



CHU
BESANÇON

CSO^{FC}
Centre Spécialisé Obésité

JR | BOURGOGNE
JO | FRANCHE
COMTE

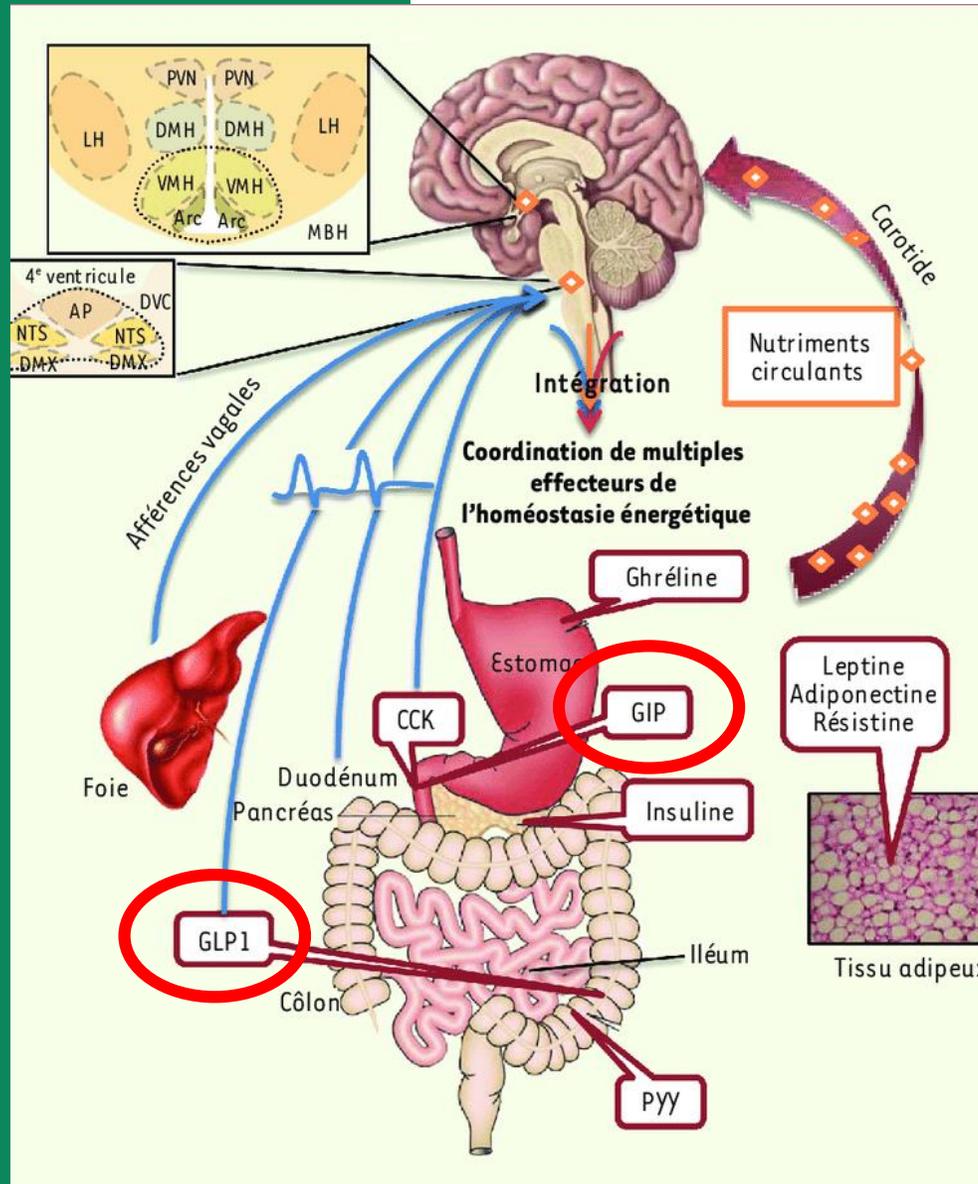
Flash info: les traitements médicamenteux de l'obésité en 2025



Dr Anne-Cécile AMSALLEM

Médecin nutritionniste

CSO Franche-Comté/ CHU Besançon



Les classes thérapeutiques

- **Analogue GLP-1 :**
 - hormone peptidique
 - production par cellules endocrines L intestinales
 - stimule la sécrétion d'insuline
 - **GIP (glucose-dependent insulintropic polypeptide):**
 - hormone peptidique
 - production par cellules endocrines K duodénum
 - stimule la sécrétion d'insuline et régule le stockage lipidique (action direct sur les adipocytes)
 - Régulateurs physiologiques de l'appétit et de la prise alimentaire
- Diminution de l'appétit, ralentissement de la vidange gastrique, augmentation de la satiété

Analogues GLP1



- **Molécules:**

-**Liraglutide:** utilisation quotidienne, administration en sous-cutanée

-**Sémaglutide :** utilisation hebdomadaire, administration en sous-cutanée

Indications initiales :

-IMC ≥ 30 kg/m² ou ≥ 27 kg/m² avec ≥ 1 comorbidité (prédiabète ou diabète, dyslipidémie, HTA, SAOS)

-en complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique



HAS 2022: la décision d'un traitement médicamenteux de l'obésité relève des niveaux 2 et 3

Indications de l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) 10/24 :

-IMC ≥ 35 kg/m², < 65 ans

-doit être utilisé uniquement en deuxième intention, en cas d'échec de la prise en charge nutritionnelle et en association à un régime hypocalorique et à une activité physique

-prescription initiale : médecin spécialiste en endocrinologie-diabétologie-nutrition ou compétent en nutrition (à savoir titulaire d'un DESC, d'une FST ou d'une VAE de nutrition)

-renouvellements : tout médecin

non remboursé

Tirzépatide

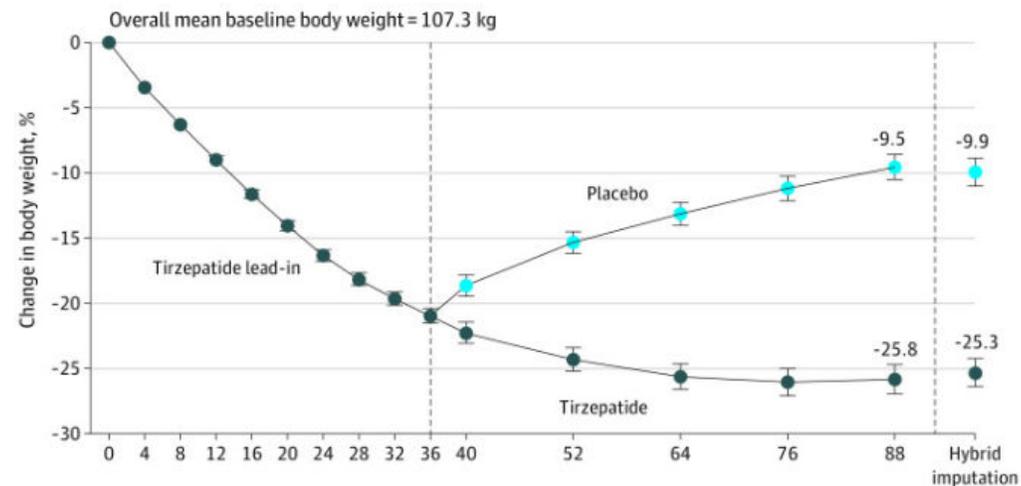
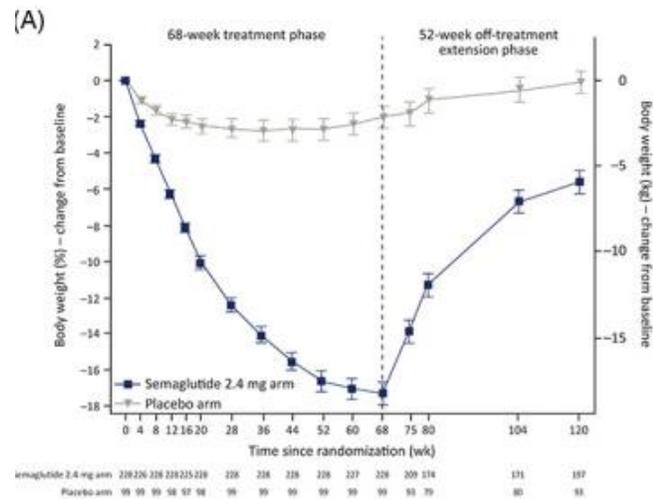


- **Double agoniste GLP1 + GIP**
- **Mêmes indications dans l'obésité** de l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) que pour les analogues GLP1 + DT2 (association avec ADO ou monothérapie si intolérance ou CI à la Metformine)
- **Prescription :**
 - utilisation hebdomadaire, administration en sous-cutanée
 - prescription initiale doit être réalisée par un médecin spécialiste en endocrinologie-diabétologie-nutrition ou compétent en nutrition (à savoir titulaire d'un DESC, d'une FST ou d'une VAE de nutrition) ;
 - renouvellements par tout médecin
- **Prix :**
 - sans remboursement possible par l'assurance maladie
 - peut changer en fonction des pharmacies et des régions et de la posologie.

	Liraglutide	Semaglutide	Tirzépate
	Analogue GLP1	Analogue GLP1	Double agoniste GLP1 + GIP
Utilisation	Sous-cutanée quotidienne	Sous-cutanée hebdomadaire	Sous-cutanée hebdomadaire
Prescription	0,6-3 mg	0,5-2,4 mg	2,5-15 mg
Perte de poids	8,4 % après 56 semaines de traitement	15 % après 68 semaines de traitement	25 % après 88 semaines de traitement
Critères d'éligibilités	≥ 12 ans avec obésité et poids > 60kg	≥ 12 ans avec obésité et poids > 60kg	18 ans
	CI : hypersensibilité, grossesse et allaitement Prudence si: maladie gastro-intestinale sévère, pancréatite NR: IR sévère ou terminale, IH sévère		



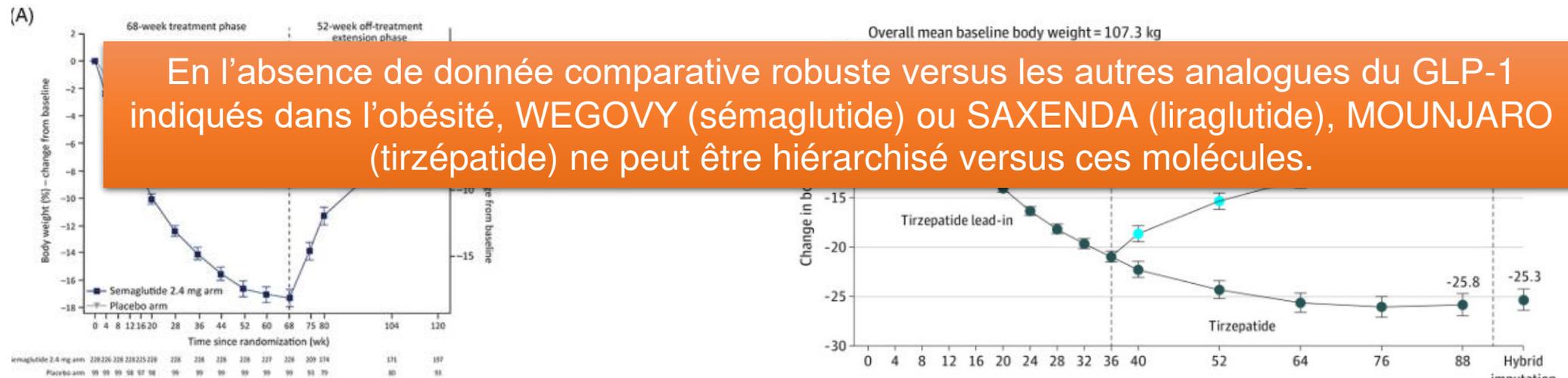
	Liraglutide	Semaglutide	Tirzépaside
	Analogue GLP1	Analogue GLP1	Double agoniste GLP1 + GIP
Utilisation	Sous-cutanée quotidienne	Sous-cutanée hebdomadaire	Sous-cutanée hebdomadaire
Prescription	0,6-3 mg	0,5-2,4 mg	2,5-15 mg
Perte de poids	8,4 % après 56 semaines de traitement	15 % après 68 semaines de traitement	25 % après 88 semaines de traitement



Garvey WT et al.
Nat Med. 2022

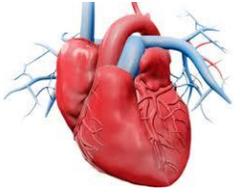
Aronne LJ et al.
SURMOUNT-4.
JAMA. 2024

	Liraglutide	Semaglutide	Tirzépaside
	Analogue GLP1	Analogue GLP1	Double agoniste GLP1 + GIP
Utilisation	Sous-cutanée quotidienne	Sous-cutanée hebdomadaire	Sous-cutanée hebdomadaire
Prescription	0,6-3 mg	0,5-2,4 mg	2,5-15 mg
Perte de poids	8,4 % après 56 semaines de traitement	15 % après 68 semaines de traitement	25 % après 88 semaines de traitement



Garvey WT et al.
Nat Med. 2022

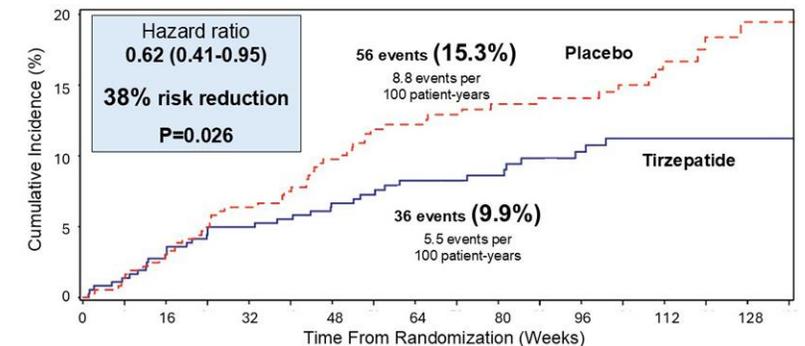
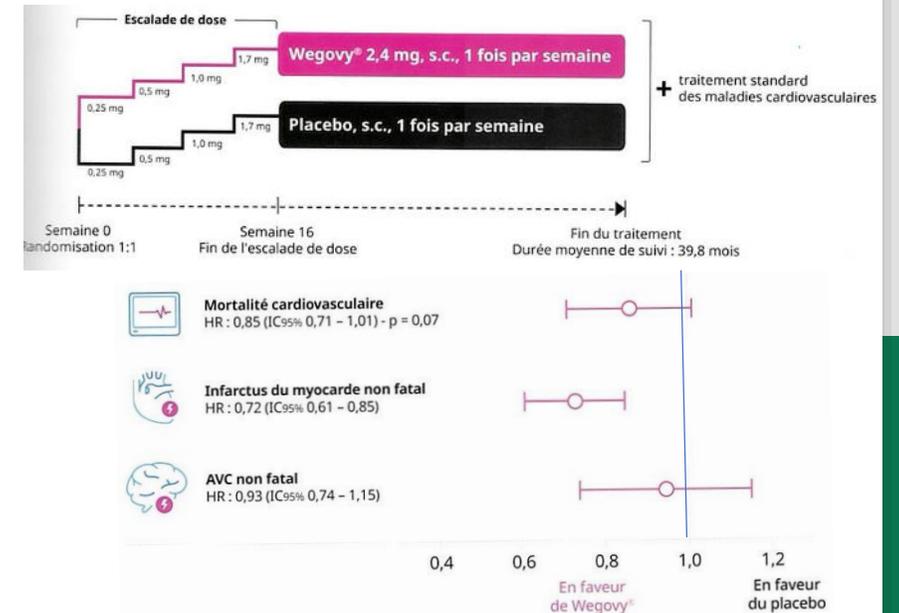
Aronne LJ et al.
SURMOUNT-4.
JAMA. 2024



Efficacité cardio-vasculaire :

- Etude de mortalité cardiovasculaire: **Select**
- Evénements cardiovasculaires majeurs :
 - 569/8 803 patients (6,5 %) du groupe sémaglutide
 - 701/8 801 patients (8,0 %) du groupe placebo
- **Réduction du MACE de 20 %** dans le groupe sémaglutide
- Diminution du risque d'évènements cardiovasculaires majeurs chez les patients non diabétiques, IMC ≥ 27 kg/m², en prévention CV secondaire (RR: 0,80 ; IC à 95 %, 0,72 à 0,90 ; P<0,001)

- IC à fraction d'éjection préservé (FEVG ≥ 50 %) et obésité: **Summit**
- Critère combiné: décès CV et aggravation de l'IC:
 - ↘ de l'aggravation de l'IC** chez le patient obèse avec Tirzépatide :
9,9% (n=36) groupe tirzepatide vs 15,3% (n=56) groupe placebo
 - Pas de réduction de la mortalité cardiovasculaire: (HR 1,25 [0,63-2,54], p = NS)
- **Sous analyse Select:** sémaglutide 2.4 mg **↘** de près de 30% le risque d'évènements CV majeurs et le risque d'hospitalisation/consultation urgente pour IC et mortalité CV (n=4 286)



Amélioration des comorbidités liées à l'obésité :

SAOS

Étude SURMOUNT-OSA
 Essai 1: 234 patients VPPC
 Essai 2: 235 patients avec VPPC
 SAOS modéré à sévère et obésité
 Tirzépatide 10-15mg 52 semaines

GLP1 +/- GIP

MASH

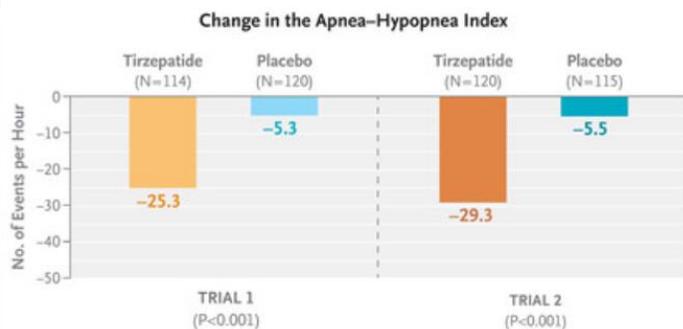
800 patients (534 SG 2,4 et 266 placebo), 31% F2, 69% F3,
 IMC moyen 34,6 :
 -résolution MASH 63% SG vs 34% placebo
 -amélioration fibrose 37% SG vs 22,5% placebo

FdR cardiovasculaires

Méta-analyses, obésité sans DT, GLP1 vs témoins:
 ↘GAJ, ↘LDL et TG, ↗HDL, ↘PA

Iqbal J et al, Obes Rev. 2022

Newsome PN et al Phase 3 ESSENCE Trial. Aliment Pharmacol Ther. 2024 Dec



↘ poids, charge hypoxique, CRPs et PAS

A Malhotra et al. N Engl J Med. 2024

Study	Intervention	No. of Participants		Relative percentage change		Relative percentage difference 95%CI	Relative percentage difference (95% CI)
		Control Group	GLP-1RA Group	Control Group	GLP-1RA Group		
Wilding 2021	Semaglutide 2.4mg/w	655	1306	1	5	4.0(2.0 to 5.0)	
Wadden 2021	Semaglutide 2.4mg/w	204	407	5	6.5	1.5(-1.8 to 4.9)	
O' Neil 2018	Semaglutide 0.4mg/d	136	102	0	0	0	
O' Neil 2018	Semaglutide 0.4mgF/E/d	136	103	0	1	1.0(0.0 to 1.0)	
O' Neil 2018	Liraglutide 3.0mg/d	136	103	0	0	0	
Pi-Sunyer 2015	Liraglutide 3.0mg/d	1225	2437	1	2.3	1.9(0.7 to 3.0)	
Overall		2492	4458			1.3(0.1 to 2.5)	
P=99%, tau ² =1.9							
LDL							
Wilding 2021	Semaglutide 2.4mg/w	655	1306	1	-3	-4.0(-6.0 to -2.0)	
Wadden 2021	Semaglutide 2.4mg/w	204	407	2.6	-4.7	-7.1(-10.9 to -3.2)	
O' Neil 2018	Semaglutide 0.4mg/d	136	102	-3	-7	-4.0(-5.0 to -3.0)	
O' Neil 2018	Semaglutide 0.4mgF/E/d	136	103	-3	-9	-6.0(-7.0 to -5.0)	
O' Neil 2018	Liraglutide 3.0mg/d	136	103	-3	-5	-2.0(-3.0 to -1.0)	
Pi-Sunyer 2015	Liraglutide 3.0mg/d	1225	2437	0.97	-3	-2.4(-4.0 to -0.9)	
Overall		2492	4458			-4.0(-5.4 to -2.5)	
P=84, tau ² =2.5							
Triglycerides							
Wilding 2021	Semaglutide 2.4mg/w	655	1306	-7	-22	-16.0(-19.0 to -13.0)	
Wadden 2021	Semaglutide 2.4mg/w	204	407	-6.5	-22.5	-17.0(-22.8 to -10.8)	
O' Neil 2018	Semaglutide 0.4mg/d	136	102	-5	-20	-15.0(-16.0 to -14.0)	
O' Neil 2018	Semaglutide 0.4mgF/E/d	136	103	-5	-20	-15.0(-16.0 to -14.0)	
O' Neil 2018	Liraglutide 3.0mg/d	136	103	-5	-10	-5.0(-6.0 to -4.0)	
Pi-Sunyer 2015	Liraglutide 3.0mg/d	1225	2437	-5.5	-13.5	-9.3(-11.5 to -7.0)	
Overall		2492	4458			-12.6(-16.5 to -8.8)	
P=97%, tau ² =21							

Study	Intervention	No. of Participants		Mean change (mmHg)		Mean difference 95%CI	Mean difference (95% CI)
		Control Group	GLP-1RA Group	Control Group	GLP-1RA Group		
Semaglutide							
Wilding 2021	Semaglutide 2.4mg/w	655	1306	-1.06	-6.16		-5.1(-6.3 to -3.9)
Wadden 2021	Semaglutide 2.4mg/w	204	407	-1.6	-5.6		-3.9(-6.4 to -1.5)
O' Neil 2018	Semaglutide 0.4mg/d	102	136	-1.58	-5.81		-4.2(-4.5 to -3.9)
Overall		961	1849				-4.3(-4.9 to -3.8)
P=22%, tau ² =0.1							
Liraglutide							
O' Neil 2018	Liraglutide 3.0mg/d	136	103	-1.58	-5.45		-3.9(-4.2 to -3.6)
Pi-Sunyer 2015	Liraglutide 3.0mg/d	1225	2437	-1.5	-4.2		-2.8(-3.6 to -2.1)
Roux 2017	Liraglutide 3.0mg/d	738	1247	-0.5	-3.2		-2.8(-3.8 to -1.8)
Blackman 2016	Liraglutide 3.0mg/d	179	180	0	-3.4		-4.1(-6.3 to -1.9)
Overall		2109	3967				-3.3(-4.0 to -2.6)
P=67%, tau ² =0.3							

Study	Intervention	No. of participants		Mean change (mg/dl)		Mean difference 95%CI	Mean difference (95% CI)
		Control Group	GLP-1RA Group	Control Group	GLP-1 RA Group		
Semaglutide							
Wilding 2021	Semaglutide 2.4mg/w	655	1306	-0.48	-8.35		-8.9(-9.0 to -6.7)
Wadden 2021	Semaglutide 2.4mg/w	204	407	-0.65	-6.73		-6.1(-8.1 to -4.0)
O' Neil 2018	Semaglutide 0.4mg/d	102	136	0.18	-7.74		-7.9(-8.2 to -7.7)
Overall		961	1849				-7.9(-9.1 to -6.6)
P=75%, tau ² =0.8							
Liraglutide							
O' Neil 2018	Liraglutide 3.0mg/d	136	103	0.18	-6.3		-6.5(-6.7 to -6.2)
Pi-Sunyer 2015	Liraglutide 3.0mg/d	1225	2437	0.1	-7.1		-6.9(-7.5 to -6.3)
Roux 2017	Liraglutide 3.0mg/d	738	1247	0.9	-6.66		-7.6(-8.6 to -6.5)
Blackman 2016	Liraglutide 3.0mg/d	179	180	3.6	-3.6		-7.2(-7.6 to -6.8)
Overall		2109	3967				-6.9(-7.3 to -6.5)
P=71%, tau ² =0.1							

Effets indésirables :

Très fréquents ($\geq 1/10$):

- Nausées, vomissements, diarrhées, constipation, douleur abdominale
- Incidence plus élevée pd l'escalade de dose, diminue au cours du temps

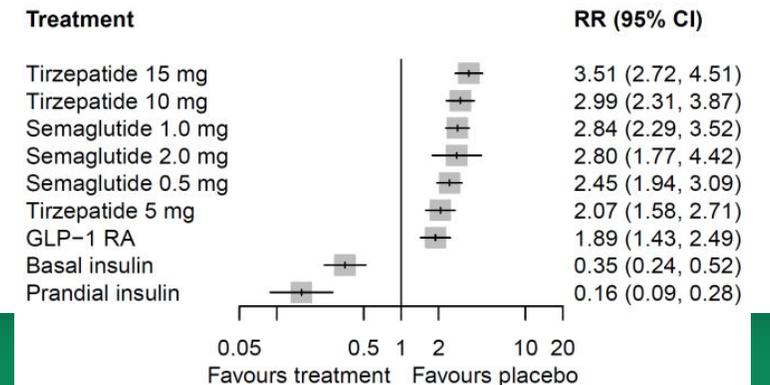
Wissam G et al Obesity Pillars. 2024 Dec

Fréquents ($\geq 1/100$ et $1/10$):

- Réactions au site d'injection
- Dyspepsie, distension abdominale, éructation, flatulence, RGO
- Vertiges
- Perte des cheveux...

Side Effects	Liraglutide 3.0mg		Semaglutide 2.4mg		Tirzepatide 15mg	
	Medication	Placebo	Medication	Placebo	Medication	Placebo
All Side Effects	1992 (80.3)	786 (63.3)	1171 (89.7)	566 (86.4)	497 (78.9)	463 (72.0)
Nausea	997 (40.2)	183 (14.7)	577 (44.2)	114 (17.4)	195 (31.0)	61 (9.5)
Diarrhea	518 (20.9)	115 (9.3)	412 (31.5)	104 (15.9)	145 (23.0)	47 (7.3)
Covid-19	NA	NA	NA	NA	82 (13.0)	90 (14.0)
Constipation	495 (20.0)	108 (8.7)	306 (23.4)	62 (9.5)	74 (11.7)	37 (5.8)
Vomiting	404 (16.3)	51 (4.1)	324 (24.8)	43 (6.6)	77 (12.2)	11 (1.7)
Dyspepsia	236 (9.5)	39 (3.1)	135 (10.3)	23 (3.5)	71 (11.3)	27 (4.2)
Upper abdominal pain	141 (5.7)	43 (3.5)	NA	NA	NA	NA
Abdominal pain	130 (5.2)	43 (3.5)	130 (10.0)	36 (5.5)	31 (4.9)	21 (3.3)

ESM Fig. 9 Network meta-analysis results compared to placebo for the incidence of nausea. RR, risk ratio



Méta-analyse comparant Sémaglutide/Tirzepatide/ placebo (n= 35 378) :

- augmentation de nausées, vomissements, diarrhées
- avec toutes doses de Sémaglutide et Tirzepatide vs placebo

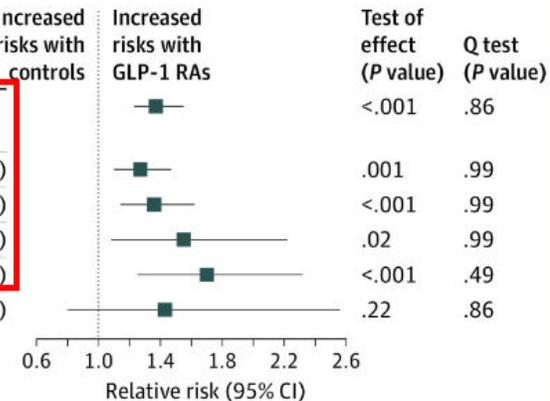
Karagiannis T et al Diabetologia. 2024 Jul

Effets indésirables :

El graves :

- Pancréatite aiguë : peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$)
- Lithiase biliaire, cholécystite : peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$)
- Réactions anaphylactiques, angio-œdème : rare
- Revue de la littérature (n= 103 371)
 - Augmentation des lithiases biliaires, cholécystite, maladie biliaire
 - Risque plus élevé avec de fortes doses de GLP1 et pour un traitement de > 6 mois

Outcomes	No. of studies	No. of events/total		ARD (95% CI) per 10 000 persons/year	I^2 , % (95% CI)	Relative risk (95% CI)	Increased risks with controls	Increased risks with GLP-1 RAs	Test of effect (P value)	Q test (P value)
		GLP-1 RAs	Control groups							
Gallbladder or biliary disease	76	916/57856	544/45515	27(17 to 38)	0 (0-27)	1.37 (1.23-1.55)			<.001	.86
Cholelithiasis	61	454/53674	287/42212	14 (5 to 24)	0 (0 to 30)	1.27 (1.10 to 1.47)			.001	.99
Cholecystitis	53	302/49491	187/40574	10 (4 to 18)	0 (0 to 32)	1.36 (1.14 to 1.62)			<.001	.99
Biliary disease	21	77/36225	41/32741	2 (0 to 5)	0 (0 to 48)	1.55 (1.08 to 2.22)			.02	.99
Cholecystectomy	7	125/13690	61/11479	9 (3 to 17)	0 (0 to 71)	1.70 (1.25 to 2.32)			<.001	.49
Biliary cancer	12	25/31010	15/30026	5 (-3 to 20)	0 (0 to 58)	1.43 (0.80 to 2.56)			.22	.86



En pratique :



Éviter les boissons gazeuses ou alcoolisées et fractionner les prises hydriques



Réduction des portions, fractionnement alimentaire

Conseils diététiques pour limiter les troubles intestinaux



Consommer des aliments riches en fibres



Éviter les aliments gras ou épicés

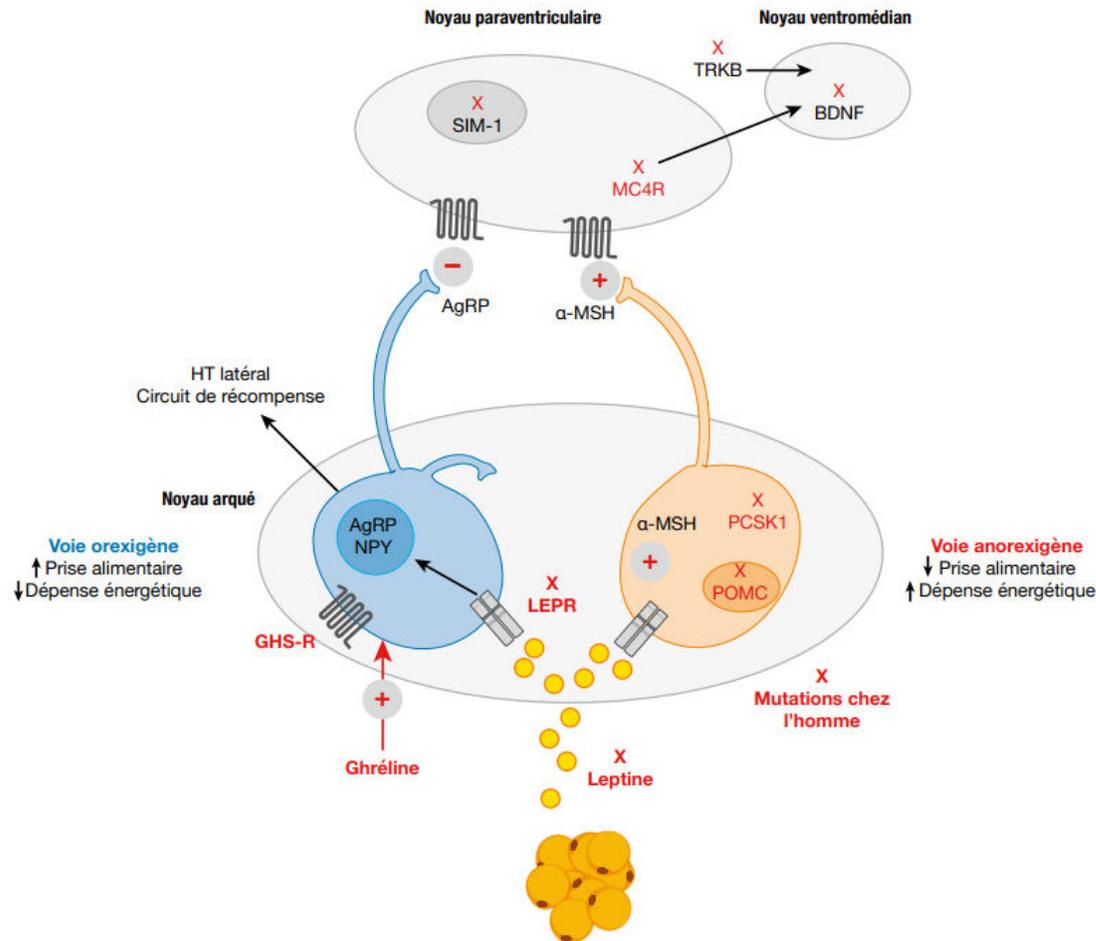
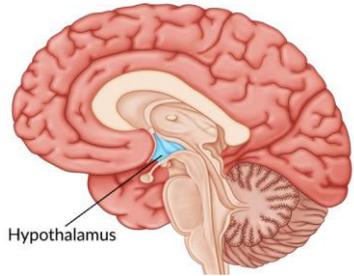


Écouter ses signaux de faim et de rassasiement

Surveillance :



- Clinique :
 - pondéral : cinétique, mauvais répondeur ?
 - apports alimentaires
 - activité physique. Prévention de la sarcopénie
 - contraception
- Effets indésirables :
 - escalade de doses progressive
 - si troubles digestifs importants: différer l'augmentation de dose, voire diminuer la dose
 - conseils diététiques
 - + ou - traitements symptomatiques
- Bilan biologique :
 - NFS, iono, créatinine, bilan hépatique, albumine +- dosages vitaminiques
 - +- supplémentation vitaminique
- En l'absence de recommandations : idéalement revoir en consultation à 3, 6 et 12 mois



Setmélanotide :

- Agoniste du récepteur aux mélanocortines de type 4

- Autorisation d'accès précoce (01/2022)

- Traitement de l'obésité et contrôle de la faim

- Indications :

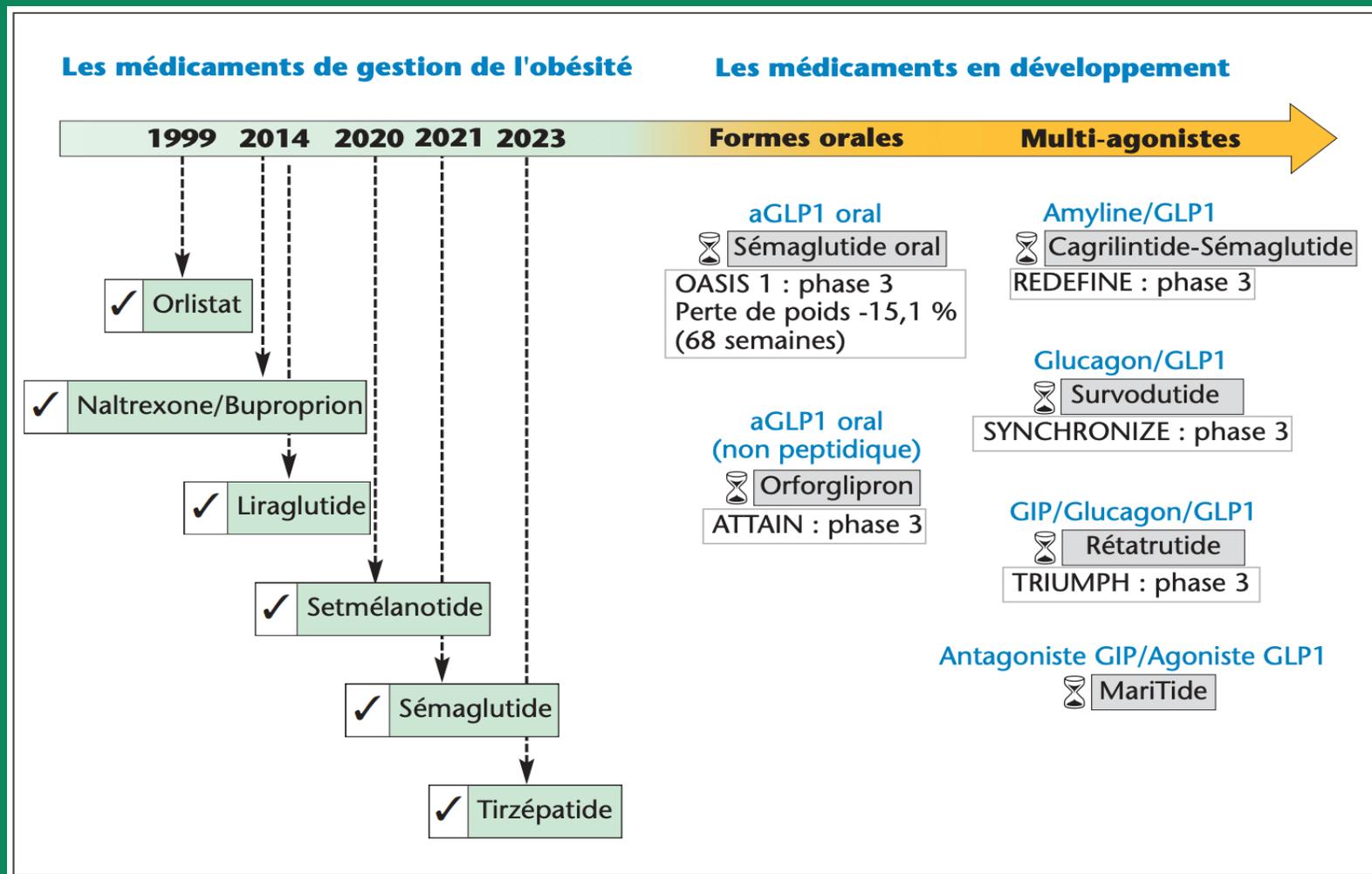
Perte génétiquement confirmée de la fonction bi-allélique de la pro-opiomélanocortine (POMC), dont le déficit en PCSK1 ou le déficit bi-allélique en récepteur de la leptine (LEPR)

Syndrome de Bardet-Biedl

Obésité hypothalamique lésionnelle

- Adultes et les enfants âgés de 6 ans et plus

Perspectives thérapeutiques :



Merci de votre attention



Bibliographie :

- Garvey WT; STEP 5 Study Group. Two-year effects of semaglutide in adults with overweight or obesity: the STEP 5 trial. *Nat Med.* 2022 Oct
- Aronne LJ; SURMOUNT-4 Investigators. Tirzepatide for Maintenance of Weight Reduction in Adults With Obesity-Reply. *JAMA.* 2024 May
- Lincoff AM; SELECT Trial Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. *N Engl J Med.* 2023 Dec
- Packer M;SUMMIT Trial Study Group. Tirzepatide for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity. *N Engl J Med.* 2025 Jan
- Kosiborod MN; Semaglutide in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity. *N Engl J Med.* 2023 Aug 25
- Malhotra A; SURMOUNT-OSA Investigators. Tirzepatide for the Treatment of Obstructive Sleep Apnea and Obesity. *N Engl J Med.* 2024 Oct
- Iqbal J; Effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on body weight in adults with obesity without diabetes mellitus-a systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *Obes Rev.* 2022 Jun
- Newsome PN; Semaglutide 2.4 mg in Participants With Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis: Baseline Characteristics and Design of the Phase 3 ESSENCE Trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 2024 Dec