Successful treatment of binge eating disorder with the GLP-1 agonist semaglutide: A retrospective cohort study. Obes Pillars. sept 2023;7:100080.

334. Hudson JI, McElroy SL, Ferreira-Cornwell MC, Radewonuk J, Gasior M. Efficacy of Lisdexamfetamine in Adults With Moderate to Severe Binge-Eating Disorder: A Randomized Clinical Trial. JAMA Psychiatry. 1 sept 2017;74(9):903-10.

335. Aoun L, Almardini S, Saliba F, Haddadin F, Mourad O, Jdaidani J, et al. GLP-1 receptor agonists: A novel pharmacotherapy for binge eating (Binge eating disorder and bulimia nervosa)? A systematic review. J Clin Transl Endocrinol. mars 2024;35:100333.

336. Cooper DM, Rothstein MA, Amin A, Hirsch JD, Cooper E. Unintended consequences of glucagon-like peptide-1 receptor agonists medications in children and adolescents: A call to action. J Clin Transl Sci. 2023;7(1):e184.

337. Wilksch SM, O'Shea A, Ho P, Byrne S, Wade TD. The relationship between social media use and disordered eating in young adolescents. Int J Eat Disord. janv 2020;53(1):96-106.

338. Chiappini S, Vickers-Smith R, Harris D, Papanti Pelletier GD, Corkery JM, Guirguis A, et al. Is There a Risk for Semaglutide Misuse? Focus on the Food and Drug Administration's FDA Adverse Events Reporting System (FAERS) Pharmacovigilance Dataset. Pharmaceuticals (Basel). 11 juill 2023;16(7):994.

339. Richards JR, Khalsa SS. Highway to the danger zone? A cautionary account that GLP-1 receptor agonists may be too effective for unmonitored weight loss. Obes Rev. mai 2024;25(5):e13709.

340. Hebebrand J, Holm JC, Woodward E, Baker JL, Blaak E, Durrer Schutz D, et al. A Proposal of the European Association for the Study of Obesity to Improve the ICD-11 Diagnostic Criteria for Obesity Based on the Three Dimensions Etiology, Degree of Adiposity and Health Risk. Obes Facts. 2017;10(4):284-307.

341. Enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité pour la Ligue contre l'Obésité [Internet]. 2024. Disponible sur: https://www.odoxa.fr/sondage/enquete-epidemiologique-nationale-sur-le-surpoids-et-lobesite/

342. Le Ray C, Lelong N, Cinelli H, Blondel B, Collaborators - Members of the ENP2021 Study Group. Results of the 2021 French National Perinatal Survey and trends in perinatal health in metropolitan France since 1995. J Gynecol Obstet Hum Reprod. déc 2022;51(10):102509.

343. Sermondade N, Huberlant S, Bourhis-Lefebvre V, Arbo E, Gallot V, Colombani M, et al. Female obesity is negatively associated with live birth rate following IVF: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update. 1 juill 2019;25(4):439-51.

344. Kalliala I, Markozannes G, Gunter MJ, Paraskevaidis E, Gabra H, Mitra A, et al. Obesity and gynaecological and obstetric conditions: umbrella review of the literature. BMJ. 26 oct 2017;359:j4511.

345. Hunter E, Avenell A, Maheshwari A, Stadler G, Best D. The effectiveness of weight-loss lifestyle interventions for improving fertility in women and men with overweight or obesity and infertility: A systematic review update of evidence from randomized controlled trials. Obes Rev. déc 2021;22(12):e13325.

346. Bel Lassen P, Tropeano AI, Arnoux A, Lu E, Romengas L, Katsahian S, et al. Maternal and neonatal outcomes of pregnancies after metabolic bariatric surgery: a retrospective population-based study. Lancet Reg Health Eur. avr 2025;51:101263.

347. Ciangura C, Rives Lange C, Lelièvre B, Laville M, Charles MA, Ségrestin B, et al. Why and how to improve nutritional care for pregnant women after bariatric surgery? the NUMASURG Study Protocol. Obes Facts. 6 avr 2025;1-17.

348. Haute Autorité de Santé. Obésité de l'adulte : prise en charge de 2e et 3e niveaux - PARTIE I : PRISE EN CHARGE MÉDICALE [Internet]. 2022. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-06/reco369_argumentaire_obesite_2e_3e_niveaux_preparation_mel_v4_2.pdf

349. Haute Autorité de Santé. Stratégie thérapeutique du patient vivant avec un diabète de type 2 [Internet]. 2024. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-06/strategie_therapeutique_du_patient_vivant_avec_un_diabete_de_type_2_-_recommandations.pdf

350. Darmon P, Bauduceau B, Bordier L, Detournay B, Gautier JF, Gourdy P, et al. Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) sur les stratégies d'utilisation des traitements anti-hyperglycémiants dans le diabète de type 2 - 2023. Médecine des Maladies Métaboliques. déc 2023;17(8):664-93.

351. American Diabetes Association Professional Practice Committee, ElSayed NA, Aleppo G, Bannuru RR, Bruemmer D, Collins BS, et al. 15. Management of Diabetes in Pregnancy: *Standards of Care in Diabetes—2024*. Diabetes Care. 1 janv 2024;47(Supplement_1):S282-94.

352. Diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal period [Internet]. 2015. Disponible sur: https://www.nice.org.uk/guidance/ng3/chapter/Recommendations#preconception-planning-and-care

353. Overweight and obesity management, NICE guideline [Internet]. 2025. Disponible sur: https://www.nice.org.uk/guidance/ng246

354. The American College of Obstetricians and Gynecologists [Internet]. Disponible sur: https://www.acog.org/womens-health/faqs/diabetes-and-women

355. Management of Obesity in Pregnancy [Internet]. 2013. Disponible sur: https://ranzcog.edu.au/wp-content/uploads/Management-Obesity-Pregnancy.pdf

356. Denison FC, Aedla NR, Keag O, Hor K, Reynolds RM, Milne A, et al. Care of Women with Obesity in Pregnancy: Green-top Guideline No. 72. BJOG. févr 2019;126(3):e62-106.

357. Ahrens KA, Palmsten K, Lipkind HS, Ackerman-Banks CM. Prevalence of GLP-1 medication exposure prior to, during, and after pregnancy using state-wide data from 2017 to 2023. Am J Obstet Gynecol MFM. févr 2025;7(2):101596.

358. Cesta CE, Rotem R, Bateman BT, Chodick G, Cohen JM, Furu K, et al. Safety of GLP-1 Receptor Agonists and Other Second-Line Antidiabetics in Early Pregnancy. JAMA Intern Med. 1 févr 2024;184(2):144.

359. Dao K, Shechtman S, Weber-Schoendorfer C, Diav-Citrin O, Murad RH, Berlin M, et al. Use of GLP1 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. 24 avr 2024;14(4):e083550.

360. 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. 21 janv 2025;S0002-9378(25)00041-9.

361. Pondugula N, Culhane JF, Lundsberg LS, Partridge C, Merriam AA. Gestational Weight Gain and Hypertensive Disorders of Pregnancy With Prepregnancy and Early Pregnancy Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Exposure. Obstet Gynecol. 3 juill 2025;

362. Zhou J, Wei Z, Lai W, Liu M, Wu X. The safety profile of usage of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in pregnancy: A pharmacovigilance analysis based on the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System. Brit J Clinical Pharma. avr 2025;91(4):1272-80.

363. Vanišević M, Herman M, Horvatiček M, Vučić Lovrenčić M, Đelmiš J. 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):70-2.

364. Muller DRP, Stenvers DJ, Malekzadeh A, Holleman F, Painter RC, Siegelaar SE. Effects of GLP-1 agonists and SGLT2 inhibitors during pregnancy and lactation on offspring outcomes: a systematic review of the evidence. Front Endocrinol. 10 oct 2023;14:1215356.

365. Qiao L, Lu C, Zang T, Dzyuba B, Shao J. Maternal GLP-1 receptor activation inhibits fetal growth. Am J Physiol Endocrinol Metab. 1 mars 2024;326(3):E268-76.

366. Su C, He X, Chang X, Tian J, Wang G, Liu J. Novel Insights into the Causal Relationship between Antidiabetic Drugs and Adverse Perinatal Outcomes: A Mendelian Randomization Study. Diabetes Metab J. 2 juin 2025;

367. Maya J, Pant D, James K, Michalopoulos C, Hsu S, Shook L, et al. 1214-P: Prepregnancy Use of Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists and Gestational Weight Gain in Type 2 Diabetes. Diabetes. 14 juin 2024;73(Supplement_1):1214-P.

368. Diab H, Fuquay T, Datta P, Bickel U, Thompson J, Krutsch K. Subcutaneous Semaglutide during Breastfeeding: Infant Safety Regarding Drug Transfer into Human Milk. Nutrients. 28 août 2024;16(17):2886.

369. Monney M, Mavromati M, Leboulleux S, Gariani K. Endocrine and metabolic effects of GLP-1 receptor agonists on women with PCOS, a narrative review. Endocrine Connections. 11 mars 2025;14(5):e240529.

370. Salamun V, Jensterle M, Janez A, Vrtacnik Bokal E. Liraglutide increases IVF pregnancy rates in obese PCOS women with poor response to first-line reproductive treatments: a pilot randomized study. European Journal of Endocrinology. juill 2018;179(1):1-11.

371. Liu X, Zhang Y, Zheng S, Lin R, Xie Y, Chen H, et al. Efficacy of exenatide on weight loss, metabolic parameters and pregnancy in overweight/obese polycystic ovary syndrome. Clinical Endocrinology. déc 2017;87(6):767-74.

372. Li R, Mai T, Zheng S, Zhang Y. Effect of metformin and exenatide on pregnancy rate and pregnancy outcomes in overweight or obese infertility PCOS women: long-term follow-up of an RCT. Arch Gynecol Obstet. 13 juill 2022;306(5):1711-21.

373. Anala AD, Saifudeen ISH, Ibrahim M, Nanda M, Naaz N, Atkin SL. The Potential Utility of Tirzepatide for the Management of Polycystic Ovary Syndrome. J Clin Med. 10 juill 2023;12(14):4575.

374. Teede HJ, Tay CT, Laven JJE, Dokras A, Moran LJ, Piltonen TT, et al. Recommendations from the 2023 international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. Eur J Endocrinol. 2 août 2023;189(2):G43-64.

375. Kothare PA, Seger ME, Northrup J, Mace K, Mitchell MI, Linnebjerg H. Effect of exenatide on the pharmacokinetics of a combination oral contraceptive in healthy women: an open-label, randomised, crossover trial. BMC Clin Pharmacol. 19 mars 2012;12:8.

376. Kapitza C, Nosek L, Jensen L, Hartvig H, Jensen CB, Flint A. Semaglutide, a once-weekly human GLP-1 analog, does not reduce the bioavailability of the combined oral contraceptive, ethinylestradiol/levonorgestrel. J Clin Pharmacol. mai 2015;55(5):497-504.

377. De La Peña A, Cui X, Geiser J, Loghin C. No Dose Adjustment is Recommended for Digoxin, Warfarin, Atorvastatin or a Combination Oral Contraceptive When Coadministered with Dulaglutide. Clin Pharmacokinet. nov 2017;56(11):1415-27.

378. Jacobsen LV, Vouis J, Hindsberger C, Zdravkovic M. Treatment With Liraglutide-a Once-Daily GLP-1 Analog-Does Not Reduce the Bioavailability of Ethinyl Estradiol/Levonorgestrel Taken as an Oral Combination Contraceptive Drug. The Journal of Clinical Pharmacology. déc 2011;51(12):1696-703.

379. Skelley JW, Swearengin K, York AL, Glover LH. The impact of tirzepatide and glucagon-like peptide 1 receptor agonists on oral hormonal contraception. J Am Pharm Assoc (2003). 2024;64(1):204-211.e4.

380. Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P, Sjöström CD, Karason K, Wedel H, et al. Bariatric surgery and long-term cardiovascular events. JAMA. 4 janv 2012;307(1):56-65.

381. Syn NL, Cummings DE, Wang LZ, Lin DJ, Zhao JJ, Loh M, et al. Association of metabolic-bariatric surgery with long-term survival in adults with and without diabetes: a one-stage meta-analysis of matched cohort and prospective controlled studies with 174 772 participants. Lancet. 15 mai 2021;397(10287):1830-41.

382. Courcoulas AP, King WC, Belle SH, Berk P, Flum DR, Garcia L, et al. Seven-Year Weight Trajectories and Health Outcomes in the Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery (LABS) Study. JAMA Surg. 6 déc 2017;

383. Mok J, Adeleke MO, Brown A, Magee CG, Firman C, Makahamadze C, et al. Safety and Efficacy of Liraglutide, 3.0 mg, Once Daily vs Placebo in Patients With Poor Weight Loss Following Metabolic Surgery: The BARI-OPTIMISE Randomized Clinical Trial. JAMA Surg. 1 oct 2023;158(10):1003-11.

384. Arrowaili A. Efficacy and Safety of GLP- 1 Receptor Agonists in the Management of Weight Recurrence or Suboptimal Clinical Response after Undergoing Metabolic Bariatric Surgeries: A Meta-Analysis. OBES SURG. 1 mai 2025;35(5):1947-60.

385. Nie Y, Zhang Y, Liu B, Meng H. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists for the Treatment of Suboptimal Initial Clinical Response and Weight Gain Recurrence After Bariatric Surgery: a Systematic Review and Meta-analysis. Obes Surg. mars 2025;35(3):808-22.

386. Wharton S, Kuk JL, Luszczynski M, Kamran E, Christensen RAG. Liraglutide 3.0 mg for the management of insufficient weight loss or excessive weight regain post-bariatric surgery. Clin Obes. août 2019;9(4):e12323.

387. Muratori F, Vignati F, Di Sacco G, Gavazzi L, Pellegrino D, Del Prete M. Efficacy of liraglutide 3.0 mg treatment on weight loss in patients with weight regain after bariatric surgery. Eat Weight Disord. oct 2022;27(7):2775-81.

388. Elhag W, El Ansari W. Effectiveness and Safety of Liraglutide in Managing Inadequate Weight Loss and Weight Regain after Primary and Revisional Bariatric Surgery: Anthropometric and Cardiometabolic Outcomes. Obes Surg. avr 2022;32(4):1005-15.

389. Pajecki D, Halpern A, Cercato C, Mancini M, de Cleva R, Santo MA. Short-term use of liraglutide in the management of patients with weight regain after bariatric surgery. Rev Col Bras Cir. 2013;40(3):191-5.

390. Schneider R, Kraljević M, Peterli R, Rohm TV, Klasen JM, Cavelti-Weder C, et al. GLP-1 Analogues as a Complementary Therapy in Patients after Metabolic Surgery: a Systematic Review and Qualitative Synthesis. Obes Surg. sept 2020;30(9):3561-9.

391. Pereira M, Menezes S, Franco AJ, Marcolin P, Tomera M. Role of GLP1-RA in Optimizing Weight Loss Post-Bariatric Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. Obes Surg. oct 2024;34(10):3888-96.

392. Jensen AB, Renström F, Aczél S, Folie P, Biraima-Steinemann M, Beuschlein F, et al. Efficacy of the Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists Liraglutide and Semaglutide for the Treatment of Weight Regain After Bariatric surgery: a Retrospective Observational Study. Obes Surg. avr 2023;33(4):1017-25.

393. Lautenbach A, Wernecke M, Huber TB, Stoll F, Wagner J, Meyhöfer SM, et al. The Potential of Semaglutide Once-Weekly in Patients Without Type 2 Diabetes with Weight Regain or Insufficient Weight Loss After Bariatric Surgery-a Retrospective Analysis. Obes Surg. oct 2022;32(10):3280-8.

394. Bonnet JB, Tournayre S, Anitcheou J, Faivre M, Boegner C, Jalek A, et al. Semaglutide 2.4 mg/wk for weight loss in patients with severe obesity and with or without a history of bariatric surgery. Obesity (Silver Spring). janv 2024;32(1):50-8.

395. Stoll F, Kantowski T, Laaser J, Kloiber U, Plitzko G, Mann O, et al. Tackling suboptimal clinical response after metabolic bariatric surgery: Impact of tirzepatide on weight loss and body composition. Obes Res Clin Pract. 2025;19(1):63-9.

396. Wu JY, Chan SE, Hsu WH, Kuo CC, Tsai YW, Liu TH, et al. Comparing clinical outcomes of adults with obesity receiving tirzepatide versus bariatric metabolic surgery: A multi-institutional propensity score-matched study. Diabetes Obes Metab. juin 2025;27(6):3357-66.

397. Dicker D, Sagy YW, Ramot N, Battat E, Greenland P, Arbel R, et al. Bariatric Metabolic Surgery vs Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists and Mortality. JAMA Netw Open. 3 juin 2024;7(6):e2415392.

398. Samuels JM, Niswender KD, Roumie CL, Spann MD, Flynn CR, Ye F, et al. Adverse event comparison between glucagon-like peptide-1 receptor agonists and other antiobesity medications following bariatric surgery. Diabetes Obes Metab. sept 2024;26(9):3906-13.

399. Wilmington R, Ardavani A, Simenacz A, Green C, Idris I. Liraglutide 3.0 mg (Saxenda©) for Weight Loss and Remission of Pre-Diabetes. Real-World Clinical Evaluation of Effectiveness among Patients Awaiting Bariatric Surgery. Obes Surg. janv 2024;34(1):286-9.

400. Rubio-Herrera MA, Mera-Carreiro S, Sánchez-Pernaute A, Ramos-Levi AM. Impact of Treatment with GLP1 Receptor Agonists, Liraglutide 3.0 mg and Semaglutide 1.0 mg, While on a Waiting List for Bariatric Surgery. Biomedicines. 13 oct 2023;11(10):2785.

401. Ilanga M, Heard JC, McClintic J, Lewis D, Martin G, Horn C, et al. Use of GLP-1 agonists in high risk patients prior to bariatric surgery: a cohort study. Surg Endosc. déc 2023;37(12):9509-13.

402. Stier C, Koschker AC, Kim M, Stier R, Chiappetta S, Stein J. Fast-track rescue weight reduction therapy to achieve rapid technical operability for emergency bariatric surgery in patients with life-threatening inoperable severe obesity - A proof of concept study. Clin Nutr ESPEN. août 2022;50:238-46.