

Un rapport exprime une prise de position officielle de l'Académie nationale de médecine.

L'Académie dans sa séance du mardi 16 juin 2026, a adopté le texte de ce rapport par 85 voix pour, 13 voix contre et 12 abstentions.

Les agonistes des récepteurs aux incrétines dans le traitement de l'obésité : Entre efficacité clinique, éthique et économie de la santé *Incretin receptor agonists in the treatment of obesity: Between clinical effectiveness, ethics, and health economics*

Charles-Henri MALBERT, Jacques DELARUE et Jean-Louis GUÉANT (rapporteurs) au nom d'un groupe de travail commun de la commission 6 et de la commission 8 de l'Académie nationale de médecine (ANM).

Membres du groupe de travail :

Coordinateurs : Charles-Henri **Malbert** (MT ANM), Jacques **Delarue** (MC ANM) & Jean-Louis **Guéant** (MT ANM)

Jean-François **Allilaire** (MT ANM), David **Alpers** (ME ANM), Arnaud **Basdevant** (MC ANM), Bernard **Bauduceau** (MC ANM), Christian **Boitard** (MT ANM), Jacques **Bringer** (MT ANM), Catherine **Buffet** (MT ANM), Daniel **Couturier** (MT ANM), Philippe **Froguel** (MC ANM), Jean-Paul **Laplace** (MT ANM), Christophe **Orssaud** (MC ANM), Gabriel **Perlemuter** (MC ANM), Gérard **Reach** (MT ANM), Jean-Louis **Wemeau** (MT ANM),

Les auteurs du rapport déclarent :

Charles-Henri Malbert : consultant Paltech, Startup de traitement du diabète de type 2.

Bernard Bauduceau déclare avoir des liens d'intérêt pour des interventions ponctuelles avec les laboratoires Abbott, Astra-Zeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, GSK, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer.

Gérard Reach déclare avoir été conférencier dans des symposia organisés par Lilly, Sanofi-Aventis, Astra-Zeneca et participé à des Boards scientifiques de Lilly, Sanofi-Aventis, Novo-Nordisk.

Jean-François Allilaire, David Alpers, Arnaud Basdevant, Jacques Delarue, Christian Boitard, Jacques Bringer, Catherine Buffet, Daniel Couturier, Philippe Froguel, Jean-Paul Laplace, Christophe Orssaud, Gabriel Perlemuter, Gérard Reach, Jean-Louis Wemeau, déclarent n'avoir aucun lien ni conflit d'intérêt avec le sujet traité.

INTRODUCTION.....	4
1. METHODOLOGIE	5
2. MECANISMES D’ACTION, DEFIS ET LIMITES	5
2.1. Dysfonction du tissu adipeux et AR-IN	5
2.2. Effets des AR-IN sur le tube digestif	5
2.3. Nausées et vomissements : des effets indésirables importants des AR-IN	6
2.4. Effets centraux des AR-IN et comportement alimentaire	6
3. AR-IN: PANORAMA ET PERSPECTIVES	7
3.1. Panorama des AR-IN commercialisés en France	7
3.1.1. Liraglutide	7
3.1.2. Sémaglutide	7
3.1.3. Tirzépate	7
3.2. Perspectives	8
4. PLACE RELATIVE DES AR-IN ET DE LA CHIRURGIE BARIATRIQUE	9
5. QUEL SUIVI A COURT, MOYEN ET LONG TERME ?	10
5.1. AR-IN et humeur	10
5.2. Risque de sarcopénie chez les patients obèses traités par les AR-IN et stratégies de prévention.....	11
5.3. Existe-t-il des risques de carcinogenèse pancréatique et de complications hépatiques et biliaires ?	11
5.4. Existe-t-il des risques ophtalmologiques liés à la prise AR-IN ?.....	11
5.5. Quelle attitude adopter en cas de grossesse désirée ou non ?.....	12
5.6. Prescription chez l’enfant et l’adolescent.....	12
5.7. Interactions médicamenteuses.....	13
6 ASPECTS SOCIETAUX ET IMPACTS PSYCHOSOCIAUX.....	13
6.1 Sur le remboursement	13
6.2 Non-adhésion des patients et Inertie Clinique des Médecins	16
a. Non persistance des patients lors de la prescription AR-IN.	16
b. Inertie clinique et AR-IN	16
6.3 Les AR-IN sont bien plus que des médicaments de l’obésité.....	16
7. PARCOURS PATIENT DANS LE CADRE DE L’OBESITE : LIMITES DU MODELE ACTUEL ET PROPOSITION ACTUALISEE	17
7.1. Le modèle actuel tel que proposé par les recommandations HAS les plus récentes 17	
7.2. Proposition de parcours fondé sur la littérature récente	17
EN CONCLUSION, L’ACADEMIE NATIONALE DE MEDECINE CONSTATE.....	18
L’ANM RECOMMANDE :	19

RESUME

Les agonistes des récepteurs aux incrétines représentent une avancée thérapeutique majeure dans la prise en charge de l'obésité, maladie chronique multifactorielle à fort impact sanitaire et socio-économique. En agissant sur les mécanismes centraux de la satiété et la physiologie digestive, ils permettent une perte pondérale moyenne de 15 à plus de 20 %, avec des bénéfices démontrés sur les paramètres métaboliques, cardiovasculaires, respiratoires et hépatiques. Les effets indésirables digestifs, fréquents, conditionnent en partie l'adhésion au traitement et nécessitent un suivi attentif. Des interrogations persistent concernant la perte de masse musculaire, les risques pancréatiques, ou biliaires. La variabilité interindividuelle de la réponse pondérale complique la définition d'un parcours thérapeutique optimal et d'une articulation claire avec la chirurgie bariatrique, lorsque celle-ci est indiquée. Enfin, les limites de remboursement en France accentuent les inégalités d'accès, favorisent le renoncement aux soins et alimentent le développement d'un marché parallèle exposant au mésusage. Le fait que cela soit associé à l'arrêt spontané du traitement, à l'inertie clinique et à la croissance des marchés en ligne non réglementés soulève d'importants défis éthiques, économiques et de santé publique, mettant ainsi en évidence l'impact sociétal des traitements de l'obésité à base d'agonistes des récepteurs aux incrétines.

Mots-clés : Obésité, agonistes des récepteurs aux incrétines, GLP-1, GIP, Glucagon, Diabète de type 2.

SUMMARY

Incretins receptor agonists represent a major therapeutic advance in the management of obesity, a chronic, multifactorial disease with a significant health and socioeconomic impact. By modulating central appetite regulation and digestive physiology, these agents enable an average weight loss of 15 to over 20%, with proven benefits on cardiovascular, metabolic, respiratory comorbidities, as well as on quality of life. Digestive adverse events, particularly nausea and delayed gastric emptying, are common and partly determine adherence to treatment and require careful monitoring. In addition, weight regain after treatment discontinuation underscores the need to establish long-term therapeutic strategies. Concerns persist for muscle loss and for pancreatic, and biliary risks, with no causal link formally established. Marked interindividual variability in weight response complicates patient selection and a clear articulation with bariatric surgery. Finally, the limitations of reimbursement in France accentuate inequalities in access, encourage people to forego treatment, and fuel the development of a parallel market that exposes to misuse. It raises significant ethical, economic and public health challenges because it is associated with spontaneous treatment discontinuation, clinical inertia and the growth of unregulated online markets, thereby highlighting the societal impact of incretin-based obesity therapies.

Keywords : Obesity, Incretin receptors agonists, GLP-1, GIP, Glucagon, type 2 diabetes.

Abréviations : AR-IN - Agonistes des récepteurs aux incrétines ; APA – Activité physique adaptée ; CB – chirurgie bariatrique ; CRPV – Centres régionaux de pharmacovigilance ; CV – cardiovasculaires ; CEPS – Comité économique des produits de santé ; DT2 – Diabète de type 2 ; GIP -peptide insulinothéropique dépendant du glucose; GLP-1 - glucagon-like peptide 1 ; MASLD - maladie hépatique stéatosique associée à une dysfonction métabolique; MASH - stéatohépatite associée à une dysfonction métabolique ; MTMV - modifications thérapeutiques du mode de vie ; NOIA-NA - neuropathie optique ischémique antérieure non artérielle ; OBEPI – Etude épidémiologique Obésité et Epidémiologie ; TA – tissu adipeux ; TCA – troubles du comportement alimentaire ; VG – vidange gastrique.

Introduction

L'obésité est une affection complexe, hétérogène et multifactorielle, définie par une adiposité excessive et des risques pour la santé qui en découlent (1), (2). Les comorbidités associées, telles que diabète de type 2 (DT2), complications cardiovasculaires (CV), mécaniques (apnées obstructives du sommeil, arthropathies, incontinence), stéatopathie hépatique métabolique (MASLD) ou plusieurs types de cancers, sont responsables d'une morbi-mortalité élevée, d'une diminution de la qualité de vie, de surcoûts importants pour notre système de santé puisque la prévalence de l'obésité en France était de 17,9% chez l'adulte en 2024 (3), en augmentation constante et rapide (4) et avec une forte inégalité géographique, socio-culturelle et économique. Son coût, en termes d'hospitalisation incluant la chirurgie bariatrique (CB) et l'ensemble des dépenses liées aux complications a été estimé en 2024 à 12,7 milliards d'euros/an (5). La prise en charge non-médicamenteuse incluant les modifications thérapeutiques du mode de vie (MTMV) reste le socle du parcours de soins. Cependant, de nombreux patients rencontrent des difficultés à initier et surtout à maintenir une perte de poids importante à long terme par ces seules approches (6).

Les agonistes des récepteurs au *glucagon-like peptide** (GLP-1) et au *peptide insulino-trope dépendant du glucose* (glucose-dependent insulino-tropic peptide - GIP), i.e. aux incrétines (AR-IN), ont émergé ces dernières années comme moyen thérapeutique majeur du DT2 initialement, puis de l'obésité (7). En effet, initialement identifiées pour leur capacité à stimuler la sécrétion d'insuline et à diminuer celle du glucagon en réponse à l'élévation de la glycémie, leur rôle dans la régulation centrale de la satiété et de la prise alimentaire a ensuite été mis à profit pour entraîner une perte pondérale avec réduction importante du risque de complications métaboliques, rénales et CV (8). La perte de poids est en moyenne de 15% pour le sémaglutide et de 20% pour le tirzépatide avec des différences inter-individuelles marquées. L'arrêt de ces traitements conduit le plus souvent à une reprise pondérale rapide et parfois complète à 1 an, soulignant ainsi la question de la nécessité de leur maintien à long terme selon des modalités à établir (9) ou de la mise en place de schémas et stratégies nutritionnelles en cas d'arrêt (10). Par ailleurs, des effets secondaires digestifs, fréquents, sont souvent un obstacle au maintien à long terme du traitement même s'ils ont tendance à s'estomper avec le temps. L'alternative thérapeutique, i.e. la chirurgie bariatrique (CB), lorsqu'elle est indiquée selon les critères de la HAS (11), permet en moyenne une perte de poids plus importante qu'avec la génération actuelle des AR-IN, bien que là encore avec des variations inter-individuelles importantes (12) et un meilleur maintien du poids sur le long terme (13), sans exclure pour autant une reprise de poids par un certain nombre de patients. Néanmoins, nous ne disposons pas actuellement de cadre scientifique clair pour inscrire le parcours du patient dans un continuum entre les mesures pharmacologiques et chirurgicales ou en association ou non.

En France, plusieurs AR-IN ont obtenu une AMM avec l'indication de traitement de l'obésité (Table 1)

Table 1 : Molécules et spécialités disponibles en France en février 2026 sur l'indication obésité et agissant via un récepteur aux incrétines

Spécialité	Molécule	Récepteur impliqué	Périodicité	Dose maximale [†]	Laboratoire	Coût Mensuel [‡]
Saxenda Stylo prérempli	Liraglutide	GLP-1	Journalière	3mg/j	Novo Nordisk A/S	240-300 €
Wegovy FlexTouch	Sémaglutide	GLP-1	Hebdomadaire	2,4 mg/sem	Novo Nordisk A/S	250-350 €
Mounjaro Kwipen	Tirzépatide	GLP-1 & GIP	Hebdomadaire	15 mg/sem	Eli Lilly	200-300€

* Il n'existe pas de locution Française désignant le GLP-1

[†] Les doses maximales sont inférieures pour le traitement du diabète de type 2 – Pour le Liraglutide 1,8 mg/jour au maximum, pour le Sémaglutide 0,5 mg par semaine durant la phase 2 de traitement puis 1 à 2 mg par semaine.

[‡] Hors remboursement par l'assurance maladie – voir paragraphe 7.1 – Sur le remboursement

1. Méthodologie

Le groupe de travail a auditionné des experts et acteurs du domaine, dont des personnalités médicales et/ou scientifiques, du monde industriel, des représentants de l'Académie Nationale de Médecine pour approfondir trois aspects[§] :

- Le rapport bénéfices/risques et les limites du traitement par les AR-IN.
 - La redistribution des choix thérapeutiques entre prise en charge non-médicamenteuse, traitement par les AR-IN et chirurgie bariatrique.
 - Les enjeux économiques et sociétaux, présents et à venir, résultant de l'introduction des AR-IN.
- Les effets potentiels des AR-IN sur la stéatohépatite associée à une dysfonction métabolique, l'addiction, la neuro-inflammation ne sont pas abordés dans ce rapport.

Les personnes suivantes ont été auditionnées entre le 14 Avril 2025 et le 14 Octobre 2025 et ont participé à l'écriture de ce rapport : D. Alpers, Washington University School of Medicine, Washington, USA; L-R. Andrews Division of Biomedical Sciences, St-Georges University of London, UK; Y. Boirie Université Clermont Auvergne, INRAE, France; T. Borner Department of Psychiatry, University of Pennsylvania, Philadelphia, USA; M. Camilleri, Mayo Foundation for Medical Education and Research, Rochester, USA; K. Clement, Department of Nutrition, Pitié-Salpêtrière Hospital, Assistance Publique–Hospital of Paris, France; E. Montastier, Centre Intégré de l'Obésité de Toulouse, Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, Toulouse, France; S. Msika, Department of General, Digestive and Metabolic Surgery, Louis Mourier Hospital, AP-HP, Diderot Paris 7 University, Colombes, France.

Les personnes suivantes ont été auditionnées et n'ont pas participé à la rédaction de ce rapport : A-S Joly, Fondatrice du Collectif National des Associations d'Obèses, Paris, France; R. Mendoza, Scientific Affairs Director, Novo Nordisk International Operations; M. Rosilio, Associate VP Medical Diabète & Obésité, Eli Lilly, USA.

Deux firmes de l'agro-alimentaire, que nous avons conviées à présenter leur point de vue, n'ont pas donné suite à l'invitation de l'ANM.

2. Mécanismes d'action, défis et limites

2.1. Dysfonction du tissu adipeux et AR-IN

Les AR-IN induisent une réduction préférentielle de la graisse viscérale par rapport à la graisse sous-cutanée (14) mais les données concernant un effet direct des AR-IN sur les adipocytes humains restent limitées, l'expression du GLP-1_r dans le tissu adipeux (TA) étant faible (15). Les effets observés sur la taille adipocytaire, la lipolyse et les adipokines sont majoritairement indirects, médiés par la perte de poids (16).

Un enjeu majeur concerne la fibrose du TA et sa réversibilité sous traitement. À ce jour, aucune preuve histologique directe ne démontre une réduction significative de la fibrose sous AR-IN bien qu'un essai récent utilisant un co-agoniste GLP-1_r et Glucagon (Cotadutide) montre des modifications favorables des biomarqueurs de la fibrose (17). Par ailleurs, la perte de poids, qu'elle soit chirurgicale ou pharmacologique, peut s'accompagner d'une augmentation paradoxale de certains dépôts fibreux, suggérant un remodelage incomplet de la matrice extra-cellulaire (18).

2.2. Effets des AR-IN sur le tube digestif

Le ralentissement de la vidange gastrique (VG) est consubstantiel à l'administration des AR-IN, le GLP-1 endogène ou exogène inhibant la VG. Ce phénomène est probablement associé à une modification de l'innervation vagale afférente puisque l'activation du récepteur n'augmente pas le volume gastrique chez les patients présentant une neuropathie vagale, contrairement aux sujets sains (19). Les AR-IN exercent au début du traitement un effet marqué sur la motricité gastrique

mais après une exposition prolongée, l'inhibition de la VG s'atténue partiellement, suggérant une désensibilisation du récepteur GLP-1. A l'inverse, cette tachyphylaxie, très bien documentée (20) (21), est relativement faible pour les effets pondéraux alors qu'elle est plus importante pour les effets secondaires digestifs (22). Cette différence explique l'intérêt d'une posologie croissante étalée sur plusieurs semaines visant à réduire les effets secondaires tout en préservant l'effet pondéral. A ce jour, aucun mécanisme n'explique clairement cette différence de réactivité. Les agents prokinétiques (cisapride, érythromycine), en stimulant la motricité antro-pylorique pourraient corriger le retard de VG induit par les AR-IN et partant, réduire les symptômes et améliorer l'adhésion thérapeutique. Cependant, les données sur l'efficacité réelle de ces composés dans le contexte de l'administration chronique des AR-IN sont contradictoires (23).

Les AR-IN peuvent poser un problème dans la réalisation d'une gastroscopie ou d'une anesthésie générale, du fait de la rétention alimentaire qui résulte du ralentissement de la VG (24), mais le risque de pneumopathie d'inhalation reste rare pour ces actes planifiés. L'American Society for gastrointestinal endoscopy a récemment publié des recommandations sur la prise en charge des patients (25). Cependant, en situation chirurgicale d'urgence, lorsque l'acte est par nature non planifié, le risque de pneumopathie d'inhalation est beaucoup plus important d'autant que les prokinétiques ne peuvent assurer une réduction rapide du volume gastrique. C'est pourquoi des recommandations vis-à-vis du risque anesthésique ont été récemment formulées (26).

Les AR-IN inhibent aussi la motilité de l'intestin grêle et entraînent un ralentissement du transit et une diminution de l'absorption du glucose. Cette inhibition contribue au renforcement de la satiété, mais favorise des symptômes tels que ballonnements ou constipation (27). Au niveau colique, les données sont hétérogènes : certains travaux suggèrent une stimulation centrale de la motricité, tandis que d'autres montrent une diminution de l'amplitude des contractions coliques (28). Cliniquement, ce profil mixte se traduit par une prévalence comparable de constipation et de diarrhée sous traitement, contribuant à minimiser l'adhésion thérapeutique.

2.3. Nausées et vomissements : des effets indésirables importants des AR-IN

Les nausées et vomissements sont des effets indésirables importants des AR-IN car ils conduisent à une non-observance thérapeutique marquée, notamment durant la phase initiale de titration de la dose (29). Les données récentes montrent qu'ils ne sont pas uniquement liés au ralentissement de la VG car le seul rétablissement de la vitesse de VG ne résout pas le problème. L'*area postrema* et le noyau du tractus solitaire représentent des acteurs clés de ces effets, car non protégés par la barrière hématoencéphalique et donc accessibles à tous les AR-IN (30). Certaines molécules antiémétiques à action centrale dont le métoclopramide sont efficaces pour réduire les vomissements (31). Un antagoniste périphérique des récepteurs de type 2 à la dopamine (NG101**), encore en phase II pour cette indication, semble particulièrement efficace au début du traitement par les AR-IN (32).

2.4. Effets centraux des AR-IN et comportement alimentaire

Les agonistes des récepteurs du GLP-1 exercent une part importante de leurs effets anorexigènes et métaboliques par l'intermédiaire du système nerveux central, où les récepteurs du GLP-1 sont largement exprimés dans des régions impliquées dans la régulation de l'homéostasie énergétique et de la prise alimentaire. Au niveau cérébral, les circuits impliqués comprennent notamment des noyaux hypothalamiques clés tels que le noyau arqué, le noyau paraventriculaire et les structures du tronc cérébral intégrées dans le contrôle neurovégétatif et énergétique. L'activation de ces réseaux module l'équilibre entre signaux orexigènes et anorexigènes et participe à l'intégration des signaux périphériques métaboliques et hormonaux impliqués dans la régulation de l'ingestion alimentaire et du poids corporel (33).

Les données neuroanatomiques et pharmacocinétiques indiquent toutefois que l'action centrale initiale des AR-IN s'exerce principalement au niveau de structures cérébrales dépourvues de

** Ce composé diffère de celui du même nom dirigé vis-à-vis de la dégénérescence maculaire.

barrière hémato-encéphalique stricte, en particulier le complexe vagal dorsal du tronc cérébral — comprenant notamment le noyau du tractus solitaire et l'*area postrema* — ainsi que certaines régions hypothalamiques accessibles aux signaux périphériques. Les AR-IN circulants pénètrent difficilement les régions cérébrales protégées par la barrière hémato-encéphalique, ce qui suggère que leurs effets centraux reposent surtout sur l'activation de ces zones circumventriculaires ou de structures hypothalamiques recevant des informations humorales et viscérales (34). (35). Ces observations soutiennent l'hypothèse d'une modulation centrale hiérarchisée, dans laquelle les effets initiaux périphériques et bulbaires des agonistes du GLP-1 sont relayés vers des réseaux neuronaux plus distants par l'intermédiaire de connexions neuroanatomiques fonctionnelles reliant les structures hypothalamiques à des régions cérébrales supérieures (36).

Notons qu'en raison de leurs propriétés pharmacocinétiques distinctes, le GLP-1 endogène et les AR-IN n'exercent pas leurs effets centraux selon les mêmes modalités. Les agonistes administrés par voie périphérique présentant une pénétration limitée à travers la barrière hémato-encéphalique, alors que le GLP-1 endogène produit par les neurones du tronc cérébral peut agir directement au sein de circuits neuronaux centraux plus largement distribués (37).

3. AR-IN: Panorama et perspectives

3.1. Panorama des AR-IN commercialisés en France

3.1.1. Liraglutide

Le Liraglutide (Saxenda®) qui représente le précurseur de la classe médicamenteuse doit être administré quotidiennement par voie sous-cutanée (SC). Lorsque la dose atteint 3 mg/jour, il réduit le poids corporel par rapport au placebo lorsqu'il est associé à un programme diététique et d'activité physique : la perte moyenne à 56 semaines est de $-8,0 \pm 6,7$ % du poids initial ($\approx -8,4$ kg) (38). Les bénéfices métaboliques incluent une amélioration de la glycémie, du bilan lipidique, et une réduction de la progression vers le DT2 chez des sujets prédiabétiques dans les études à long terme. Cette molécule, comme celles décrites plus bas, s'accompagne d'une protection CV (39).

Les effets secondaires du liraglutide sont dominés par des effets gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhée) et un léger accroissement de la fréquence cardiaque qui n'ont cependant pas remis en cause le bénéfice net observé en population diabétique à haut risque CV (40).

3.1.2. Sémaglutide

Le sémaglutide (Wegovy®) dont l'administration est hebdomadaire, induit, à la dose de 2,4 mg par semaine par voie SC une perte pondérale ⁽⁴¹⁾ d'environ 15 % du poids initial à 68 semaines *versus* 2,4 % sous placebo, avec 86 % des patients atteignant ≥ 5 %, 69 % ≥ 10 % et 50 % ≥ 15 % de perte de poids. La perte de poids se maintient partiellement à 2 ans sous traitement continu (≈ -15 % à 104 semaines) (42). Le sémaglutide a montré une réduction significative des événements CV majeurs et de la mortalité CV (43) apportant ainsi une preuve concrète d'une réduction des événements CV en prévention secondaire chez l'obèse non diabétique (Réduction relative ≈ 20 % ; HR $\approx 0,80$). Ces effets sont partiellement indépendants de la perte de poids. Le sémaglutide démontre des bénéfices multi-organes documentés, avec : a) une réduction de 63 % de la stéatose hépatique et une résolution de la stéatohépatite métabolique (MASH) sans aggravation de la fibrose chez 42 % des patients *versus* 15 % sous placebo ; b) une amélioration de la fonction rénale et c) de la qualité de vie (44). L'amélioration de la fonction rénale est modeste mais statistiquement significative (HR 0,78) et elle est la conséquence probable de réductions conjointes de la pression artérielle et de l'inflammation. Une forme orale du sémaglutide est disponible aux USA et dans certains pays Européens.

3.1.3. Tirzépatide

Le tirzépatide est actif à la fois sur les récepteurs du GIP et du GLP-1. Cette double action permet une synergie sur la réduction de l'appétit, l'amélioration de la sensibilité à l'insuline ainsi qu'une diminution de la masse grasse. Il s'administre par voie SC de manière hebdomadaire comme le

sémaglutide. Il a démontré une efficacité pondérale importante : perte de poids moyenne de 23 % à la dose de 15 mg, maintenue jusqu'à trois ans chez les patients souffrant d'obésité (45). Plus de 85 % des patients ont atteint une perte de poids supérieure ou égale à 10 % (46), seuil d'objectif thérapeutique cliniquement pertinent car associé à des bénéfices métaboliques significatifs (glycémie, stéatose hépatique, pression artérielle) et servant de point de décision pour l'intensification ou l'adaptation du traitement anti-obésité (47). Le tirzépate induit donc une perte pondérale supérieure à celle obtenue par le sémaglutide (48). Des bénéfices complémentaires ont été observés chez les patients en situation d'obésité et présentant une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (44) et sur la prévention des événements CV majeurs (MACE) (49).

3.2 Perspectives

Le développement actuel des AR-IN se décline, à l'échelle internationale, en différentes générations de simples, doubles et triples agonistes (50) sous diverses formes galéniques et parfois en association avec des molécules qui ne portent pas de valence AR-IN. Un triple agoniste (GLP-1r, GIPr et Glucagon-r), le retatrutide a montré une réduction dose-dépendante et significative de la graisse hépatique à 24 semaines chez des patients atteints de stéatose hépatique métabolique (MASLD), en parallèle d'une perte pondérale et d'une amélioration des paramètres métaboliques (51). A moyen terme, la panoplie thérapeutique s'agrandira avec des « petites molécules » administrables par voie orale (Orforglipron) entraînant une perte de poids de l'ordre de 12% à 72 semaines (52) voire plus. Les perspectives d'innovation comportent également le développement d'associations, au sein de la même forme pharmaceutique, de plusieurs molécules visant à "compenser" les effets néfastes des AR-IN. Ainsi l'adjonction d'amyline synthétique (Cagrilintide) dont la durée de vie est plus importante que celle de l'hormone naturelle, permet de réduire la posologie des AR-IN et de diminuer les nausées induites de façon dose-dépendante par ces mêmes AR-IN (53). L'adjonction de traitements visant à limiter la perte de masse maigre fait également partie des pistes explorées notamment par l'adjonction d'inhibiteurs de la voie myostatine/activine A qui ciblent des régulateurs clés du catabolisme musculaire (54).

Au-delà du développement de nouvelles molécules et de nouvelles formes des progrès substantiels devront également être accomplis dans le domaine de la gouvernance scientifique et de la gestion des conflits d'intérêts. Trois méta-analyses de la Cochrane Database of Systematic Reviews publiées en 2025, chacune consacrée à l'une des molécules étudiées, soulignent que « la plupart des études ont été financées par le fabricant du médicament, ce qui soulève d'importantes préoccupations concernant les conflits d'intérêts » (55), (40), (56). Par ailleurs, ces analyses rappellent la nécessité impérieuse de conduire des essais randomisés incluant des populations plus diversifiées sur le plan ethnique, condition indispensable pour améliorer la validité des résultats.

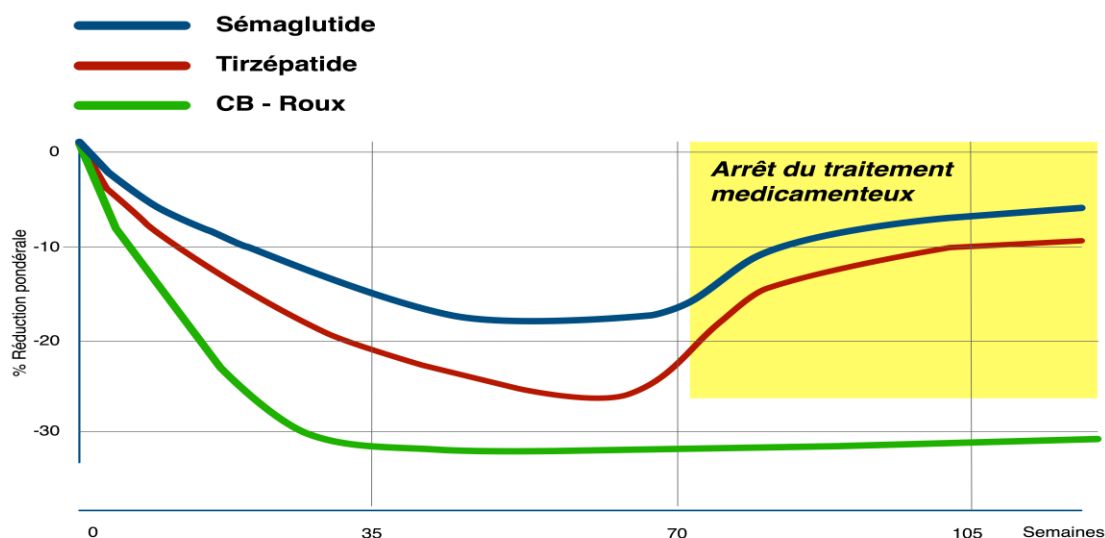


Figure 1 : Évolution pondérale (en % relatif au poids en début du traitement) selon trois modalités : Sémaglutide (2,4 mg/sem), Tirzépate (10 ou 15 mg/sem selon randomisation) et Chirurgie bariatrique (Roux en Y). Dans le cas de l'utilisation des AR-IN, le traitement est volontairement interrompu à 72 semaines et s'accompagne d'une reprise pondérale. Le graphique est adapté à partir des études contrôlées (10), (12), (43), (45), (57).

4. Place relative des AR-IN et de la chirurgie bariatrique

La question de la place des AR-IN par rapport à la CB se pose en ces termes :

- les AR-IN remettent-ils en question l'indication de la CB ?
- les AR-IN sont-ils indiqués en préparation de la CB, peuvent-ils être utilisés pour renforcer l'effet de la CB sur le poids, ou peuvent-ils être utiles en situation de reprise de poids après CB ?

En préopératoire, certaines études suggèrent que l'utilisation des AR-IN peut induire une perte de poids facilitant l'accès à la CB chez les patients à IMC très élevé, sans majoration des complications péri-opératoires (58). Toutefois, les résultats restent hétérogènes et des données récentes n'ont pas mis en évidence de bénéfice clair du sémaglutide sur les résultats pondéraux ou métaboliques post-chirurgicaux (59). En situation de reprise de poids après CB, la place des AR-IN est plus solidement étayée puisqu'ils permettent une réduction pondérale et une amélioration des paramètres métaboliques, avec une efficacité supérieure du sémaglutide et du tirzépate par rapport au liraglutide (60). En revanche, en substitution complète de la CB, les données comparatives restent en défaveur des AR-IN. En effet, la CB induit une perte de poids quantitativement plus importante que celle obtenue avec les AR-IN (61), et un maintien du poids perdu en moyenne sur le très long terme, même s'il existe une hétérogénéité entre les patients.

A ce jour, en l'absence de données scientifiques multicentriques sur l'intégration des deux modalités thérapeutiques et au vu de l'hétérogénéité des réponses individuelles, il est difficile de définir un parcours patient optimal même si certaines recommandations apparaissent dans la littérature récente (62). Pour autant, il devient urgent de mettre en place ce parcours de façon raisonnée surtout dans la perspective d'un remboursement des AR-IN.

5. Quel suivi à court, moyen et long terme ?

Table 2 : Effets indésirables associés aux agonistes du récepteur du GLP-1 et stratégies d'atténuation adaptée d'après (63)

	Relation causale	Incidence / prévalence	Prévention	Interprétation
Nausées, vomissements, diarrhée, constipation	Oui	Élevée (15–45 %)	Augmentation progressive des doses	
Pancréatite aiguë	Non	Faible	Non nécessaire	Relation suspectée en raison de symptômes similaires
Cholélithiase	Probable	≈45 %	Traitement standard si symptomatique	Association observée lors de la perte pondérale
Néoplasie maligne	Non	Non augmentée	Non nécessaire	Aucun signal démontré
Carcinome médullaire de la thyroïde	Oui chez le rongeur pas chez l'homme	Très faible	Éviter chez les sujets à risque	Contre-indication dans certaines situations
Troubles de la motricité gastrique	Oui	Moyenne	Adaptation du traitement et augmentation progressive des doses	
Rétinopathie diabétique	Oui	Faible	Surveillance ophtalmologique	
Neuropathie optique ischémique	Incertain	Très faible	Aucune stratégie établie	Association possible avec perte de poids rapide
Troubles de l'humeur	Incertain	Faible	Aucune stratégie établie	
Réduction de la masse musculaire	Oui	Fréquente	Exercice de résistance, apport protéique	Surveillance impérative

5.1 AR-IN et humeur

Les patients rapportent des bénéfices dans leur qualité de vie avec une amélioration de leur image corporelle, une meilleure capacité physique (marche prolongée, moins de douleurs), une élévation de l'humeur et une participation sociale accrue (46). Ils rapportent une diminution de leur fréquente obsession pour la nourriture et de leur comportements compulsifs associés (64). Certains mentionnent des effets secondaires fréquents, comme des nausées (50 %) et de la diarrhée (19 %), ainsi que des effets secondaires tels que la présence d'un excès de peau secondaire à l'amaigrissement ou une fatigue chronique. C'est probablement pourquoi la perception du traitement reste ambivalente (65): certains patients le vivent comme un outil puissant de transformation (énergie accrue, meilleure estime de soi, mobilité facilitée), d'autres comme un frein à la vie sociale ou un élément de contrainte quotidienne. Cependant, ceci a été rapporté après perte de poids importante obtenue après CB.

Les données concernant un lien entre AR-IN et des troubles de l'humeur incluant dépression, idées intrusives ou symptômes proches de l'anhédonie restent contradictoires et non établies: certaines analyses observationnelles ont suggéré une association entre l'usage de AR-IN et un risque accru de troubles psychiatriques, y compris dépression ou idées suicidaires (66), bien que ces signaux puissent être influencés par des biais et des facteurs de confusion liés aux comorbidités métaboliques des patients (67). La FDA américaine a, en 2025, demandé la suppression des avertissements sur le risque suicidaire des étiquettes des AR-IN. Les agences de

pharmacovigilance recommandent toutefois de surveiller l'apparition ou l'aggravation de symptômes dépressifs et des changements d'humeur chez les patients traités, en particulier ceux ayant des antécédents psychiatriques. Enfin, certaines revues de synthèse (68) suggèrent que ces agonistes peuvent moduler des circuits neuronaux liés à la récompense et à l'humeur, mais ces résultats restent exploratoires et ne constituent pas une preuve clinique d'anhédonie induite par le traitement (67).

5.2 Risque de sarcopénie chez les patients obèses traités par les AR-IN et stratégies de prévention.

Les AR-IN induisent une réduction significative de la masse musculaire (MM, -1,9 kg en moyenne, de -3,5 à -0,2 kg) pour environ 30% du poids (69) ; les pertes de MM allant de 25 % à 45 % de la perte de poids totale (70). Cette perte musculaire est particulièrement préoccupante chez les sujets âgés et les patients atteints de cardiopathie établie, chez lesquels la sarcopénie est associée à une augmentation de la mortalité et du déclin fonctionnel (71). La prévention de la sarcopénie repose actuellement sur deux piliers principaux : l'activité physique et la nutrition. Dans le cadre d'un traitement par AR-IN, de nombreux patients peuvent présenter un apport protéique insuffisant d'autant que les besoins protéiques n'ont pas été estimés avant le traitement (72). L'exercice aérobie et l'entraînement en résistance sont des composantes essentielles de la prise en charge de l'obésité. Certaines recommandations reconnaissent que l'entraînement en résistance peut favoriser le maintien de la masse et de la fonction musculaires pendant un traitement de perte de poids et favoriser le maintien du poids après l'arrêt du traitement (73). Un programme d'activité physique adaptée incluant des exercices de musculation doit tenir compte de très nombreux facteurs spécifiques au patient. Cependant, force est de constater que, face aux risques associés à la sarcopénie, les solutions médicales sont étonnamment réduites et notoirement difficile à instaurer et/ou à suivre (74). Ce point fait l'objet d'importants efforts de recherche actuellement, tels que l'association aux AR-IN d'anticorps anti-activine des récepteurs de type II (bimagrumab) (75) ou d'anticorps anti-myostatine (76).

5.3. Existe-t-il des risques de carcinogénèse pancréatique et de complications hépatiques et biliaires ?

Les AR-IN ont suscité des interrogations quant à un risque de complications pancréatiques, notamment la pancréatite aiguë et le cancer du pancréas. Ces préoccupations initiales reposaient principalement sur des données précliniques chez l'animal (77). Les essais totalisant plusieurs dizaines de milliers de patients, n'ont pas mis en évidence d'augmentation significative du risque de pancréatite aiguë ou de cancer pancréatique (78). En revanche, un léger sur-risque de pancréatite aiguë, a été rapporté, en particulier au cours des premiers mois de traitement, bien que l'incidence absolue reste faible (79). Par mesure de précaution, et en l'absence de données spécifiques, l'utilisation des AR-IN en cas d'antécédent de pancréatite et/ou chez les patients ayant des antécédents personnels ou familiaux de cancer du pancréas n'est pas recommandé. Dans ce contexte, une évaluation individualisée du rapport bénéfice/risque et une surveillance attentive sont nécessaires.

Les AR-IN sont également associés à une augmentation modeste mais significative du risque de lithiase vésiculaire et de cholécystite aiguë. Ce risque semble multifactoriel, principalement lié à la perte pondérale rapide, et à des effets directs sur la motricité biliaire. Ce sur-risque relatif est faible mais constant, justifiant une vigilance clinique, en particulier chez les patients présentant des antécédents biliaires ou une perte de poids rapide (80).

5.4. Existe-t-il des risques ophtalmologiques liés à la prise AR-IN ?

L'aggravation initiale de la rétinopathie diabétique sous AR-IN est classiquement attribuée à une normalisation glycémique rapide. En 2024, Hathaway et al (81) ont rapporté une association entre

le sémaglutide et la neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique (NOIA-NA) mais cette étude observationnelle a été critiquée pour ses biais méthodologiques ; les analyses rétrospectives et méta-analyses ultérieures suggèrent un risque faible ou non significatif (82).

Concernant la dégénérescence maculaire liée à l'âge, Shor et al (83) ont signalé un risque relatif à 2,21 chez des diabétiques de type 2 traités par AR-IN. Du fait des limites diagnostiques importantes, l'augmentation du risque n'a pas été confirmée pour la DMLA sèche ou exsudative (84). Les données actuelles ne montrent pas d'association robuste entre AR-IN et DMLA, et suggèrent au plus un signal faible et non prouvé pour la NOIA-NA, principalement après 50 ans et traités pour un diabète de type 2 et également chez des sujets à papille de petite taille.

5.5. Quelle attitude adopter en cas de grossesse désirée ou non ?

Les données de sécurité chez la femme enceinte sont insuffisantes et les études animales ont montré des effets délétères sur le développement embryo-fœtal (85). Les recommandations internationales préconisent d'interrompre ces traitements avant la conception, avec un délai d'au moins 2 mois pour le sémaglutide en raison de sa longue demi-vie (86). En cas de grossesse non planifiée survenant sous traitement, l'arrêt immédiat est recommandé et un suivi obstétrical standard doit être mis en place, sans indication systématique d'interruption de grossesse. Les agonistes du GLP-1 ne sont pas non plus recommandés pendant l'allaitement faute de données suffisantes.

L'arrêt des AR-IN au début d'une grossesse s'accompagne d'une reprise pondérale rapide qui peut aggraver les facteurs de risque métaboliques maternels (obésité, insulino-résistance, diabète gestationnel), eux-mêmes associés à un risque accru de complications fœtales telles que macrosomie, prématurité et anomalies métaboliques néonatales. Toutefois, malgré ce risque indirect lié à la reprise pondérale, les recommandations privilégient l'arrêt du traitement en raison de l'absence de données de sécurité suffisantes pendant la grossesse et des signaux tératogènes observés chez l'animal (86). La prise en charge doit donc reposer sur un accompagnement nutritionnel accru, une activité physique adaptée et une surveillance métabolique rapprochée afin de limiter la reprise pondérale et ses conséquences obstétricales (9).

5.6. Prescription chez l'enfant et l'adolescent

Les AR-IN constituent une option pharmacologique émergente dans le traitement de l'obésité pédiatrique, avec une efficacité démontrée mais des incertitudes concernant leurs conséquences à long terme. L'essai randomisé contrôlé STEP TEENS a montré que l'administration hebdomadaire de sémaglutide (2,4 mg) chez des adolescents obèses (>12 - <18 ans) associée à des interventions sur le mode de vie entraînait une réduction significative de l'IMC (-16,1 % vs +0,6 % sous placebo à 68 semaines) et une perte pondérale ≥ 5 % chez 73 % des participants, avec une amélioration des paramètres cardiométaboliques mais une fréquence plus élevée que le placebo d'effets indésirables gastro-intestinaux et quelques cas de lithiase biliaire (87). Une méta-analyse récente regroupant sept essais randomisés totalisant 576 adolescents confirme que les agonistes du AR-IN induisent une réduction significative du poids corporel et de l'IMC par rapport au placebo ou aux seules modifications du mode de vie, l'effet étant particulièrement marqué pour le sémaglutide (88). Cependant, l'extension rapide de ces traitements chez l'enfant et l'adolescent pourrait entraîner un déséquilibre énergétique susceptible d'influencer les processus de croissance et de développement, un risque d'usage détourné chez les adolescents sensibles aux pressions liées à l'image corporelle ou aux sports à catégorie de poids. Par ailleurs, les données restent limitées pour la sécurité développementale à long terme, surtout chez les jeunes en début de puberté (89). Ces données devraient être disponibles en 2027. Du fait de l'incertitude partielle concernant ces différents aspects, le GT n'est pas favorable à la prescription, chez l'adolescent, en première intention des AR-IN par un médecin généraliste. Il demande, en outre, un suivi comportemental et psychologique ou psycho-comportemental spécialisé de ces jeunes patients.

5.7. Interactions médicamenteuses

Le ralentissement de la VG induit par les AR-IN conduit également à une augmentation de l'absorption digestive de la lévothyroxine d'environ 1/3 (90). Certaines Agences réglementaires (91) recommandent un contrôle la fonction thyroïdienne 6-8 semaines après l'introduction des AR-IN chez les patients sous lévothyroxine. Ce ralentissement de la VG conduit également à une surveillance accrue vis-à-vis de plusieurs médicaments à index thérapeutique étroit (warfarine, digoxine et certains contraceptifs oraux cf. les interactions médicamenteuses décrites dans les Résumés des Caractéristiques du Produit). Les effets indirects via la perte de poids conduisant à une modification des volumes de distribution sont encore en cours d'investigation (92).

Plus généralement, la question des interactions médicamenteuse reste peu documentée alors que les AR-IN sont prescrits à des patients souvent polymédicamentés. Les essais thérapeutiques à venir devront documenter ce manque lors des études cliniques dans la vie réelle notamment avec des études pharmaco-épidémiologique de type EPI-PHARE.

6 Aspects sociétaux et impacts psychosociaux

6.1 Sur le remboursement

En France depuis 2025, selon l'ANSM, mais en contradiction avec l'HAS et les AMM^{††}, tout médecin est autorisé à prescrire un AR-IN⁽⁹³⁾. Ils sont indiqués en France selon l'ANSM en seconde intention chez l'adulte en cas d'échec de la prise en charge nutritionnelle, et en association à un régime hypocalorique et à une activité physique (94). Depuis le 15 Juin 2026^{‡‡}, les AR-IN sont remboursés à hauteur de 65% par l'assurance maladie dans les conditions suivantes :

- IMC ≥ 40 kg/m², ou
- IMC ≥ 35 kg/m² avec au moins une comorbidité associée,
- Après l'échec d'une prise en charge nutritionnelle bien conduite pendant au moins 6 mois (< 5 % de perte pondérale),
- En complément des mesures hygiéno-diététiques.

La prescription initiale, engendrant un remboursement, est réservée aux médecins (spécialistes en endocrinologie-diabétologie-nutrition et chirurgiens bariatriques) exerçant dans des structures spécialisées de l'obésité (CSO, CHU, SMR spécialisés ou endocrinologues en lien avec un CSO). L'arrêté du 10 juin 2026 vient élargir cette liste en intégrant les médecins coordinateurs de Parcours Coordonné Renforcé (PCR) « Obésité complexe » et les médecins spécialistes en endocrinologie-diabétologie-nutrition exerçant en lien avec un CSO. Par contre, le groupe de travail ne comprend pas la raison conduisant à exclure de la prescription initiale engendrant un remboursement les médecins titulaires d'un DESC, d'une FST appliquée ou d'une VAE nutrition et n'exerçant pas dans un CSO ou en liaison avec un CSO. Néanmoins, le groupe de travail incite tous les médecins libéraux spécialistes en nutrition à unir leurs forces au travers de chartes de collaboration au service des personnes souffrant d'obésité.

Il est difficile d'estimer l'impact budgétaire d'un remboursement généralisé à tous les cas d'obésité en suivant les seuils la classification de l'OMS (IMC ≥ 30 kg/m²). Pour autant, l'absence de remboursement contraint nombre de patients à renoncer au traitement. L'iniquité est flagrante d'autant que précarité socio-économique et prévalence de l'obésité sont liées. La perte de chance qui en résulte heurte les principes fondamentaux de l'éthique médicale (95) : bienfaisance, non-malfaisance, égalité et autonomie, et fait du patient la proie d'un marché parallèle. Un remboursement raisonné devrait prendre en compte d'une part la dynamique de l'obésité et d'autre part le coût du traitement. Il est donc difficile de concevoir qu'une décision de remboursement repose sur un diagnostic subordonné en première intention au seul IMC car même si cette solution a le mérite de la simplicité et d'appeler l'attention du clinicien, elle ne rend pas compte de la diversité

^{††} *Malgré ce qu'indique l'ANSM : « dans le respect des indications de leur autorisation de mise sur le marché »*

^{‡‡} *Arrêté du 23 Mai 2026 modifié par l'Arrêté du 10 Juin 2026*

des situations individuelles (stade de la dynamique pondérale, composition corporelle, complications mécaniques, retentissement psycho-social) (2). Néanmoins, la majorité du groupe de travail, estime que la stratégie de remboursement des AR-IN doit être nécessairement progressive, car une prise en charge généralisée exposerait l'Assurance maladie à un coût potentiellement insoutenable compte tenu de la prévalence élevée de l'obésité en France.

Il est nécessaire que :

- L'Assurance Maladie diligente rapidement une étude médico-économique calculant l'économie de santé résultant de la réduction des comorbidités associées à l'obésité en regards du coût du traitement par AR-IN.

- L'Etat doit faire pression sur les laboratoires pharmaceutiques concernés pour obtenir une baisse drastique des prix de vente. Le succès d'une tractation récente ayant conduit à une réduction drastique des prix aux USA est un exemple à considérer bien que les prix initiaux étaient beaucoup plus élevés qu'en France.

- L'Etat incite, lorsque les molécules ne seront plus protégées par des brevets (2032 et années suivantes), à la mise en place de génériques idéalement produit de façon souveraine.

- Un remboursement soit mis en place le plus rapidement possible selon des critères objectifs tels que décrits dans le paragraphe suivant.

Face à l'insoutenabilité d'un remboursement intégral pour toute personne reconnue en situation d'obésité suivant les seuils de l'OMS ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$), et à la rareté de données disponibles sur les couts directs et indirects de l'obésité (5)^{§§}, le groupe de travail dans sa majorité considère difficile de documenter une stratégie de remboursement basées sur le rapport cout/bénéfice du traitement. Le cout pour la collectivité nationale peut être calculé en première approche (et en faisant dans un premier temps abstraction des couts liés aux maladies induites) en fonction (1) du nombre de patients potentiellement impliqués, (2) du taux de recours au traitement^{***}, (3) du taux de remboursement par l'assurance maladie et (4) du cout annuel du médicament pondéré (5) de la proportion d'arrêt au cours de la première année. Le taux de recours au traitement peut être estimé selon une dynamique logistique type diffusion CEPS (innovation thérapeutique avec contraintes réglementaires fortes, en prenant appui sur l'histoire de l'introduction de molécules innovantes telles que les statines ou les anti-PCSK9). Ainsi, il s'établirait à 0,12 à horizon 2031 (0,08 pour l'hypothèse la plus basse et 0,225 pour l'hypothèse la plus haute. De même, le taux de remboursement par l'assurance maladie a été choisi à 65% i.e. celui d'un médicament de ville classique avec SMR important. Sur ces bases, le GT a pu établir un tableau des couts pour la collectivité en fonction du seuil d'IMC déclenchant un remboursement (Table 3).

^{§§} la seule étude récente réalisée par la société de la société AERES, soutenue par Novo Nordisk et non publiée dans un journal à comité de lecture, chiffre l'impact de l'obésité à 12.7 milliards € /an.

^{***} Proportion d'individus d'une population cible qui reçoivent un traitement donné sur une période définie

Table 3 : Cout estimatif pour l'assurance maladie d'un remboursement partiel des AR-IN †††

Scénario	Population éligible	Risque moyen de mortalité à 10 ans	€/QALY	Cout (en Mdr Euros) en fonction du taux de recours au traitement			
				0,05	0,1	0,2	0,3
IMC ≥ 27	11 800 000	14,5 %	210 000	0,51	1,02	2,04	3,06
IMC ≥ 30	8 570 000	16,8 %	174 000	0,37	0,74	1,47	2,21
IMC ≥ 32	6 170 000	18,9 %	131 000	0,26	0,53	1,06	1,59
IMC ≥ 35	2 570 000	22,6 %	109 374	0,11	0,22	0,44	0,66
IMC ≥ 40	1 050 000	27,5 %	95 000	0,045	0,09	0,18	0,27

En se basant sur un seuil de 100 000 €/QALY qui correspond à une médiane internationale, le GT recommande un remboursement pour un IMC ≥ 35 indépendamment de l'existence ou non de comorbidités^{†††}. Cette proposition ne prend pas en compte les comorbidités. En effet, à ce jour, la seule source disponible pour la population Française (4) donne uniquement des prévalences marginales des comorbidités par classe d'IMC et non directement la proportion des patients avec au moins une comorbidité. Sans ces micro-données, l'association de plusieurs comorbidités, comme c'est souvent le cas chez le patient souffrant d'obésité, ne peut être inférée des données OBEPi d'où la proposition conservatrice du groupe de travail. Cependant, cette proposition est solidement ancrée sur les données statistiques existantes. L'utilisation de ce seuil avec les proportions de remboursement déjà décrites induirait un cout pour l'assurance maladie de 220 Millions d'euro annuel à rapprocher des 12,7 Milliards d'euros induits par les conséquences de l'obésité sur la santé en France.

En outre, le GT considère que les patients en situation de pauvreté monétaire (i.e. sous le seuil de pauvreté monétaire défini nationalement - (98) et/ou sous le seuil de 30 du score EPICES devraient également être éligible à un remboursement étendu. La référence (99) explicite le seuil de 30 du score EPICES choisi par le groupe de travail. En effet, les données épidémiologiques montrent que l'obésité est, en France, socialement différenciée avec une prévalence significativement plus élevée dans les groupes socio-économiques défavorisés (100). Il apparaît éthiquement inacceptable de demander à ces patients d'assurer l'intégralité de la charge financière d'un tel traitement sans une contribution significative de l'assurance maladie. Considérant le caractère multidimensionnel de la précarité, le GT recommande d'utiliser en priorité le score EPICES. Dans un souci d'égalité devant le traitement, le GT suggère de maintenir le critère d'IMC ≥ 35 mais propose un remboursement à hauteur de 100% pour ces patients. Cette proposition se base sur les dispositifs d'accès aux soins

^{†††} La population éligible a été obtenue sur la base des données Obepi 2020 (4) et actualisé en prenant en compte les données INSEE récentes. Les seuils d'IMC 27 et 32 reposent sur une interpolation à l'intérieur des classes 25–29,9 et 30–34,9. Le cout est calculé sur la base du traitement par l'AR-IN le plus cher en France à ce jour, avec un taux de remboursement par l'assurance maladie de 0,65 i.e. celui d'un médicament de ville classique avec SMR important et une persistance du traitement de 0,5 i.e. une valeur proche des données obtenues à 6 mois après l'initiation du traitement en population générale (96). Le risque moyen de mortalité à 10 ans a été calculé en prenant la structure d'âge et de sexe de la population française et les quotients annuels de mortalité par âge et sexe au 1er janvier 2026 publiée par l'Insee, un sur-risque lié à l'IMC calé sur une méta-analyse de référence (97). Les valeurs de mortalité pour les situations avec comorbidité prennent en compte un profil de comorbidité établie de type EOSS 2 (HR 1,57 vs EOSS 0–1). Les données euros/QALY (Quality-adjusted life year) reposent sur les ratio différentiels coût-efficacité implicites dérivés du niveau de risque de mortalité.

^{†††} Au sens de celles définies par la HAS dans le contexte de la chirurgie bariatrique.

conditionnés par les ressources qui augmentent le niveau de remboursement en annulant le reste à charge.

6.2 Non-adhésion des patients et Inertie Clinique des Médecins

a. Non persistance des patients lors de la prescription AR-IN.

Les données obtenues en vie réelle montrent une adhésion au traitement bien plus limitée que celle rapportée par les essais contrôlés randomisés au paragraphe 4 : 64% des patients interrompent l'AR-IN dans l'année (96). Parmi celles et ceux qui ont interrompu le traitement, 36 % réinitient un AR-IN dans l'année suivant l'arrêt. Une perte de poids plus importante sous traitement est associée à une moindre probabilité d'arrêt, tandis que la reprise pondérale après l'arrêt augmente la probabilité de ré-initiation (96), (101). Notons cependant l'importante variabilité interindividuelle de la réponse pondérale aux AR-IN, multimodale et biologiquement déterminée, avec une distribution continue mais une hétérogénéité marquée des trajectoires individuelles (102).

Le GT n'a pas jugé pertinent de faire des propositions pour des modalités spécifiques de prise en charge des patients à l'arrêt du traitement qu'il soit spontané ou prescrit. Ces modalités doivent d'abord faire l'objet d'une recherche spécifique au travers d'essais cliniques randomisés.

b. Inertie clinique et AR-IN

En Europe, la diffusion des AR-IN dans la pratique médicale de l'obésité reste modeste (103), (104). Plusieurs facteurs contribuent à ce constat : absence de remboursement et coût élevé du traitement, relative nouveauté de ces traitements, réticences et interrogations sur la sécurité et les effets secondaires à moyen et long terme, force de l'habitude. Les décisions thérapeutiques restent centrées sur les MTMV. Cela nourrit une double dynamique : inertie clinique des médecins freinant l'initiation et taux d'interruption élevée du traitement par les patients à court et moyen terme.

La diffusion clinique des AR-IN reste partiellement limitée par des lacunes de connaissances et par des perceptions hétérogènes parmi les médecins, plusieurs enquêtes internationales montrant une sous-prescription des pharmacothérapies anti-obésité et un besoin persistant de formation spécifique chez les praticiens de soins primaires et spécialistes (105). Des études récentes confirment également que ces obstacles s'inscrivent dans un contexte plus large de barrières organisationnelles et éducatives dans la prise en charge de l'obésité, incluant une familiarité variable avec les traitements pharmacologiques modernes tels que les agonistes du GLP-1 (106).

6.3 Les AR-IN sont bien plus que des médicaments de l'obésité

Les AR-IN sont devenus un phénomène de société, pour preuve leur place dans les conversations du quotidien, la communication médiatique, les réseaux sociaux. Par leurs effets sur la corpulence, ils impactent profondément, au-delà de la santé, la façon de se percevoir et d'être perçu en tant que bien portant, de patient, et de consommateur. Dans les sociétés d'abondance, ils offrent aux personnes en quête de normalisation pondérale, malades ou non, une solution inédite pour satisfaire une sorte de conformité sociale.

En France, environ 700 000 personnes utilisent un AR-IN dans le cadre des soins, tous statuts de santé confondus. Mais l'usage des AR-IN déborde du domaine du soin vers celui de l'esthétique et de mise en forme, sur le marché gris de l'internet (107). S'il est impossible de chiffrer le volume des ventes parallèles, plusieurs études en décrivent les modalités. Pour contourner l'exigence d'information sur l'état de santé du « client », les réseaux sociaux s'abritent derrière la mention « *research use only* » ou « *not for human consumption* » tout en louant dans le même temps les propriétés amaigrissantes et la délivrance sans ordonnance. La moitié des produits sont des contrefaçons au contenu aléatoire. Les origines de ces produits illégaux sont incertaines : vol ou détournement de produits d'origine, principes actifs reconditionnés, contrefaçons sans traçabilité. Sur les sites de grande distribution en ligne apparaissent de nombreuses propositions de produits labellisés GLP-1 ou de consultations à distance. L'ANSM a multiplié les alertes et les signalements sur ces pratiques qui ouvrent la porte au mésusage et dévoiement de ces produits (108).

Le mésusage intentionnel des AR-IN inclut des prescriptions hors AMM et des falsifications d'ordonnances ($\approx 1,5$ % selon le SNDS), avec 300 cas signalés aux CRPV, majoritairement chez des sujets jeunes. Les AR-IN risquent d'être utilisés dans une quête pathologique de maigreur (Anorexie ou Anorexie-boulimie) (109), majorant le risque de dénutrition sévère, ainsi que dans une quête de minceur chez des professionnels soumis à des contraintes pondérales (mannequins, sportifs, *body builders* ...).

Dans la population générale, l'usage des AR-IN produit un impact mesurable sur les achats d'aliments soulevant des enjeux économiques car il s'accompagne d'une diminution de l'appétit avec des portions alimentaires plus petites et une réduction des envies d'aliments sucrés, une hydratation accrue et une baisse de la consommation de sodas, café et alcool (110). Ils s'associent également à une évolution qualitative de l'alimentation, marquée par un intérêt accru pour la densité nutritionnelle des aliments, notamment une consommation plus importante de fruits, légumes et sources de protéines. Ainsi, l'adoption des AR-IN s'accompagne aux USA d'une diminution significative des dépenses alimentaires des ménages ($-5,3$ % dans les six mois, $-8,2$ % chez les ménages à revenus élevés), principalement dans les produits transformés et caloriques, ainsi que dans la restauration rapide (111). Les secteurs de l'industrie et du commerce n'ont pas tardé à s'adapter. L'industrie agroalimentaire a lancé une gamme de produits conçus pour répondre à l'inappétence aux snackings et au sodas des utilisateurs de AR-IN.

7. Parcours patient dans le cadre de l'obésité : limites du modèle actuel et proposition actualisée

7.1. Le modèle actuel tel que proposé par les recommandations HAS les plus récentes

Le parcours actuellement proposé par la Haute Autorité de Santé repose sur une logique séquentielle et hiérarchisée : prise en charge nutritionnelle de première ligne, puis traitement médicamenteux en cas d'échec, et enfin chirurgie bariatrique pour les formes sévères. Cette approche est cohérente avec l'histoire de la prise en charge de l'obésité et le profil de risque des interventions disponibles au moment de l'élaboration de ces recommandations. Elle s'inscrit dans un modèle où l'intensification thérapeutique est déclenchée après un échec documenté de la stratégie précédente, souvent défini par une perte de poids insuffisante (<5 % à 6 mois).

7.2. Proposition de parcours fondé sur la littérature récente

Le parcours patient proposé repose sur une logique continue et adaptative, articulant phénotypage, traitement nutritionnel, pharmacothérapie et recours éventuel à la chirurgie.

Phase 1 - Évaluation et phénotypage initial : La prise en charge débute par une évaluation multidimensionnelle incluant : une histoire clinique permettant de préciser le stade évolutif de la dynamique pondérale (prise de poids, plateau pondéral, période de perte de poids), les expériences thérapeutiques antérieures (i.e. diététique, APA, médicaments, lipectomies), la part des facteurs modifiables et non modifiables, l'évaluation clinique ou paraclinique de la composition corporelle, les habitudes alimentaires prandiales et extra-prandiales (i.e. restriction cognitive, TCA), la qualité nutritionnelle de l'alimentation, les comorbidités organiques (i.e. métaboliques, vasculaires, mécaniques, cancer), psychologiques et relationnelles, les obstacles sociaux et économiques à l'application des conseils sur les modes de vie.

Phase 2 - Socle nutritionnel et physio-thérapeutique structuré pour la prescription et le suivi du traitement par AR-IN: Un accompagnement nutritionnel intensif reste d'actualité, tout au long du parcours avec une attention particulière sur les apports protéiques et la consommation de fibres adéquate (112), la tolérance digestive des aliments, la prévention de la perte de masse musculaire par l'entraînement en résistance. Le GT est conscient que la mise en place de ce socle

dans le cadre de la médecine générale en France est difficile et qu'un soutien du médecin généraliste sera nécessaire notamment par une incitation financière au travers de la revalorisation de la consultation pour nutrition.

Phase 3 – Prescription initiale et encadrée des AR-IN : La prescription d'un AR-IN doit être proposée à tout patient en situation d'obésité et répondant aux conditions de l'AMM. Ils peuvent être introduits de manière précoce dans le parcours de soins (113), (114). Une titration progressive et un suivi rapproché visent à réduire les effets indésirables digestifs et à favoriser l'adhésion au traitement. La conviction et le temps consacré au patient par le médecin et par les pharmaciens d'officine sont déterminants.

Phase 4 - Réévaluation précoce et décision adaptative : Un point de décision doit être positionné à 3 et 6 mois, intégrant (i) la perte de poids, (ii) la tolérance et (iii) l'adhésion **réelle** au traitement **ET** aux mesures nutritionnelles **ET** d'activité physique. Une réponse pondérale précoce est associée à une meilleure persistance, tandis que les effets indésirables digestifs augmentent le risque d'arrêt (HR = 1,19). C'est dire l'importance critique de la qualité du suivi pour décider de la poursuite, d'une optimisation ou de l'arrêt de la pharmacothérapie

Phase 5 - Gestion du long terme et des arrêts : Le traitement par AR-IN doit être envisagé comme une stratégie au long cours. Les interruptions de traitement, souvent décidées par le patient lui-même et suivies d'une reprise d'environ deux tiers du poids perdu en un an, ajoutent au suivi une 4^{ème} circonstance à gérer : le post-arrêt avec reprise pondérale. Le clinicien doit analyser avec le patient le motif de l'arrêt sachant que **les effets indésirables ne sont pas systématiquement en cause**. La non-persistance thérapeutique n'est pas spécifique au AR-IN. Son taux est du même ordre de grandeur (48) dans d'autres traitements au long cours (115) : HTA (30 à 50%), statines (40 à 60%), antidépresseurs (40 à 70%).

Phase 6 - Articulation avec la chirurgie bariatrique : De même que tout patient en situation d'obésité et répondant aux critères de l'AMM, doit se voir proposer un traitement par AR-IN, de même tout patient dans un parcours de chirurgie bariatrique consultant un chirurgien bariatrique en première intention doit se voir proposer un traitement par AR-IN. La chirurgie est une option complémentaire en cas d'échec du traitement médicamenteux.

En conclusion, l'Académie nationale de Médecine constate que :

- Le traitement par les AR-IN est une avancée majeure dans le soin aux personnes souffrant d'obésité.
- Le traitement par AR-IN doit s'inscrire en complément des modifications du mode de vie.
- Les effets secondaires imposent un suivi médical spécialisé durable et précoce.
- La non-observance des patients et une information appropriée sont des enjeux critiques qui doivent être évoqués précocement avec le patient.
- Leur remboursement aux seuls critères énoncés par l'arrêté du 23 Mai 2026 s'accompagne d'un renoncement des patients aux soins, d'une iniquité sociale, d'un conflit éthique pour le prescripteur et du recours à des marchés parallèles.
- L'accroissement du marché parallèle justifie d'accroître les contrôles car il expose au mésusage et au dévoiement de l'utilisation de ces produits
- Les AR-IN constituent un phénomène de société par leurs effets sur une fonction vitale : la nutrition. Ils bouleversent non seulement les rapports de l'individu à son environnement mais aussi des pans entiers de l'économie.

L'ANM recommande :

Pour l'amélioration de l'efficacité et de l'observance du traitement

R1 – un renforcement des recherches fondamentales, cliniques, pharmaco-épidémiologiques et médico-économiques consacrées aux AR-IN par un financement publique. Il est en particulier nécessaire de diligenter des études randomisées pour déterminer la meilleure stratégie pour éviter la reprise de poids à l'arrêt spontané ou prescrit du traitement.

Pour le financement des soins dans le cadre d'une équité en santé

R2 – un réexamen urgent de la politique actuelle de remboursement limité des AR-IN, responsable de renoncement et d'inégalités d'accès aux soins exposant à des recours aux produits hors contrôle vendus en ligne.

R3 – dans un premier temps, un remboursement à 65% pour les patients avec un IMC ≥ 35 kg/m² avec ou sans comorbidités i.e. un abaissement significatif du seuil d'IMC déclenchant, à ce jour, le remboursement. De plus, l'ANM propose un remboursement à 100% pour les patients avec un IMC ≥ 35 kg/m² avec ou sans comorbidités et en situation de précarité définie par un seuil supérieur à 30 du score EPICES.

R4 – dans un second temps, un élargissement la base de remboursement au travers de critères décisionnels ne se limitant pas à un seuil d'IMC. Ainsi, des mesures complémentaires de l'obésité abdominale, ainsi qu'une évaluation de la composition corporelle et de la distribution des masses adipeuses par des méthodes connexes, éventuellement appuyées par l'intelligence artificielle, constituent des pistes pertinentes.

R5 – invite les pouvoirs publics et les autorités de régulation à engager, dans le respect des procédures prévues par la réglementation nationale et européenne, une réévaluation des prix de ces traitements largement rentabilisés, afin de favoriser un accès plus soutenable pour l'assurance maladie sans attendre l'expiration des protections industrielles ou l'arrivée des génériques. Par ailleurs, la production des génériques, au fur et à mesure que ces molécules ne seront plus protégées, se devra d'être souveraine.

Pour le parcours médical des patients en situation d'obésité

R6 – l'actualisation rapide par l'HAS des recommandations nationales relatives à la prise en charge de l'obésité afin d'intégrer le traitement par AR-IN dans une logique continue et adaptative dès le début du parcours du patient.

R7 - la mise en place d'un encadrement médical rigoureux lors de l'initiation et du suivi du traitement.

R8 – de considérer que, faute de données scientifiques, le traitement doit être envisagé comme un traitement à vie

R9 – de revaloriser la consultation initiale pour obésité en médecine générale à la hauteur du temps indispensable à y consacrer.

R10 – de sensibiliser les professionnels de santé à l'aspect innovant de ces traitements et de réfléchir de manière critique à leurs indications à la fois sur un plan technique et sociétal.

Pour le risque de recours aux marchés parallèles

R11 – d'alerter le public, les adeptes des réseaux sociaux, les patients ainsi que les soignants sur l'expansion du marché parallèle de produits présentés comme des AR-IN et appeler les associations de patients à relayer cette alerte.

R12 – d'accroître les contrôles par la force publique visant à lutter contre l'expansion du marché parallèle.

Bibliographie

1. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in underweight and obesity from 1990 to 2022: a pooled analysis of 3663 population-representative studies with 222 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2024;403:1027-1050.
2. Rubino F, Cummings DE, Eckel RH et al. Definition and diagnostic criteria of clinical obesity. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2025;13:221-262.
3. Odoxa. Enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité. 2024. Available from: <https://www.obecentre.fr/wp-content/uploads/2024/07/Etude-epidemiologique-sur-le-surpoids-et-lobesite-Odoxa-LNCO-OFEO-2024-ConfPresse-1.pdf>
4. Fontbonne A, Currie A, Tounian P et al. Prevalence of Overweight and Obesity in France: The 2020 Obepi-Roche Study by the "Ligue Contre l'Obésité". *J Clin Med*. 2023;12:925.
5. Asterès Etudes RCÉ. l'obésité en France : un coût de 12,7 Mds€ en 2024 et potentiellement 15,4 Mds€ en 2030. 2024
6. Sattar N. Rethinking obesity through the lens of genetics, environment and differential life circumstances. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2025;13:822-824.
7. Ruseva A, Michalak W, Fabricatore A et al. Sustained weight reduction with once-weekly semaglutide: results from a real-world retrospective cohort study in the United States (SCOPE 24 months). *Curr Med Res Opin*. 2025;41:2103-2114.
8. Lingvay I, Cohen RV, Roux CWL, Sumithran P. Obesity in adults. *Lancet*. 2024;404:972-987.
9. Rubino D, Abrahamsson N, Davies M 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*. 2021;325:1414-1425.
10. Aronne LJ, Sattar N, Horn DB et al. Continued Treatment With Tirzepatide for Maintenance of Weight Reduction in Adults With Obesity: The SURMOUNT-4 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2024;331:38-48.
11. HAS. Recommandation - Obésité de l'adulte - Prise en charge de 2e et 3e niveaux. 2022. Available from: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-06/reco369_recommandations_obesite_2e_3e_niveaux_preparation_mel_v4_2.pdf
12. Courcoulas AP, Patti ME, Hu B et al. Long-Term Outcomes of Medical Management vs Bariatric Surgery in Type 2 Diabetes. *JAMA*. 2024;331:654-664.
13. Cohen RV, Prager G, le Roux CW, Lingvay I, Salminen P. International Federation for the Surgery of Obesity statement on metabolic bariatric surgery after pharmacotherapy-induced weight loss in clinical obesity. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2025S2213-8587(25)00198.
14. Akoumianakis I, Zagaliotis A, Konstantaraki M, Filippatos TD. GLP-1 analogs and regional adiposity: A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2023;24:e13574.
15. Chen J, Zhao H, Ma X et al. GLP-1/GLP-1R signaling in regulation of adipocyte differentiation and lipogenesis. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2017;42:1165-1176.
16. Drucker DJ, Holst JJ. The expanding incretin universe: from basic biology to clinical translation. *Diabetologia*. 2023
17. Shankar SS, Daniels SJ, Robertson D et al. Safety and efficacy of novel incretin co-agonist cotadutide in biopsy-proven noncirrhotic MASH with fibrosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2024;22:1847-1857. e11.
18. Ryckman EM, Summers RM, Liu J, Munoz del Rio A, Pickhardt PJ. Visceral fat quantification in asymptomatic adults using abdominal CT: is it predictive of future cardiac events. *Abdom Imaging*. 2015;40:222-226.
19. Delgado-Aros S, Vella A, Camilleri M et al. Effects of glucagon-like peptide-1 and feeding on gastric volumes in diabetes mellitus with cardio-vagal dysfunction. *Neurogastroenterol Motil*. 2003;15:435-443.

20. Nauck MA, Kemmeries G, Holst JJ, Meier JJ. Rapid Tachyphylaxis of the Glucagon-Like Peptide 1-Induced Deceleration of Gastric Emptying in Humans. *Diabetes*. 2011;60:1561-1565.
21. Jalleh RJ, Plummer MP, Marathe CS et al. Clinical Consequences of Delayed Gastric Emptying With GLP-1 Receptor Agonists and Tirzepatide. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024;110:1-15.
22. Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Meier JJ. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes - state-of-the-art. *Mol Metab*. 2021;46:101102.
23. Vijayvargiya P, Camilleri M, Chedid V, Mandawat A, Erwin PJ, Murad MH. Effects of Pro motility Agents on Gastric Emptying and Symptoms: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2019;156:1650-1660.
24. Camilleri M. Definite benefits of GLP-1 receptor agonists: what is the risk of gastroparesis and lung aspiration? *Gut*. 2025;74:342-345.
25. Sharaiha RZ, Shukla AP, Sen S et al. American Society for Gastrointestinal Endoscopy position statement on periendoscopic management of patients on glucagon-like peptide-1 receptor agonists and sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. *Gastrointest Endosc*. 2025;101:285-294.
26. Kindel TL, Wang AY, Wadhwa A et al. Multisociety clinical practice guidance for the safe use of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in the perioperative period. *Surg Obes Relat Dis*. 2024;20:1183-1186.
27. Thazhath SS, Marathe CS, Wu T et al. The glucagon-like peptide 1 receptor agonist exenatide inhibits small intestinal motility, flow, transit, and absorption of glucose in healthy subjects and patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes*. 2016;65:269-275.
28. Bellavance D, Chua S, Mashimo H. Gastrointestinal Motility Effects of GLP-1 Receptor Agonists. *Curr Gastroenterol Rep*. 2025;27:49.
29. Ismaiel A, Scarlata GGM, Boitos I et al. Gastrointestinal adverse events associated with GLP-1 RA in non-diabetic patients with overweight or obesity: a systematic review and network meta-analysis. *Int J Obes (Lond)*. 2025
30. Borner T, Workinger JL, Tinsley IC et al. Corrination of a GLP-1 Receptor Agonist for Glycemic Control without Emesis. *Cell Rep*. 2020;31:107768.
31. Ellero C, Han J, Bhavsar S et al. Prophylactic use of anti-emetic medications reduced nausea and vomiting associated with exenatide treatment: a retrospective analysis of an open-label, parallel-group, single-dose study in healthy subjects. *Diabet Med*. 2010;27:1168-1173.
32. Neurogastrx I. A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of NG101 in Adult Participants Receiving a Glucagon-like Peptide-1 (GLP-1) Agonist. 2025. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06500429?intr=ng101&rank=4>
33. Drucker DJ. Mechanisms of action and therapeutic application of glucagon-like peptide-1. *Cell Metab*. 2018;27:740-756.
34. Gabery S, Salinas CG, Paulsen SJ et al. Semaglutide lowers body weight in rodents via distributed neural pathways. *JCI Insight*. 2020;5:e133429.
35. Trapp S, Brierley DI. Brain GLP-1 and the regulation of food intake: GLP-1 action in the brain and its implications for GLP-1 receptor agonists in obesity treatment. *Br J Pharmacol*. 2022;179:557-570.
36. Dang V, Sambuco N, Yammine L, Versace F. Do GLP-1 Receptor Agonists Alter Brain Responses to Reward-Related Cues? A Systematic Review. *bioRxiv*. 20262026.01.31.702984.
37. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine; Health and Medicine Division; Board on Health Sciences Policy; Forum on Neuroscience and Nervous System Disorders. Examining Glucagon-Like Peptide-1 Receptor (GLP-1R) Agonists for Central Nervous System Disorders: Proceedings of a Workshop. 2025
38. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *N Engl J Med*. 2015;373:11-22.

39. 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.* 2025
40. Meza N, Bracchiglione J, Escobar Liquitay CM et al. Liraglutide for adults living with obesity. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2025;2025:0.
41. Wilding JPH, Batterham RL, Davies M et al. Weight regain and cardiometabolic effects after withdrawal of semaglutide: The STEP 1 trial extension. *Diabetes Obes Metab.* 2022;24:1553-1564.
42. Garvey WT, Batterham RL, Bhatta M et al. Two-year effects of semaglutide in adults with overweight or obesity: the STEP 5 trial. *Nat Med.* 2022;28:2083-2091.
43. Ryan DH, Lingvay I, Deanfield J et al. Long-term weight loss effects of semaglutide in obesity without diabetes in the SELECT trial. *Nat Med.* 2024;30:2049-2057.
44. Sanyal AJ, Nakajima A, Bugianesi E et al. Expert Delphi Consensus on Surrogate Endpoints for Treatment Assessment in Metabolic Dysfunction-associated Steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2025S1542-3565(25)01014.
45. Horn DB, Kahan S, Batterham RL et al. Time to weight plateau with tirzepatide treatment in the SURMOUNT-1 and SURMOUNT-4 clinical trials. *Clin Obes.* 2025;15:e12734.
46. Gibble TH, Cao D, Murphy M, Jouravskaya I, Liao B, Bays HE. Tirzepatide Associated With Improved Health-Related Quality of Life in Adults With Obesity or Overweight in SURMOUNT-4. *Obesity (Silver Spring).* 2025
47. Garvey WT. New Horizons. A New Paradigm for Treating to Target with Second-Generation Obesity Medications. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107:e1339-e1347.
48. Aronne LJ, Horn DB, le Roux CW et al. Tirzepatide as Compared with Semaglutide for the Treatment of Obesity. *N Engl J Med.* 2025
49. Aggarwal R, Nicholls SJ, D'Alessio D, Bhatt DL. Generalizability of SURPASS-CVOT to the United States: A Nationally Representative Study. *Prog Cardiovasc Dis.* 2025;92:6-8.
50. Gonzalez-Rellan MJ, Drucker DJ. New Molecules and Indications for GLP-1 Medicines. *JAMA.* 2025;334:1231-1234.
51. Sanyal AJ, Kaplan LM, Frias JP et al. Triple hormone receptor agonist retatrutide for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: a randomized phase 2a trial. *Nat Med.* 2024;30:2037-2048.
52. Hammad N, Ramadan AM, Nazmy A, Elazab A, Abdelaziz A. Efficacy and Safety of Oral GLP-1 RA Orforglipron on Weight and Glycemic Control According to Diabetes Status: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diabetes Technol Ther.* 202615209156261420404.
53. Chung CW, Kim J. Amylin Revisited: A 5-Year Perspective on Its Emerging Role in the Treatment of Diabetes. *J Obes Metab Syndr.* 2026;35:38-48.
54. Cohen P, Spiegelman BM. Cell biology of fat storage. *Mol Biol Cell.* 2016;27:2523-2527.
55. Bracchiglione J, Meza N, Franco JVA et al. Semaglutide for adults living with obesity. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2025;2025:0.
56. Franco JVA, Guo Y, Varela LB et al. Tirzepatide for adults living with obesity. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2025;2025:0.
57. Wilding JPH, Batterham RL, Davies M et al. Weight regain and cardiometabolic effects after withdrawal of semaglutide: The STEP 1 trial extension. *Diabetes Obes Metab.* 2022;24:1553-1564.
58. Ilanga M, Heard JC, McClintic J et al. Use of GLP-1 agonists in high risk patients prior to bariatric surgery: a cohort study. *Surg Endosc.* 2023;37:9509-9513.
59. Oprea AD, Ostapenko LJ, Sweitzer B 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.* 2025;135:48-78.

60. 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.* 2025;35:808-822.
61. Sabatella L, Ortega PM, Azcárate VV et al. Comparative Efficacy of Metabolic/Bariatric Surgery Versus GLP-1 Receptor Agonists: A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Obesity.* 2025
62. Aron-Wisnewsky J, Tatulashvili S, Segrestin B et al. Prise de position du GCC-CSO sur les traitements médicamenteux de l'obésité (TMO) chez l'adulte et leur accompagnement en pratique. *Médecine des Maladies Métaboliques.* 2025;19:597-628.
63. Jalleh RJ, Talley NJ, Horowitz M, Nauck MA. The science of safety: adverse effects of GLP-1 receptor agonists as glucose-lowering and obesity medications. *Journal of Clinical Investigation.* 2026;136:1.
64. Cheney C, Hunter K, Klein M. Impact of GLP-1 receptor agonists on perceived eating behaviors in response to stimuli. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity.* 2025;14:11-1418.
65. Ibsen CK, Brostrøm Kousgaard M, Olsen S et al. Patients' experiences with GLP1-RAs - a systematic review. *Scand J Prim Health Care.* 2025;43:370-379.
66. Seijas-Amigo J, Salgado-Barreira Á, Rodriguez-Penas D et al. Comparative pharmacovigilance analysis of suicidality-related adverse events among GLP-1 and non-GLP-1 anti-obesity drugs in the FDA Adverse Event Reporting System. *Int J Clin Pharm.* 2026
67. Kornelius E, Huang J-Y, Lo S-C, Huang C-N, Yang Y-S. The risk of depression, anxiety, and suicidal behavior in patients with obesity on glucagon like peptide-1 receptor agonist therapy. *Sci Rep.* 2024;14:24433.
68. Carmellini P, Cuomo A, Rescalli MB, Fagiolini A. GLP-1 Receptor Agonists in Mood Disorders: A Psychiatric Perspective. *Life (Basel).* 2025;15:1422.
69. Maihemuti A, Cui C, Wang Q et al. Glucagon Like Peptide-1 Receptor Agonists for Sarcopenia and Muscle Wasting Disorders: A Systematic Review of Efficacy and Mechanisms. *Aging Dis.* 2025
70. Argyrakopoulou G, Gitsi E, Konstantinidou SK, Kokkinos A. The effect of obesity pharmacotherapy on body composition, including muscle mass. *Int J Obes (Lond).* 2025;49:381-387.
71. Haner Wasserstein D, Whitford T, Whiteson HZ, Frishman WH. Lean Mass Loss in Glucagon-Like Peptide-1/GIP Therapy: Clinical Implications for Obesity and Cardiovascular Care. *Cardiol Rev.* 2026
72. Weijs PJM. Protein requirement in obesity. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2025;28:27-32.
73. Garvey WT, Mechanick JI, Brett EM et al. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity executive summary complete guidelines available at <https://www.aace.com/publications/guidelines>. *Endocr Pract.* 2016;22:842-884.
74. Ryan DH. New drugs for the treatment of obesity: do we need approaches to preserve muscle mass? *Rev Endocr Metab Disord.* 2025;26:805-813.
75. Nunn E, Jaiswal N, Gavin M et al. Antibody blockade of activin type II receptors preserves skeletal muscle mass and enhances fat loss during GLP-1 receptor agonism. *Mol Metab.* 2024;80:101880.
76. Wen J, Ansari U, Shehabat M et al. The Potential of SARMs and Antimyostatin Agents in Addressing Lean Body Mass Loss From GLP-1 Agonists: A Literature Review. *J Diabetes.* 2025;17:e70119.
77. Butler AE, Campbell-Thompson M, Gurlo T, Dawson DW, Atkinson M, Butler PC. Response to comments on: Butler et al. Marked expansion of exocrine and endocrine pancreas with incretin therapy in humans with increased exocrine pancreas dysplasia and the potential for

- glucagon-producing neuroendocrine tumors. *Diabetes* 2013;62:2595-2604[letter]. *Diabetes* 2013;62(10):e19-22.
78. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2023;389:2221-2232.
79. Egan AG, Blind E, Dunder K et al. Pancreatic safety of incretin-based drugs--FDA and EMA assessment. *N Engl J Med*. 2014;370:794-797.
80. He L, Wang J, Ping F 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 Intern Med*. 2022;182:513-519.
81. Hathaway JT, Shah MP, Hathaway DB et al. Risk of Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy in Patients Prescribed Semaglutide. *JAMA Ophthalmol*. 2024;142:732-739.
82. Li H-Y, Chan T-K, Co Shih K et al. GLP-1 Receptor Agonists and Risk of Optic Nerve or Vision-Threatening Events in Patients With Type 2 Diabetes or Cardiometabolic Diseases: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Diabetes Care*. 2026dc251929.
83. Shor R, Mihalache A, Noori A et al. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists and Risk of Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *JAMA Ophthalmol*. 2025;143:587-594.
84. Luo Y, Xia Y, Gong X, Hao M, Wei Q, Liao L. GLP-1 receptor agonists in eye disease: a comprehensive review of current research and future potential. *BMC Ophthalmol*. 2026;26:12.
85. Cesta CE, Rotem R, Bateman BT et al. Safety of GLP-1 Receptor Agonists and Other Second-Line Antidiabetics in Early Pregnancy. *JAMA Intern Med*. 2024;184:144-152.
86. Committee ADAPP. 1. Improving Care and Promoting Health in Populations: Standards of Care in Diabetes-2025. *Diabetes Care*. 2025;48:S14-S26.
87. Weghuber D, Barrett T, Barrientos-Pérez M et al. Once-Weekly Semaglutide in Adolescents with Obesity. *N Engl J Med*. 2022;387:2245-2257.
88. Katole NT, Salankar HV, Khade AM et al. The Antiobesity Effect and Safety of GLP-1 Receptor Agonist in Overweight/Obese Adolescents Without Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus*. 2024;16:e66280.
89. Unintended consequences of glucagon-like peptide-1 receptor agonists medications in children and adolescents: A call to action [editorial]. *J Clin Transl Sci* 2023;7(1):e184.
90. Hauge C, Breitschaft A, Hartoft-Nielsen M-L, Jensen S, Bækdal TA. Effect of oral semaglutide on the pharmacokinetics of thyroxine after dosing of levothyroxine and the influence of co-administered tablets on the pharmacokinetics of oral semaglutide in healthy subjects: an open-label, one-sequence crossover, single-center, multiple-dose, two-part trial. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2021;17:1139-1148.
91. FDA. Full prescribing information for RYBELSUS (semaglutide). 2024. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/213051s018lbl.pdf?utm_source=chatgpt.com
92. Min JS, Jo SJ, Lee S et al. A Comprehensive Review on the Pharmacokinetics and Drug-Drug Interactions of Approved GLP-1 Receptor Agonists and a Dual GLP-1/GIP Receptor Agonist. *Drug Design, Development and Therapy*. 20253509-3537.
93. ANSM. Analogues du GLP-1 indiqués dans le traitement de l'obésité : l'ANSM fait évoluer leurs conditions de prescription et de délivrance. 2025. Available from: <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>
94. ANSM. Analogues du GLP-1 et obésité : nous prenons des mesures pour sécuriser leur utilisation en France. 2025. Available from: <https://ansm.sante.fr/actualites/analogues-du-glp-1-et-obesite-nous-prenons-des-mesures-pour-securiser-leur-utilisation-en-france>
95. Beauchamp TL, Childress JF. *Principles of Biomedical Ethics*. Oxford University Press, USA; 2019:480.

96. Rodriguez PJ, Zhang V, Gratzl S et al. Discontinuation and Reinitiation of Dual-Labeled GLP-1 Receptor Agonists Among US Adults With Overweight or Obesity. *JAMA Netw Open*. 2025;8:e2457349.
97. Global BMIMC, Di Angelantonio E, Bhupathiraju S et al. Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *Lancet*. 2016;388:776-786.
98. Demeulemeester R, Mounié M, Saint-pierre P et al. Développement et validation d'un modèle prédictif de l'Indice de Défavorisation Européen dans le SNDS. *Journal of Epidemiology and Population Health*. 2026;74:203330.
99. Jaffiol C, Thomas F, Spira A, Pannier B, Danchin N. Prediabetes and deprivation: A couple at high risk of diabetes. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2021;69:361-365.
100. INSEE. France, Portrait Social: Edition 2023. INSEE; 2023:15.
101. Zhu X, Fowler MJ, Wells QS, Stafford JM, Gannon M. Predicting responsiveness to GLP-1 pathway drugs using real-world data. *BMC Endocr Disord*. 2024;24:269.
102. Squire P, Naude J, Zentner A, Bittman J, Khan N. Factors associated with weight loss response to GLP-1 analogues for obesity treatment: a retrospective cohort analysis. *BMJ open*. 2025;15:e089477.
103. Dziewierz A, Nowak K, Rajtar-Salwa R, Szarpak Ł, Sojda A, Siudak Z. Underutilization of GLP-1 receptor agonists for non-diabetic weight management by cardiologists in Poland. *Kardiol Pol*. 2025
104. Samuels JM, Ye F, Irlmeier R, Silver H, Srivastava G, Spann M. Real-world titration, persistence & weight loss of semaglutide and tirzepatide in an academic obesity clinic. *Diabetes Obes Metab*. 2025;27:6200-6209.
105. Krishnan S, Srivastava PK, Attaluri J et al. Physician Perceptions of the Safety and Efficacy of GLP-1 Receptor Agonists: Underestimation of Cardiovascular Risk Reduction and Discrepancies with Clinical Evidence. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2025;12:19.
106. Kaplan LM, Gudzone K, Ard J et al. Perceptions of anti-obesity medications among people with obesity and healthcare providers in the US: Findings from the OBSERVE Study. *Obesity (Silver Spring)*. 2025;33:1076-1086.
107. Ashraf AR, Mackey TK, Schmidt J et al. Safety and Risk Assessment of No-Prescription Online Semaglutide Purchases. *JAMA Netw Open*. 2024;7:e2428280.
108. ANSM. Alerte sur les risques associés à l'achat sur internet d'aGLP-1 contrefaits. 2025. Available from: <https://ansm.sante.fr/actualites/alerte-sur-les-risques-associes-a-lachat-sur-internet-daglp-1-contrefaits>
109. Banks A. GLP-1 Receptor Agonists and Eating Disorders - Cause for Concern. *N Engl J Med*. 2026;394:1665-1667.
110. Amorim Moreira Alves G, Teranishi M, Teixeira de Castro Gonçalves Ortega AC, James F, Perera Molligoda Arachchige AS. Mechanisms of GLP-1 in Modulating Craving and Addiction: Neurobiological and Translational Insights. *Medical Sciences*. 2025;13:136.
111. Hristakeva S, Liaukonyte J, Feler L. The No-Hunger Games: How GLP-1 Medication Adoption is Changing Consumer Food Demand. *Cornell SC Johnson College of Business Research Paper*. 2024
112. Mozaffarian D, Agarwal M, Aggarwal M et al. Nutritional priorities to support GLP-1 therapy for obesity: A joint Advisory from the American College of Lifestyle Medicine, the American Society for Nutrition, the Obesity Medicine Association, and The Obesity Society. *Obesity (Silver Spring)*. 2025;33:1475-1503.
113. McGowan B, Ciudin A, Baker JL et al. Framework for the pharmacological treatment of obesity and its complications from the European Association for the Study of Obesity (EASO). *Nat Med*. 2025;31:3229-3232.

114. Pedersen SD, Manjoo P, Dash S, Jain A, Pearce N, Poddar M. Pharmacotherapy for obesity management in adults: 2025 clinical practice guideline update. CMAJ. 2025;197:E797-E809.
115. Organization WH. Adherence to long-term therapies: evidence for action. World Health Organization; 2003

Pour copie certifiée conforme



Professeur Christian BOITARD
Secrétaire perpétuel