

L'année cardiologique

Quoi de neuf dans l'obésité ?



F. DIÉVERT

Clinique Villette, DUNKERQUE.

L'épidémie d'obésité en cours et surtout, l'arrivée de nouveaux traitements médicamenteux très efficaces à réduire le poids, laisse envisager une profonde évolution de la prise en charge de l'obésité et de l'excès de poids, et un intérêt croissant des médecins pour ce marqueur de risque de nombreuses maladies, au premier rang desquels les maladies cardiovasculaires (CV). Dans une recherche sur *Pubmed*, en indiquant simplement le mot "obesity", en 2000, il y a eu 4 658 articles référencés et en novembre 2024, il y en a déjà 27 724 avec un aspect exponentiel de la courbe des publications. Toujours dans *Pubmed* en associant le mot "treatment" au mot "obesity", en novembre 2024, on dénombre plus de 12 000 articles publiés et référencés sur l'année 2024. Il est vrai que cette année, le nombre de mises au point publiées sur le traitement de l'obésité a été "énorme" et, le plus souvent, elles ont été de grande qualité. Nous allons donc tenter, dans cette multitude, de faire une sélection de quelques articles ayant un intérêt pratique ou intellectuel sur le sujet, pour le cardiologue.

On pourrait résumer l'ensemble des mises au point publiées en 2024 par une impression : la médecine et la cardiologie en particulier, se mettent en ordre de marche pour dorénavant envisager la prise en charge à large échelle de l'obésité.

Épidémiologie

Le poids des maladies et décès attribuables à une augmentation d'un Indice de masse corporelle (IMC) > à 25 kg/m² a été multiplié par 2,5 dans le monde en 30 ans.

C'est le résultat d'une étude parue à l'automne utilisant les données du *Global*

Burden of Disease (GBD) et qui a analysé les données concernant les décès et les années d'altération de la qualité de vie (DALYs : **fig. 1**) attribuables à un excès pondéral défini par un IMC > à 25 kg/m² chez des sujets âgés d'au moins 20 ans.

Entre 1990 et 2021, le nombre de décès et de DALYs attribuables à un IMC élevé a donc été multiplié par 2,5, tant pour les femmes que pour les hommes : le nombre de décès est passé d'1,5 millions à 3,7 millions et celui des DALYs de 48 millions à 128,5 millions (**fig. 2**). En considérant les genres, le nombre de décès attribuables à un IMC > 35 kg/m² est passé de 0,8 million en 1990 à 2 millions en 2021 chez les femmes et de 0,6 million en 1990 à 1,7 million en 2021 chez les hommes. Il s'agit, bien évidemment, de prévalence et non d'incidence.

La part des années d'altération de qualité de vie standardisées à l'âge et attribuables à un IMC élevé a augmenté tant chez les femmes (de 21,7 %) que chez les hommes (de 31,2 %), avec des taux de progression plus élevés dans les pays à faible revenu par rapport aux pays à revenu élevé.

En 2021, les six causes principales d'altération de qualité de vie liées à l'excès d'IMC ont été le diabète, les maladies coronaires, les cardiopathies hypertensives, les maladies rénales chroniques, les douleurs lombaires et les AVC (**fig. 2**).

Des consensus, des recommandations et des guides

1. Deux consensus

Deux textes de mises au point produits en 2024 par des sociétés savantes en Europe et aux États-Unis peuvent être résumés en une phrase : "**L'obésité est à la fois évitable et traitable**".

DALY est l'acronyme de l'expression anglaise *Disability-Adjusted Life Year*.

C'est un indicateur de l'espérance de vie corrigée du facteur d'incapacité, l'ACVI (pour Année de Vie Corrigée du facteur d'Invalidité).

Il exprime l'effet d'une maladie en années de vie perdues. Une année peut être perdue par mortalité prématurée ou par vie avec une incapacité (morbidité). La mortalité est mesurée en années de vie perdues sur l'espérance de vie, par classe d'âge et par sexe, de la population considérée (en anglais : YLL – *years of life lost*) et la morbidité par le nombre d'années vécues avec l'incapacité caractérisée (en anglais : YLD – *years lost due to disability*).

Pour estimer l'incapacité, le calcul prend en compte un coefficient d'incapacité qui varie de 0 (bonne santé) à 1 (décès) : le DW (*disability weighth*). Les composantes YLL et YLD sont additionnées pour regrouper dans un seul indicateur, le DALY, le poids de la maladie en termes de mortalité et de morbidité.

Fig. 1 : DALY.

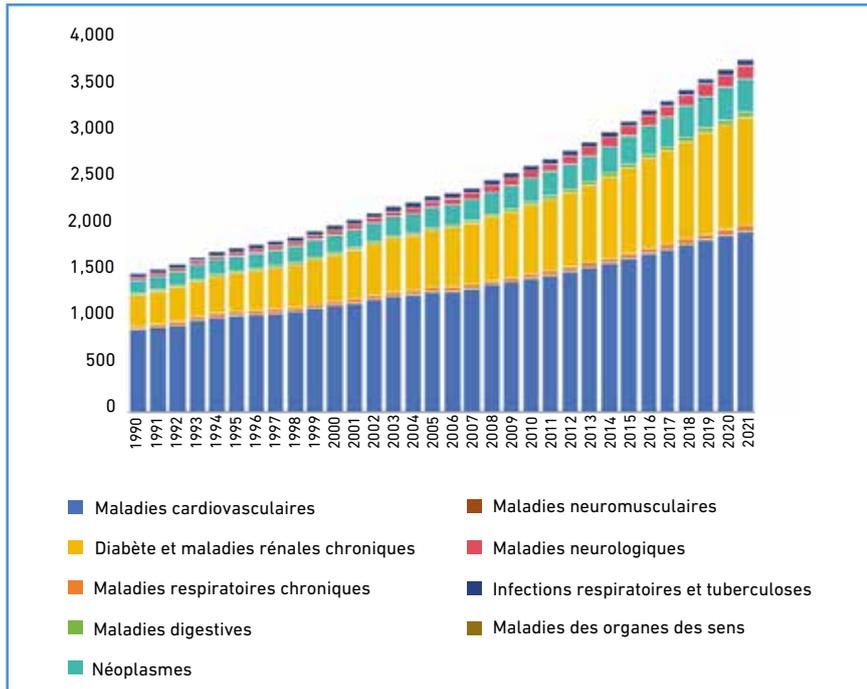


Fig. 2 : Évolution du nombre de décès attribuables à un IMC > à 25 kg/m² dans le monde entre 1990 et 2021, selon les causes (en milliers). (D'après [1]).

Deux consensus sont ainsi parus à quelques semaines d'intervalle :

- l'un édité par l'*American Heart Association* (AHA) en juillet [2] surtout centré sur les barrières et les moyens de les surmonter pour une prise en charge efficace de l'obésité ;
- l'autre par la Société européenne de cardiologie (ESC) en août [3] et plus centré sur l'influence de l'obésité sur les maladies CV et sur les stratégies thérapeutiques disponibles, notamment dans plusieurs maladies CV compliquant l'obésité. À ce titre, le document européen constitue une excellente mise au point pour le cardiologue sur la plupart des aspects de la question et notamment sur les stratégies thérapeutiques.

Ces deux documents reconnaissent que l'épidémie d'obésité constitue dorénavant un problème de santé publique majeur par son influence sur le pronostic morbide et mortel des sujets atteints et notamment sur l'augmentation du risque de maladie CV induite.

Ils rappellent que l'obésité est un processus multifactoriel ayant des déterminants biologiques et socioculturels et soulignent le peu de recherche globalement dévolue à cette maladie, mais rappellent aussi leur complexité. De toute évidence, les stratégies de prise en charge doivent être globales et les approches individuelle, populationnelle, sanitaire, économique et surtout politique. Les deux consensus sont d'accord pour souligner la faible prise en compte actuelle de l'obésité comme marqueur de risque CV, notamment par les cardiologues et les systèmes de soins. Ils insistent sur le fait qu'il est nécessaire de prévenir l'obésité dès l'enfance.

Le consensus de l'ESC produit des mises au point sur l'évolution des traitements dont deux seront résumées ci-après.

2. Utilisation des agonistes des récepteurs au GLP1

Le consensus européen rappelle les recommandations concernant l'utili-

sation des agonistes des récepteurs au GLP1 (arGLP1) :

- les traitements modifiant la glycémie et ayant un effet sur la perte de poids (comme les arGLP1) doivent être envisagés chez les patients ayant un diabète de type II (DT2) avec surpoids ou obésité pour réduire le poids (classe IIa, niveau de preuve B) ;

- les arGLP1 ayant un bénéfice CV démontré (liraglutide, sémaglutide sous-cutané, dulaglutide, efpéglenatide) sont recommandés chez les patients ayant un DT2 et une maladie CV athérosclérotique pour réduire les événements CV, indépendamment du taux de base et des cibles d'HbA1c et indépendamment de l'utilisation d'autres classes de médicaments hypoglycémisants (classe I, niveau de preuve A) ;

- l'arGLP1 sémaglutide doit être envisagé chez les patients en excès pondéral (IMC > 27 kg/m²) ou obèses ayant un syndrome coronaire chronique sans diabète pour réduire la mortalité CV, les infarctus du myocarde (IDM) ou les AVC (classe IIa, niveau de preuve B).

Il rappelle les contre-indications des arGLP1 : histoire personnelle ou familiale de cancer médullaire de la thyroïde, néoplasies endocriniennes multiples, grossesse.

3. Indications, avantages et risques de la chirurgie bariatrique

Le consensus européen rappelle les recommandations concernant la chirurgie bariatrique :

- la chirurgie bariatrique doit être envisagée chez les patients obèses à haut-risque lorsque les modifications du mode de vie n'ont pas permis une perte de poids soutenue (classe IIa, niveau de preuve B) ;
- la chirurgie bariatrique doit être envisagée pour les patients à haut et à très haut risque ayant un DT2 et un IMC au moins égal à 35 kg/m² lorsque des efforts répétés et structurés de modification de mode de vie, associés à des traitements amaigrissants, n'ont pas permis une perte de poids soutenue (classe IIa, niveau de preuve B).

L'année cardiologique

Il rappelle les avantages et inconvénients de la chirurgie bariatrique :

- la perte de poids moyenne après 12 mois est de 25 % après gastrectomie de Sleeve (LSG) et de 30 % après bypass gastrique en Y de Roux (RYGB) avec une perte de poids maintenue pour au moins 5 ans ;
- les complications précoces post-procédurales sont : des fuites d'anastomose (LSG : 1 à 7 % ; RYGB : 0,6 à 4,4 %), des sténoses (LSG : 1 à 9 % ; RYGB : 8 à 19 %), des hémorragies postopératoires (11 %) et des événements veineux thrombo-emboliques ;
- les complications à long terme sont : des hernies internes, des ulcérations de marge, des malabsorptions de micronutriments, une ostéoporose, une dépression.

4. Chez l'enfant et l'adolescent

La prise en charge de l'obésité de l'enfant et de l'adolescent est complexe, multidisciplinaire et d'efficacité réelle mais limitée. C'est la conclusion d'une recommandation nord-américaine.

Afin de produire des recommandations pour la prise en charge de l'obésité chez l'enfant et l'adolescent, le groupe de travail pour la prévention aux États-Unis (USPTF) a effectué une méta-analyse des études évaluant les stratégies de prise en charge du sujet jeune et obèse [4].

Ce travail a pris en compte les données de 10 143 patients inclus dans 55 essais thérapeutiques contrôlés et ses conclusions sont contrastées :

- les interventions comportementales sont associées à une faible perte de poids à 6 et 12 mois avec une réduction moyenne de 0,7 point d'IMC ;
- un effet plus ample est obtenu avec plus d'heures de contact entre les patients et les intervenants et lorsqu'il y a des sessions d'activité physique ;
- le sémaglutide procure un effet beaucoup plus important (diminution de 6 points d'IMC en moyenne) ;
- les rares études ayant évalué le devenir des patients après arrêt des interventions

évaluées ont montré une reprise de poids immédiate.

Armés des résultats de ce travail, les experts de l'USPTF font donc les recommandations suivantes [5] :

- les adolescents et les enfants âgés de plus de 6 ans dont l'IMC est au moins égal au 95^e percentile pour leur âge et sexe doivent être adressés à des centres de référence pour avoir des interventions comportementales compréhensives et intensives (grade B) ;
- pour obtenir un bénéfice, il est important que le contact entre les participants et les intervenants soit intensif (au moins 26 heures de contact) ;
- ces interventions reposent sur une approche à composants multiples incluant des sessions ayant comme cible les parents et les enfants (ensemble ou séparément), offrant des sessions de groupes et des sessions individuelles ou familiales, promouvant une information sur une alimentation équilibrée, la pratique d'exercice en sécurité, et la lecture des étiquettes des aliments. Elles doivent inclure l'apprentissage de techniques de résolution des problèmes, de surveillance alimentaire et de comportements d'activité physique ainsi que d'atteinte d'objectifs ;
- ces interventions doivent être fournies par des équipes multidisciplinaires, incluant des pédiatres, des spécialistes de l'exercice physique, des diététiciens, des psychologues et des travailleurs sociaux et tout autres spécialistes du comportement ;
- ce type d'intervention est à favoriser par rapport à l'utilisation de traitements pharmacologiques pour les raisons suivantes : ces traitements n'ont été évalués que dans des essais à court terme, leur bénéfice sur le poids n'est présent que pendant la prise et le poids est regagné à leur arrêt, obligeant à une prise au long cours dont les effets ne sont pas connus et il y a plusieurs effets indésirables de ces traitements, même s'ils ne sont pas majeurs.

5. Les antithrombotiques

C'est un guide à la fois pratique et utile qu'ont publié les groupes de pharmaco-

logie clinique et de la thrombose de l'ESC qui consiste à préciser les associations connues entre l'IMC et la thrombose et ses traitements [6]. Il comporte un schéma de synthèse (**fig. 3**) qui illustre la relation linéaire entre l'IMC et le risque de thrombose et la relation à type de courbe en U entre IMC et risque d'athérosclérose et d'hémorragies.

Parmi les éléments importants pour la pratique contenus dans ce document, il y a les renseignements suivants :

- pour diminuer le risque hémorragique chez l'obèse, il est nécessaire d'obtenir un bon contrôle de la pression artérielle, de proposer une protection gastrique, de renforcer la surveillance postopératoire en cas de chirurgie, d'utiliser un abord radial en cas d'intervention coronaire percutané ;
- le poids influence l'effet des AVK sur l'INR dès que l'IMC ≥ 35 ;
- dans la fibrillation atriale (FA), jusqu'à un IMC à 35, les anticoagulants oraux directs (AOD) ont le même rapport bénéfice/risque qu'en cas d'IMC normal ;
- dans la FA, les AOD antiXa sont toujours efficaces si IMC > 35 et, si IMC $< 18,5$, les AOD sont plus sûrs que les AVK ;

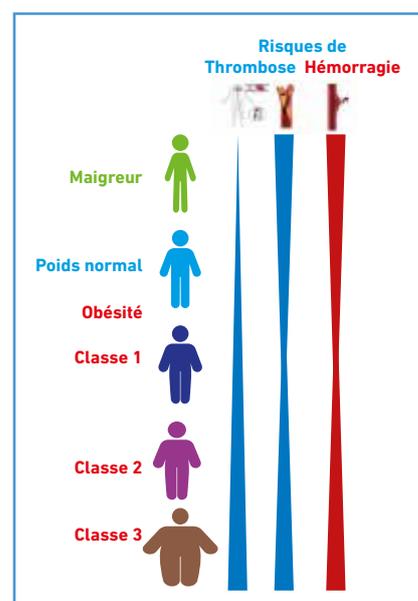


Fig. 3 : Risques de thrombose, de maladie athéroscléreuse et d'hémorragies en fonction de l'IMC.

– en cas d'IMC > 40, les données sur les AOD sont très limitées, notamment dans la FA ;

– si IMC > 40, il faut envisager de doser les concentrations d'AOD et si ces dernières sont trop basses, il est proposé de passer aux AVK.

Évolution du syndrome d'apnées du sommeil sous tirzépate

L'étude SURMOUNT-OSA, parue en juillet 2024 dans le NEJM [7], a évalué l'effet du tirzépate sur divers paramètres du syndrome d'apnées du sommeil (SAS) dans deux essais parallèles : le 1^{er} conduit chez 234 patients non appareillés pour leur SAS, le 2^e chez 235 patients appareillés. Tous les patients inclus devaient avoir une obésité et ne pas avoir de diabète (HbA1c à 5,6 % en moyenne à l'inclusion).

Les deux études ont été conduites en double aveugle contre placebo avec un suivi moyen de 52 semaines.

Dans l'essai conduit chez les patients non appareillés, à l'état de base, l'indice apnées-hypopnées (IAH) était à 51,5 événements par heure et l'IMC à 39,1 kg/m². À 52 semaines, sous tirzépate par rapport au placebo, l'IAH a diminué en moyenne de vingt événements par heure ($p < 0,001$) et le poids a diminué de 16,1 % (IC95 % : -18,0 -14,2 %).

Dans l'essai conduit chez les patients appareillés, à l'état de base, l'indice apnées-hypopnées (IAH) était à 49,5 événements par heure et l'IMC à 38,7 kg/m². À 52 semaines, sous tirzépate par rapport au placebo, l'IAH a diminué en moyenne de 23,8 événements par heures ($p < 0,001$) et le poids a diminué de 17,3 % (IC95 % : -19,3 -15,3 %).

Sous tirzépate, par rapport au placebo, les effets bénéfiques sur l'IAH sont apparus dès la 20^e semaine de traitement et les analyses complémentaires ont montré que la qualité du sommeil a été améliorée

et que la pression artérielle systolique a significativement diminué à 48 semaines (-7,6 mm Hg chez les patients non appareillés et -1,7 mmHg chez les patients appareillés).

L'évolution sur la nécessité d'un appareillage pour le SAS n'est pas précisée dans ces deux essais, mais les auteurs indiquent que jusqu'à 50 % des patients ayant reçu le tirzépate ont eu un IAH < 5 ou entre 5 et 14 par heure, seuils reconnus comme ne justifiant pas d'appareillage.

Dans l'éditorial accompagnant la publication de l'article [8], SR Patel proclame qu'avec cette étude, et donc avec cette nouvelle classe thérapeutique, nous sommes entrés dans une nouvelle ère du traitement du syndrome d'apnées du sommeil et il souhaite que cette molécule soit désormais incluse dans les algorithmes de prise en charge de cette maladie.

Évolution de la stéatose hépatique sous tirzépate

Le tirzépate permet de diminuer l'évolution de la stéatose hépatique, c'est ce que permet de conclure un essai thérapeutique conduit en double aveugle contre placebo, l'étude SYNERGY-NASH [9].

La stéatose hépatique, antérieurement dénommée NASH (non-alcoholic steatohepatitis) et dorénavant dénommée MASH (*Metabolic dysfunction – associated steatohepatitis*) est une maladie de diagnostic histologique, caractérisée par des anomalies du bilan hépatique (augmentation du taux de transaminases ou de Gamma GT) et un tableau histologique de stéatose et d'hépatite (avec ou sans fibrose) de cause non alcoolique. C'est une maladie d'évolution progressive pouvant se compliquer de cirrhose, de carcinome hépatocellulaire et de décès.

Dans l'étude SYNERGY-NASH, les effets du tirzépate à 52 semaines sur l'évolution des caractéristiques histologiques

hépatiques ont été évalués en double-aveugle contre placebo, à différentes doses chez 190 patients ayant une MASH avec une fibrose de stade II à III, confirmée par biopsie hépatique.

Les taux de patients ayant eu une résolution histologique de leur MASH sans aggravation de la fibrose ont été de 10 % dans le groupe placebo, 44 % dans le groupe ayant reçu le tirzépate à 5 mg, de 56 % dans le groupe sous tirzépate à 10 mg et de 62 % dans le groupe sous tirzépate à 15 mg (chaque différence étant significative avec le placebo).

De nouvelles possibilités thérapeutiques à utilisation encadrée

1. Le tirzépate

Par un avis de la Commission de la transparence (CT) du 17 juillet 2024, le tirzépate, agoniste des récepteurs au GLP1 et au GIP, a obtenu un avis favorable au remboursement dans le traitement de l'obésité en France.

Si un accord est conclu sur son prix, ce traitement développé par le laboratoire Lilly sera commercialisé sous le nom de Mounjaro en solution injectable, aux doses de 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 12,5 mg et 15 mg en une injection par semaine. La dose initiale est de 2,5 mg et la dose cible de 15 mg par injection.

Dans l'obésité, il est indiqué uniquement en complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique, notamment pour la perte de poids et le maintien du poids, chez l'adulte ayant un IMC initial ≥ 35 kg/m² en cas d'échec d'une prise en charge nutritionnelle bien conduite (< 5 % de perte de poids à 6 mois). Il s'agit donc d'un traitement de deuxième intention et la CT recommande qu'il ne soit prescrit qu'après avis d'un spécialiste dans la prise en charge de l'obésité, avec un statut de médicament d'exception.

L'année cardiologique

La CT émet par ailleurs un avis défavorable au remboursement dans les autres situations non couvertes par l'indication AMM et précise qu'il n'a pas de place dans la stratégie chez les patients ayant un IMC < 35 kg/m². Il est à noter que l'avis de la CT fait part d'une extension d'indication de la molécule mais qu'il n'y a pas trace sur le site de la CT d'une autre indication, notamment dans le DT2. Toutefois, l'avis précise que le tirzépate a une indication dans le DT2 "chez les adultes pour le traitement du DT2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique, en monothérapie, quand l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance ou de contre-indications ou en association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète".

Dans l'indication "obésité", son ASMR (amélioration du service rendu) est de niveau V, c'est à dire qu'il est considéré qu'il n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu, du fait :

- d'une démonstration de supériorité du tirzépate par rapport au placebo sur des critères de perte de poids dans quatre études cliniques de phase III avec une variation moyenne de perte de poids après 72 semaines de traitement (cocritère de jugement principal), d'environ 3 % dans les groupes placebo, de -13 à -24 % dans les groupes tirzépate selon les doses et les études, avec un pourcentage de patients ayant obtenu une réduction du poids corporel > 5 % après 72 semaines de traitement (cocritère de jugement principal) de 11 % à 30 % dans les groupes placebo et d'environ 95 % dans les groupes tirzépate, toutes doses confondues dans les études SURMOUNT 1 à 3, et avec une variation moyenne de poids entre la semaine 36 et 88, allant de + 15 % dans le groupe placebo à -7 % dans le groupe tirzépate, toutes doses dans l'étude SURMOUNT-4 **mais** de l'absence de données démontrant un bénéfice clinique du tirzépate sur des critères

cliniquement pertinents, tels que la morbi-mortalité CV ;

- d'un profil de tolérance du tirzépate qui apparaît favorable avec le recul limité des essais cliniques, caractérisé par des événements gastro-intestinaux, comme les analogues du GLP1 **mais** des incertitudes sur la tolérance du tirzépate au long terme, en lien notamment avec sa composante agoniste des récepteurs GIP et de la surveillance de la survenue de cancers médullaires ou pancréatiques, de complications de la rétinopathie diabétique.

La population cible est estimée entre 1 050 000 et 2 100 000 patients.

Enfin, la Commission de la transparence propose que la prescription initiale soit réservée aux professionnels et structures impliqués dans la prise en charge de l'obésité des niveaux de recours 2 et 3, à savoir :

- le médecin spécialiste de l'obésité (médecin nutritionniste) et exerçant en partenariat avec les autres professionnels concernés par l'obésité en lien avec les établissements de soins de suite et de réadaptation (SSR) spécialisés en "gastro-entérologie, endocrinologie, diabétologie, nutrition" ;
- les centres spécialisés de l'obésité (CSO) ou les centres hospitaliers universitaires (CHU).

À noter qu'il y a plusieurs essais thérapeutiques contrôlés dans le diabète de type II (SURPASS-SWITCH, SURPASS-CVOT), évaluant les effets sur le risque CV du tirzépate vs le sémaglutide, chez des patients à haut risque CV (SURPASS-EARLY) et dans l'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection préservée (phase III, SUMMIT).

2. Le sémaglutide à 2,4 mg par injection

Depuis début octobre 2024, le sémaglutide injectable, jusqu'à la dose de 2,4 mg par injection, dans l'indication de la prise en charge de l'obésité est disponible en pharmacie, mais non remboursé. Le prix est estimé entre 200 et 300 €/mois.

Selon les recommandations de la Haute Autorité de santé (HAS), le sémaglutide injectable dans l'indication "obésité" est un traitement de seconde intention dans la prise en charge de l'obésité, lorsque le patient reste en échec sur la réduction du poids, malgré la mise en place des changements du mode de vie et une prise en charge nutritionnelle adaptée (**fig. 4**).

Il est à noter que le sémaglutide a une AMM européenne en complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique :

En octobre 2024, l'ANSM a décidé de restreindre les conditions de prescription et de délivrance des aGLP-1 dans le traitement de l'obésité à la suite de la réunion du comité scientifique temporaire dédiée à l'encadrement de ces médicaments :

- la prescription initiale des aGLP-1 indiqués dans le traitement de l'obésité doit être réalisée par un médecin spécialiste en endocrinologie-diabétologie-nutrition ou titulaire de la formation spécialisée transversale "Nutrition appliquée". Les renouvellements peuvent être réalisés par les médecins généralistes ;
- l'utilisation doit être conforme au parcours de soin de la HAS : uniquement en deuxième intention, en cas d'échec de la prise en charge nutritionnelle et en association à un régime hypocalorique et à une activité physique ;
- il est demandé aux médecins de prescrire les aGLP-1 indiqués dans le traitement de l'obésité aux patients ayant un IMC initial ≥ 35 kg/m² et âgés de moins de 65 ans.

D'après l'ANSM, ces mesures sont justifiées par un risque de mésusage des aGLP-1. "Les cas de mésusages avec les aGLP-1 sont avérés, notamment le détournement à des fins esthétiques par des personnes pour qui ce traitement n'est pas indiqué (c'est-à-dire des personnes n'étant pas en situation d'obésité ou de surpoids qui n'ont pas de problèmes de santé liés au poids). Ces mésusages peuvent entraîner des effets indésirables parfois graves".

Fig. 4 : Prévention du mésusage des aGLP1 dans la prise en charge de l'excès pondéral.

Le stylo FlexTouch

Wegovy stylo FlexTouch (exemple)

Remarque : La taille de votre stylo peut différer de celle du stylo illustré sur les images. Ces instructions s'appliquent à tous les stylos Wegovy.



La gamme WEGOVY solution injectable est délivrée en stylo dénommé FlexTouch caractérisé par :

- un compteur de dose : la dose est indiquée en mg ;
- une fenêtre de visualisation de la solution injectable ;
- un capuchon.

Il peut être administré avec des aiguilles de 30 G, 31 G et 32 G jetables de maximum 8 mm de long. Quatre aiguilles jetables sont fournies dans le conditionnement. Une nouvelle aiguille doit être fixée avant chaque injection et retirée après l'injection.

Pour chaque nouveau stylo, une étape de contrôle de débit doit être effectuée avant la première utilisation.

Après avoir fixé une aiguille et sélectionné la dose, l'injection est déclenchée en appuyant sur le bouton de dose.

Le stylo doit être positionné perpendiculairement à la peau.

Une fois la dose injectée, le compteur de dose affiche 0 ; il faut compter lentement *jusqu'à 6* avant de retirer le stylo.

Après avoir retiré l'aiguille, le capuchon doit être remis sur le stylo pour protéger le médicament de la lumière.

La gamme WEGOVY solution injectable contient cinq spécialités, correspondant à cinq doses présentées en stylo prérempli FlexTouch :

- WEGOVY 0,25 mg solution injectable en stylo prérempli FlexTouch de 1,5 mL ;
- WEGOVY 0,5 mg solution injectable en stylo prérempli FlexTouch de 1,5 mL ;
- WEGOVY 1 mg solution injectable en stylo prérempli FlexTouch de 3 mL ;
- WEGOVY 1,7 mg solution injectable en stylo prérempli FlexTouch de 3 mL ;
- WEGOVY 2,4 mg solution injectable en stylo prérempli FlexTouch de 3 mL.

Ces formes permettent d'augmenter progressivement (sur 16 semaines) la dose de sémaglutide pour atteindre la dose d'entretien, afin de réduire la fréquence de symptômes gastro-intestinaux :

- semaines 1 à 4 : 0,25 mg par semaine ;
- semaines 5 à 8 : 0,5 mg par semaine ;
- semaines 9 à 12 : 1 mg par semaine ;
- semaines 13 à 16 : 1,7 mg par semaine ;
- dose d'entretien : 2,4 mg par semaine.

Ce schéma posologique est recommandé chez l'adulte et l'adolescent de 12 ans et plus.

Des doses hebdomadaires supérieures à 2,4 mg ne sont pas recommandées.

En cas de symptômes gastro-intestinaux significatifs, deux options peuvent être envisagées :

- retarder l'augmentation de la dose ;
- réduire à la dose précédente jusqu'à l'amélioration des symptômes.

Chez les patients atteints de DT2, une diminution de la dose d'insuline ou des sécrétagogues de l'insuline (tels que les sulfamides hypoglycémifiants) administrés de façon concomitante doit être envisagée afin de réduire le risque d'hypoglycémie.

- dans le contrôle du poids, notamment pour la perte de poids et le maintien du poids, chez l'adulte avec un IMC initial ≥ 30 kg/m² (obésité), ou ≥ 27 kg/m² et < 30 kg/m² (surpoids) en présence d'au moins un facteur de comorbidité lié au poids, tel qu'une dysglycémie (prédiabète ou DT2), une HTA, une dyslipidémie, un SAOS ou une maladie CV ;
- dans le contrôle du poids chez l'adolescent ≥ 12 ans, ayant une obésité (IMC $\geq 95^{\text{e}}$ percentile) définie selon les courbes de croissance de l'IMC, en fonction du sexe et de l'âge (**fig. 5**).

Enfin, les conseils à partager lors de la prescription ou de la dispensation concernant les effets indésirables sont les suivants :

- il y a un risque de déshydratation associé aux effets indésirables gastro-intestinaux : s'hydrater pour éviter une perte hydrique ;
- il y a un risque de pancréatite aiguë : les signes sont une douleur intense et persistante au niveau de l'estomac, qui peut se déplacer dans le dos. Le patient doit consulter immédiatement un médecin ;
- il peut y avoir un risque d'hypoglycémie en cas d'utilisation de certains traitements associés (insuline, sulfamides et/ou glinides et une adaptation de la dose de ces traitements est à envisager en fonction de l'HbA1c) ;
- chez la femme enceinte : les effets sur le fœtus ne sont pas connus. L'utilisation d'une contraception pendant le traitement par le sémaglutide est recommandée chez les femmes en âge de procréer.

Ainsi, le cardiologue n'est pas concerné par les débuts de prescription des arGLP1 dans l'obésité afin de répondre aux demandes des patients, il doit en connaître les modalités d'utilisation, les indications et le circuit permettant leur prescription, tout en sachant qu'il aura la possibilité de renouveler le traitement.

Fig. 5: Mode d'emploi du stylo injectable.

L'année cardiologique

BIBLIOGRAPHIE

1. XIAO-DONG Z, QIN-FEN C, WAH Y *et al.* Burden of disease attributable to high body mass index: an analysis of data from the Global Burden of Disease Study 2021. *eClinicalMedicine*, 2024; 76:102848.
2. LADDU D, NEELAND IJ, CARNETHON M *et al.* Implementation of obesity science into clinical practice: a scientific statement from the american heart association. *Circulation*, 2024;150:e7-e19.
3. KOSKINAS KC, VAN CRAENENBROECK EM, ANTONIADES C *et al.* Obesity and cardiovascular disease: an ESC clinical consensus statement. *Eur Heart J*, 2024;45: 4063-4098.
4. O'CONNOR EA, EVANS CV, HENNINGER M *et al.* Interventions for weight management in children and adolescents updated evidence report and systematic review for the US preventive services task force. *JAMA*, 2024;332:233-248.
5. US Preventive Services Task Force. Interventions for high body mass index in children and adolescents US preventive services task force recommendation statement. *JAMA*, 2024;332:226-232.
6. GIGANTE B, TAMARGO J, AGEWALL S *et al.* Update on antithrombotic therapy and body mass: a clinical consensus statement of the European Society of Cardiology Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy and the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *European Heart Journal-Cardiovascular Pharmacotherapy*, 2024;10:614-645.
7. MALHOTRA A, GRUNSTEIN RR, FIETZE I *et al.* Tirzepatide for the treatment of obstructive sleep apnea and obesity. *N Engl J Med*, 2024;391:1193-1205.
8. PATEL SR. Entering a new era in sleep-apnea treatment. *N Engl J Med*, 2024;391:1248-1249.
9. LOOMBA R *et al.* Tirzepatide for metabolic dysfunction-associated steatohepatitis with liver fibrosis. *N Engl J Med*, 2024.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.