

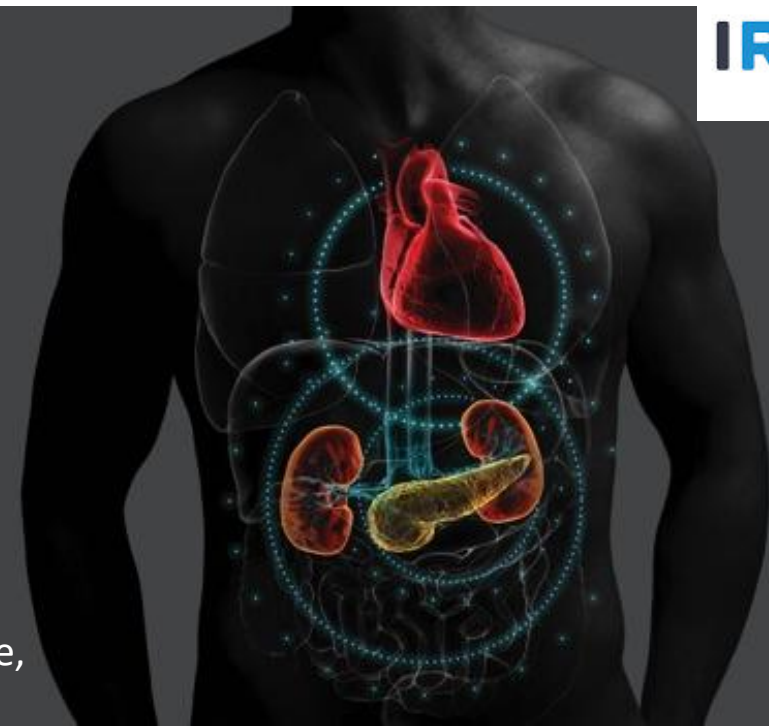
Les agonistes du récepteur GLP-1: Pour qui ? Pourquoi ? Comment ? *Repenser la prise en charge de l'obésité comme maladie chronique*

Rémi Rabasa-Lhoret, M.D. (Endocrinologie), Ph.D, CSPQ, ACSS

Vice-président clinique et recherche clinique, directeur Clinique de diabète,
Plateforme de recherche en Obésité, Métabolisme et Diabète (PRO MD),
laboratoire des Maladies métaboliques,
Chaires de recherche J.A. DeSève, Gosselin et université de Lille
Professeur de recherche,
Institut de Recherches Cliniques de Montréal (IRCM)

Service d'Endocrinologie et Centre de Recherche sur le Diabète
Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

Professeur de médecine titulaire, Département de Nutrition, Faculté de Médecine,
Université de Montréal



IRCM Institut de recherches
cliniques de Montréal
Inspiré par la vie.



Université 
de Montréal

Conflits d'intérêts

Rémi Rabasa-Lhoret (2021-2025)

1. Fonds de recherche : Diabète Canada, Astra-Zeneca, **E Lilly**, Fibrose Kystique Canada, IRSC, FFRD, Janssen, JDRF, Merck, NIH, **Novo-Nordisk**, Société Francophone du Diabète.
2. Comités consultatifs/consultant : Abbott, Astra-Zeneca, Bayer, Boehringer I, Dexcom, **Eli Lilly**, GlaxoSmithKline Inc ,HSL therapeutics, INESSS, Insulet, Janssen, Medtronic, Merck, **Novo-Nordisk**, Pfizer, Sanofi-Aventis, YPSOMED Canada.
3. Honoraires pour conférences : Abbott, Astra-Zeneca, Boehringer I, CPD Network, Dexcom, **E Lilly**, Janssen, Medtronic, Merck, **Novo-Nordisk**, Sanofi-Aventis, Tandem, Vertex Pharmaceutical..
4. Dons de matériel : **E Lilly**, Medtronic
5. Fonds sans restriction (activités éducatives) : Abbott, Dexcom, **Eli Lilly**, Medtronic, Merck, **Novo Nordisk**, Sanofi
6. Brevets : bio marqueurs masse et fonction cellule béta, durée port cathéter
7. Montants reçus suite à la vente d'une invention : Eli Lilly (pancréas artificiel)

Certaines diapositives proviennent de présentations accréditées Novo-Nordisk ou de Eli Lilly

Objectifs

1. Comprendre le mode d'action, les indications, les contre-indications, le profil d'innocuité et l'efficacité des AR du GLP-1 et/ou AR GLP1/GIP
2. Expliquer le changement de paradigme d'une vision gluco-centrique vers une réduction du risque cardio-rénal pour la prise en charge
3. Discuter la place que ces approches pourraient avoir dans la prise en charge de l'obésité et identifier des contextes cliniques où le poids constitue une maladie, au-delà du seul IMC
4. Adapter l'accompagnement dans une approche globale et durable de l'obésité comme maladie chronique

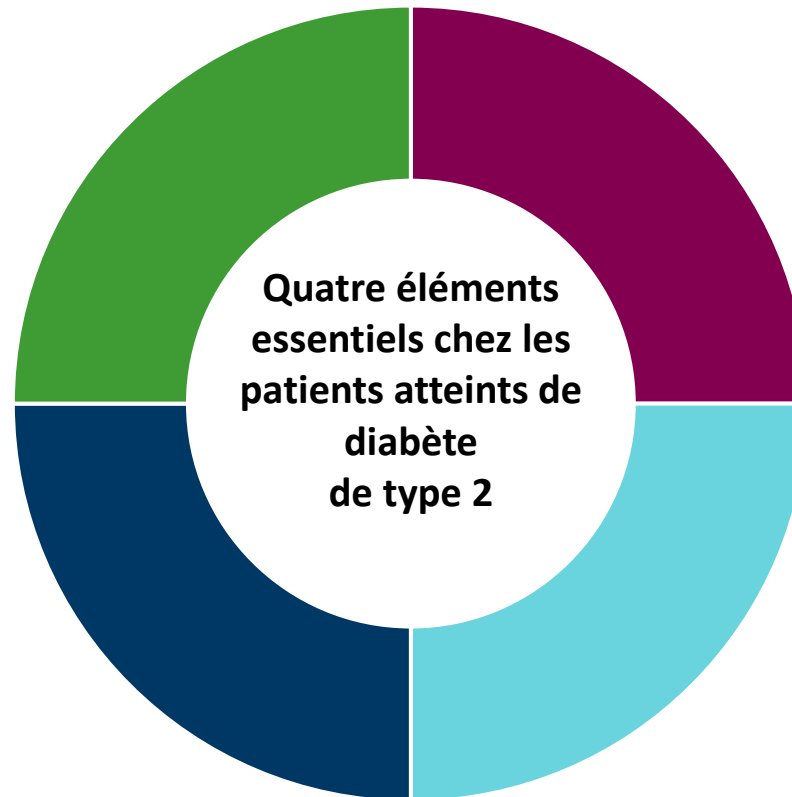
L'importance de la protection cardio-rénale pour la prise en charge du DT2

1. Traitement multifactoriel
2. I-SGLT2 et/ou AR GLP1 (et AR GLP1/GIP)
3. Gestion du poids

Prise en charge multifactorielle pour réduire le risque de complications (ADA/EASD) : 4 piliers

Protection cardiorénale –
choix du médicament hypoglycémiant
(i-SGLT2, AR-GLP1)

Gestion des facteurs
de risque cardiovasculaire
(HTA, lipides, etc.)



Médicaments
pour le traitement
de la glycémie

Gestion du poids

ADA : American Diabetes Association; DT2 : diabète de type 2; EASD : European Association for the Study of Diabetes.

D'après Davies MJ, et al. Diabetologia. 2022;65(12):1925-66.

Recommandations de Diabète Canada (2020)

Examen régulier

- Évaluer la maîtrise glycémique, la santé CV et l'état rénal
- Réaliser un dépistage des complications (yeux, pieds, reins)
- Évaluer l'efficacité, les effets secondaires, l'innocuité et la capacité à prendre les médicaments actuels
- Renforcer et soutenir les interventions axées sur l'adoption de comportements sains

Si le taux d'HbA_{1c} n'atteint pas la cible et/ou si l'état clinique change

Ajuster ou intensifier le traitement

MCVA, IRC ou IC ou âge > 60 ans avec 2 facteurs de risque CV

Taux d'HbA_{1c} dépassant la valeur cible et diminution de la glycémie requise

AJOUTER ou SUBSTITUER un antihyperglycémiant dont les bienfaits cardiorenaux sont établis

AJOUTER ou SUBSTITUER un antihyperglycémiant selon les priorités cliniques
Instaurer un traitement par l'insuline en cas d'hyperglycémie symptomatique et/ou de décompensation métabolique

Risques inférieurs observés dans les études sur les résultats	Maladie CV ou rénale établie			Facteurs de risque
	MCVA	IRC	IC	> 60 ans avec facteurs de risque CV
	ECVM	AR GLP-1 ou iSGLT-2*	iSGLT-2* ou AR GLP-1	
HIC	iSGLT-2*	iSGLT-2*	iSGLT-2* (et taux de mortalité CV inférieur)	iSGLT-2*
Progression de la néphropathie	iSGLT-2*	iSGLT-2*		iSGLT-2*
	Preuve de catégorie A	Preuve de catégorie B	Preuve de catégorie C ou D	

* Instaurer uniquement si le DFGe est > 30 mL/min/1,73 m²

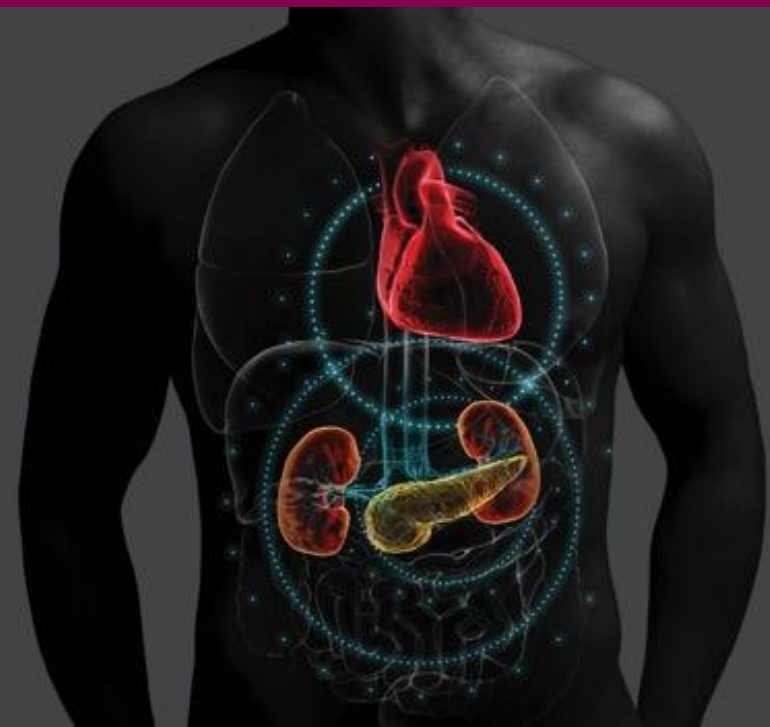
Bienfait cardiorenal établi chez les populations exposées à un risque élevé	Innocuité sur le plan CV, mais AUCUN bienfait cardiorenal établi	RISQUE d'IC
AR GLP-1 Dulaglutide, liraglutide, sémaglutide iSGLT-2 canagliflozine, dapagliflozine, empagliflozine	AR GLP-1 exénatide LP, lixisénatide (ertugliflozine)*** (iSGLT-2)	
iDPP-4 sitagliptine, linagliptine, alogliptine Acarbose		saxagliptine (iDPP-4)
Sulfonylurées Méglitinides Insuline		Thiazolidinédiones
Hypoglycémie		Prise de poids

Des associations à dose fixe peuvent être envisagées pour réduire le fardeau

AR GLP-1 : agoniste des récepteurs du peptide-1 apparenté au glucagon; CV : cardiovasculaire; ECVM : événement cardiovasculaire majeur; iDPP-4 : inhibiteur de la dipeptidyl peptidase-4; HbA_{1c} : hémoglobine glyquée; HIC : hospitalisation pour insuffisance cardiaque; IC : insuffisance cardiaque; IRC : insuffisance rénale chronique; iSGLT-2 : inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose de type 2; MCVA : maladie cardiovasculaire athéroscléreuse.
D'après Lipscombe L, et al. *Can J Diabetes*. 2020; 44:575-91.

Certains médicaments développés pour la prise en charge du DT2 ont-ils une importance pour la prise en charge de l'obésité ?

Au-delà des préjugés et de la stigmatisation, quelle place pour la pharmacothérapie dans la prise en charge de l'obésité ?



Importance et conséquences de l'obésité

1. Fréquence
2. Conséquences
3. Causes possibles
4. Prise en charge

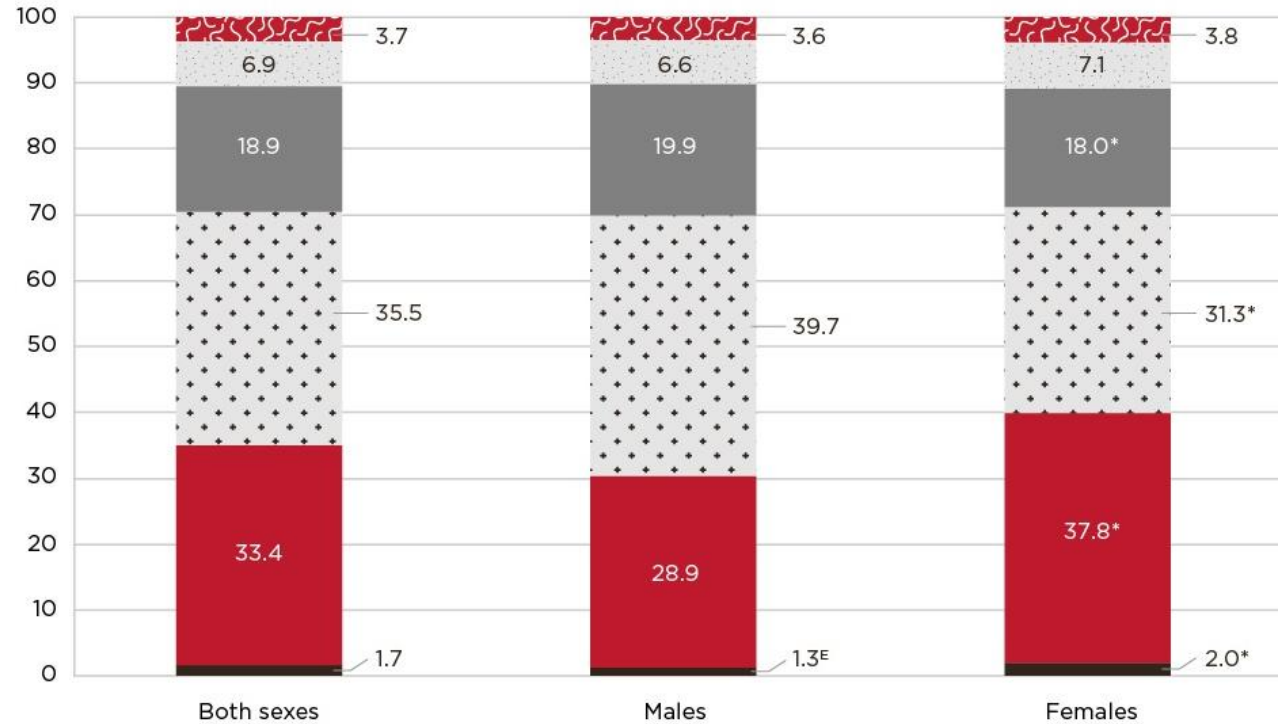
Catégories de poids : données auto-rapportées chez les adultes (2021)



Underweight (< 18.5)
 Normal weight (18.5 to 24.9)
 Overweight (25.0 to 29.9)
 Obesity Class I (30.0 to 34.9)
 Obesity Class II (35.0 to 39.9)
 Obesity Class III (≥ 40.0)

Obésité
29.5%

Surpoids
33.5%



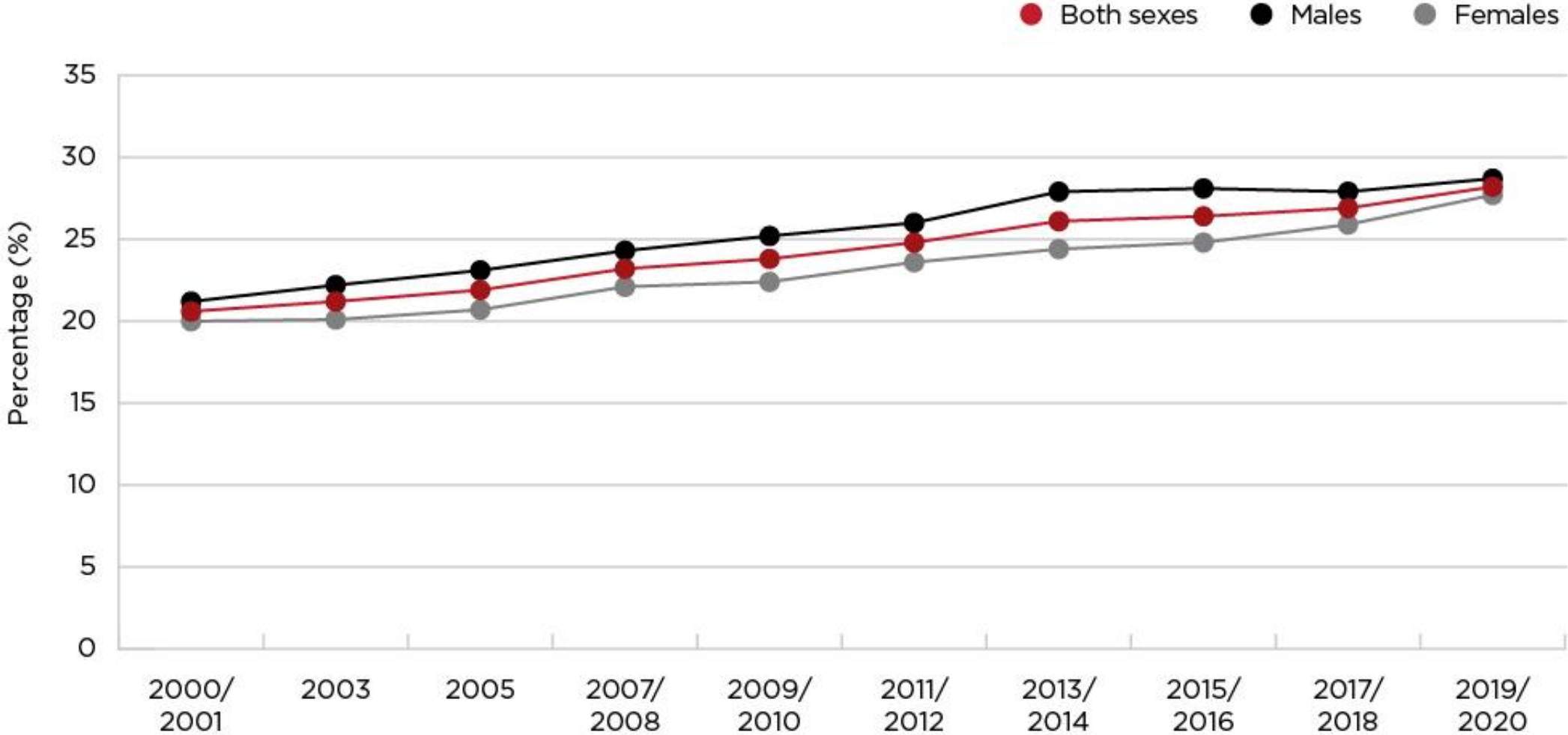
Les femmes sont moins touchées mais font face à plus de conséquences notamment la stigmatisation

* Significantly different from males (p<0.05).

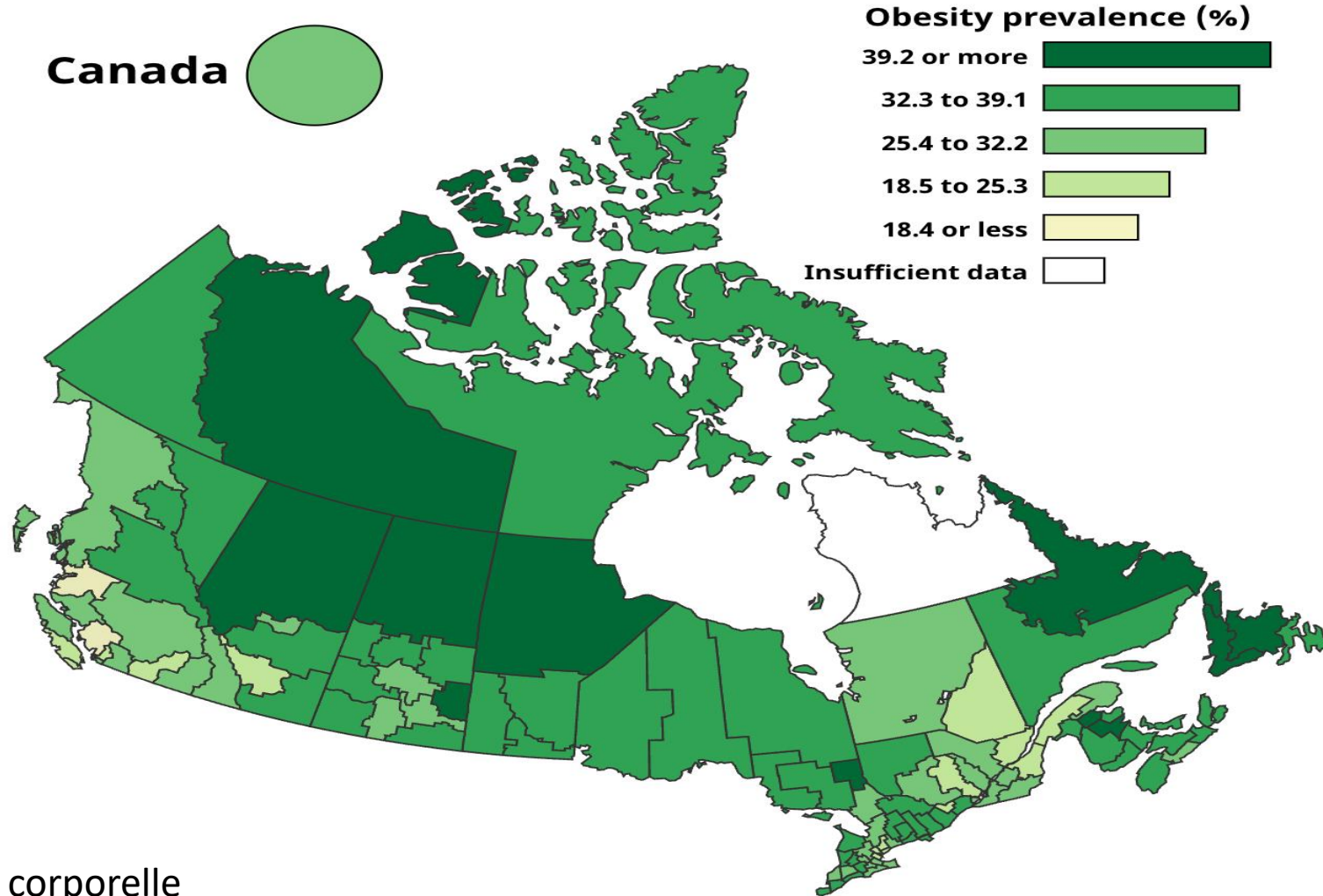
^E Coefficient of variation between 15.0% and 35.0%, interpret with caution.



Évolution de l'obésité 2010-2020



Répartition des catégories d'IMC par région



IMC : indice de masse corporelle

L'IMC

une mesure simple qui ne donne pas toute l'information

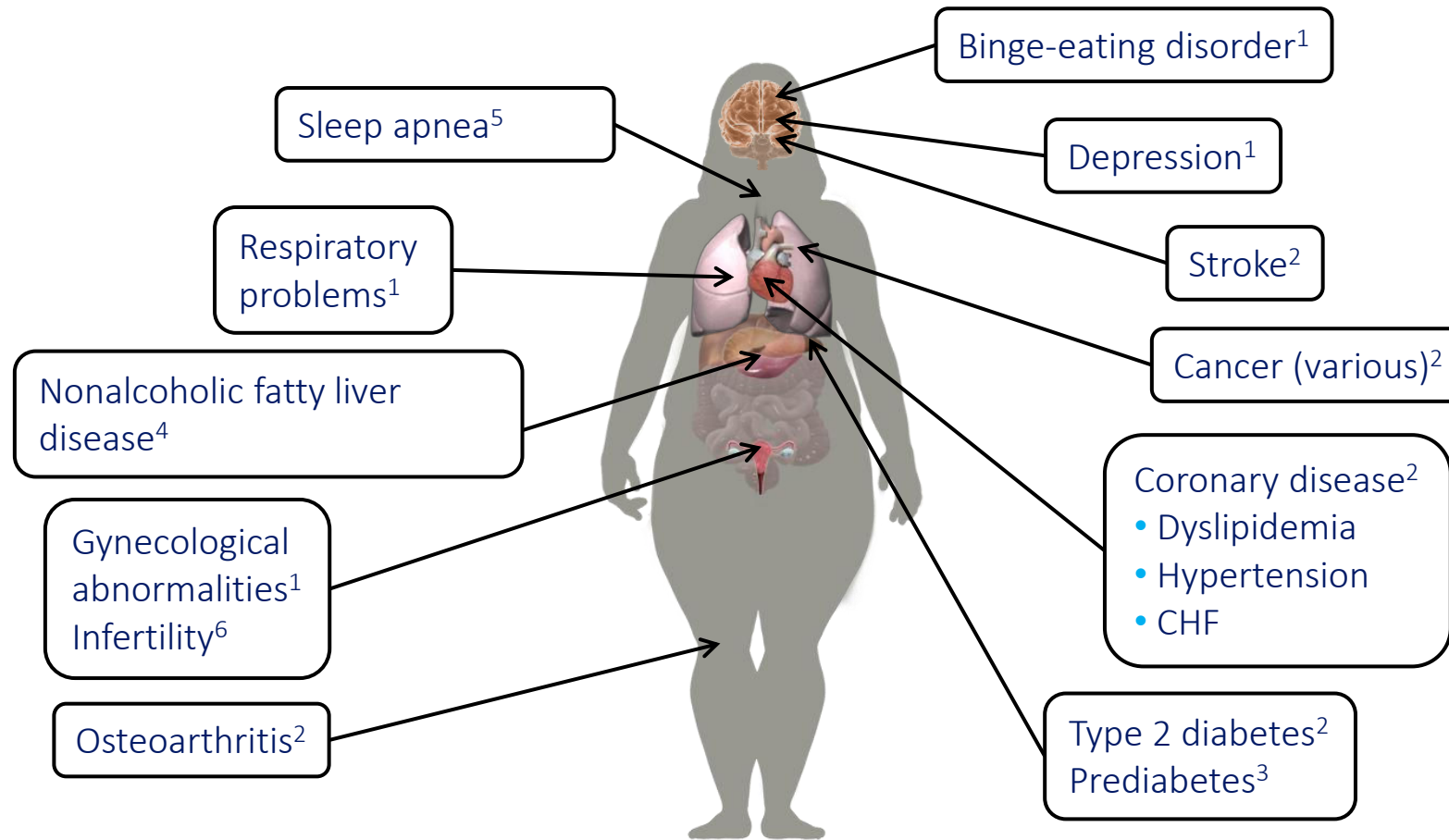
- Évaluer la masse grasse/musculaire, répartition de la masse grasse
- Présence ou non de complications

#	1	2	3	4	5	6
BMI (kg/m ²)	23.7	28.8	28.8	32.4	39.2	39.2
Excess body fat?	✘ No	✘ No	✔ Yes	✘ No	✔ Yes	✔ Yes
Muscle mass	Normal / High	Normal	Normal / Low	High	Normal / Low	Normal / Low
Signs and symptoms?*	✘ No	✘ No	✘ No	✘ No	✘ No	✔ Yes
Old diagnosis	No obesity	Overweight	Overweight	Obesity	Obesity	Obesity
New diagnosis	No obesity	No obesity	Preclinical obesity	No obesity	Preclinical obesity	Clinical obesity

Obésité
 = Poids/Taille²
 (kg/m²) = **excès**
 de masse grasse
 avec des
 conséquences
 pour la santé

L'obésité est une maladie chronique qui est aussi un facteur de risque de multiples pathologies chroniques

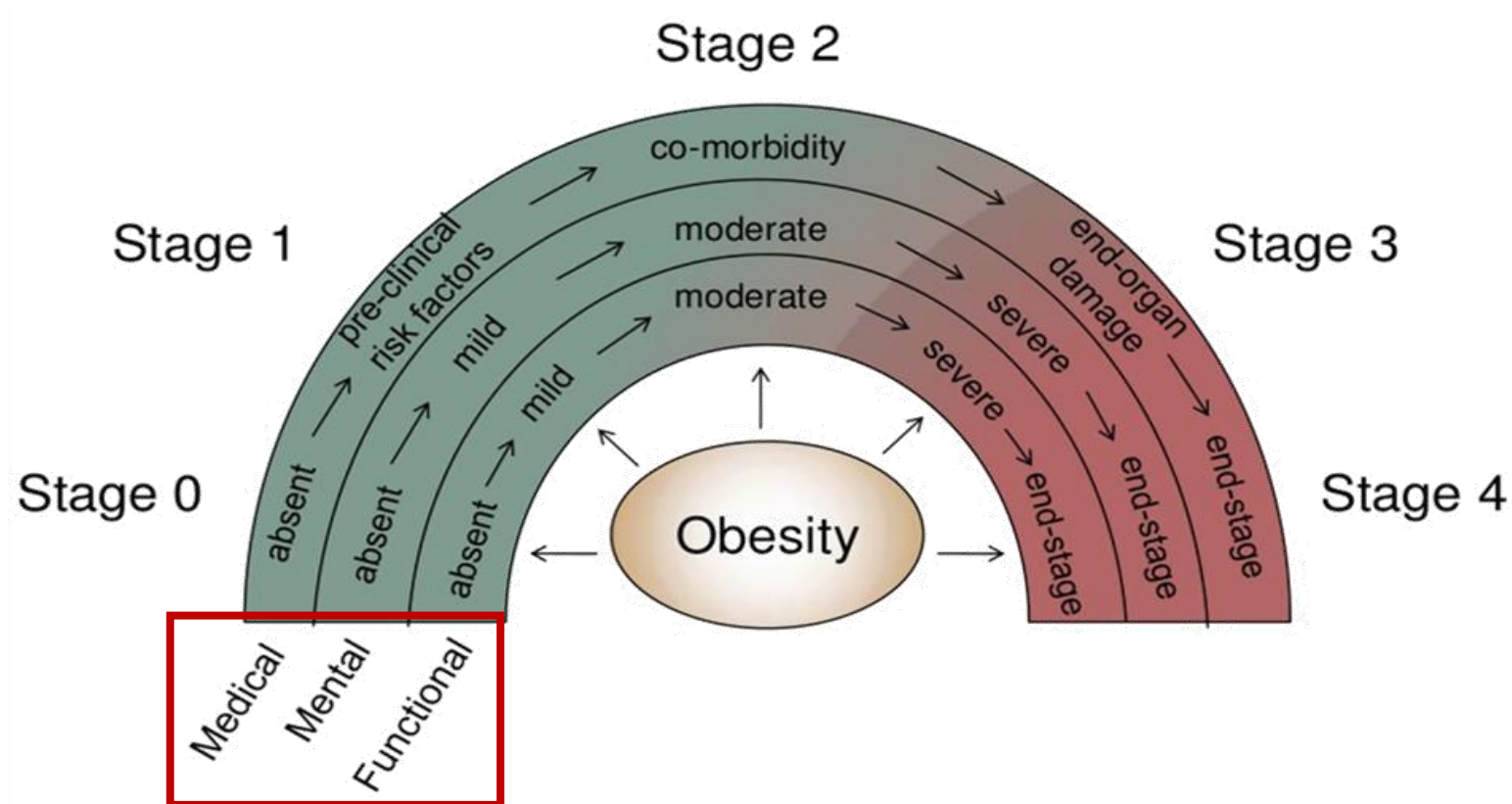
Liste
non exhaustive



CHF = coronary heart failure

Edmonton Obesity Staging System (EOSS)

- Measure of how healthy a person is
- Based on the medical, mental, and functional impact of obesity



Coûts estimés de l'obésité au Canada : 27 Milliard \$ au Québec : 1.5 milliard \$

Coûts directs (soins)

- Majoration du nombre des visites médicales
- Majoration du nombre et de la durée des hospitalisations
- Traitements des comorbidités
- Traitements de l'obésité
- Admission plus précoces et nombreuses en établissements de soins de longue durée

Coûts indirects (productivité)

- Absentéisme
- Invalidité
- Pertes de revenus
- Décès précoces

**Les coûts sont majeurs
Le coût de l'inaction est immense**

L'obésité est une maladie CHRONIQUE pas un problème cosmétique

C'est un dysfonctionnement du tissu adipeux



"...obesity is a primary disease, and the full force of our medical knowledge should be brought to bear on the prevention and treatment of obesity as a primary disease entity..."¹



World Health Organization

"Obesity is a chronic disease, prevalent in both developed and developing countries, and affecting children as well as adults"³



"Recognizing obesity as a disease will help change the way the medical community tackles this complex issue that affects approximately one in three Americans"²



"FDA agrees with these comments that obesity is a disease...Being overweight, i.e., being more than one's ideal weight but less than obese, however, is not a disease."³



"Obesity is a chronic and often progressive condition not unlike diabetes or hypertension."⁴



l'obésité n'est reconnue que partiellement comme une maladie chronique par le régime publicla chirurgie est couverte mais la pharmacothérapie est assimilée a un traitement esthétique.

Une approche par étapes

Chirurgie
bariatrique

Pharmacothérapie

Mode de vie
(prévention et traitement)



Probabilité de perte de poids : suivi observationnel sur 9 années de suivi pour 176 495 personnes vivant avec l'obésité

Annual probability of achieving a 5% weight loss



1 in 7

in women with class
III obesity



1 in 8

in men with class III
obesity

Cibler l'amélioration de la santé = la perte de poids n'est pas toujours l'objectif

Cibler le poids vs. le tour de taille, la qualité alimentaire et l'activité physique ?

Prévention et Traitement

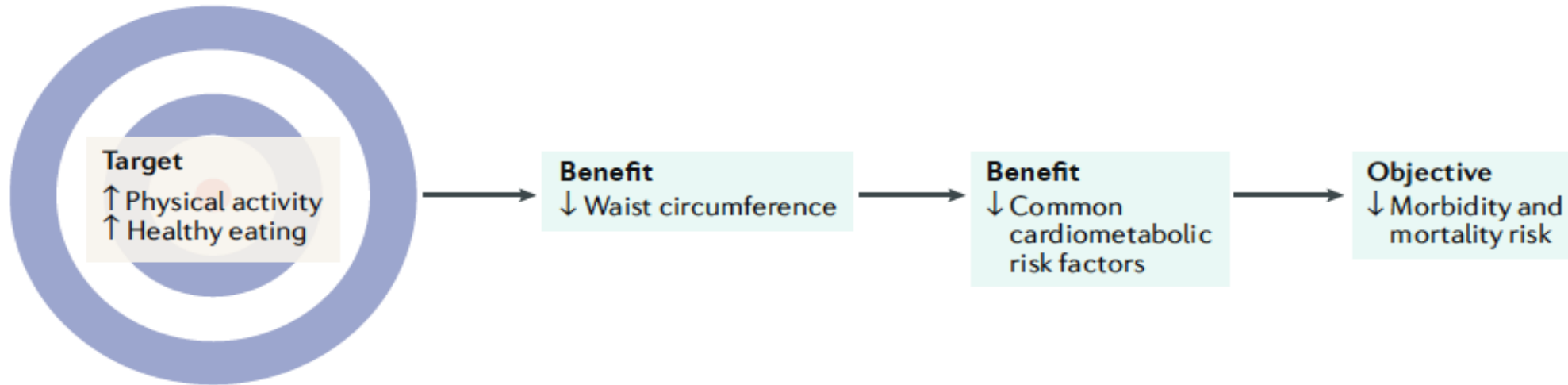
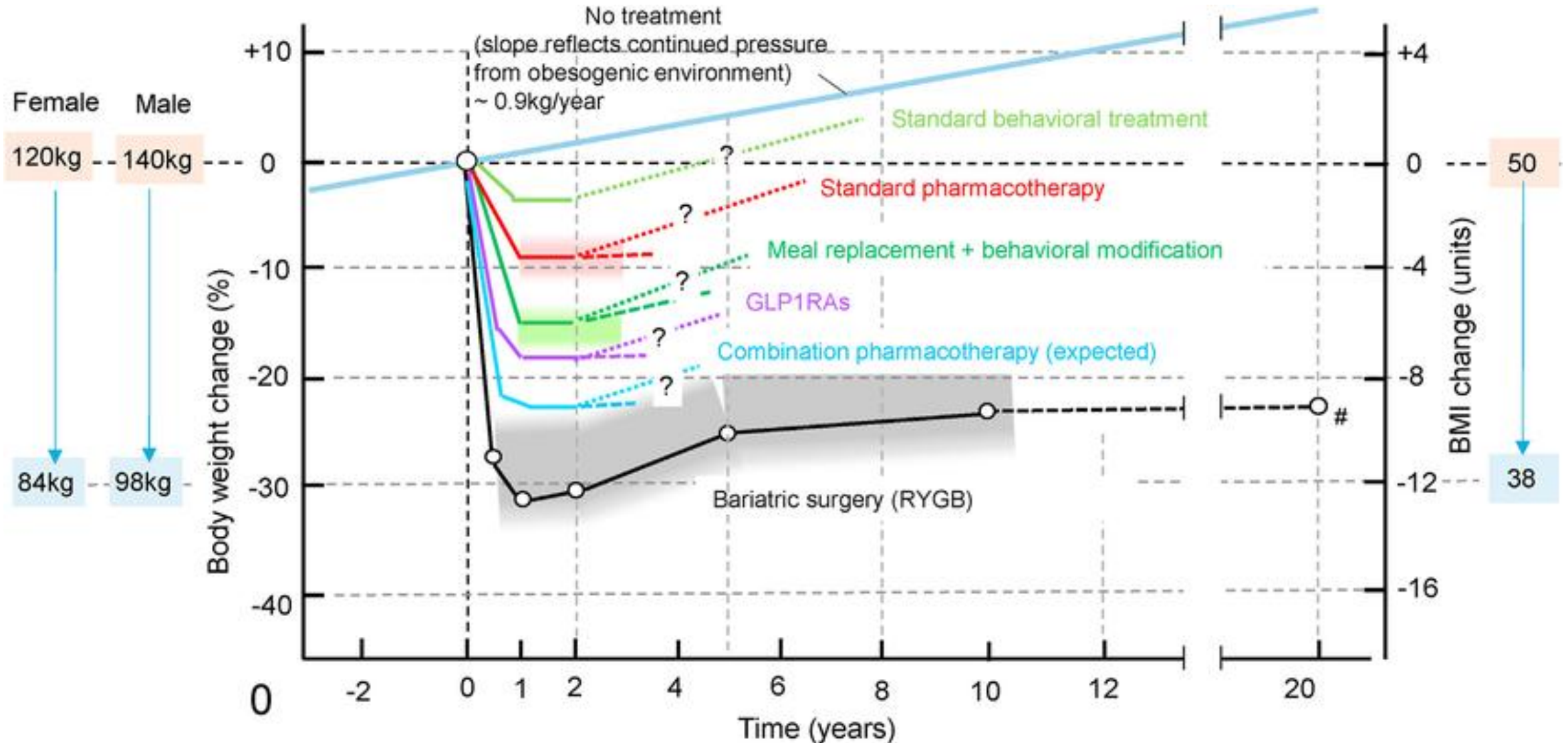








Fig. 3 | **Waist circumference is a modifiable risk factor that can indicate cardiometabolic risk, morbidity and mortality.** An illustration of the important role that decreases in waist circumference have for linking improvements in lifestyle behaviours with downstream reductions in the risk of morbidity and mortality. The benefits associated with reductions in waist circumference might be observed with or without a change in BMI.

Comparaison de l'effets des traitements avec le temps



La pharmacothérapie à un impact bien au-delà de la gestion du poids et de la glycémie

Outcome \ Drug class	 MACE	 CKD	 Weight	 Steatosis	 MASH	 Fibrosis
Metformin	Neutral	Neutral	Improve	Neutral	Neutral	Neutral
Sulfonylureas	Neutral	Neutral	Increase	Unknown	Unknown	Unknown
DPP4 inh	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral
Pioglitazone	Neutral	Neutral	Increase	Improve	Improve	Potentially improve
SGLT2 inh	Improve	Improve	Improve	Improve	Potentially improve	Potentially improve
GLP-1 RAs	Improve	Improve	Improve	Improve	Improve	Improve
GIP/GLP-1 RAs	Improve	Improve	Improve	Improve	Improve	Potentially improve
Insulin	Neutral	Neutral	Increase	Improve	Unknown	Unknown

Mobilité
Apnée du sommeil
Addiction (Alcool)
Infections (Covid)
Etc.



Place de la pharmacothérapie pour l'obésité ?

OBESITY IN ADULTS
A clinical practice guideline

BMI IS NOT AN ACCURATE TOOL FOR IDENTIFYING OBESITY-RELATED COMPLICATIONS

Obesity complex disease in which abnormal or excess body fat impairs health.
Effects:
▼ health ▼ quality of life ▼ lifespan

People with obesity experience weight bias and stigma → increased complications and mortality independent of weight or BMI

Weight bias thinking that people with obesity do not have enough willpower or are not cooperative

Stigma acting on weight-biased beliefs

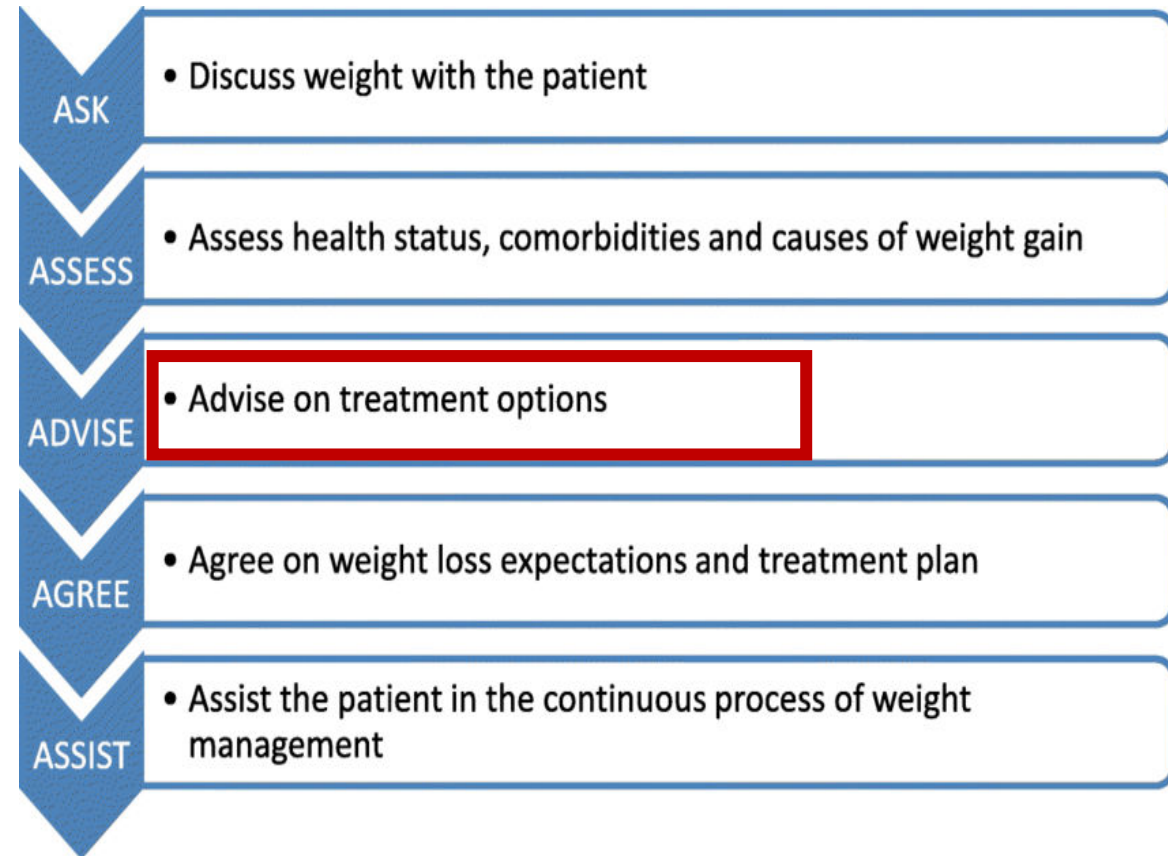
THE PATIENT JOURNEY IN OBESITY MANAGEMENT

- 1 ASK PERMISSION**
"Would it be all right if we discussed your weight?"
Asking permission
• Shows compassion and empathy
• Builds patient-provider trust
- 2 ASSESS THEIR STORY**
• Goals that matter to the patient
• Obesity classification (BMI and waist circumference)
• Disease severity (Edmonton Obesity Staging System)
Psychological
• Cognitive approach to behaviour change
• Manage sleep, time and stress
• Psychotherapy if appropriate
- 3 ADVISE ON MANAGEMENT**
Medical nutrition therapy
• Personalized counselling by a registered dietitian with a focus on healthy food choices and evidence-based nutrition therapy
Exercise
• 30-60 min of moderate to vigorous activity most days
Medications
• For weight loss and to help maintain weight loss
- 4 AGREE ON GOALS**
Collaborate on a personalized, sustainable action plan
- 5 ASSIST WITH DRIVERS AND BARRIERS**

Treating the root causes of weight gain is the foundation of obesity management

Focus on patient-centred health outcomes versus weight loss alone

4M
Mechanical Metabolic Hormonal Social milieu



Nutrition et Kinésiologie : la RAMQ ne rembourse pas en dehors hôpital/CLSC

Ozempic : la RAMQ et beaucoup des assurances ne remboursent pas

Adult obesity pharmacotherapy

guideline update

SUMMARY This guideline updates the pharmacotherapy recommendations in the 2020 Canadian clinical practice guideline on obesity in adults¹ and in the 2022 pharmacotherapy for obesity management revision,² with 6 new and 7 revised recommendations since the 2022 revision.

ASSESSMENT

- ✓ Anthropometrics:
 - BMI (sex- and ethnicity-specific)
 - Waist circumference
 - Waist-to-hip ratio
 - Waist-to-height ratio

- ✓ Adiposity-related complications



INITIATION OF PHARMACOTHERAPY

- ✓ Identify goals of treatment with patient:
 - Improvement, remission, or resolution of adiposity-related complication(s)
 - Weight loss
 - Weight maintenance
 - Improvement in quality of life
- ✓ Consider individual factors:
 - Values and preferences
 - Contraindications
 - Access and affordability
- ✓ Combine with health behaviour changes:
 - Nutritional therapy
 - Physical activity

PHARMACOTHERAPY OPTIONS

- ✓ Choose medication in accordance with treatment goals and obesity-related health issues*
- ✓ Consider rare monogenic causes of obesity
- ✓ Prescribe medications approved by Health Canada for weight management



*See guideline and appendices for specific pharmacotherapy recommendations and decision-making resources (www.cmaj.ca/lookup/doi/10.1503/cmaj.250502)

1. Wharton S, Lau DCW, Vallis M, et al. Obesity in adults: a clinical practice guideline. *CMAJ* 2020;192:E875-91.
2. Pedersen SD, Manjoo P, Wharton S. Canadian adult obesity clinical practice guidelines: pharmacotherapy for obesity management. Edmonton: Obesity Canada; 2022. Available: <https://obesitycanada.ca/wp-content/uploads/2025/03/11-Canadian-Adult-Obesity-CPG-Pharmacotherapy-CPG-2022.pdf>

Mise à jour 2025 sur la place de la pharmacothérapie

Si IMC ≥ 30 ou ≥ 27 avec la présence de complications*

Individualisation pour un traitement à long-terme

1. Selon la présence de complication
2. Après avoir établi les objectifs
3. En tenant compte
 1. De l'accessibilité et des coûts
 2. Des contre-indications
 3. Des préférences de la personne
4. Combinée avec des mesures de mode de vie

* : diabète, maladie CV, Insuffisance cardiaque, MASH, apnée du sommeil, arthrose douloureuse, certaines obésités génétiques

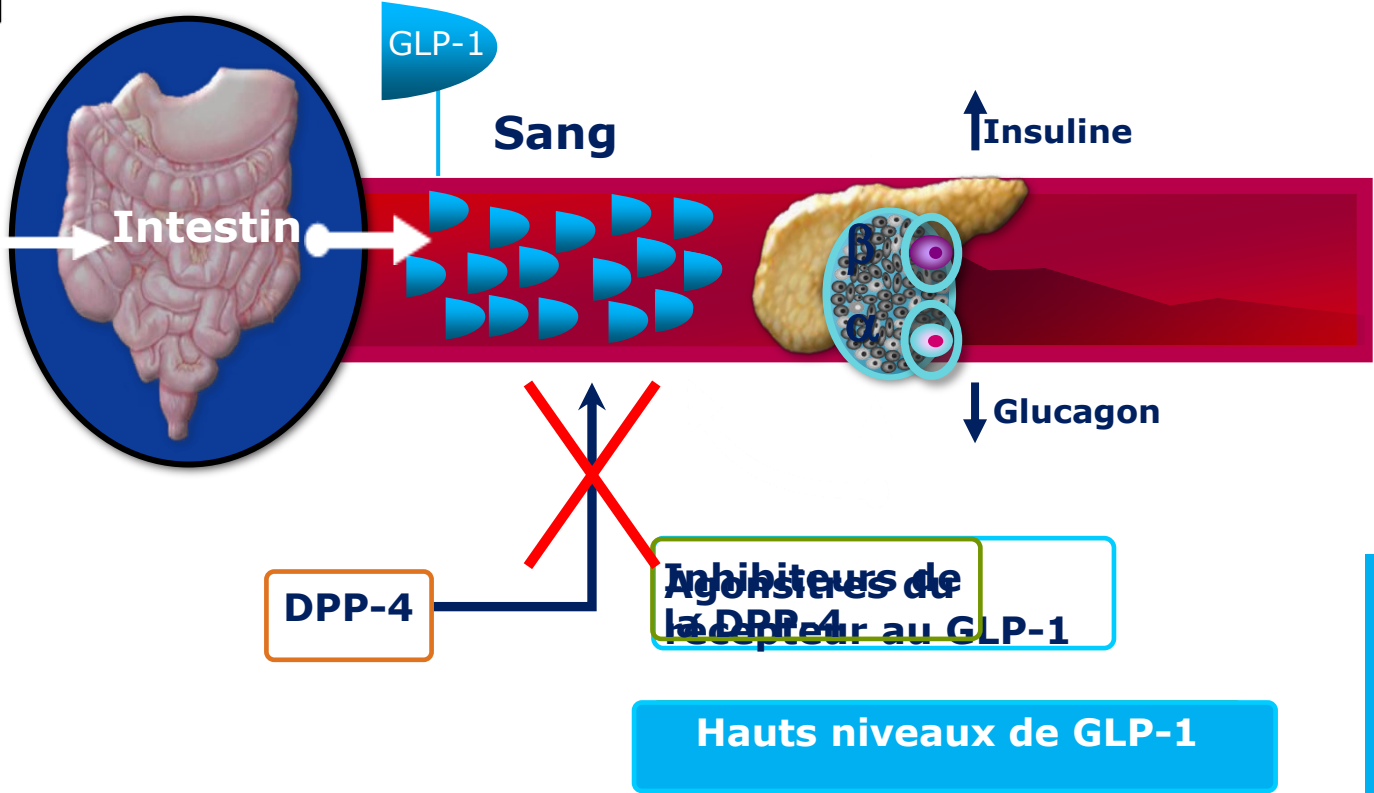
<https://www.cmaj.ca/content/197/27/E797>

Agonistes du récepteur du GLP-1 (AR-GLP1)

Agonistes des récepteurs du GLP-1/GIP (AR- GLP-1/GIP)

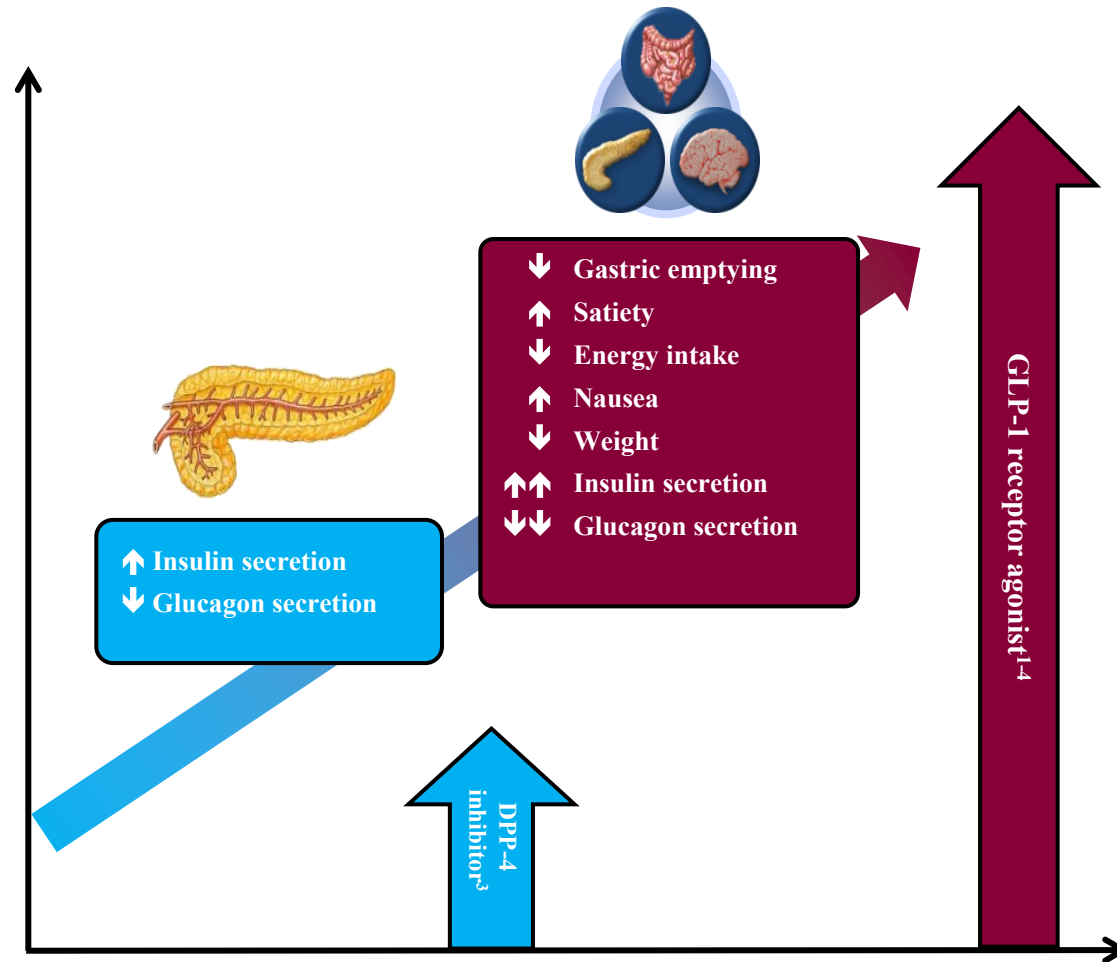
Mode d'action

Majorer le taux de GLP-1

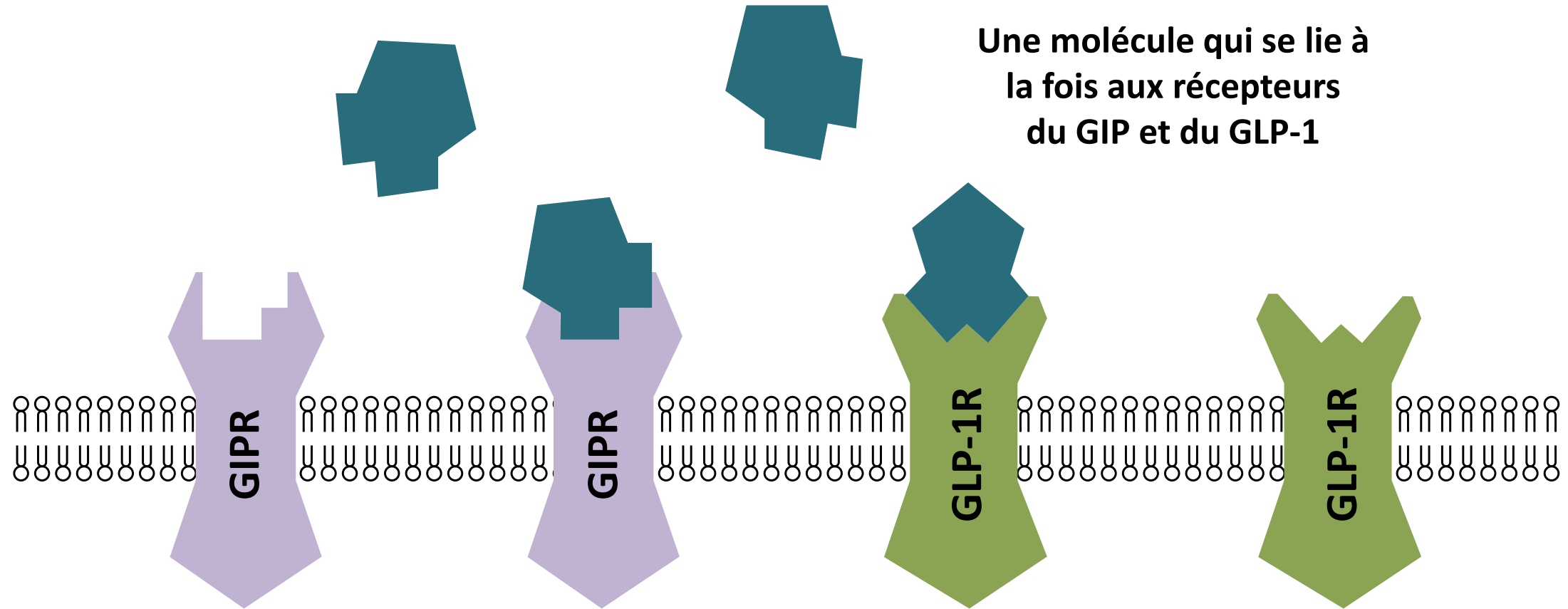


- Effets sur
1. Sensation de faim
 2. Satiété
 3. Vidange estomac

Effets physiologiques vs. pharmacologiques du GLP-1



Double agoniste des récepteurs du GIP/GLP-1 (tirzépate)



GIPR : récepteur du peptide insulinothéropé dépendant du glucose; GLP-1R : récepteur du peptide-1 apparenté au glucagon.

D'après Skow MA, et al. Diabetes Obes Metab. 2016; 18(9):847-54.

Résumé des effets biologiques de l'agonisme des récepteurs du GIP et/ou du GLP-1

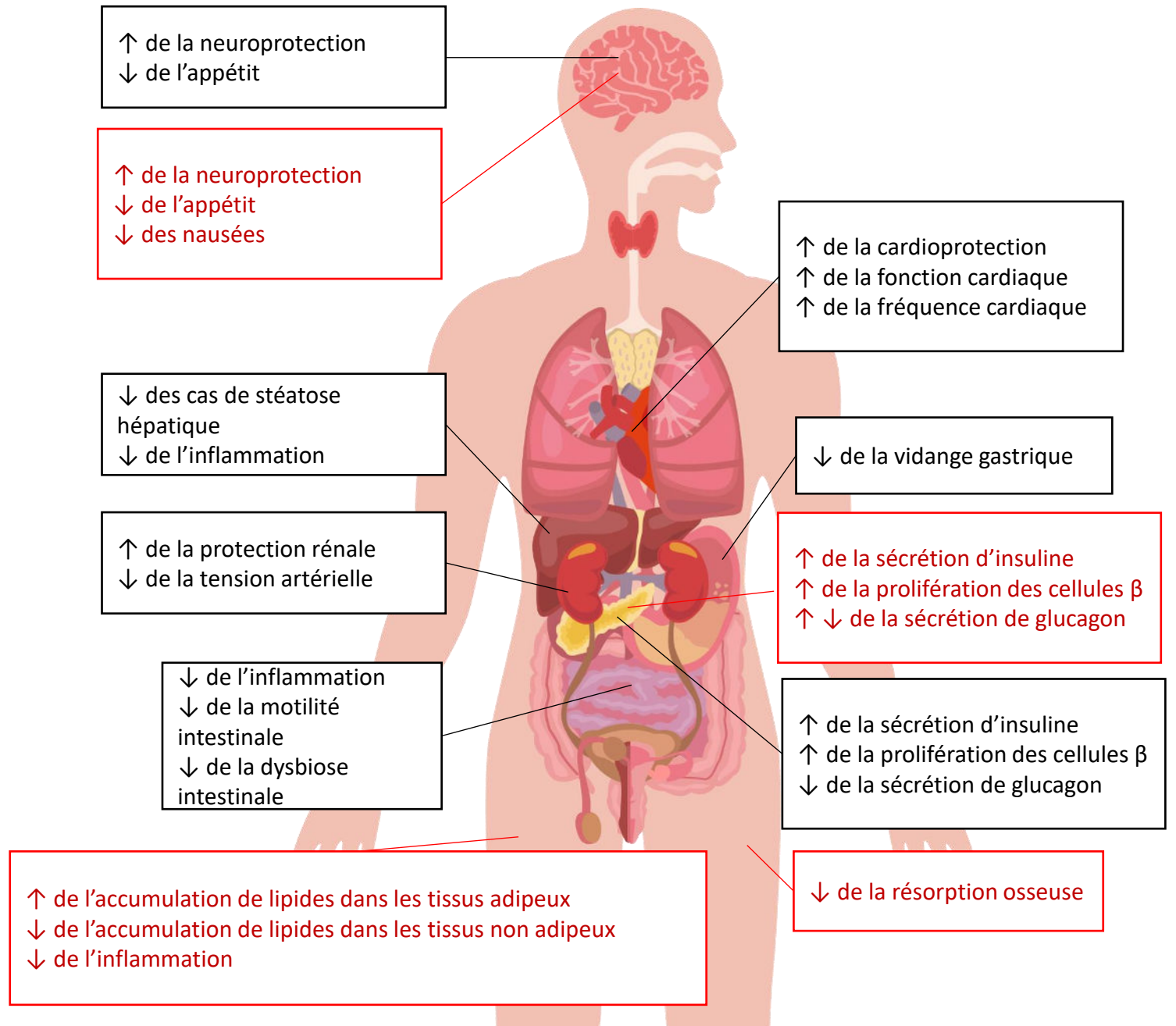
GLP-1

GIP

GLP-1, peptide-1 apparenté au glucagon;

GIP, peptide insulino-trope dépendant du glucose

D'après Hammoud R, et al. Nat Rev Endocrinol. 2023;19(4):201-16.



Agonistes du récepteur du GLP-1 (AR-GLP1)

Agonistes des récepteurs du GLP-1/GIP (AR- GLP-1/GIP)

Diabète de type 2 & obésité

Efficacité

AR-GLP1 Vs. AR-GLP1/GIP

Tirzepatide vs. Semaglutide: A Clinical Comparison for Obesity and T2DM

METABOLIC EFFICACY (Weight & Glycemic Control)

Tirzepatide leads in weight reduction.



In the SURMOUNT-5 trial, tirzepatide achieved a 20.2% weight loss versus semaglutide's 13.7%.



Superior glycemic (HbA1c) control.

Tirzepatide: **-2.30%** HbA1c Reduction
Semaglutide: **-1.86%** HbA1c Reduction

Tirzepatide reduced HbA1c by up to 2.30% compared to 1.86% for semaglutide in SURPASS-2.



Higher responder rates for significant weight loss.

50% Achieved $\geq 20\%$ Weight Loss
27% Achieved $\geq 20\%$ Weight Loss

50% of tirzepatide users achieved $\geq 20\%$ weight loss, nearly double the 27% for semaglutide.

CARDIOVASCULAR EVIDENCE & SAFETY

Semaglutide has "more mature" cardiovascular evidence.



Established trials like SELECT and SUSTAIN-6 prove significant reductions in major adverse cardiovascular events.

Tirzepatide was non-inferior to GLP-1 RA dulaglutide in T2DM with high CV risk



The SURPASS-CVOT trial confirmed tirzepatide is safe and non-inferior to active comparators like dulaglutide.



Comparable gastrointestinal safety profiles

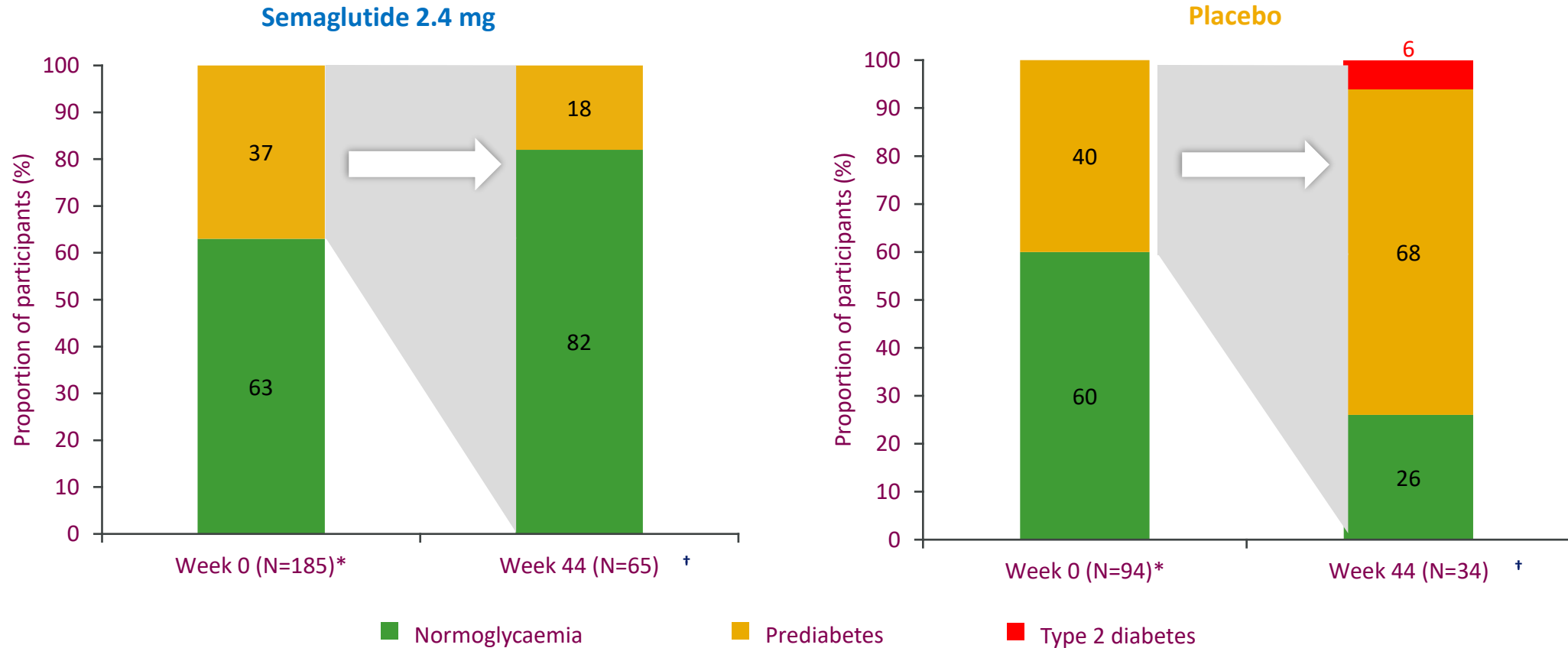
Both therapies report similar rates of transient side effects, ranging from 17% to 22%.

Snapshot of Primary Clinical Endpoints

Tirzepatide	Semaglutide
Primary Mechanism: Dual GIP & GLP-1 Agonist	Primary Mechanism: GLP-1 Agonist
Weight Loss: -7.8 to -11.2 kg	Weight Loss: -5.7 kg
CV Status: Proven Non-inferiority	CV Status: Proven MACE Reduction

Quel est l'objectif ?
Quelle est la valeur ajoutée ?
A quel prix ?

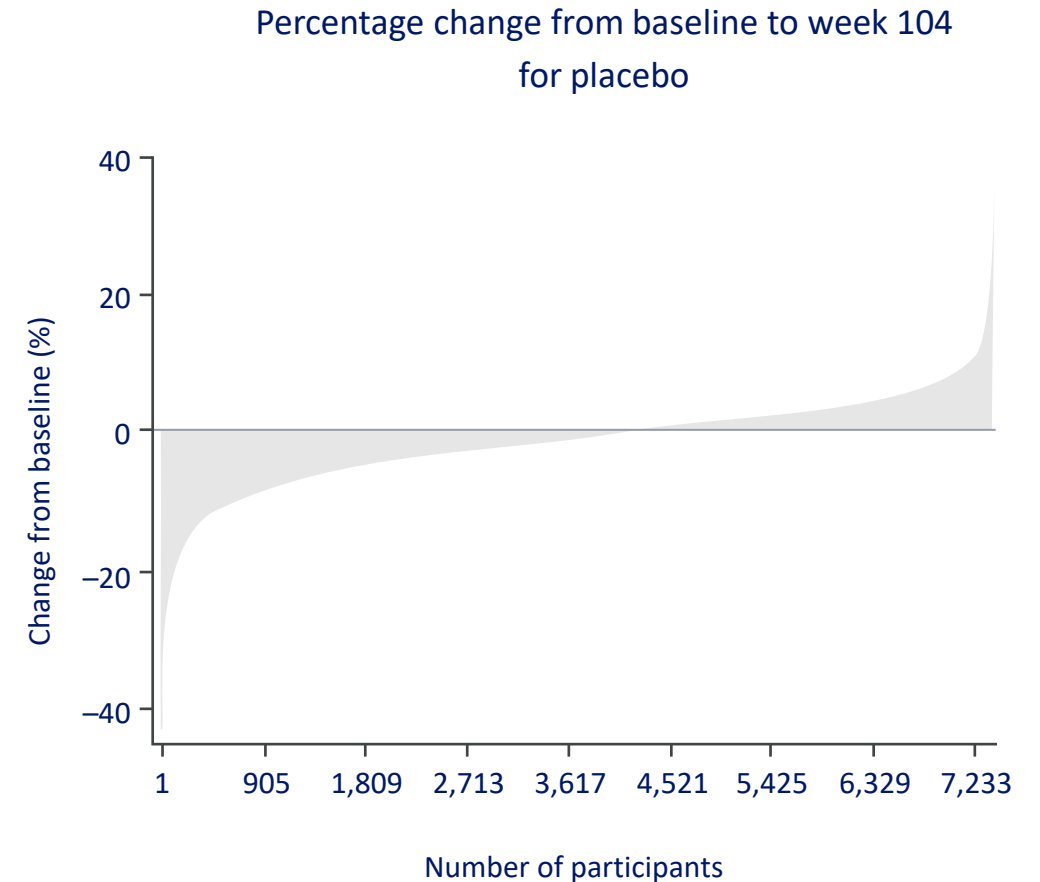
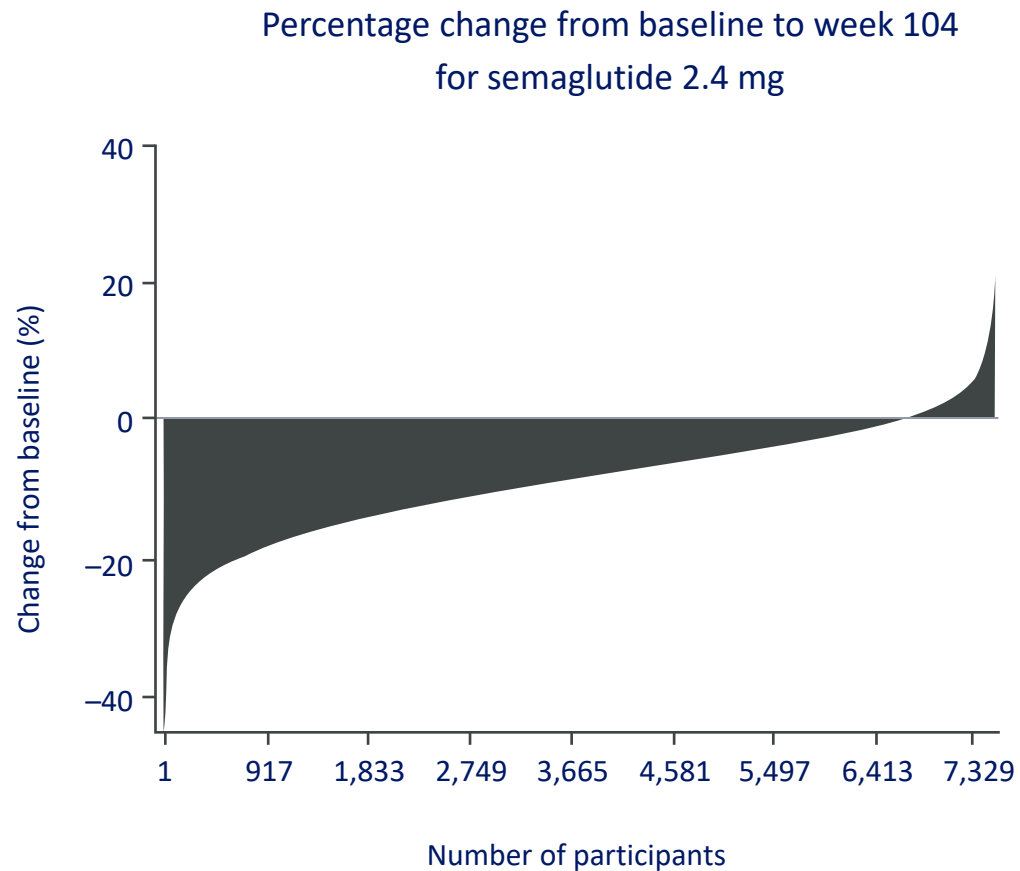
Réduction du risque de diabète de type 2 chez les patients à haut risque



Data are observed data during the in-trial period (regardless of treatment discontinuation or rescue intervention). Glycaemic category was evaluated by the investigator based on all available relevant information (e.g. concomitant medication, medical records and blood glucose parameters) in accordance with American Diabetes Association definitions.

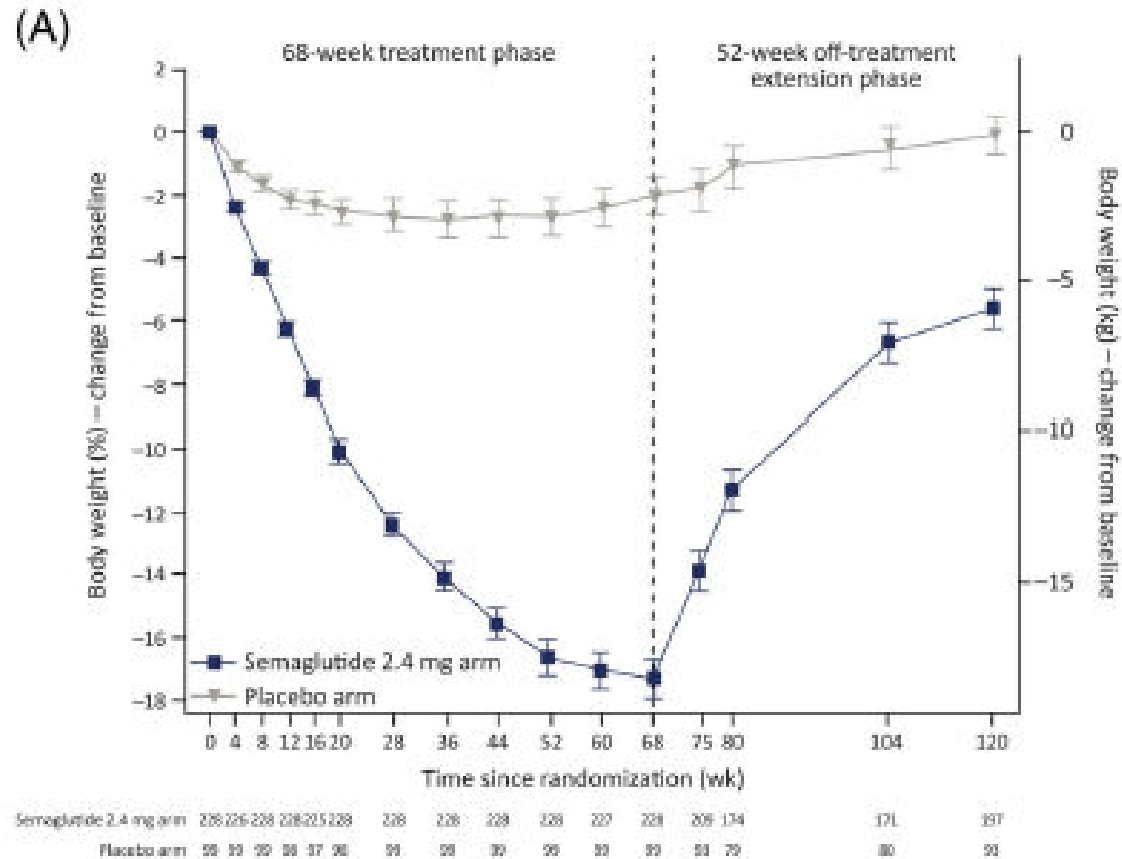
*Number of participants in overall population without type 2 diabetes at baseline; †Number of participants with prediabetes at baseline and evaluable data at week 44.

Variabilité de la réponse : effet sur le poids corporel



Data are from the in-trial period. Each participant's percentage weight change is plotted as a single bar.
Ryan DH, et al. Nat Med 2024. doi: 10.1038/s41591-024-02996-7.

Impact de cesser le traitement sur l'évolution du poids



1 an = 75% du poids repris

80-85% des personnes vont reprendre du poids

Pas d'étude pour évaluer s'il est possible de réduire ou suspendre le Rx

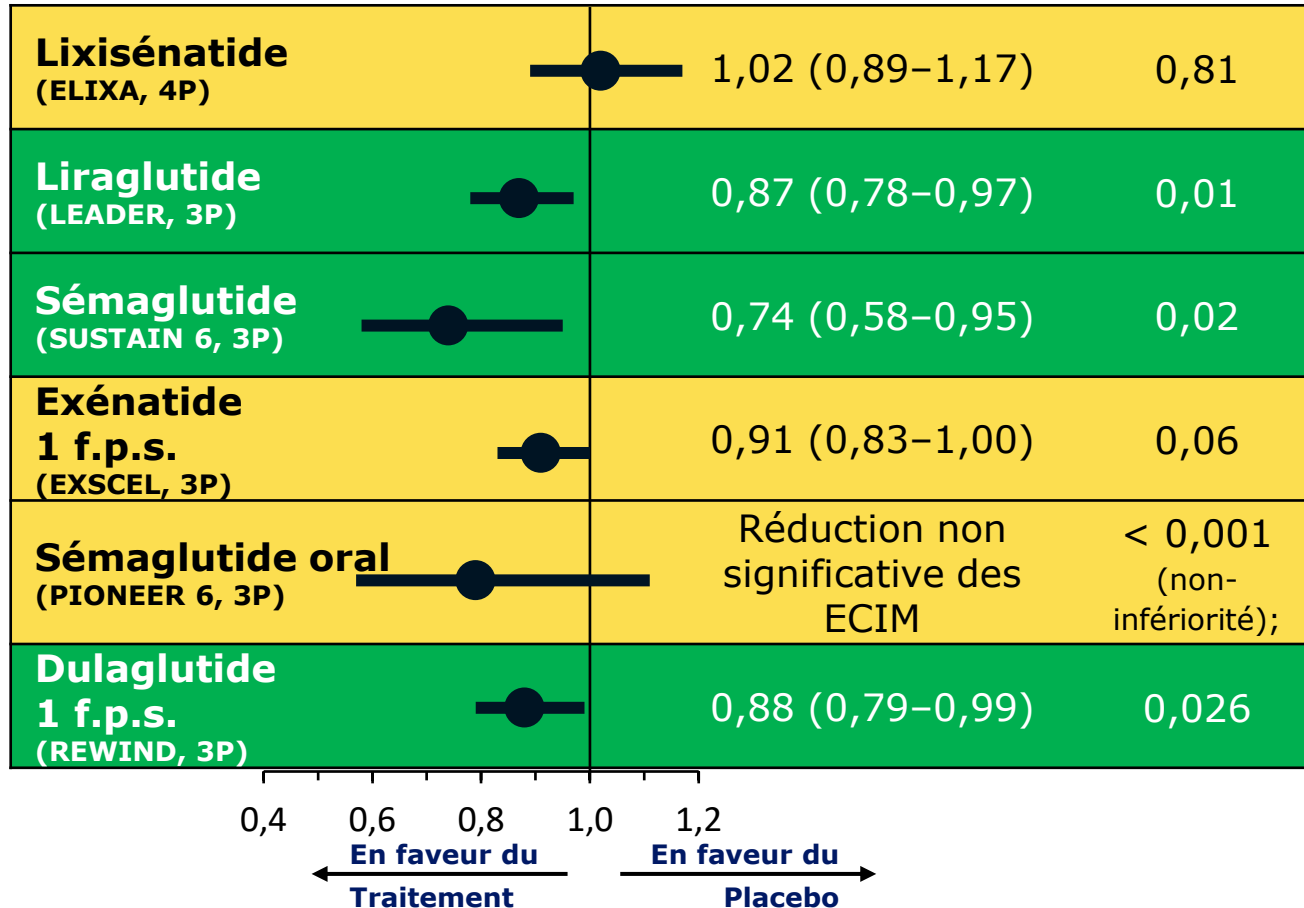
Données des essais sur les résultats CV avec des AR GLP-1

AR-GLP1

Résultats secondaires significatifs

Neutre pour les ECIM

Supérieur pour les ECIM Rapport de risque (IC à 95 %) p



EXSCEL
 ↓ Décès toutes causes confondues (RR = 0,86 [0,77-0,97])

LEADER
 ↓ Décès d'origine CV (RR = 0,78 [0,66-0,93])

↓ Décès toutes causes confondues (RR = 0,85 [0,74-0,97])

↓ Néphropathie (RR = 0,78 [0,67-0,92])

↑ Calculs biliaires aigus

HARMONY
 ↓ IM fatal ou non fatal (RR = 0,75 [0,61-0,90])

SUSTAIN 6
 ↓ AVC non fatal (RR = 0,61 [0,38-0,99])

↓ Néphropathie (RR = 0,64 [0,46-0,88])

↑ Rétinopathie diabétique (RR = 1,76 [1,11-2,78])

PIONEER 6
 ↓ Décès d'origine CV (RR = 0,49)
 ↓ Décès toutes causes confondues (RR = 0,51)

REWIND
 ↓ AVC non fatal (RR = 0,76 [0,61-0,95])
 ↓ Résultats rénaux[†] (RR = 0,85 [0,77-0,93])
 ↓ Décès toutes causes confondues (RR = 0,90 [0,80-1,01])

3P : ECIM à 3 points; 4P : ECIM à 4 points

Adapté de : Holman, RR., Bethel, MA., Mentz, R.J., et al. *N Engl J Med.* 2017 [publication en ligne avant l'impression]; Marso, SP. et al. *N Engl J Med.* 2016;375(4):311-322; Marso, SP. et al. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1834-1844; Pfeffer, MA. et al. *N Engl J Med.* 2015;373(23):2247-2257; Hernandez, AF. et al. *The Lancet.* 2018 [publié en ligne avant l'impression]; Gerstein, HC. et al. *Lancet.* 2019; Husain, M. et al. *N Engl J Med* 2019. doi: 10.1056/NEJMoa1901118.

SELECT : conception de l'essai

Renseignements concernant l'essai

- PVPP le 24 octobre 2018
- Essai de supériorité à double insu et contrôlé par placebo

- **Surpoids ou obésité** (IMC ≥ 27 kg/m²)
- Patients âgés de ≥ 45 ans et présentant une **MCV établie***
- **Aucun antécédent de diabète** (HbA_{1c} < 6,5 %)

Répartition aléatoire (1:1)

N = 17 605

Sémaglutide 2,4 mg 1 f.p.s. par voie s.-c.

Placebo



Critère d'évaluation principal^{1,2}

Temps écoulé entre la répartition aléatoire et le premier événement du critère d'évaluation composite comprenant :

- Décès d'origine CV
- IM non mortel
- AVC non mortel

Critères d'évaluation secondaires de confirmation^{1,2}

Temps écoulé entre la répartition aléatoire et le premier événement parmi les suivants :

- Décès d'origine CV
- Critère d'évaluation composite de l'IC comprenant : hospitalisation due à une IC, visite d'urgence pour une IC ou décès d'origine CV
- Décès toutes causes confondues

Les ECIM à trois composantes comprenaient les IM non mortels, les AVC non mortels et les décès d'origine CV. * MCV établie : IM survenu il y a ≥ 60 jours, AVC survenu il y a ≥ 60 jours ou MAP symptomatique (classe IV de la NYHA exclue). [†] L'augmentation progressive de la dose a lieu de la semaine 4 à la semaine 16, avec intervalles de 4 semaines, et la dose d'entretien est déterminée en fonction des événements jusqu'à la fin de la période de traitement.

1 f.p.s. : une fois par semaine; CV : cardiovasculaire; ECIM : événement cardiovasculaire indésirable majeur; HbA_{1c} : hémoglobine glyquée; IC : insuffisance cardiaque; IM : infarctus du myocarde; IMC : indice de masse corporelle; MAP : maladie artérielle périphérique; MCV : maladie cardiovasculaire; NS : norme de soins; NYHA : New York Heart Association; PVPP : première visite du premier patient; s.-c. : sous-cutané; SELECT : effets du sémaglutide sur les résultats cardiovasculaires chez les personnes présentant un surpoids ou une obésité.

1. Ryan DH et al. Am Heart J 2020;229:61-9; 2. Lingvay I et al. Obesity (Silver Spring) 2023;31:111-22.

Percentage change in mean body weight

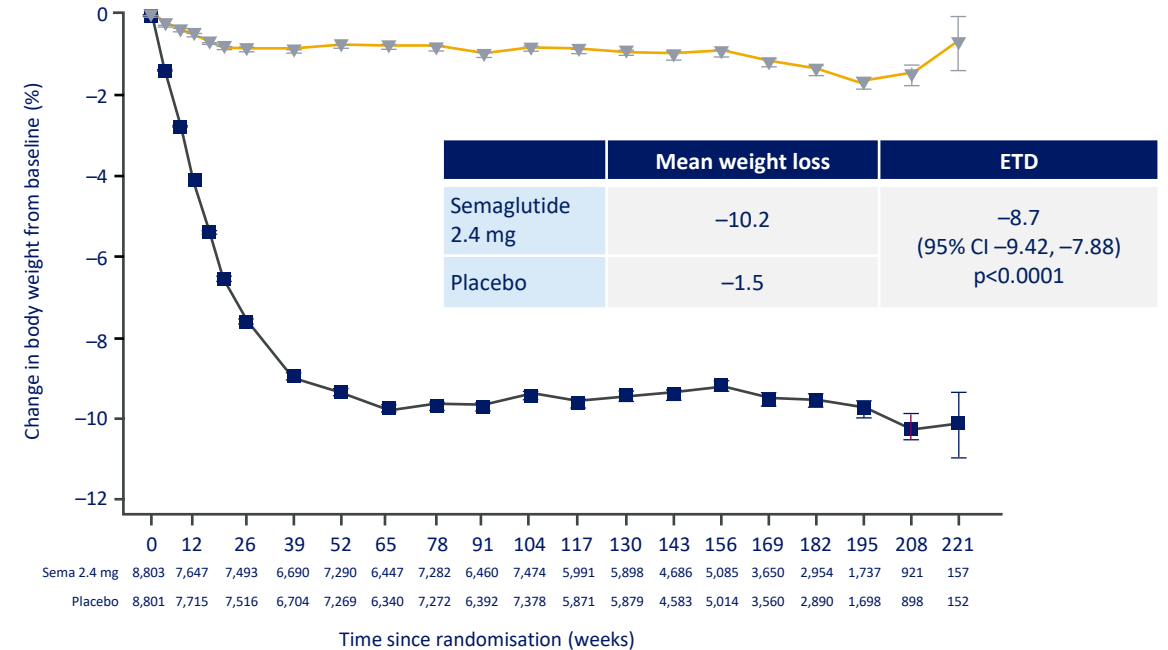
■ Semaglutide 2.4 mg

▼ Placebo

First on treatment



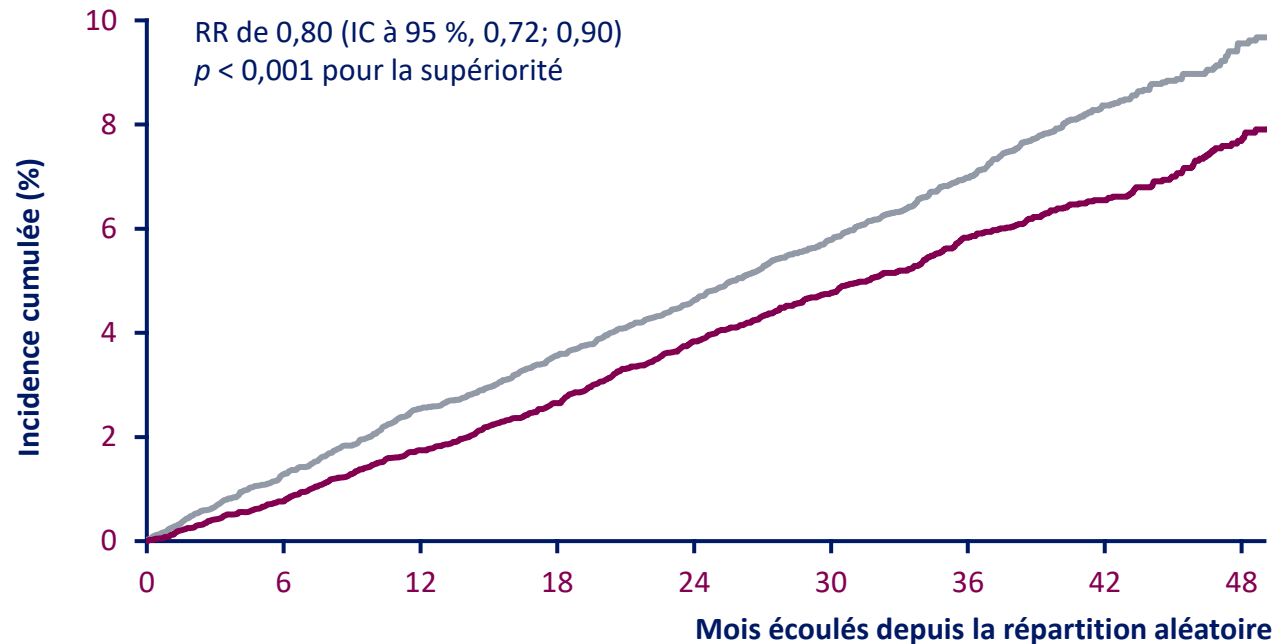
In trial



The symbols are the observed means and error bars are \pm SEM. Numbers shown below each panel represent the number of participants contributing to the means. CI, confidence interval; ETD, estimated treatment difference; SEM, standard error of the mean. Ryan DH, et al. Nat Med 2024. doi: 10.1038/s41591-024-02996-7.

Incidence cumulée des ECIM

SELECT : critère d'évaluation principal composite cardiovasculaire



20 %
de diminution du
risque d'ECIM*

— Sémaglutide 2,4 mg — Placebo

Le **sémaglutide 2,4 mg a significativement réduit le risque d'ECIM de 20 %** comparativement au placebo chez les personnes atteintes d'obésité et de MCV établie, sans DT2^{1,2}



La durée moyenne du suivi était de 39,8 mois



Les **trois composantes** (décès d'origine CV, IM non mortel et AVC non mortel) ont contribué à cette réduction du risque d'ECIM

Nbre à risque :

Sémaglutide	8 803	8 695	8 561	8 427	8 254	7 229	5 777	4 126	1 734
Placebo	8 801	8 652	8 487	8 326	8 164	7 101	5 660	4 015	1 672

La réduction du risque d'ECIM est devenue évidente peu de temps après l'instauration du traitement, suggérant un effet du sémaglutide 2,4 mg au-delà de la seule perte de poids

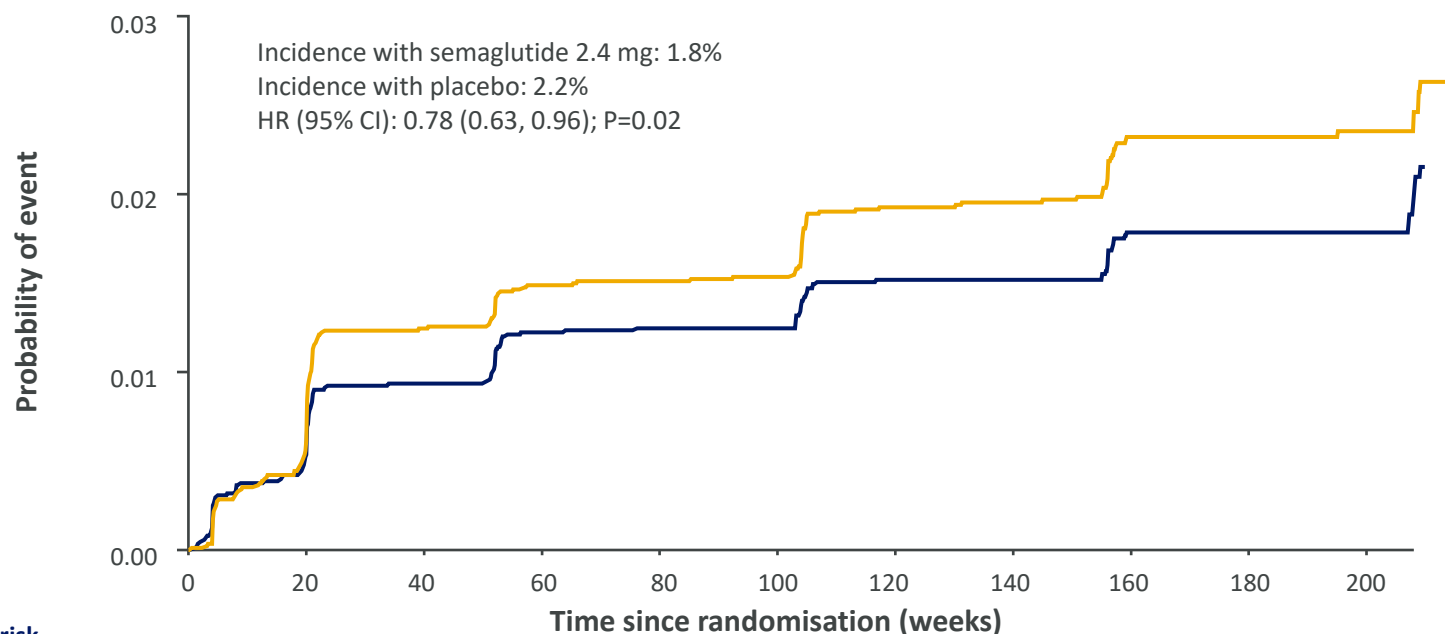
Incidence cumulée (à l'aide de la méthode Aalen-Johansen) du critère d'évaluation principal composite des ECIM. Le RR a été estimé à l'aide d'un modèle de régression des risques proportionnels de Cox. La proportion de participants décédés suite à un ECIM était de 6,5 % avec le sémaglutide 2,4 mg et de 8,0 % avec le placebo. Un ECIM a été défini comme un décès d'origine CV, un infarctus du myocarde non mortel ou un accident vasculaire cérébral non mortel.

CV : cardiovasculaire; DT2, diabète de type 2; ECIM : événement cardiovasculaire indésirable majeur; IC : intervalle de confiance; IM : infarctus du myocarde; MCV : maladie cardiovasculaire; RR : rapport de risque.

1. Lincoff A.M. et al. N Engl J Med 2023;DOI:10.1056/NEJMoa2307563; 2. Novo Nordisk A/S. Annonce de la société, 8 août 2023. Accessible à l'adresse <https://www.novonordisk.com/content/nncorp/global/en/news-and-media/news-and-ir-materials/news-details.html?id=166301>. Consulté en octobre 2023.

Impact rénal étude SELECT

Objectif composite : décès de cause rénale, dialyse ou transplantation, DFGe < 15ml/min, apparition protéinurie persistante



No. at risk

Semaglutide	8,803	8,716	8,623	8,536	8,464	8,390	7,904	6,747	5,813	4,540	2,643
Placebo	8,801	8,699	8,573	8,483	8,392	8,321	7,842	6,665	5,734	4,456	2,576

Semaglutide 2.4 mg reduced the risk of the main kidney composite endpoint by **22%** compared with placebo

— Semaglutide 2.4 mg

— Placebo

Data are the observed (i.e. as measured) probability of patients experiencing their first occurrence of the main 5-component kidney composite endpoint during the in-trial period, analysed using the Kaplan–Meier method, and the estimated HR, analysed using a Cox regression model. Tied events were handled using the Exact method, if possible, or Efron’s method, if not. Numbers below the graph are the number of patients at risk. P values are two-sided and not adjusted for multiplicity

*The main 5-component kidney composite endpoint included death from kidney causes, initiation of chronic kidney replacement therapy (dialysis or transplantation), onset of persistent eGFR <15 mL/min/1.73 m², persistent ≥50% reduction in eGFR compared with baseline or onset of persistent macroalbuminuria. CI, confidence interval; eGFR, estimated glomerular filtration rate; HR, hazard ratio.

Colhoun HM, et al. Nat Med 2024, DOI: 10.1038/s41591-024-03015-5.

Devis de l'étude de sécurité CV

13.165 participants

Age 64 ans

IMC 32.6 kg/m²

31% sous ISGLT2

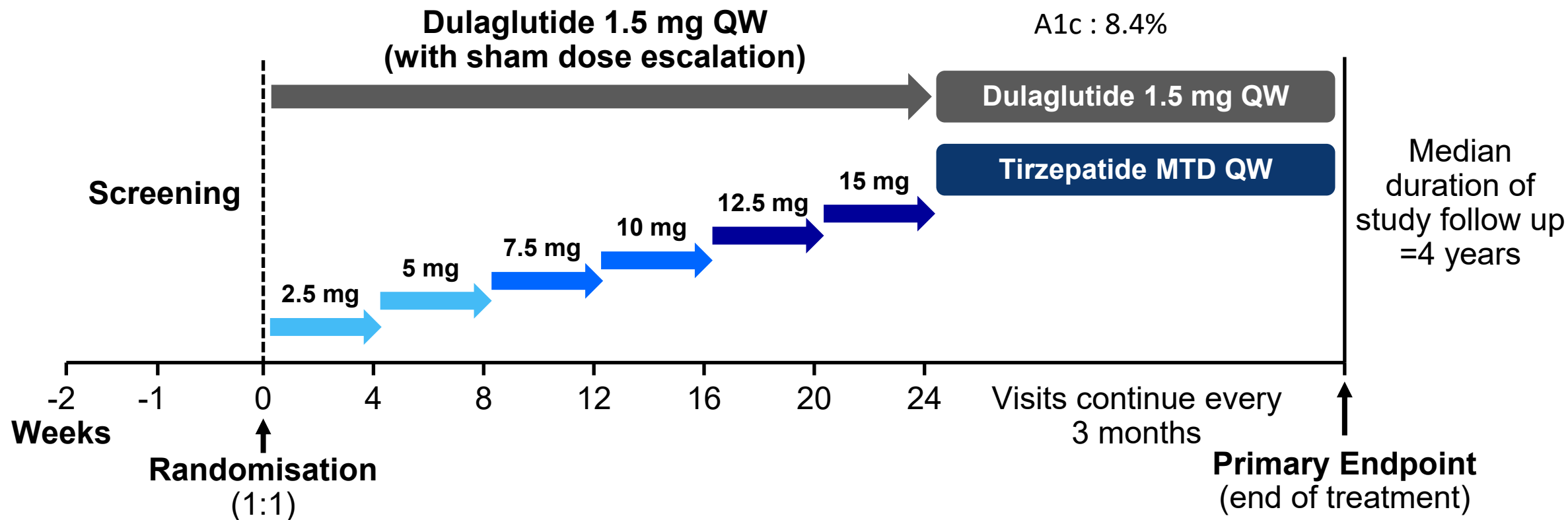
A1c : 8.4%

Âge > 40 ans

DT2 + MCV

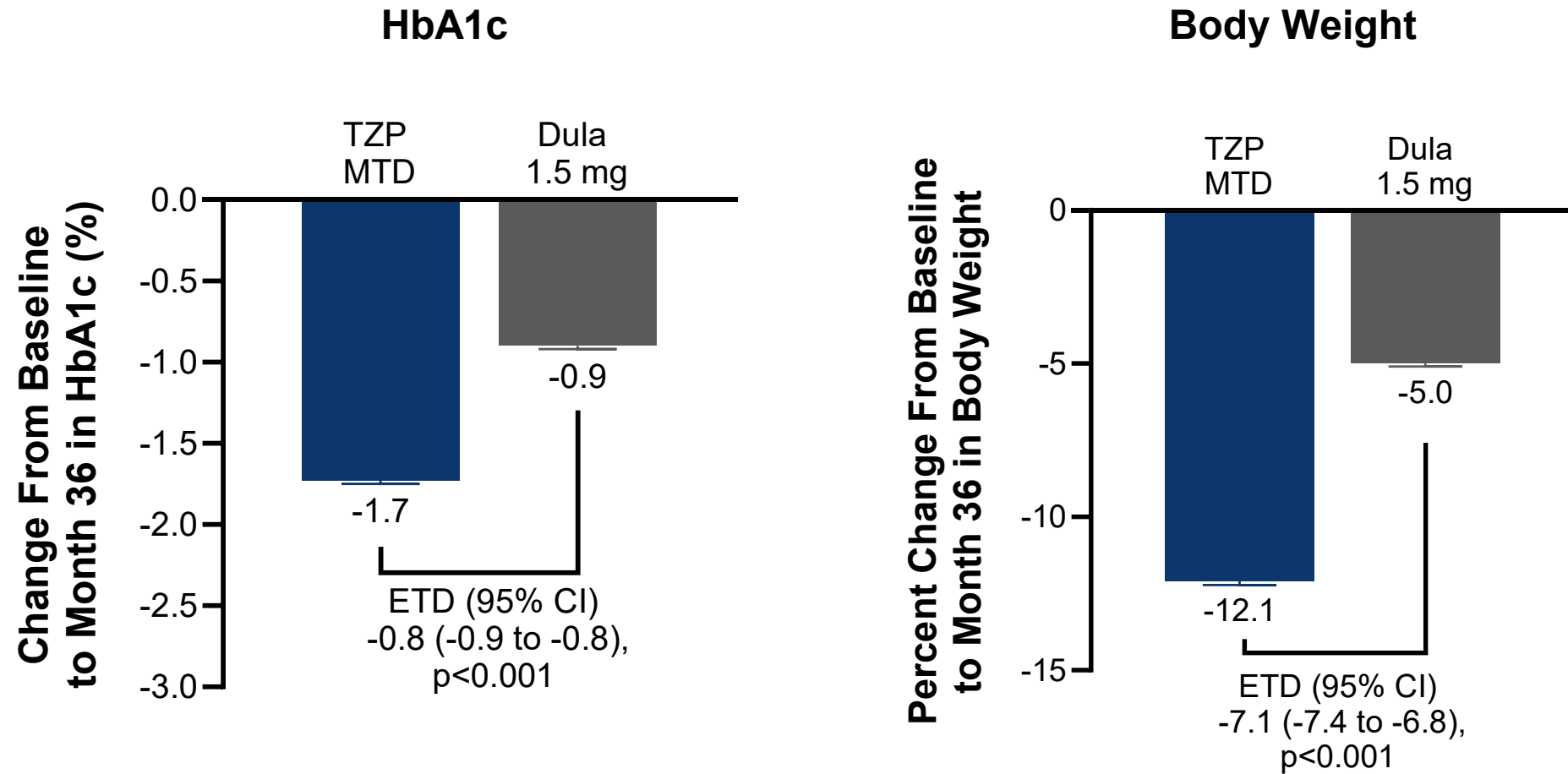
IMC > 27

A1c > 7%



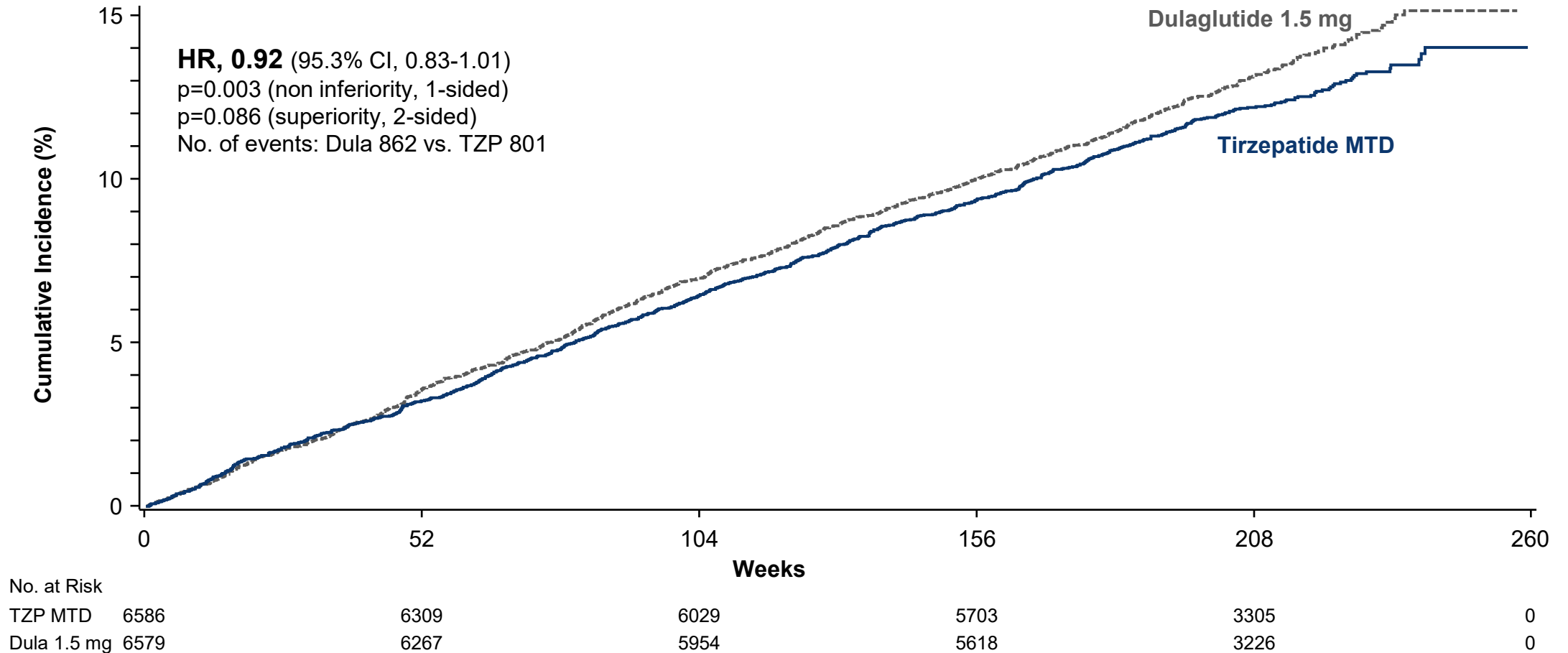
- Study drug added to standard of care for underlying ASCVD
- Glucose-control regimen adjusted during the trial, using open-label non-incretin agents
- Adjustment of study medication dose permitted

Change From Baseline in HbA1c and Weight



Notes: Data are mean estimates (SE). Change from baseline to Month 36 were analysed using an ANCOVA model with treatment, SGLT-2 inhibitor use at baseline and country as fixed factors and baseline value as a covariate, with multiple imputation of missing values.

Primary Endpoint: CV Death, MI or Stroke



Note: HR and 95.3% CI were derived from a Cox proportional hazards model with treatment as a fixed effect, stratified by SGLT-2 inhibitor use at baseline.

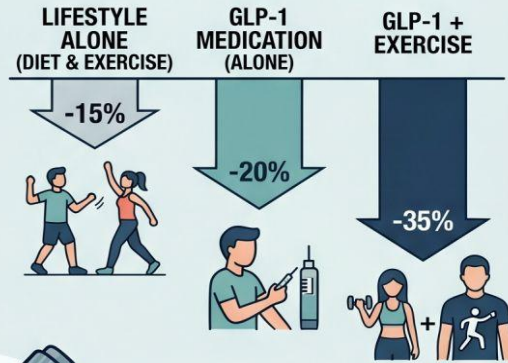
SURPASS-CVOT scientific disclosure, oral presentation at EASD Congress Vienna, Austria, on 18th September 2025

SECTION 1: THE KEY ISSUE - SUSTAINABILITY CHALLENGE



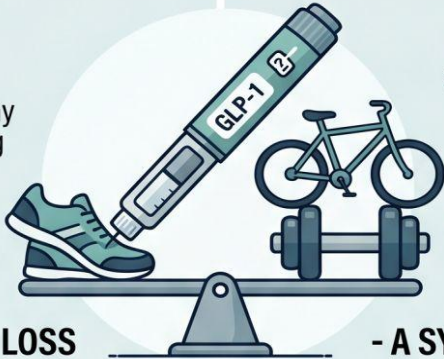
Patients lose weight but many many stop treatment, leading to weight bounce-back

SECTION 2: EFFICACY COMPARISON - MEDICATIONS VS. LIFESTYLE



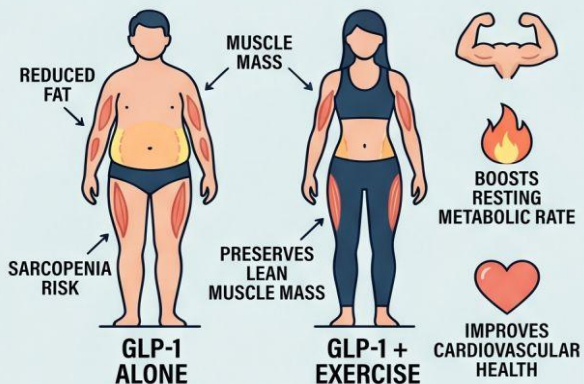
EXERCISE ALONE PRODUCES SIGNIFICANTLY LESS WEIGHT LOSS THAN GLP-1 DRUGS. COMBINATION THERAPY YIELDS GREATEST INITIAL WEIGHT LOSS.

SECTION 3: THE VITAL ROLE OF EXERCISE - BEYOND PURE WEIGHT LOSS



SECTION 4: CLINICAL RECOMMENDATIONS - A SYNERGISTIC APPROACH

GLP-1 ALONE vs. GLP-1 + EXERCISE



Exercise preserves lean tissue and prevents metabolism drops during rapid weight loss.

- 1 START EARLY**
INTEGRATE EXERCISE FROM START OF GLP-1 THERAPY
- 2 PRIORITIZE RESISTANCE TRAINING**
PRESCRIBE PROGRESSIVE WEIGHT-BEARING EXERCISES
- 3 BEHAVIORAL FOUNDATION**
FOCUS ON LONG-TERM BEHAVIOR CHANGE AND HABITS
- 4 MAINTENANCE STRATEGY**
USE EXERCISE FOR SUSTAINED WEIGHT MAINTENANCE POST-TREATMENT

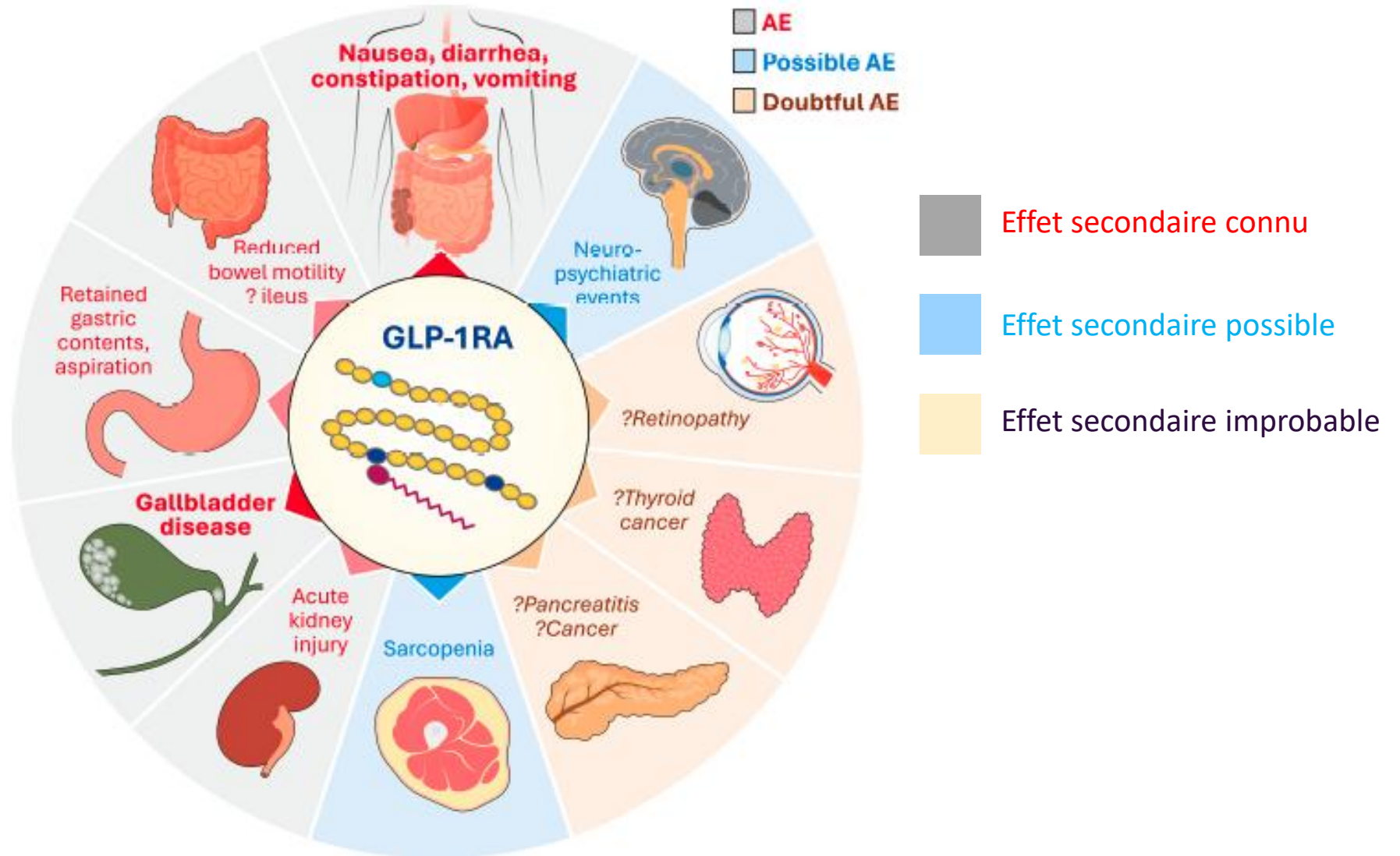
Bénéfices d'une intervention pharmacologique combinés avec une intervention de mode de vie

Agonistes du récepteur du GLP-1

Agonistes des récepteurs du GLP-1/GIP

Sécurité

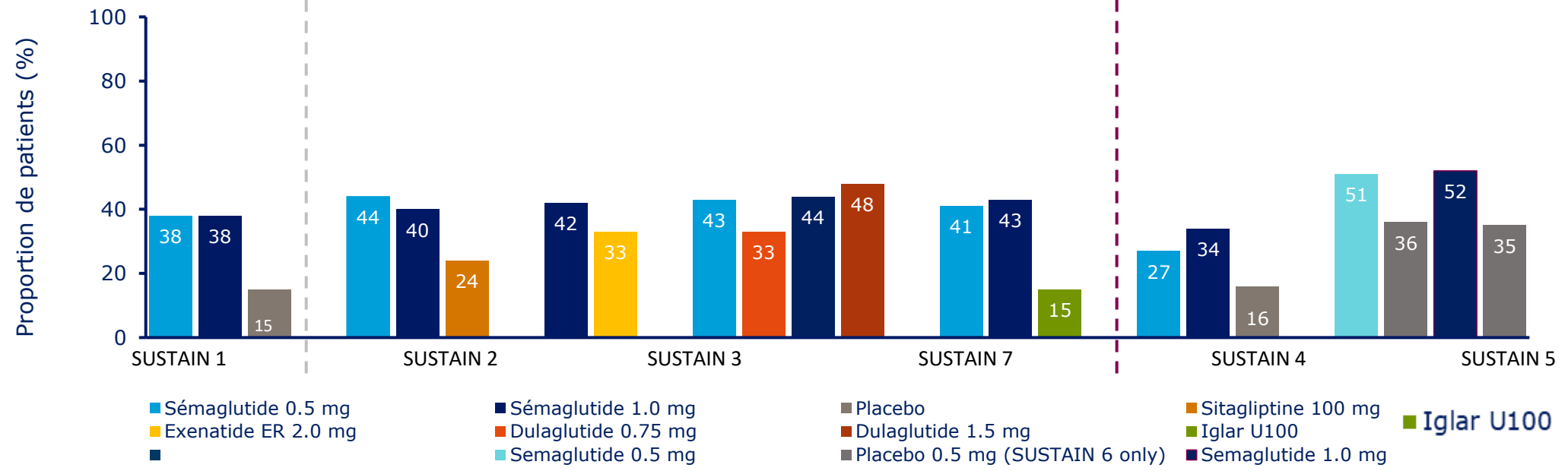
Résumé des effets secondaires



Proportion de patients qui ont présenté des effets indésirables GI

SUSTAIN 1–5 et 7

Comparateur:	MONOTHERAPIE Placebo ¹	Sitagliptine ²	ADD-ON AUX ADOs Exenatide LAR ³	Dulaglutide ⁴	VS/ADD-ON A L'INSULINE BASALE IGlar ⁵	Placebo ^{6,7}
Traitement antérieur :	N/A	MET±TZD	1–2 ADOs (MET/TZD/SU)	MET	MET±SU	Add-on à l'insuline basale ± MET
Durée étude (S):	30	56	56	40	30	30



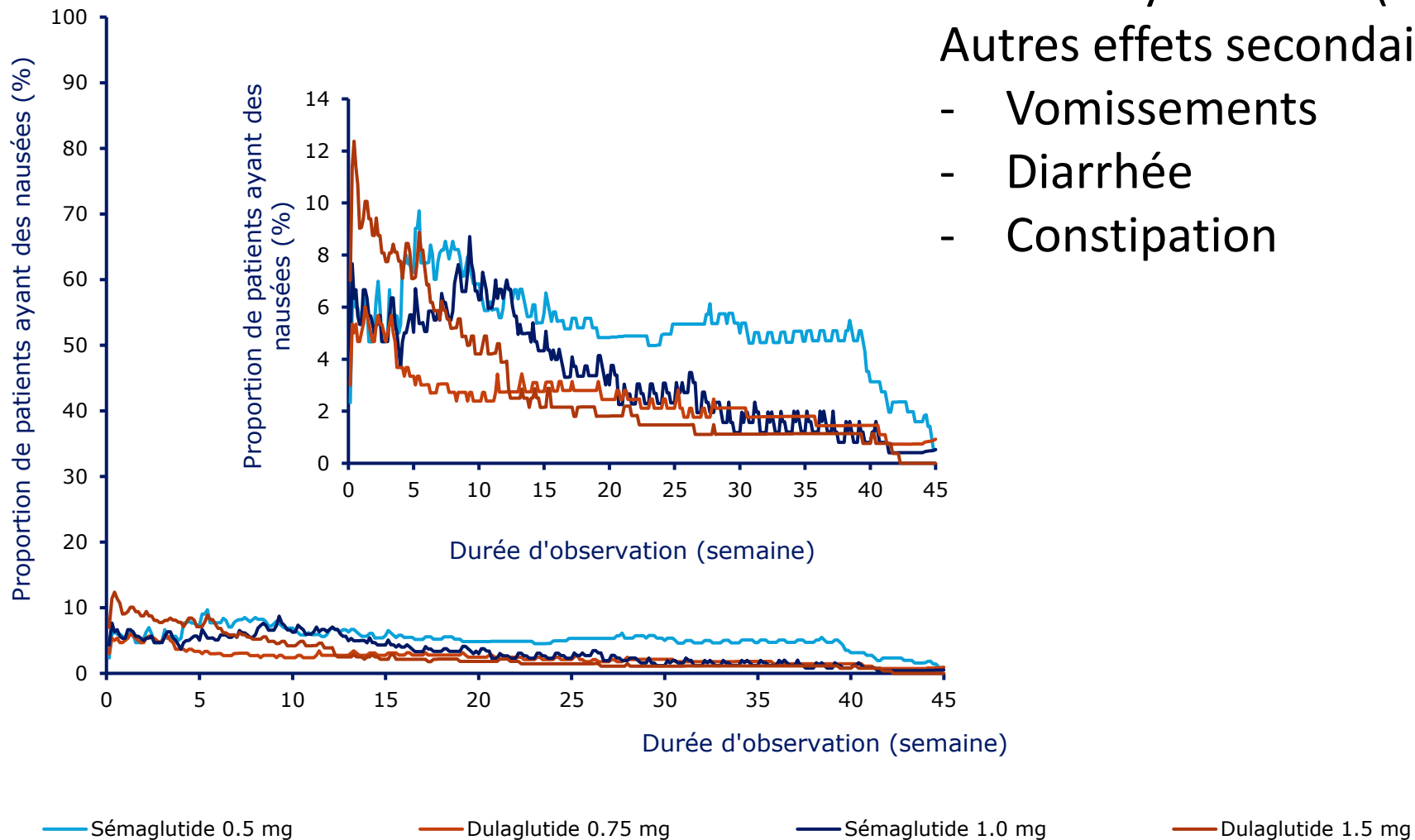
Sorli C et al. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:251–60; 2. Ahrén B et al. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:341–54; 3. Ahmann AJ et al. *Diabetes Care* 2018;41:258–66 4. Pratley RE et al. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:275–86; 6. Aroda VR et al. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:355–66; 7. Rodbard HW et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103:2291–301; 8. Novo Nordisk. Data on file.

Nausées – baisse progressive avec le temps

Assurer hydratation (surtout si IRC)

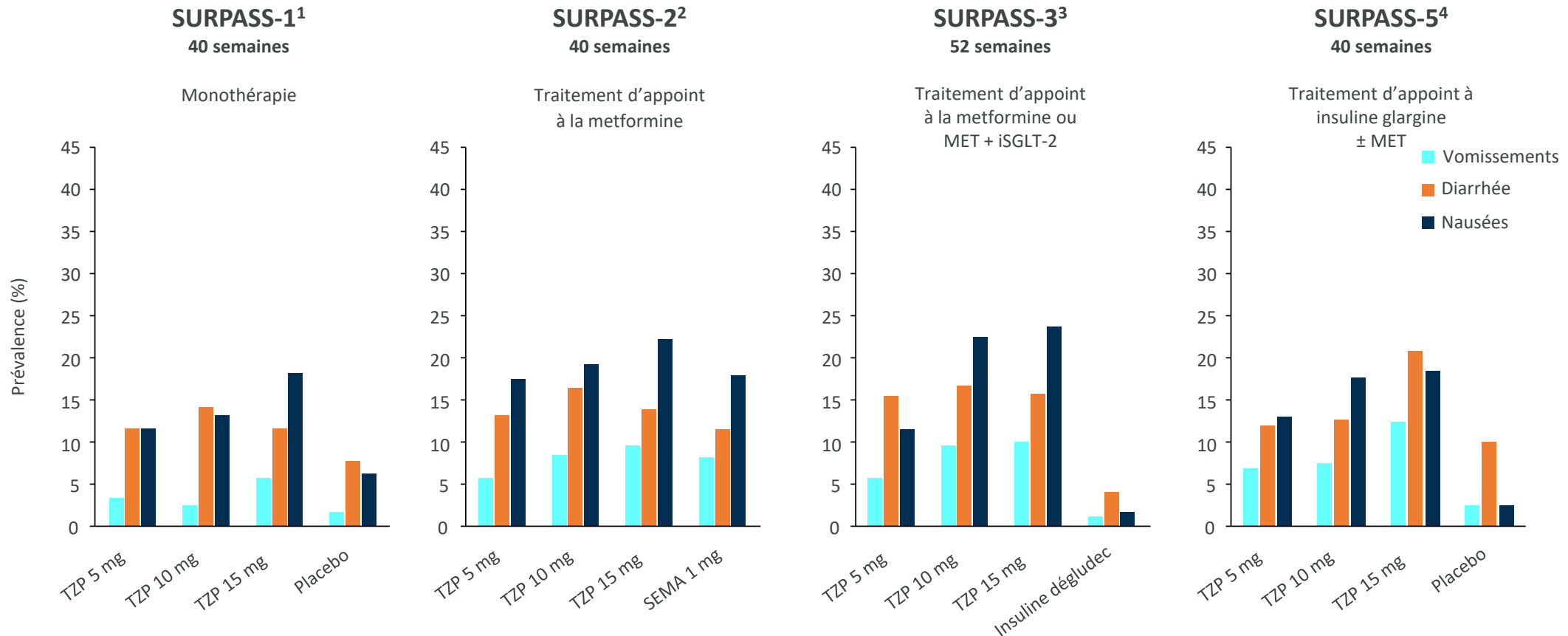
Autres effets secondaires digestifs:

- Vomissements
- Diarrhée
- Constipation



Effets secondaires gastro-intestinaux – SURPASS

Prévalence des vomissements, de la diarrhée et des nausées dans le cadre des études SURPASS



Remarque : une analyse a posteriori a montré que la **perte de poids associée au TZP** était indépendante des EI gastro-intestinaux dans l'ensemble des études.⁵

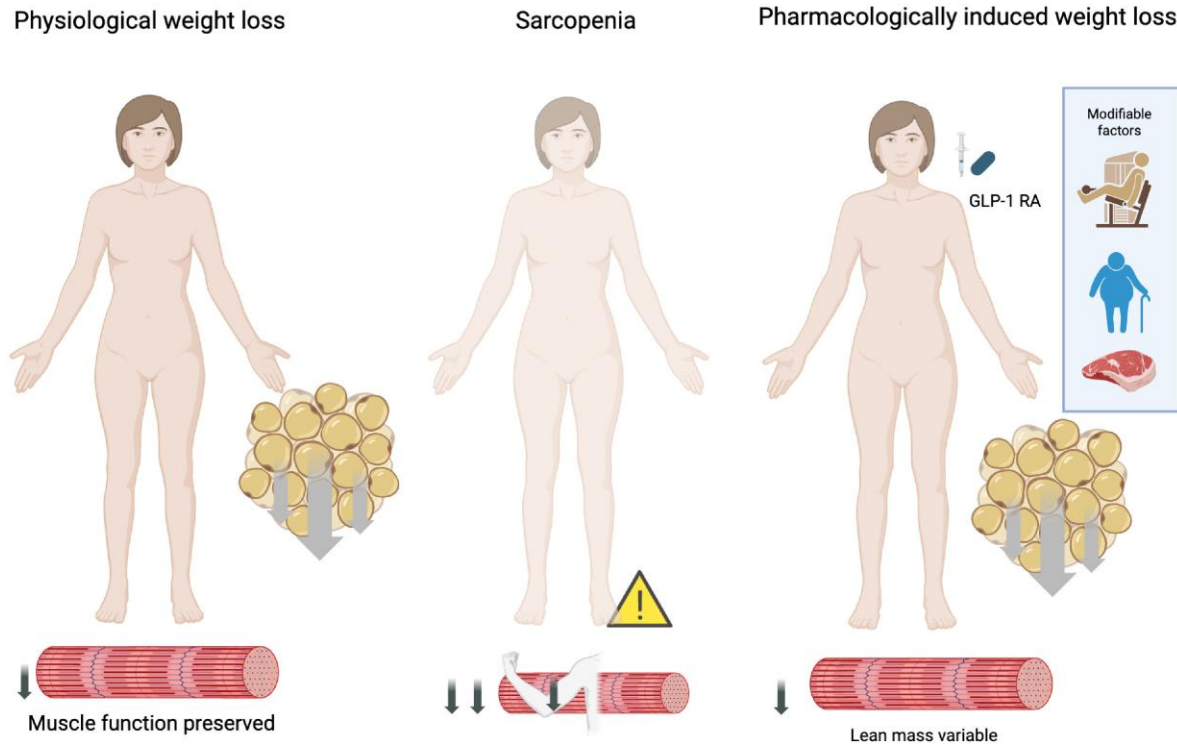
EI : effet indésirable; iSGLT-2 : inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose de type 2; MET : metformine; SEMA : sémaglutide; TZP : tirzépatide

1. Rosenstock J, et al. *Lancet*. 2021; 398(10295):143-55; 2. Frias JP, et al. *N Engl J Med*. 2021; 385(6):503-15; 3. Ludvik B, et al. *Lancet*. 2021; 398(10300):583-98; 4. Dahl D, et al. *JAMA*. 2022; 327(6):534-45; 5. Patel H, et al. Présenté à EASD 2022, abstract 568.

ARGLP1 ou AR-GLP1/GIP et Alopécie

- Effet principalement relié à la perte de poids et/ou au déficit nutritionnel « stress métabolique »
- Les follicules se mettent au repos (effluvium télogène)
- Chute globale sans zone localisée mais peut révéler une alopécie androgénique sous-jacente
- Apparition quelques mois après le début du Rx et/ou après une perte de poids rapide
- Récupération spontanée en quelques mois
- Rapporté dans les études mais pas de mesure systématique avec de bons outils
- Prise en charge
 - Assurer des apports protéiques suffisants
 - Éliminer certains déficits (ferritine) et causes hormonales (TSH surtout, discuter un bilan plus large surtout chez la femme : testostérone, œstrogènes, SDHEA, etc.)
 - Si persiste ou a une forme atypique, référence en dermatologie

ARGLP1 ou AR-GLP1/GIP et sarcopénie



- Pour les (quelques) études avec mesures de la composition corporelle : pas de perte disproportionnée de masse musculaire
- Cependant :
 - La masse ne reflète pas toujours la fonction
 - Attention en cas de perte de poids rapide
 - Assurer des apports protéiques suffisants
 - Importance de l'activité physique
 - Dépister les signes de réduction des activités de la vie quotidienne
 - « hand-grip » test de force de préhension
 - Se lever d'une chaise

ARGLP1 ou AR-GLP1/GIP et procédures ou anesthésie avec risque d'aspiration

- Aviser l'anesthésiste ou la personne qui réalise le geste (ex. gastroentérologie)
- Si possible
 - Suspendre la dose 1 semaine avant le geste
 - 2 semaines : risque hyperglycémie, reprise de poids
 - Différer les procédures après la montée progressive de la dose AR GLP1/AR GLP1/GIP
- Être particulièrement prudent si la personne rapport des effets secondaires digestifs (nausées, douleurs abdominales)
- Éviter
 - Aliments solides pour 24h avant la procédure
 - Prise liquidienne importante 8h avant la procédure
- Considérer écho gastrique juste avant le geste
- Ajuster les mesures selon le geste, risques plus élevés si anesthésie générale

ARGLP1 ou AR-GLP1/GIP et pancréatites

- Majoration du risque modeste mais mesurable : risque absolu <0.3 %
- Dans les méta-analyses récentes : pas de signal
- Facteurs de risque confondants
 - Antécédent de pancréatite (contre indication)
 - Lithiases biliaires
 - Hypertriglycémie importante
 - Prise d'alcool
 - Diabète
 - Tabagisme
- La prise au long court des AR GLP1/ARGLP1/GIP est associée a un risque réduit de pancréatite (0.3% vs. 0.4%, $p < 0.001$).

ARGLP1 ou AR-GLP1/GIP et névrite optique

neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique (NOIAN)

- Perte de vision soudaine et non douloureuse d'un œil secondaire à une ischémie du nerf optique
- Facteurs de risque = raisons pour prescrire un AR-GLP-1 :
 - Diabète,
 - Âge supérieur à 50 ans,
 - Hypertension,
 - Dyslipidémie,
 - Apnée du sommeil
 - Traitements contre les troubles de l'érection.
- Incidence : 2.3 à 10.2 cas / 100,000 pour les personnes âgées de + de 50 ans aux USA
 - 6.000 cas /an
 - Possible association avec l'Ozempic
- Méta-analyse récente (> 1.5 Million de patients)
 - Risque relatif 1.70 (1.23 – 2.36)
 - Nombre nécessaire pur nuire : 2.700 (NNH : Number Needed to Harm)

COÛTS

Appréciation de la valeur thérapeutique

Les membres du Comité reconnaissent majoritairement la valeur thérapeutique de Wegovy^{MC} pour la prévention secondaire des événements cardiovasculaires.

Avis au ministre

Impacts budgétaires de l'inscription de Wegovy^{MC} sur les listes des médicaments, sur un horizon de 5 ans, pour le traitement des adultes atteints d'une maladie cardiovasculaire établie et ayant un IMC ≥ 27 kg/m²

Perspective du budget de la RAMQ		An 1	An 2	An 3	An 4	An 5	Total
INESSS	Nombre de personnes	15 837	31 760	46 973	61 358	74 476	86 545 ^a
	Impact brut ^{b,c}	41 112 685 \$	114 278 803 \$	185 803 711 \$	253 778 047 \$	316 150 846 \$	911 124 093 \$
	Impact net ^d	44 942 152 \$	124 923 372 \$	203 110 511 \$	277 416 359 \$	345 598 911 \$	995 991 305 \$

a Nombre total de personnes qui auront amorcé le traitement sur 5 ans.

b À des fins de simplification, ces coûts sont présumés entièrement assumés par la RAMQ, alors que dans les faits, certaines catégories de bénéficiaires en assument une partie par le biais d'une franchise et d'une coassurance. Également, les établissements de santé peuvent aussi en assumer une partie lors d'une hospitalisation.

c Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

d Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

Selon l'analyse pharmacoéconomique et les scénarios effectués, le prix de vente garanti de Wegovy^{MC} doit notamment être réduit d'au moins 69 % et 86 % pour atteindre 100 000 \$ et 50 000 \$/AVAQ gagnée, respectivement. En appliquant ces réductions à l'analyse, l'impact budgétaire sur 3 ans sur le budget de la RAMQ, suivant rabais ou ristournes, seraient plutôt de 122 248 743 \$ et de 60 475 352 \$, respectivement.

Diapositive par Dr M DeGuise

Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux

Québec 

Avis au ministre

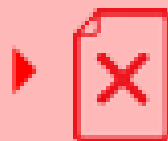
Conclusion basée sur la prise en compte de l'ensemble des aspects

En raison de son efficacité modeste, des préoccupations quant à l'innocuité, de son prix disproportionné par rapport aux bénéfices cliniques qu'il procure, ainsi que de son **impact budgétaire démesuré qui met à risque la pérennité du régime général d'assurance médicaments** les membres jugent que le remboursement de Wegovy^{MC} pour la prévention secondaire des événements cardiovasculaires ne constitue pas une décision responsable, juste et équitable.

Recommandation au ministre

La recommandation des membres figure au début de cet avis et constitue la position de l'INESSS.

Recommandation



Refus d'inscription – Ensemble des aspects

Refus d'inscrire Wegovy^{MC} pour la prévention secondaire des événements cardiovasculaires en tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi.

Agonistes du récepteur du GLP-1

Agonistes des récepteurs du GLP-1/GIP

Conclusion et aspects pratiques

Prescrire (évidences & expérience personnelle)

- Précédé et accompagné par des mesures de mode de vie
- Savoir à qui ne PAS prescrire
 - Contre-indication (ex. rétinopathie sévère)
- Vérifier l'accessibilité selon l'indication (RAMQ, assurance)
- Expliquer le/les buts : taux de sucre, protection cardio-rénale, etc.
- Expliquer les effets secondaires (nausées ++) et comment les minimiser
- Débuter à petite dose et monter la dose lentement
- Montrer la 1^e injection
- Penser à réduire ou cesser d'autres traitements (Db et HTA)
- Suspendre au moins 1 semaine avant un chirurgie/procédure avec un risque d'inhalation
- Si Rx cessé reprise de poids dans environ 85% des cas
- Femmes : impact sur la fertilité et inconnues sur santé mère & foetus

Conclusion AR-GLP-1 ou AR-GLP-1/GIP (évidences et opinion personnelle)

1. Diabète : large place

1. Baisse A1c 1 à 2%
2. Perte de poids souvent 6-10 kg
3. Réduction du risque d'ECVM et de maladie rénale

2. Obésité : une place mais pas en 1^e ligne

1. Réduction du risque de développer des comorbidités ou de comorbidités existantes
2. Réduction du risque d'ECVM et de maladie rénale

3. Dans tous les cas

1. Avec le mode de vie et soutien psychologique
2. Faire des choix pour contrôler les coûts
3. Minimiser le risque d'effet secondaire pour maximiser persistance

Qui pourrait/devrait bénéficier d'un AR-GLP-1 et/ou AR-GLP1/GIP? (Évidences et opinion personnelle)

1. Diabète

1. DT2 + A1c > 7 - 8% malgré d'autres Rx incluant i-SGLT2
2. DT2 à haut risque cardio-rénal ou insulino-traitées

2. Obésité après échec d'un programme de mode de vie qui sera poursuivi

1. IMC > 40 kg/m²
2. IMC > 27-30 kg/m² avec comorbidités importantes
 1. Complications physiques (ex. haut risque CV ++ ex. Tour de taille ou maladie CV connue, apnée sommeil, maladies hépatiques)
 2. Complications mécaniques (ex. gonarthrose)
 3. Complications de santé mentale
3. Reprise de poids après perte significative (?)

Qui pourrait/devrait bénéficier d'un AR-GLP-1 et/ou AR-GLP1/GIP? (Évidences et opinion personnelle)

3. Limiter les biais liés à l'âge à la condition socio-économique
4. Possibles autres indications
 1. Maladies hépatiques métaboliques
 2. Autres maladies pour lesquelles l'obésité complexifie la prise en charge
 3. Autres formes de diabète, exemple diabète de type 1
 - Retarder début de l'insuline
 - Prise en charge du double diabète
 4. Certains troubles du comportement alimentaire
 5. Certaines addictions
 6. En investigation
 1. Maladies neurologiques
 2. Ostéoporose

Éviter et/ou être prudent avant de prescrire un AR-GLP-1 (Évidences et opinion personnelle)

1. Rétinopathie sévère et/ou pas de fond d'œil récent
2. Chirurgie ou procédure (risque inhalation)
 1. Différer initiation si geste planifié à court-terme
 2. Identifier les sujets à plus haut risque
 1. Début ou montée de dose récent
 2. Symptômes GI
 3. Autres Rx qui ralentissent la vidange gastrique (ex. opioïdes)
 4. A1c >9%
 3. Réduire le risque
 1. Suspendre 1 sem ou plus avant. Si > 1sem → plan de mitigation hyperglycémie
 2. Diète liquide 24-48h avant la procédure
3. Réduire ou cesser les Rx si perte de poids importante (sarcopénie)
4. Restauration fertilité, interaction avec contraception orale
5. Cancer médullaire thyroïde
6. Atcd de pancréatite

Conclusion

- L'obésité est une maladie chronique fréquente.
- La responsabilité est individuelle (mode de vie) et collective (environnement et stigmatisation).
- Les conséquences pour la santé sont majeures.
- L'objectif doit être l'amélioration de la santé, cela ne veut pas toujours dire perdre du poids.
- La prévention est souvent négligée.
- L'action à un coût :
 - La prescription du mode de vie est beaucoup moins simple que mangez moins et bougez plus
 - les nouvelles molécules sont puissantes et efficaces mais très coûteuses.
- L'inaction à aussi un coût énorme

Merci

