

Obésité et maladies rhumatologiques

Jérémie SELLAM

Service de Rhumatologie, Hôpital Saint-Antoine, AP-HP, Paris

Sébastien CZERNICHOW

Service de nutrition, HEGP, AP-HP, Paris

Liens d'intérêts

- J SELLAM

Interventions ponctuelles (expertises, conseils, symposiums, études cliniques, formations): Abbvie, Biogen, Pfizer, BMS, Janssen, Novartis, Fresenius Kabi, Novartis, Galapagos, Celltrion, Grünenthal, IBSA, AlfaSigma, Novo Nordisk, Lilly

Intérêts indirects (subvention de recherche) : Nordic Pharma

Invitations en congrès: UCB, Janssen, Novartis, Nordic Pharma, Abbvie

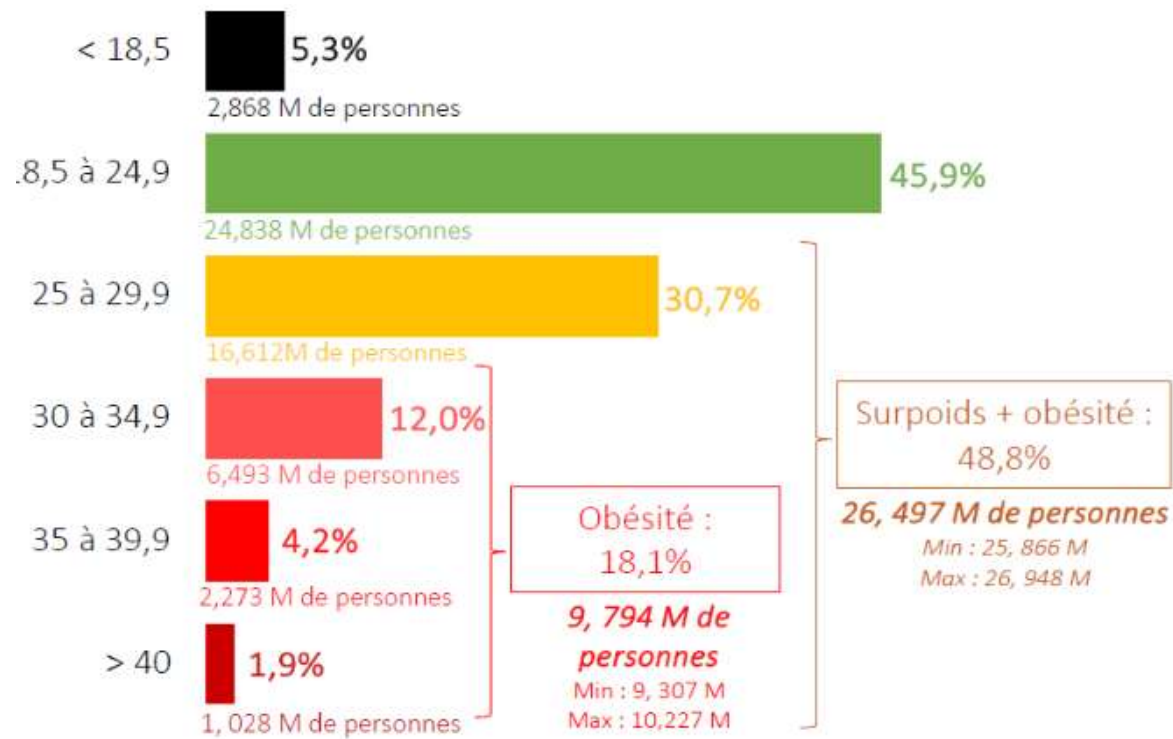


Sortie le 30 avril 2026

- S CZERNICHOW

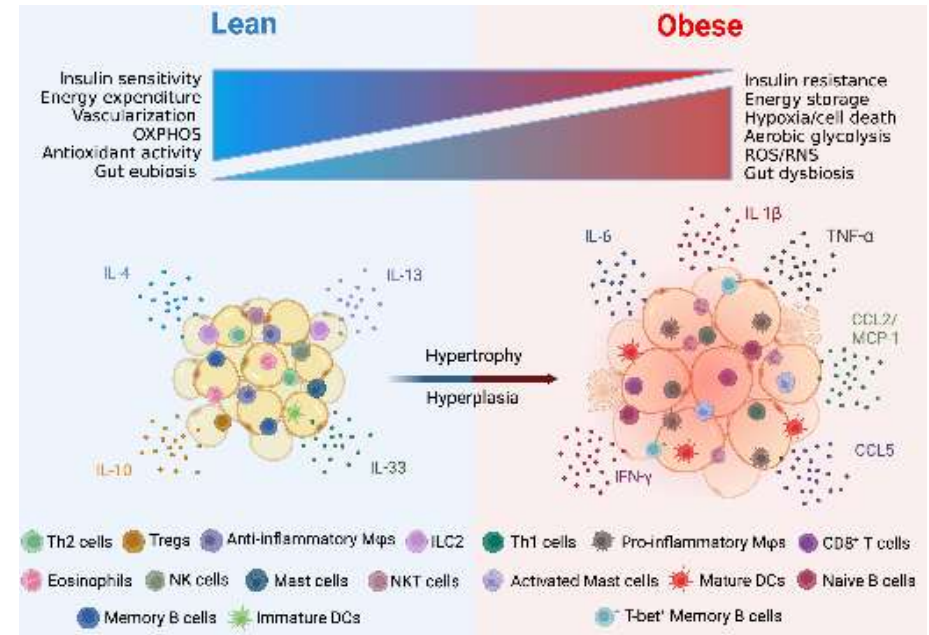
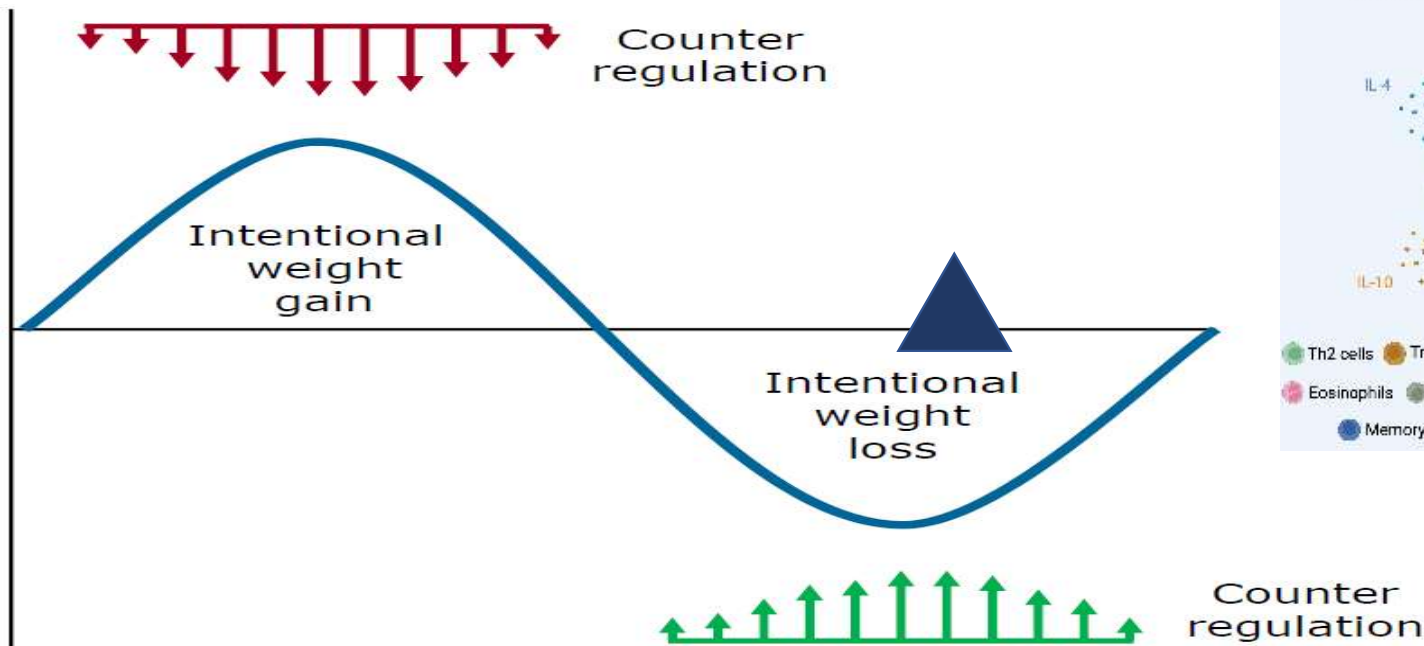
Conférenciers ou conseils : BMS, Fresenius, Lilly, Novo Nordisk, Janssen, Novartis, Boehringer-Ingelheim, Pfizer, J&J

Obésité : une maladie endémique...

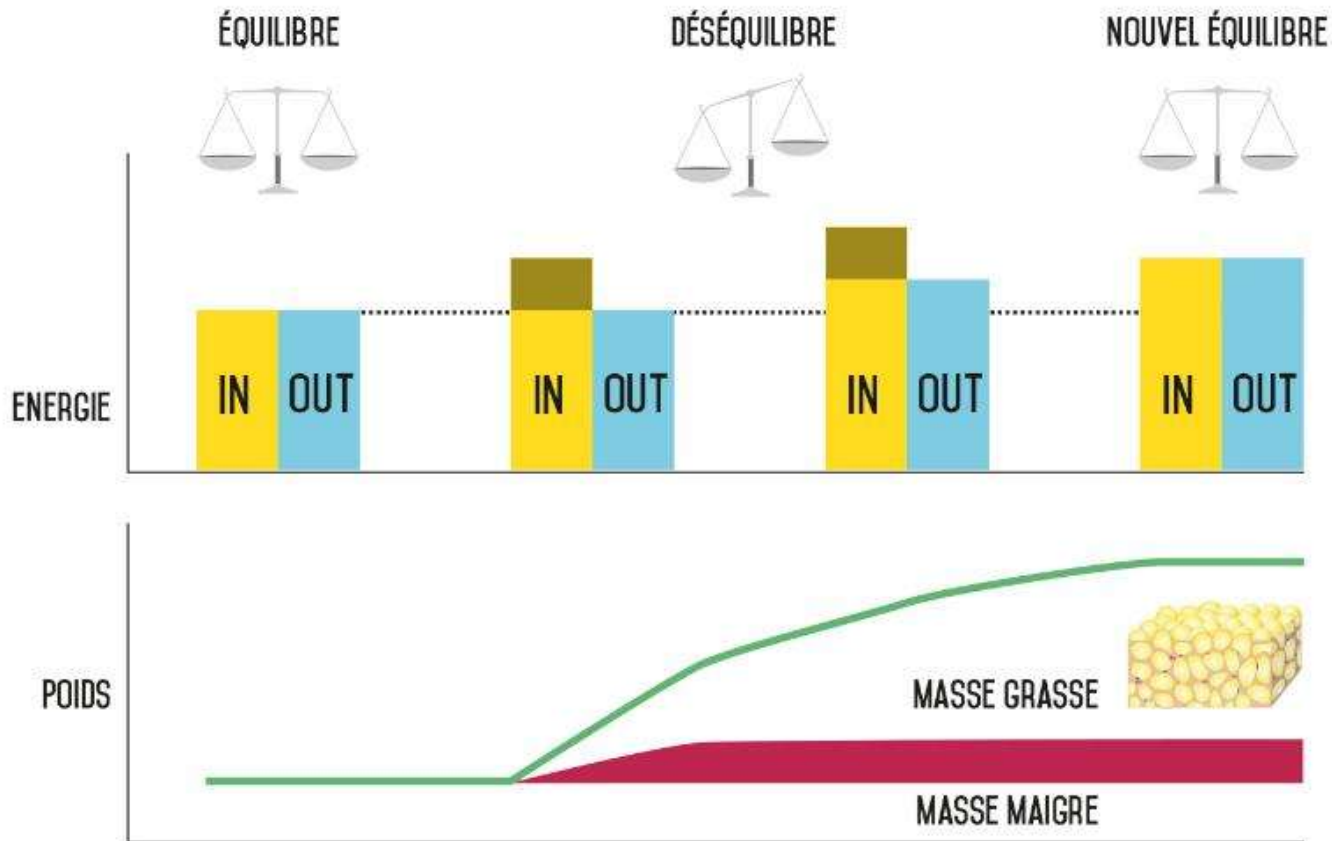


LIGUE NATIONALE CONTRE L'OBÉSITÉ – OFEO 2024

Maladie chronique avec des succès/échecs répétés

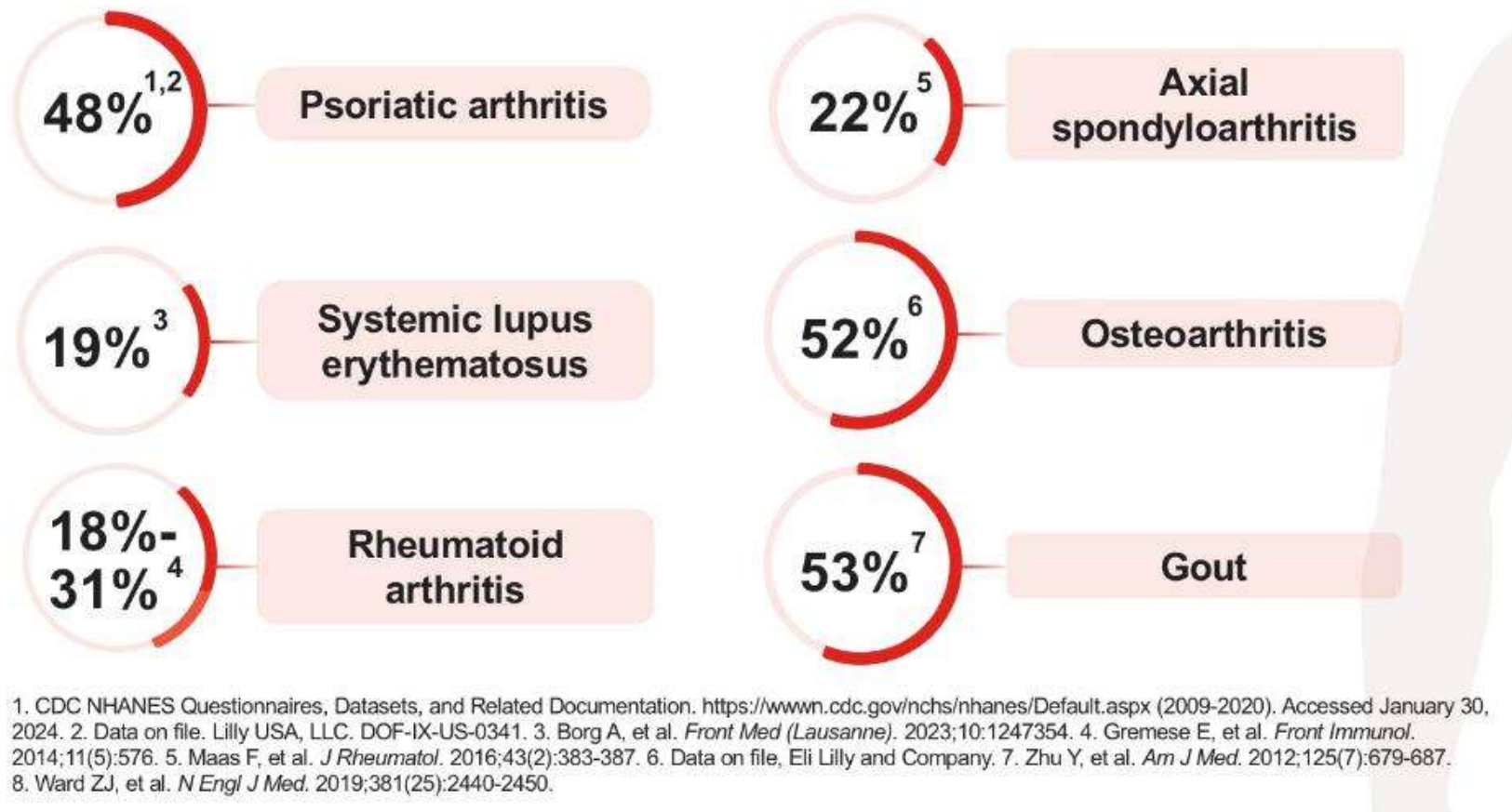


Comment développe-t-on une obésité ?



Une petite augmentation de la balance énergétique sur une longue période peut induire une prise de poids

La prévalence de l'obésité chez les patients atteints de maladies rhumatismales



Impact de l'obésité sur les RIC

- L'obésité diminue les chances d'obtention de la MDA (Minimal Disease Activity) du **rhumatisme psoriasique**
 - ✓ surpoids: OR 0.66 (0.50-0.87) p=0.003;
 - ✓ obésité: OR 0.53 (0.41-0.69) p<0.0001

Données issues 557 patients de la Toronto PsA Clinic dont 36% en surpoids et 35% obèses
- La sévérité du **psoriasis** est associée à l'obésité : BSA ≤2%: 14%, 3-10%: 34%, >10%: 66%
- **SPA** plus actives (BASDAI et ASDAS) et 1 étude plus de lésions structurales
- Dans la **PR**, le DAS28 augmente avec l'IMC (articulations douloureuses, synovites, EVA globale et douleur) et moins de rémission en cas d'obésité
- Dans les **RIC**: diminution de l'efficacité des anti-TNF et parfois prise de poids sous anti-TNF

Liew JW, et al. RMD Open 2020;. Bakirci S, et al Clin Exp Rheumatol 2019. Eder L, et al. Ann Rheum Dis 2015 Vidal C, et al. J Rheumatol 2015 Kim JH et al World J Gastroenterol 2023, Kaazan P Biomedicines 2023, Tournadre A et al Joint Spine 2014, Hmamouchi I et al J Rheumatol 2014, Letarouilly JG, Ther Adv Musculoskelet Dis . 2021, Den Hollander NK et al arthritis Res Therapy 2024 Liu Y. et al. Arthritis Care & 2017

Obésité et PsA: des mécanismes inflammatoires communs

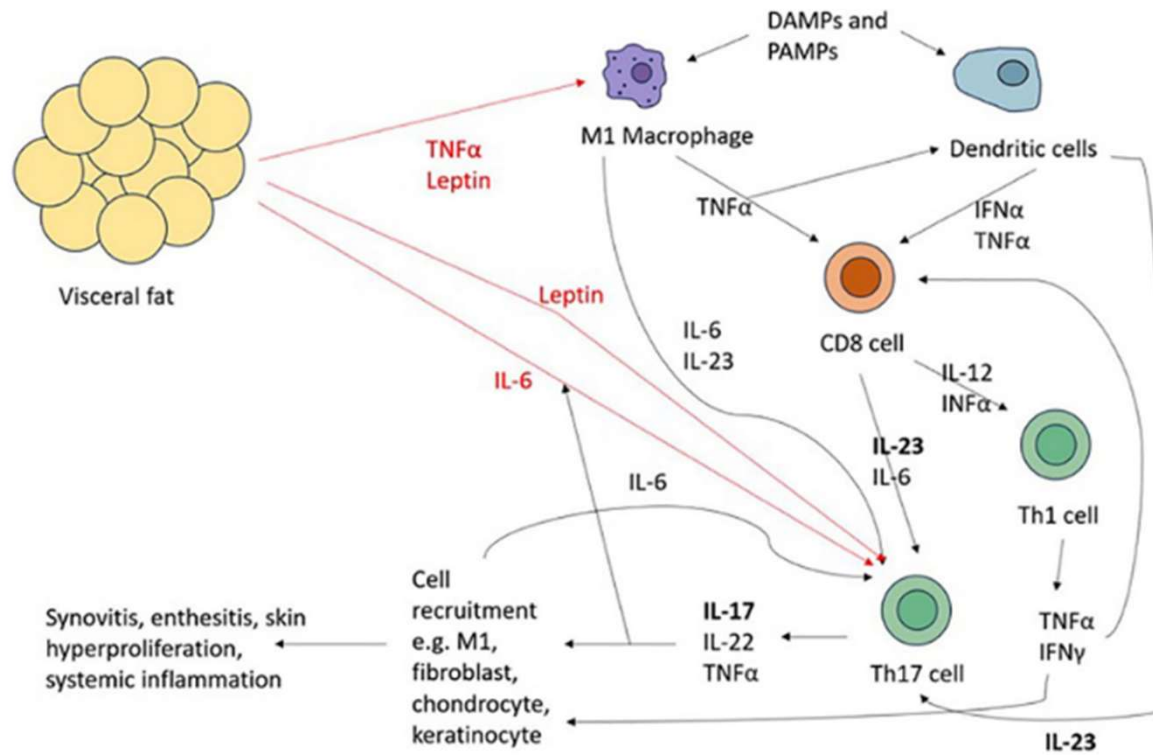
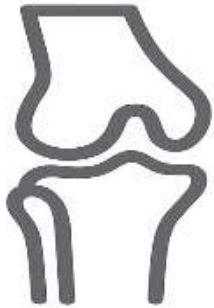


Figure 1. The potential pro-inflammatory mechanisms of obesity in PsO/PsA.^{2,8,12-18,31}
DAMP, damage-associated molecular pattern; IFN-γ, interferon-gamma; IL, interleukin; PAMPs, pathogen-associated molecular patterns; PsA, psoriatic arthritis; PsO, psoriasis; TNF-α, tumour necrosis factor alpha.

Obésité et arthrose: un lien mécanique et un lien systémique



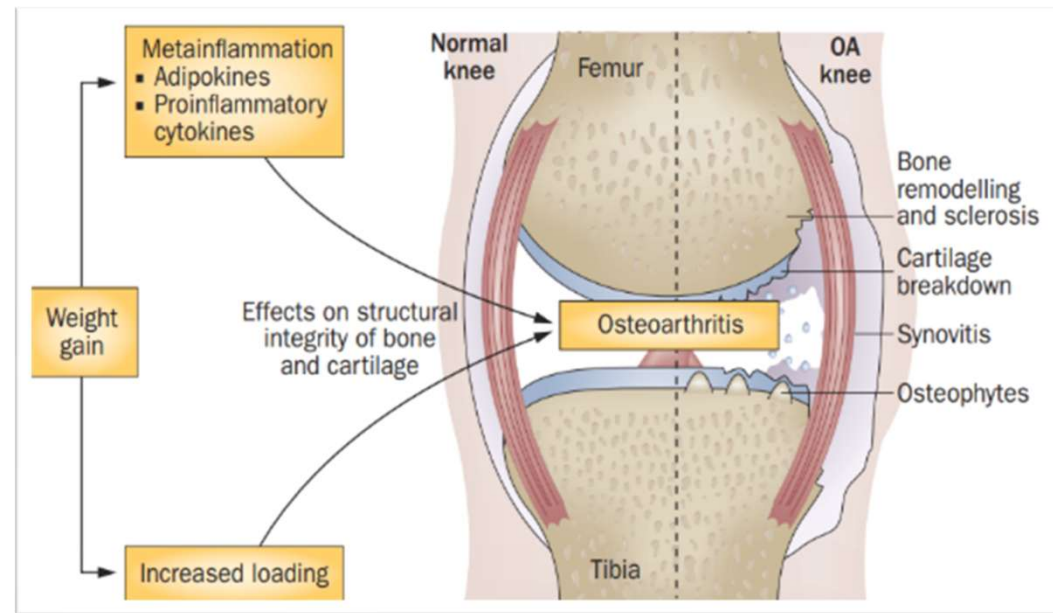
Obésité: x1,9



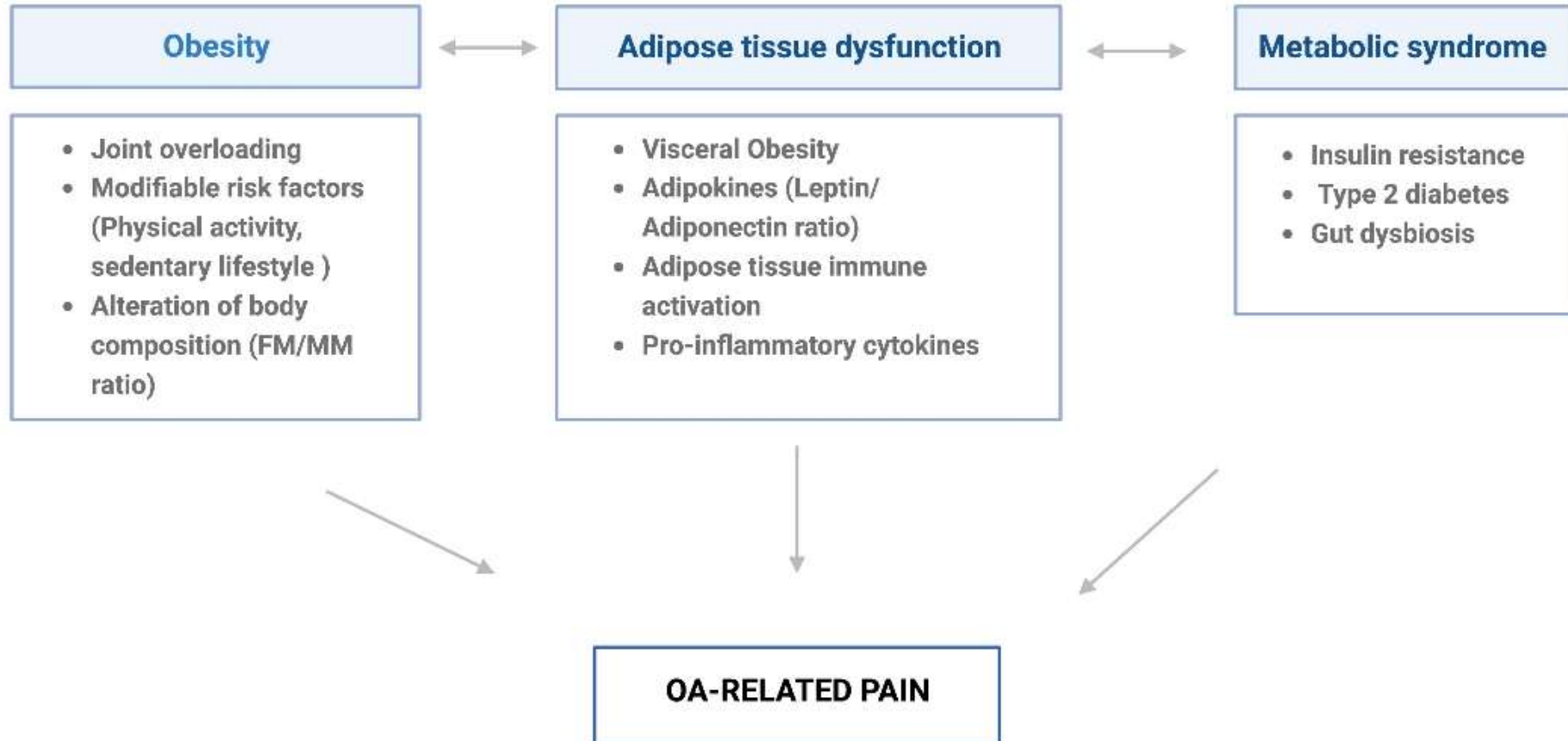
Surpoids: x2,45
Obésité: x4,55



Surpoids/obésité:
x1,9

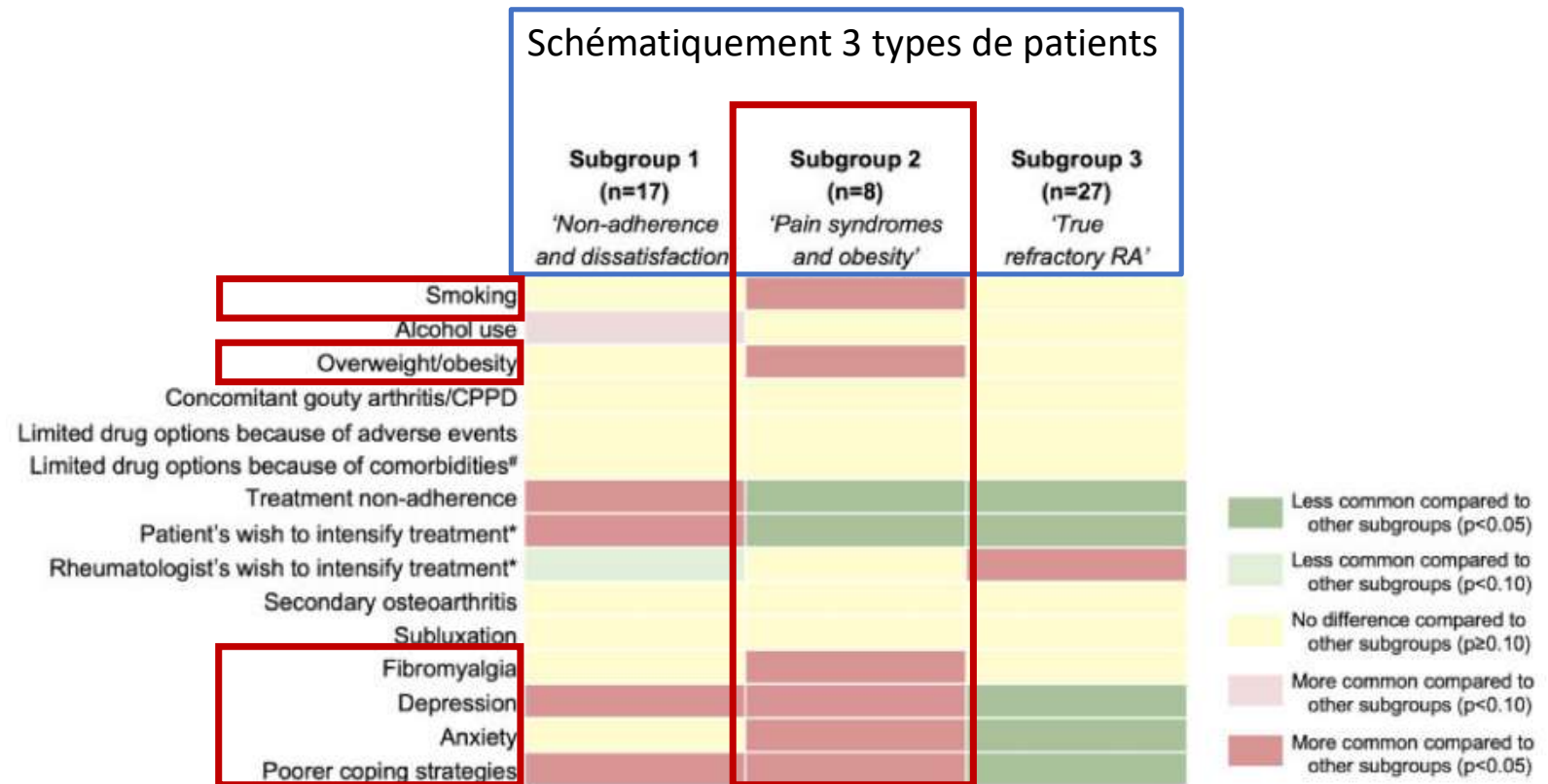


La « douleur métabolique » dans l'arthrose



L'obésité participe à certaines formes de PR difficiles à traiter

- Étude monocentrique (Utrecht)
- Comparaison entre 100 PR « non difficiles à traiter » et 52 PR « difficiles à traiter »
- Analyses en clusters

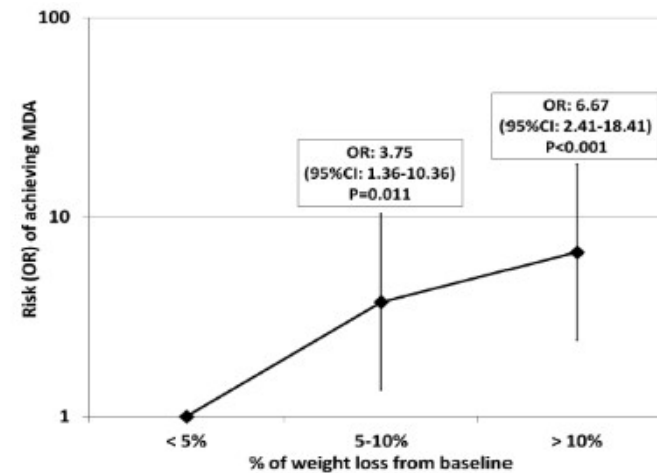


Chez les patients en surpoids ou obèses, l'accompagnement vers une perte de poids pourrait être proposé pour contrôler l'activité du rhumatisme inflammatoire chronique; la perte de poids ayant par ailleurs des effets bénéfiques cardio-métaboliques et psychologiques.

Grade C - Niveau d'accord (moyenne; ET) 9,6 (0,6)

- **Étude randomisée anti-TNF +/- régime hypocalorique dans le rhumatisme psoriasique : évaluation à 6 mois**
- 2 bras :
 1. Régime hypocalorique (↘ 30% des apports en graisses, <1500Kcal), hypoglycémique, hypolipidique
 2. Conseils seuls
- **126 patients obèses ou en surpoids avec RPso**
- **58.7% avec ≥5% de perte de poids dont 21% ≥10%**

Probabilité d'atteinte un niveau d'activité minimale à 6 mois en fonction de la perte de poids



Daien C. et al. Revue du Rhumatisme, 2022, 89 : 116-127 Di Minno MN, Ann Rheum Dis 2014 Jun;73(6):1157-62.

Impact de la perte de poids sur les comorbidités

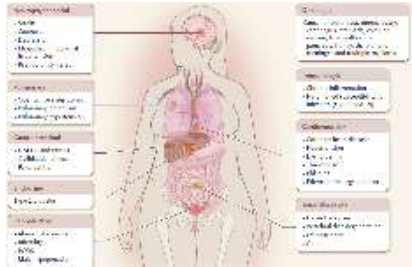
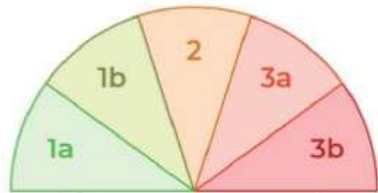


Tableau 35. Bénéfices attendus d'une perte de poids d'après l'Alberta Health Services, 2020 (300)

Perte de poids (% du poids initial)	Bénéfices attendus
3 %-5 %	<ul style="list-style-type: none"> – Amélioration du taux de triglycérides, de la glycémie, et réduction du risque de développer un diabète de type 2 – Amélioration du syndrome des ovaires polykystiques et de la fertilité
5 %-10 %	<ul style="list-style-type: none"> – Amélioration la tension artérielle, LDL et HDL-cholestérol – Diminution éventuelle du risque de dépression – Diminution du déclin de la mobilité avec l'âge et amélioration de la fonction du genou, de la vitesse, de la distance de marche et de la douleur – Amélioration des signes d'incontinence urinaire et de la fonction sexuelle chez les hommes et les femmes
10 % +	<ul style="list-style-type: none"> – Réduction du risque et des signes de SAOS – Amélioration du score d'activité de la stéatohépatite non alcoolique (NASH)
5 %-15 % +	<ul style="list-style-type: none"> – Réduction du risque de stéatose hépatique – Amélioration des scores de qualité de vie
<p>Il existe quelques preuves qu'une perte intentionnelle de poids peut réduire le risque de certains cancers associés à l'obésité (par exemple, le cancer de l'endomètre)</p>	

Phénotypage du niveau de sévérité – HAS 2022



Stades de sévérité

HAS

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

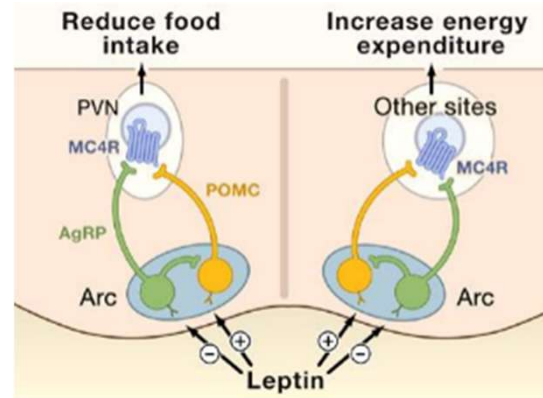
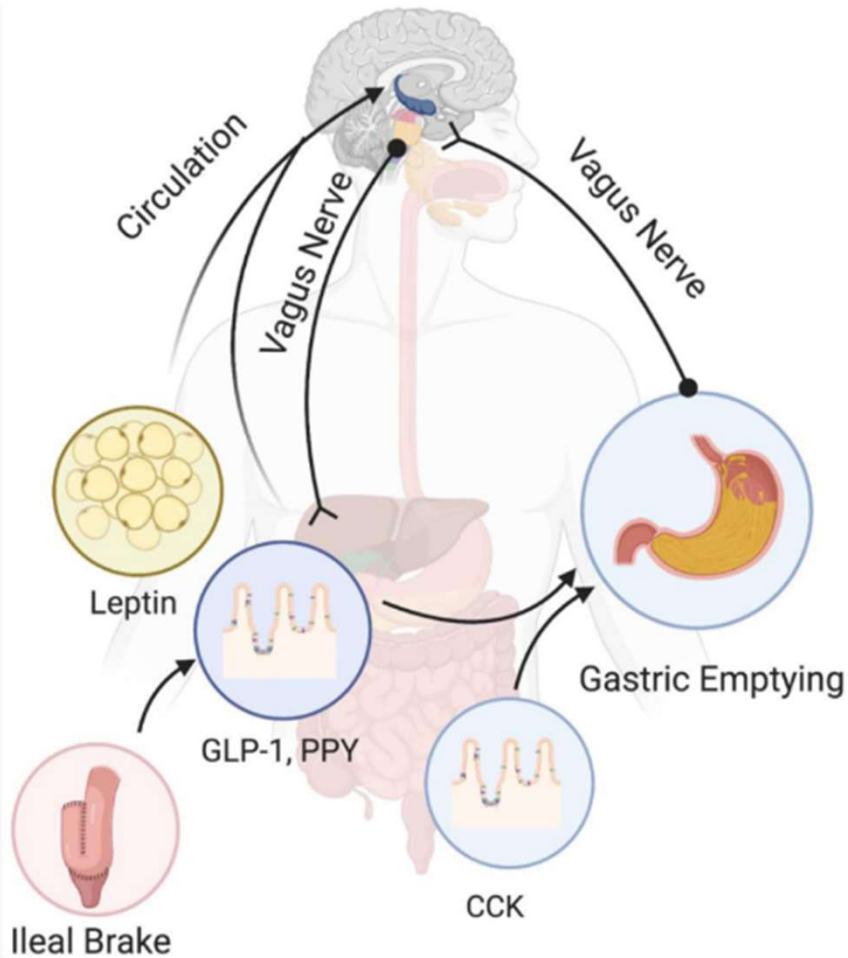


MÉDECIN

	Situation non complexe		Situation complexe	Situation très complexe	
	1A	1B	2	3A	3B
	Niveau 1		Niveau 2	Niveau 3	
	1A	1B		3a	3b
	30 ≤ IMC < 35	30 ≤ IMC < 35	≥ 35 et < 50	≥ 35 et < 50 + autre critère de la colone	≥ 50
Retentissement médical	<ul style="list-style-type: none"> pas d'anomalie 	<ul style="list-style-type: none"> anomalie cardiométabolique débutante présence d'altérations cardiométaboliques, hépatiques et respiratoires ou autres complications gérée de façon satisfaisante (malgré absence de perte de poids) 	<ul style="list-style-type: none"> altération cardio-métabolique aggravation par l'obésité d'une maladie chronique infertilité 	<ul style="list-style-type: none"> aggravation par l'obésité d'une maladie chronique avec retentissement majeur ou handicap fonctionnel 	<ul style="list-style-type: none"> retentissement terminal des pathologies chroniques
Retentissement fonctionnel	<ul style="list-style-type: none"> pas d'impact sur la QV ni limitation fonctionnelle 	<ul style="list-style-type: none"> impact modéré sur la QV présence d'altérations cardiométaboliques, hépatiques et respiratoires ou autres complications gérée de façon satisfaisante 	<ul style="list-style-type: none"> impact marqué sur la qualité de vie 	<ul style="list-style-type: none"> périmètre de marche 100 à 500m 	<ul style="list-style-type: none"> périmètre de marche < 100m grabatisation perte d'autonomie liée à l'obésité qualité de vie très dégradée
Troubles psychologiques / cognitifs	<ul style="list-style-type: none"> aucun trouble ou troubles ayant peu d'incidence sur le comportement alimentaire 	<ul style="list-style-type: none"> retentissement psychologique léger troubles psychologiques 	<ul style="list-style-type: none"> pathologie psychiatrique à impact pondéral ou comportemental 	<ul style="list-style-type: none"> pathologie psychiatrique sévère 	<ul style="list-style-type: none"> trouble du spectre autistique retard mental
Etiologie de l'obésité	commune	commune	<ul style="list-style-type: none"> obésité commune avec psychotraumatisme aggravant prise de poids sur douleurs chroniques obésité iatrogène 	<ul style="list-style-type: none"> obésité secondaire obésité en lien avec tumeur cérébrale 	<ul style="list-style-type: none"> obésité monogénique obésité syndromique
Comportement alimentaire	pas d'impulsivité alimentaire	impulsivité alimentaire sans accès	accès d'hyperphagie boulimique occasionnels	hyperphagie boulimique	
Trajectoire pondérale	<ul style="list-style-type: none"> initiation de la prise en charge obésité apparue à l'âge adulte 	<ul style="list-style-type: none"> obésité apparue dans l'enfance 1 épisode de rebond pondéral 	<ul style="list-style-type: none"> obésité de l'enfance persistante chez l'adulte ≥ 2 rebond pondéraux échec PEC de premier recours 	<ul style="list-style-type: none"> obésité s'aggravant malgré PEC spécialisée échec PEC de deuxième recours 	<ul style="list-style-type: none"> échec de chirurgie bariatrique indication bariatrique avec risque opératoire (âge < 18 ans, âge > 65 ans)

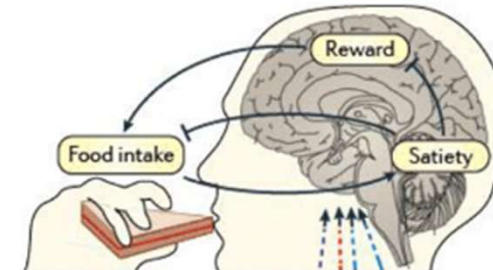
Régulation de la prise alimentaire

Régulation homéostatique (faim/satiété)



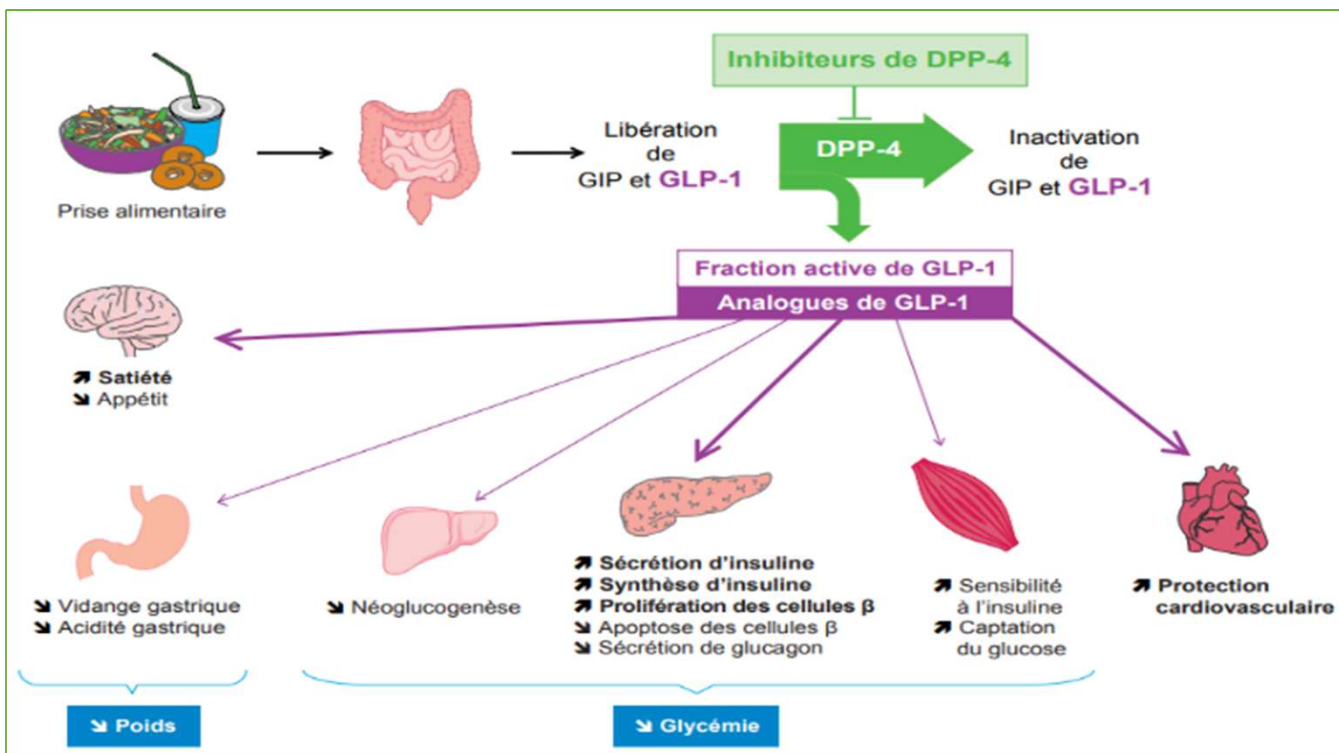
Voie leptine-mélanocortine

Régulation hédonique



Circuits de la récompense

Effets pléiotropes des entérohormones sur les organes cibles



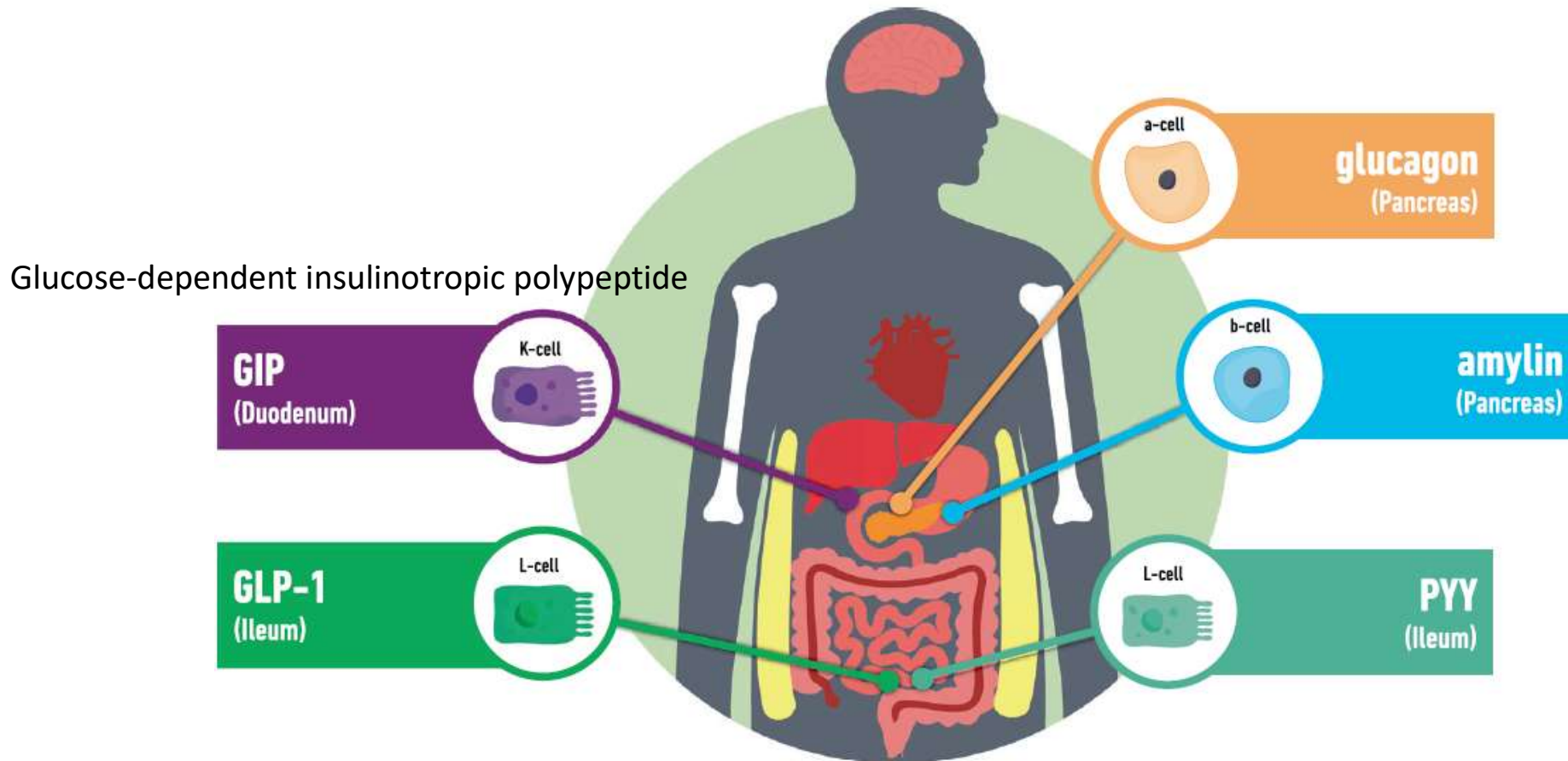
En jouant sur l'↑ du signal de rassasiement, en ralentissant la vidange gastrique, en ↓ le signal de faim

Réduction des apports alimentaires -30%
(↓ des prises alimentaires grasses et sucrées; ↓ des fringales)



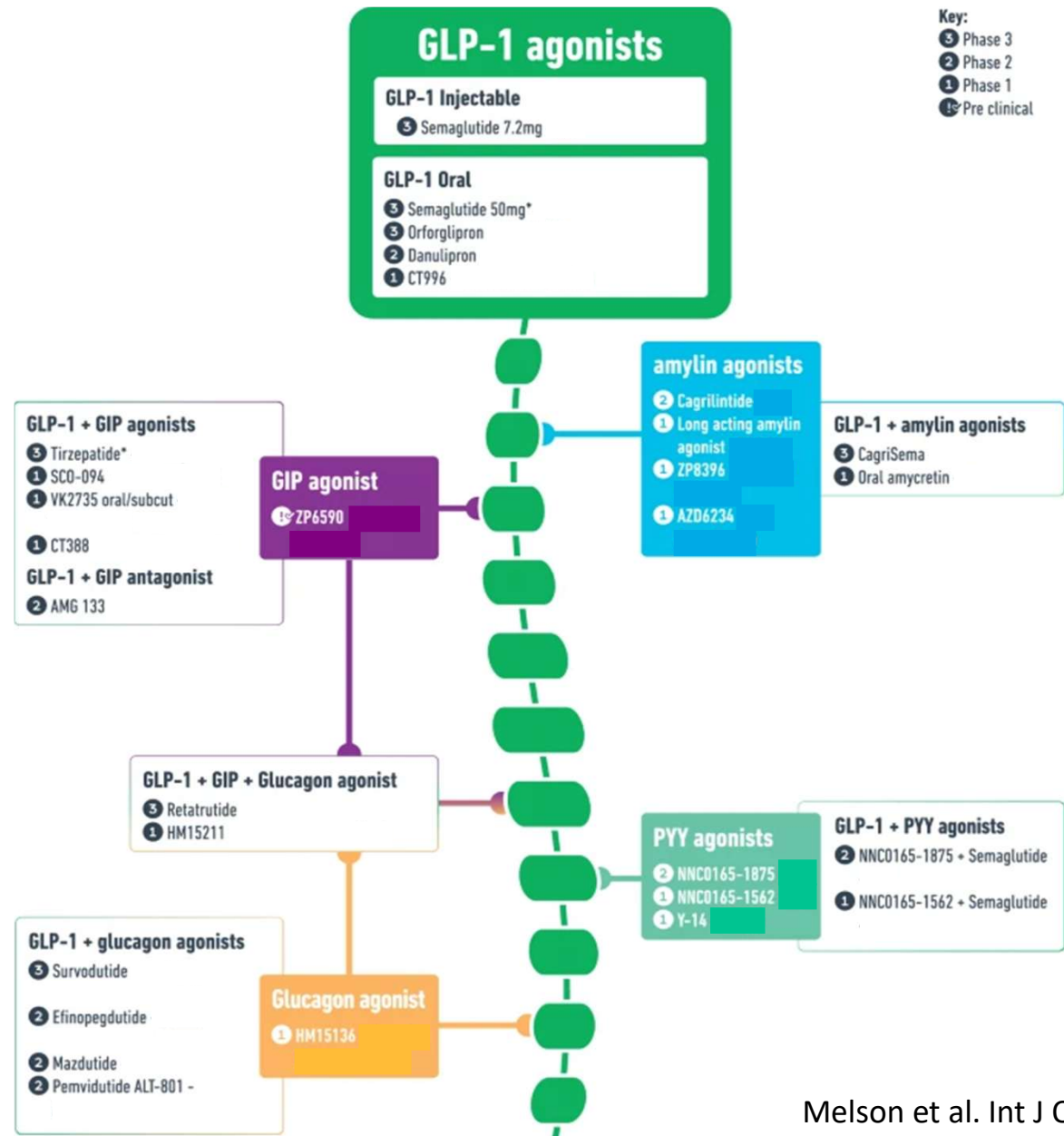
Ce n'est pas un
COUPE FAIM
Pas d'action sur la
dépende énergétique

Les incrétines sont impliquées dans le contrôle alimentaire



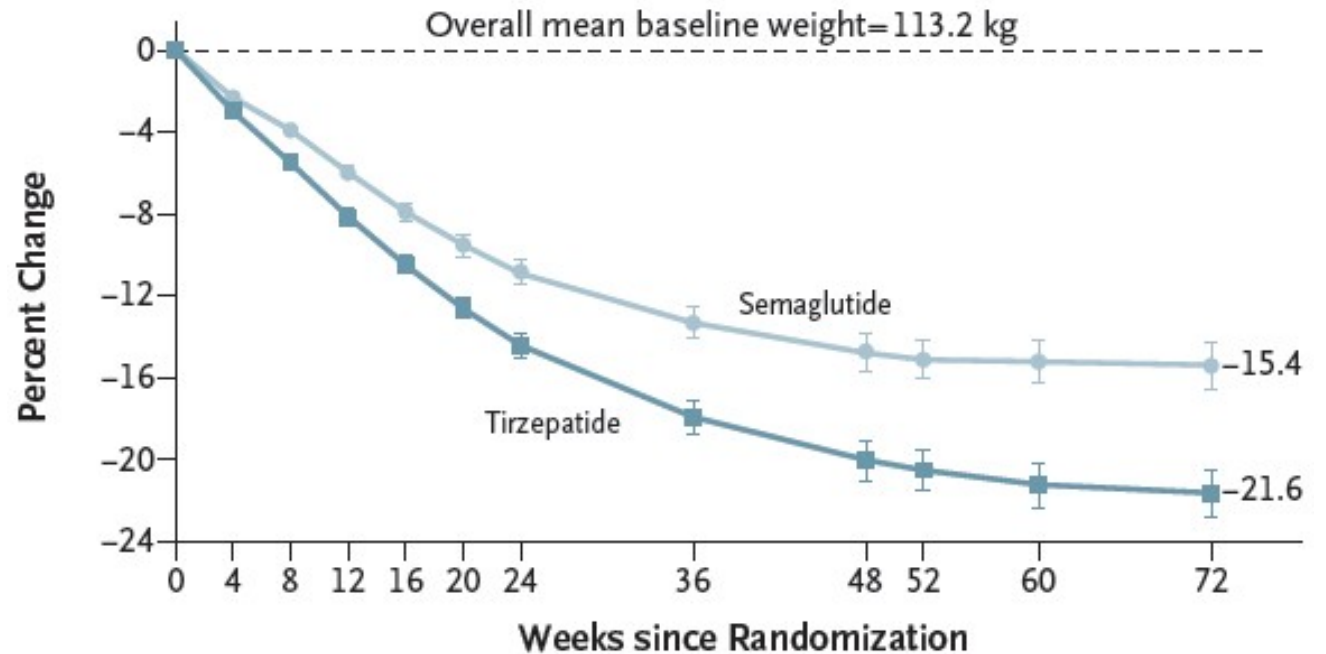
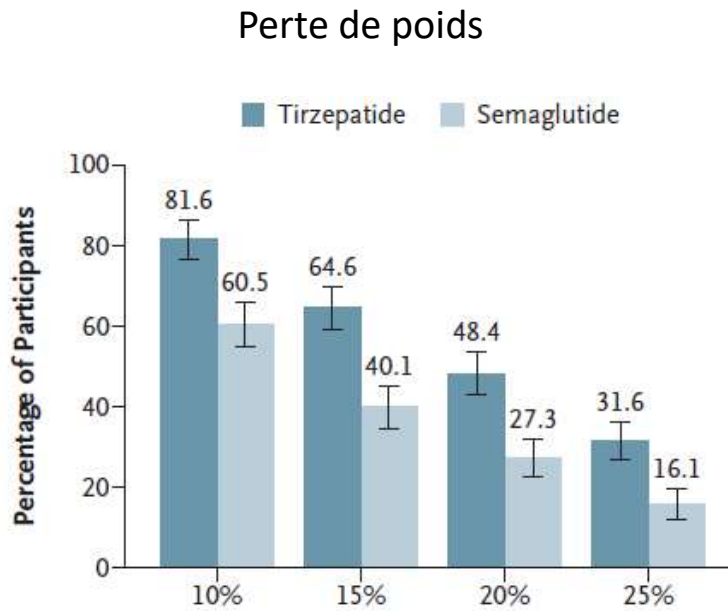
- GLP-1₍₇₋₃₇₎ is a 31-amino acid peptide
- Secreted predominantly from L-cells in the gut

Mono, bi, tri-agonistes



SURMOUNT 5 : tirzepatide (GLP1+GIP) vs semaglutide (GLP1)

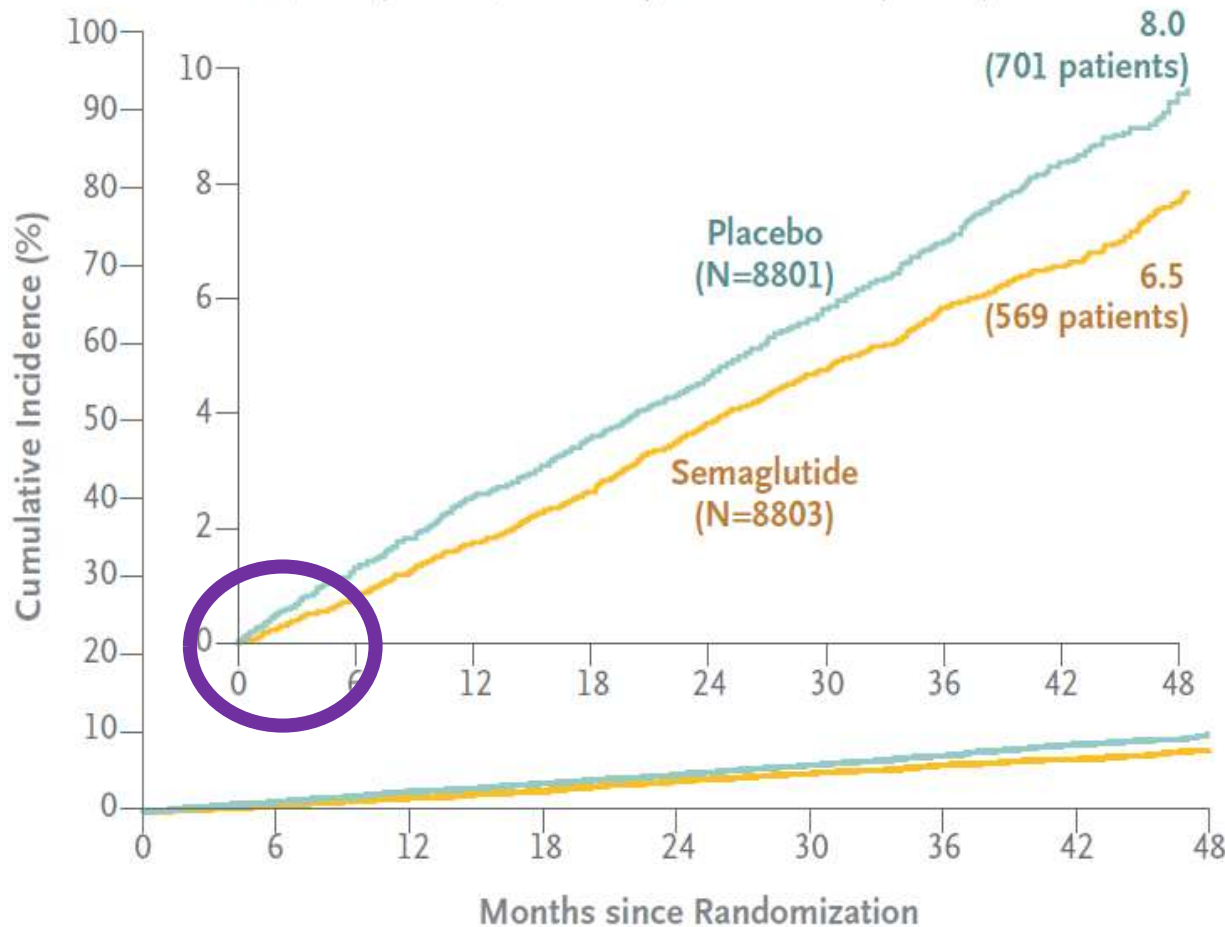
n=751, pas de diabète
age = 44,7 ans ($\pm 12,8$)
IMC = 39,4 kg/m² ($\pm 7,6$)



SELECT : 20% de réduction du risque de MACE

Death from Cardiovascular Causes, Nonfatal MI, or Nonfatal Stroke

HR, 0.80 (95% CI, 0.72–0.90); P<0.001 for superiority



- ✓ 39,8 mois de suivi
 - ✓ 17 604 adultes >45 ans
 - ✓ ATCD CV
 - ✓ IMC ≥ 27 kg/m²
- Exclusion: DT2, IC, IRT, CV<60j

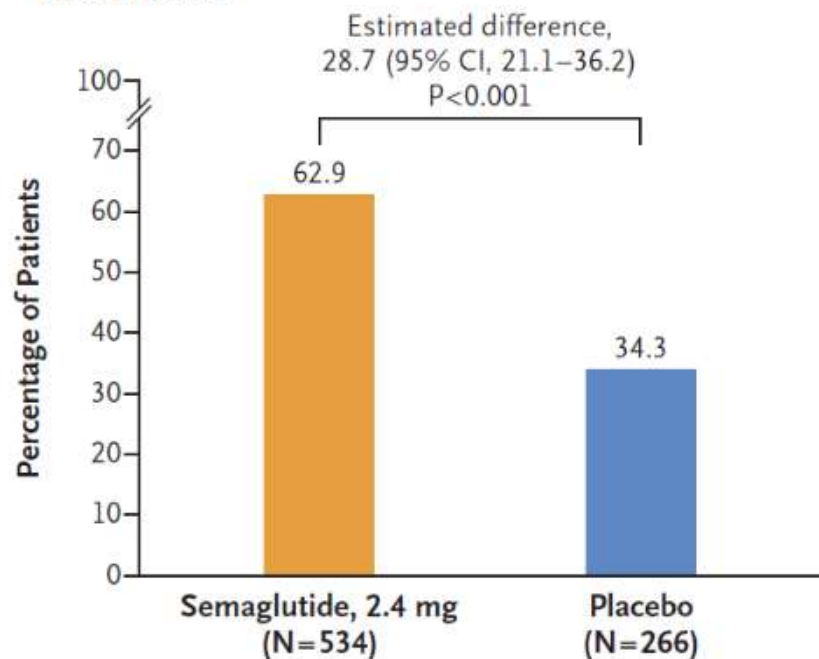
- Événements CV majeurs : composite = décès CV, infarctus non fatal, AVC non fatal CV : 6,5 % sous sémaglutide vs 8,0 % sous placebo (HR 0,80 ; $p<0,001$).
- Arrêts pour EI : 16,6 % vs 8,2 % ($p<0,001$).

ESSENCE : semaglutide pour MASH + F2 ou 3

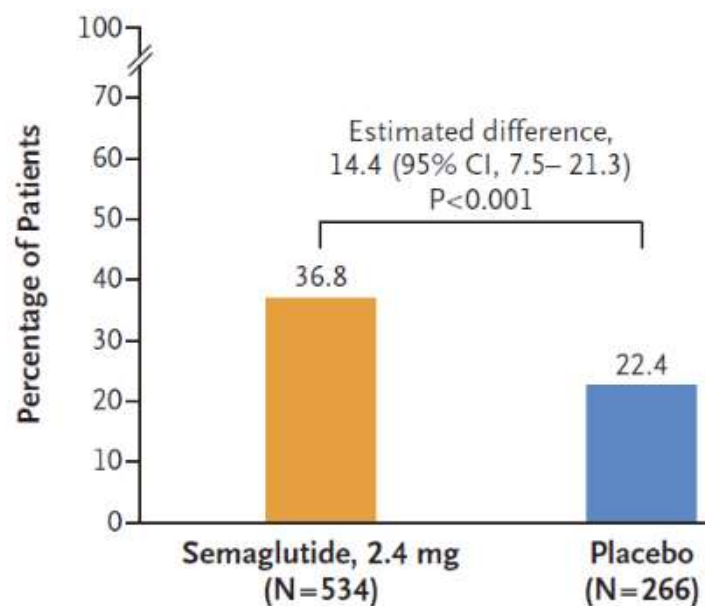
n=800 (analyse intermédiaire prévue)

age = 56 ans ($\pm 11,3$), IMC = 34,3 kg/m² ($\pm 7,2$), 55% DT2, F3 (68%)

A Resolution of Steatohepatitis with No Worsening of Liver Fibrosis



B Reduction in Liver Fibrosis with No Worsening of Steatohepatitis



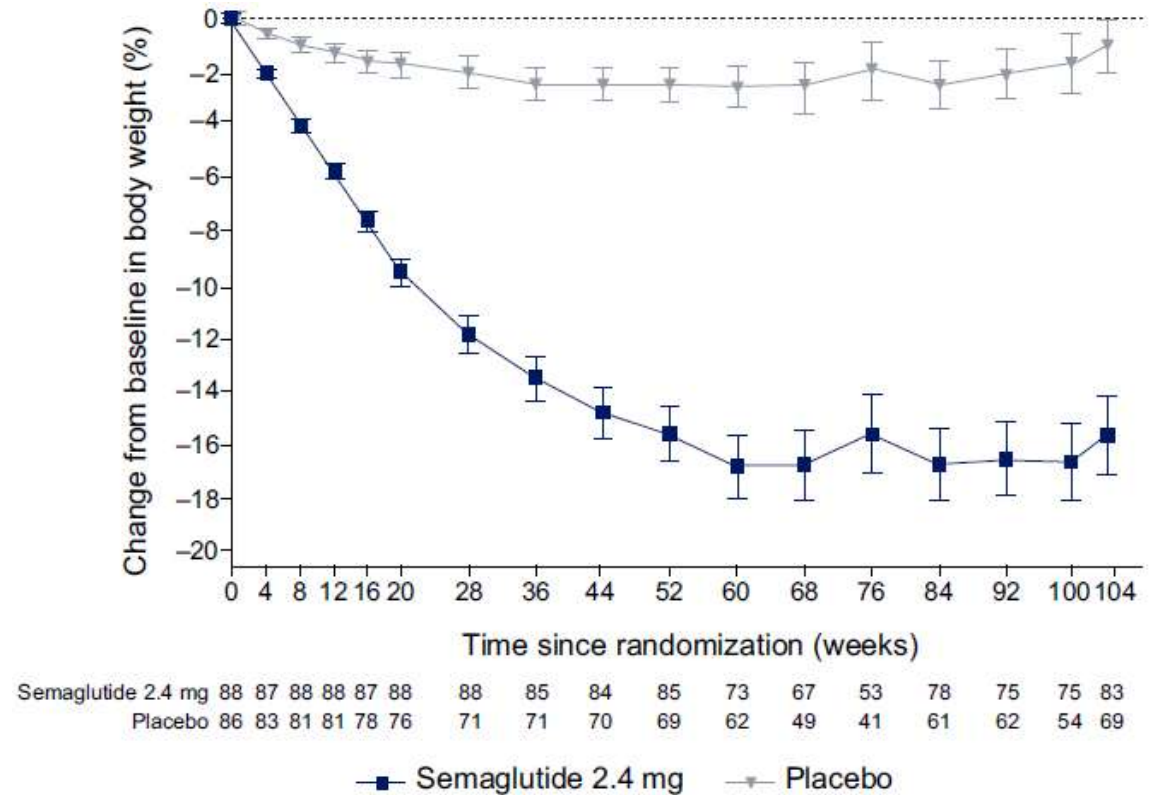
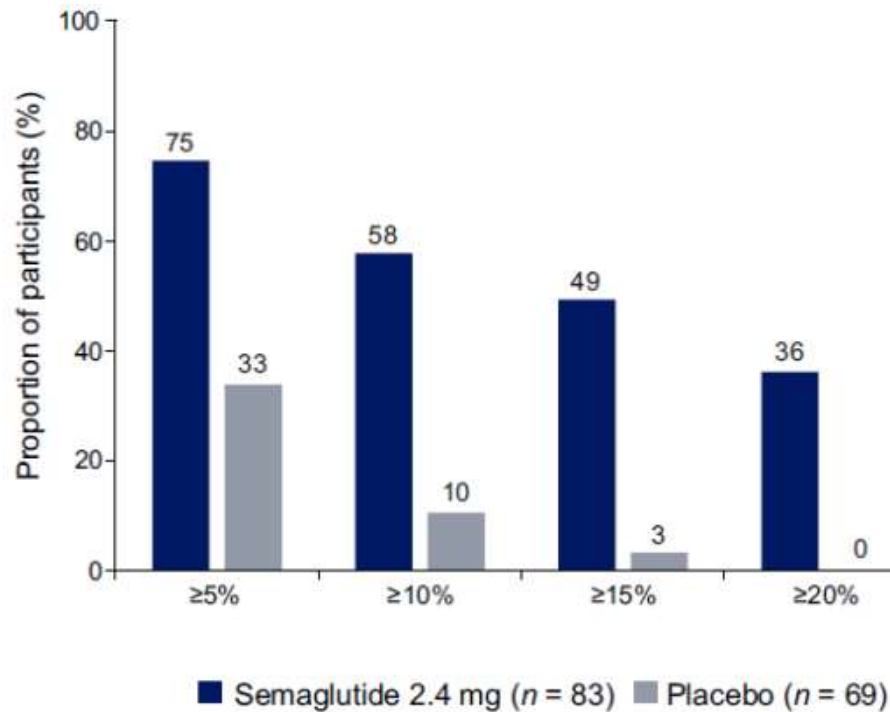
STEP-5 : 2 ans de suivi

semaglutide 2,4mg/sem (wegovy)

n=304

age = 47,3 years ($\pm 11,7$)

IMC = 38,6 kg/m² ($\pm 6,7$)



Variabilité de la réponse au traitement

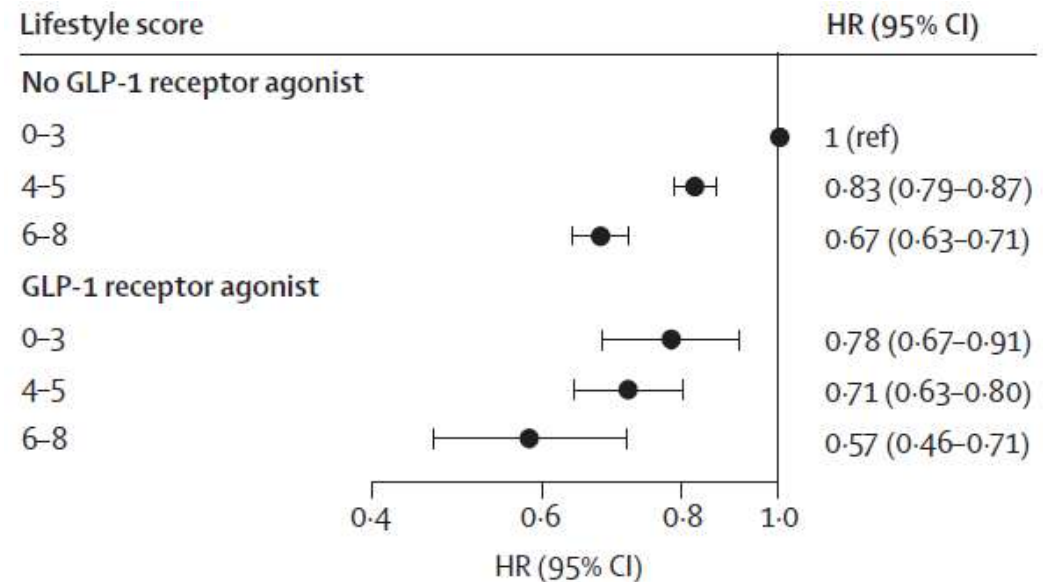
	Perte de poids moyenne en %	Perte de poids moyenne en % (placebo soustrait)	Pourcentage de patients atteignant les seuils de perte de poids				
			≥5%	≥10%	≥15%	≥20%	≥25%
Liraglutide 3 mg/j (56 sem)	8%	5,4%	52%	23%			
Semaglutide 2,4 mg/sem (68 sem)	15%	12,4%	92%	75%	55%	35%	
Tirzepatide 5 mg/sem (72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

- ✓ Femmes perdent plus que les hommes
- ✓ Personnes non diabétiques perdent plus que ceux avec un diabète

Combined associations of GLP-1 receptor agonists and a healthy lifestyle with cardiovascular outcomes among individuals with type 2 diabetes: a prospective cohort study

Xuan-Mai T Nguyen, Yanping Li, Sébastien Czernichow, Nathalie Rassy, Serena C Houghton, Bing Lu, Yuk-Lam Ho, Brian R Charest, Dong D Wang, David R Gagnon, John Michael Gaziano, Walter C Willett, Peter W F Wilson, Kelly Cho, Frank B Hu, on behalf of the VA Million Veteran Program

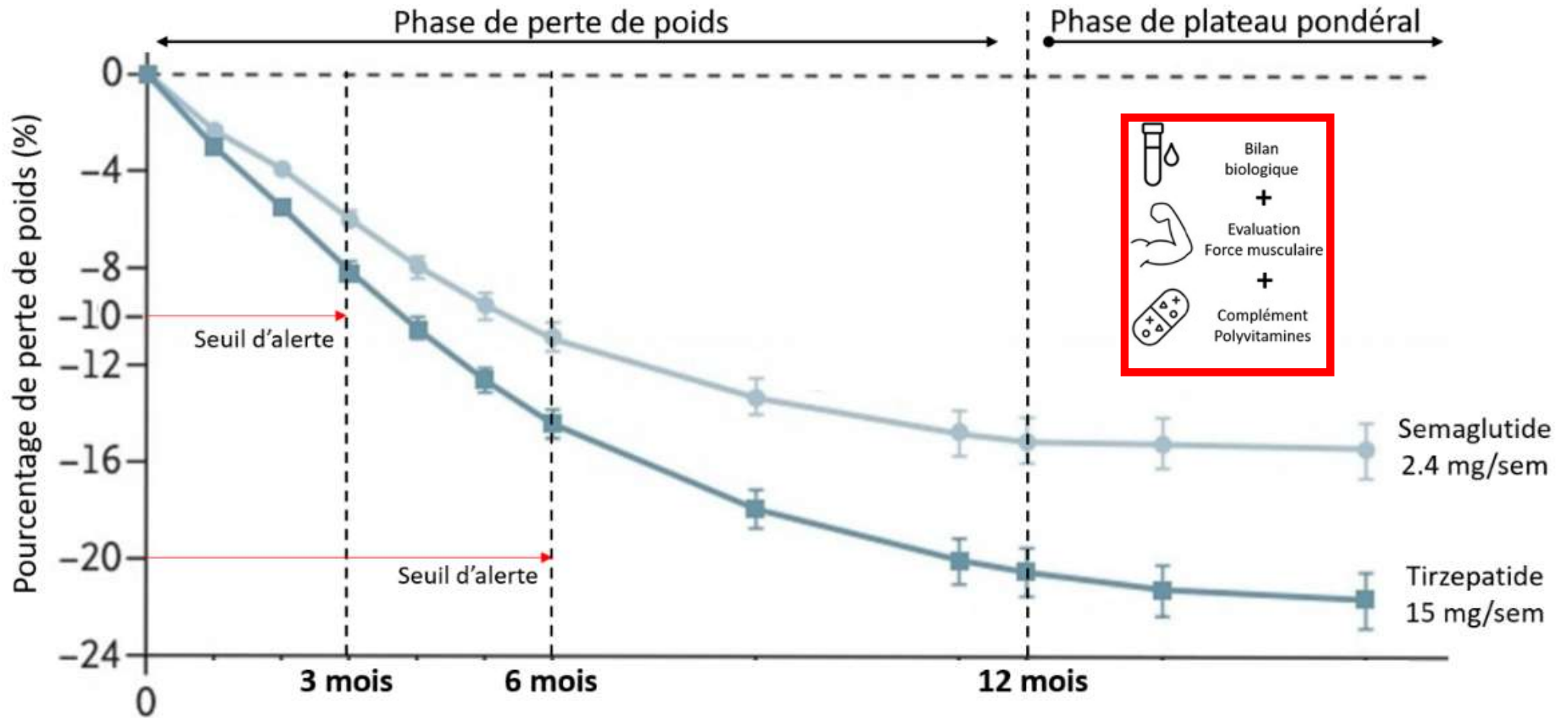
	Usual care (N=84 867)*	GLP-1 receptor agonists (N=13 394)†
Cases, n	9853	590
Person-years	591 412	41 130
Crude incident rate (per 10 000 person-years)	167	143
HR (95% CI)		
HR1	1 (ref)	0.74 (0.64–0.86)
HR2	1 (ref)	0.84 (0.76–0.91)
HR3	1 (ref)	0.84 (0.76–0.92)
MACE subtypes (HR3)		
Myocardial infarction	1 (ref)	0.88 (0.77–1.00)
Stroke	1 (ref)	0.75 (0.53–1.05)
Cardiovascular death	1 (ref)	0.79 (0.69–0.90)



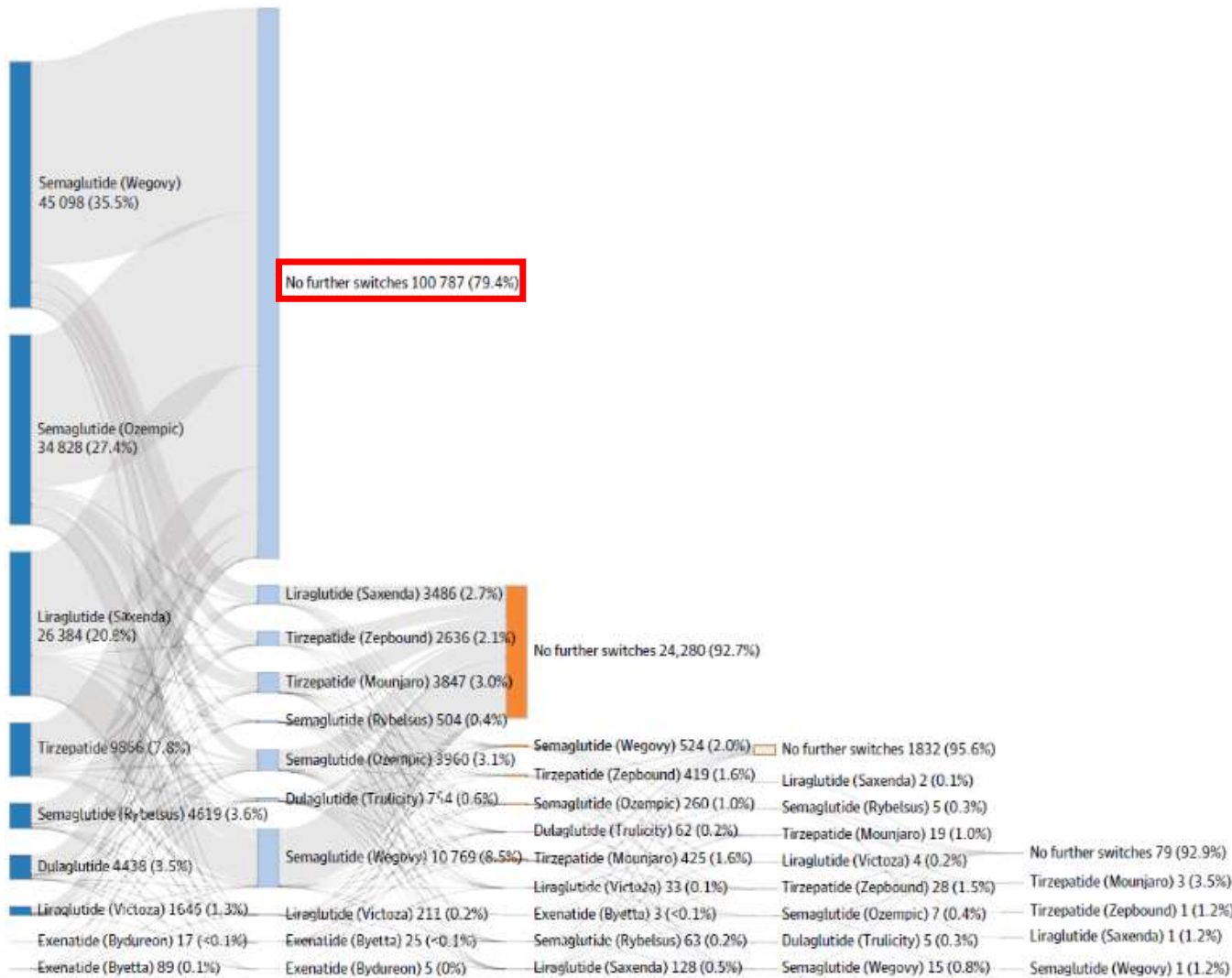
Tolérance

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

SURMOUNT 5 : tirzepatide (GLP1+GIP) vs semaglutide (GLP1)

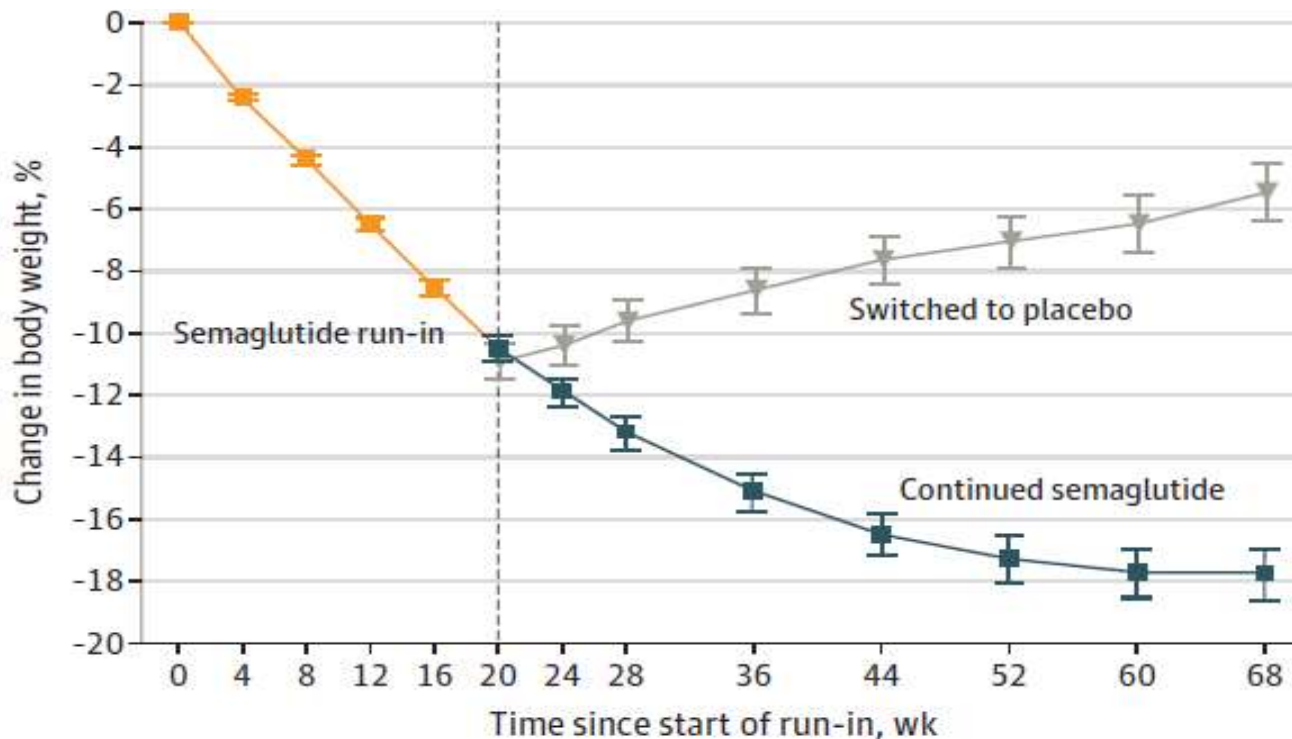


Maintenance à 1 an : 25%



Characteristic	Patients, No. (%)
Total (N = 126 984)	
Age at index, mean (SD)	45.1 (10.2)
Sex	
Female	102 047 (80.4)
Male	24 937 (19.6)
BMI group ^{d,e}	
Overweight	14 663 (11.5)
Obesity class 1 and 2	69 190 (54.5)
Obesity class 3	43 131 (34.0)

Reprise de poids à l'arrêt du semaglutide (STEP 4)



No. of participants

Semaglutide run-in

803 803 803 802 801

Continued semaglutide

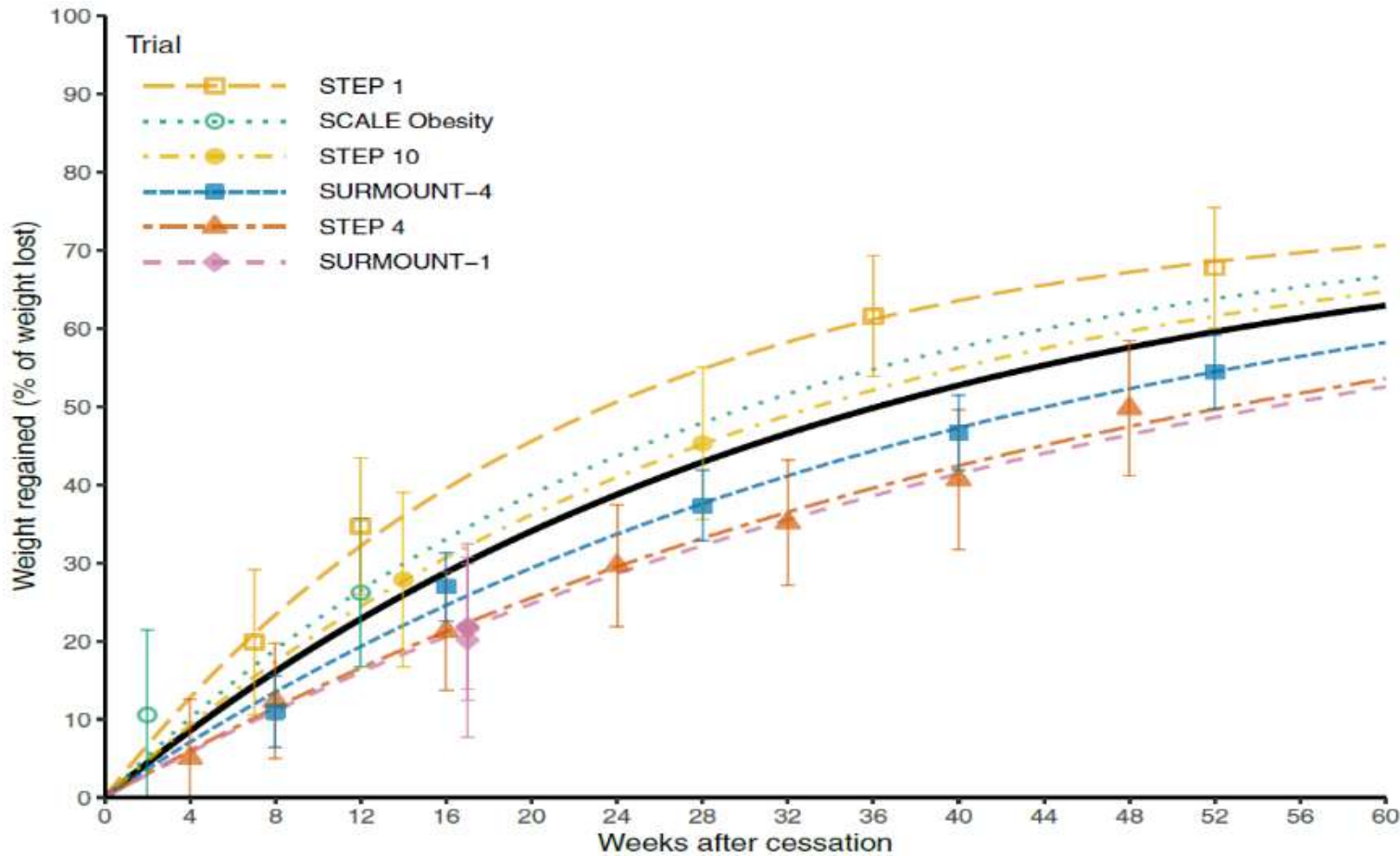
535 527 531 525 523 521 516 520

Switched to placebo

268 267 265 258 260 254 246 250

Trajectory of weight regain after cessation of GLP-1 receptor agonists: a systematic review and nonlinear meta-regression

Six RCTs with 3236 participants



Zones d'incertitude

Études longitudinales sur la sécurité et l'efficacité

Effets à long terme



Études mécanistiques



Comprendre les mécanismes d'action,
les effets métaboliques et autres
processus physiologiques

Efficacité comparative



Comparer l'efficacité des TMO entre eux
et vs approches non pharmacologiques

Pédiatrie



Bénéfice risque et
durée de traitement

Données en vie réelle



Analyses coût-efficacité



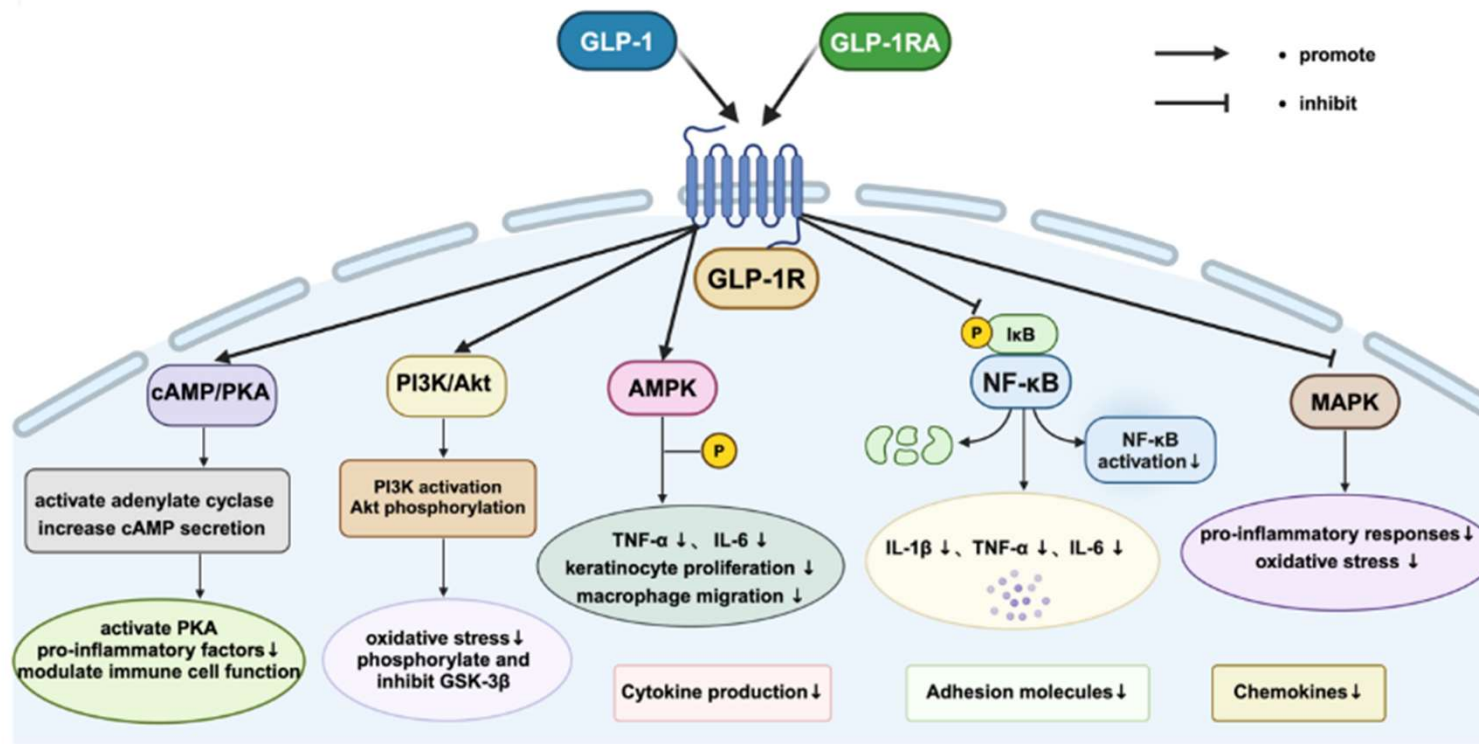
Évaluer l'impact économique

Effets des GLP1Ra dans les rhumatismes

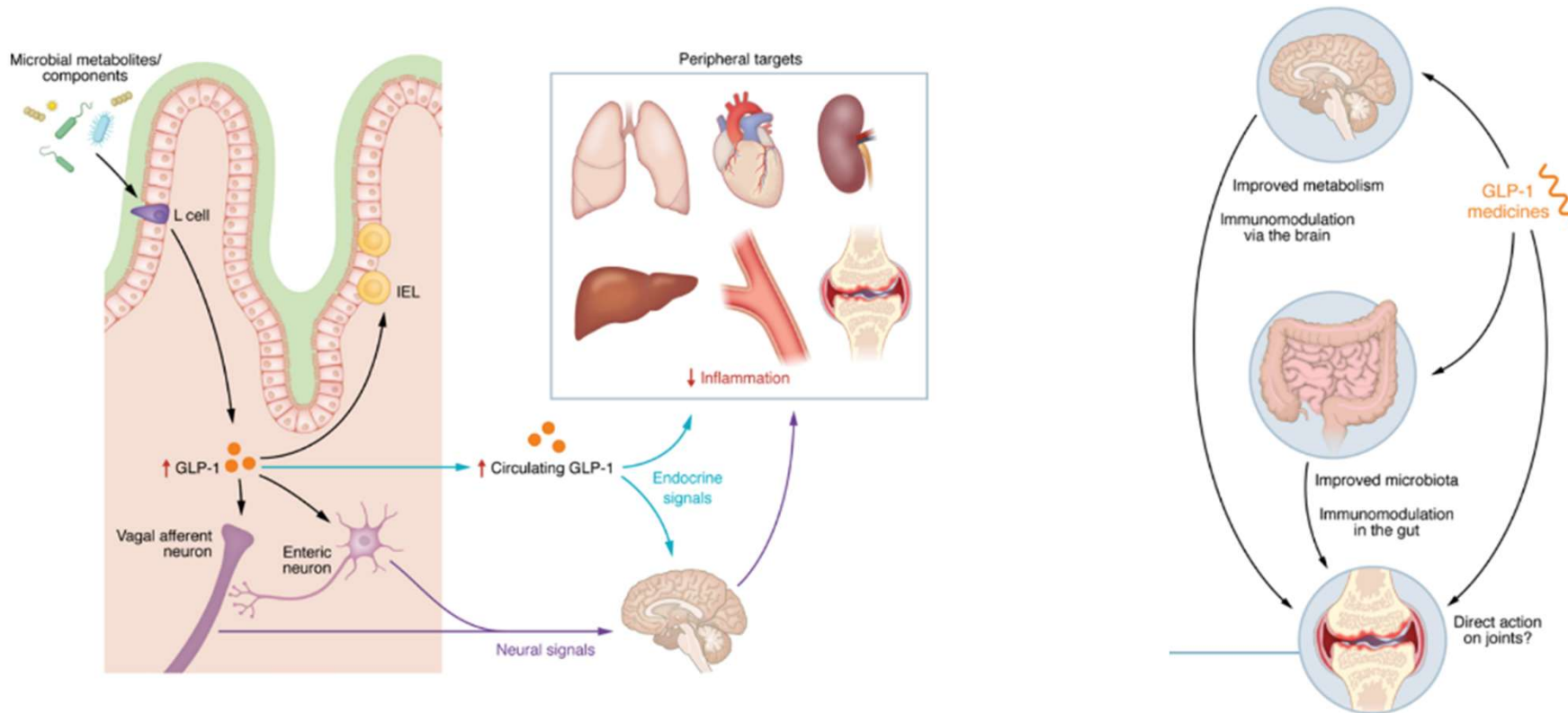
1. Effet via la perte de poids
2. Effet direct sur l'inflammation

→ Quelles données disponibles?

Mécanismes anti-inflammatoires et immunomodulateurs de la voie de signalisation du récepteur du GLP-1



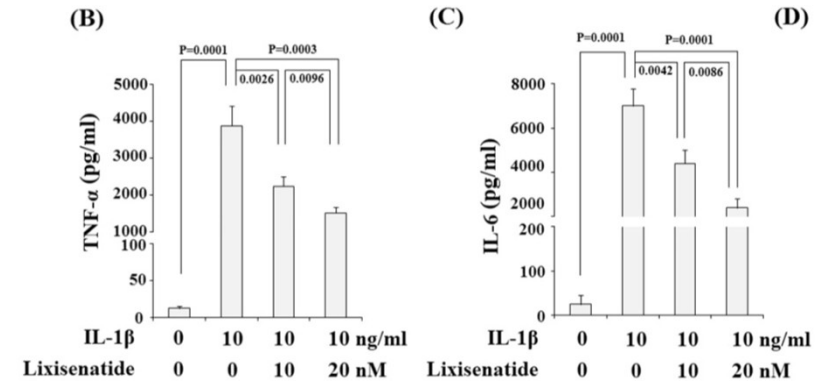
Mécanismes anti-inflammatoires des agonistes GLP-1: une vision intégrée



Wong CK, Drucker DJ. Antiinflammatory actions of glucagon-like peptide-1-based therapies beyond metabolic benefits. J Clin Invest. 2025

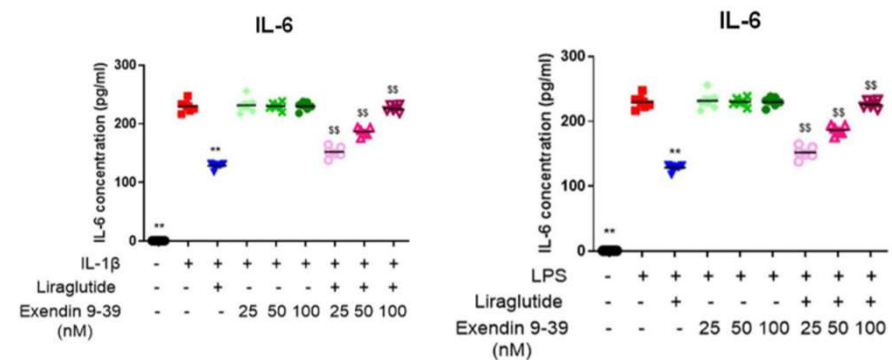
Effets des GLP1Ra sur les cellules articulaires

- Effet anti-inflammatoire des analogues de GLP1 sur les synoviocytes fibroblastiques rhumatoïdes
- Autres effets: MMP, stress oxydant, voie de signalisation NFκB



X. Du, et al. International Immunopharmacology 2019
Tao Y et al. IUBMB Life. 2019

- Effet anti-inflammatoire et anti-oxydant du liraglutide sur les chondrocytes et lignées macrophages murins



Meurot C et al Sci Rep 2022;12:1567

Traitement de l'obésité et gonarthrose



Étude STEP 9



Semaglutide 2,4 N=271

Placebo N=136

Patients avec diagnostic de gonarthrose

Perte de poids moyenne:

-13.7% (sema) vs.
-3.2% (placebo)

Changement WOMAC:

-41,7 (sema) vs.
-27,5 (placebo)

↗ * du test de marche de 6 min sous sema (+56m)

↘ * utilisation des AINS

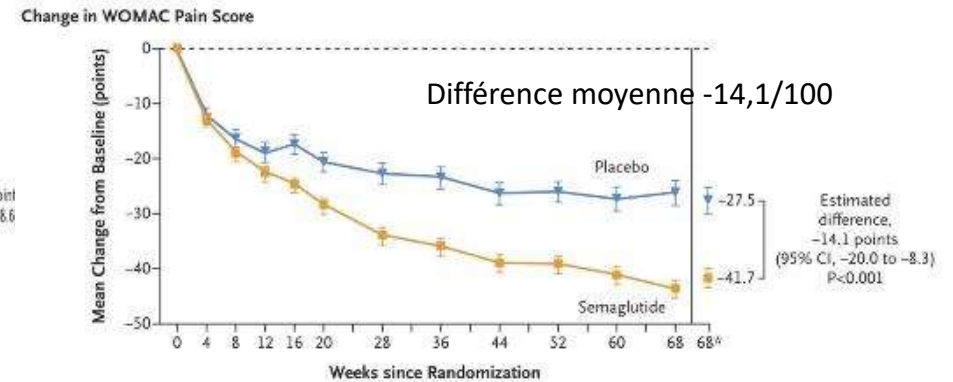
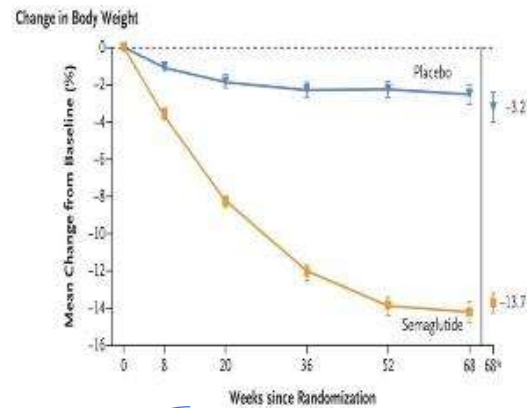
Critères primaires de jugement:

- % de perte de poids ET
- **Changement du WOMAC (score douleur) à 68 semaines**

Critères secondaires de jugement:

- Condition physique (SF36)

Prescription d'un déficit calorique de 500kcal/j + ↗AP



DT2

1 092 225 patients (principalement avec DT2) sans OA, ceux mis sous aRGLP1 ont moins besoin de prothèses de genou et de hanche

7000 patients (DT2 et aRGLP1) comparé à 34 000 contrôle sans aRGLP1: Réduction des infection prothétiques, réduction des réadmission, trend vers moins de révision

Porto et al Orthop J Sports 2025; magruder et al J arthroplasty 2023

Nombreuses données de la plateforme TriNetX

TriNetX : base internationale de Real-World Evidence (>100 millions de patients) issue de dossiers médicaux électroniques de **113 institutions dans 14 pays**, permettant des analyses comparatives après appariement par score de propension.

- **Réduction du risque de progression du psoriasis vers le rhumatisme psoriasique** HR 0,57 (IC95% 0,50–0,64)
- **Agonistes du GLP-1 : diminution du risque de maladies auto-immunes systémiques (LES, PR, SSc) chez les patients obèses**
- **Diminution du recours aux opioïdes dans la fibromyalgie** OR 0,65 (IC95% 0,63–0,67)
- **Réduction de la mortalité dans la polyarthrite rhumatoïde vs inhibiteurs de la DPP-4** HR 0,68 (IC95% 0,58–0,80)
- **Le traitement par des GLP-1RA réduirait le risque d'accident cardiovasculaire majeur et de mortalité dans le RhPso** OR 0,5 (0,4-0,7)
- **Inhibiteurs de SGLT2 (mais pas agonistes du GLP-1) : réduction de l'incidence de la goutte chez les patients avec diabète de type 2**

Feng AS,. J Am Acad Dermatol. 2026 Yu YT, J Diabetes Investig. 2026 Eshak N, Rheumatology (Oxford). 2026 Nassar M, J Endocrinol Invest. 2025 Preston FG, Clin Ther. 2024, Tsibadze N et al., abstr. 0849 ACR 2025

Ixekizumab With Tirzepatide Achieved Greater Disease Control Than Ixekizumab Alone in Adults With Psoriatic Arthritis and Overweight or Obesity: Results From a Randomized Clinical Trial

Joseph F. Merola, MD, MMSc, FAAD, FACR,¹ Philip Mease, MD,² Alan Kivitz, MD, MACR,³ Naveed Sattar, FMedSci,⁴ Laura C. Coates, MChB, PhD,⁵ Daniel Aletaha, MD, MS, MBA,⁶ Cynthia E. Kartman, RN,⁷ Peter Fischer, MD,⁷ Luna Sun, PhD,⁷ Píndaro Martínez-Osuna, MD,⁷ Andris Kronbergs, PhD,⁷ Purvi Prajapati, PhD,⁷ Anabela Cardoso, MD,⁷ Mark C. Genovese, MD,⁷ and Alexis Ogdie, MD, MSCE⁸

• **Essai randomisé multicentrique de phase 3b, open-label, 52 semaines**

Patients adultes avec **rhumatisme psoriasique actif, IMC ≥27 avec ≥1 comorbidité métabolique ou obésité**

• **Randomisation 1:1**

Ixekizumab (IXE) vs Ixekizumab + tirzepatide (TZP)

n = 271 (IXE+TZP 138 ; IXE 133)

• **Critère primaire composite (S36)**

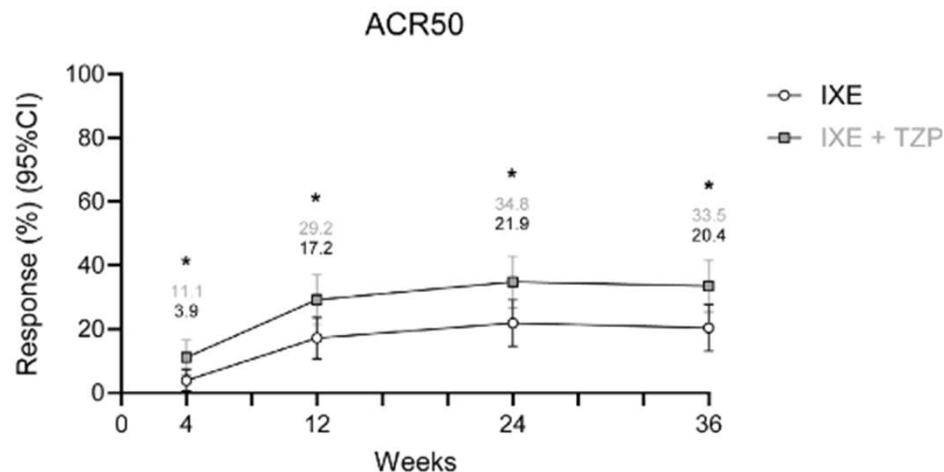
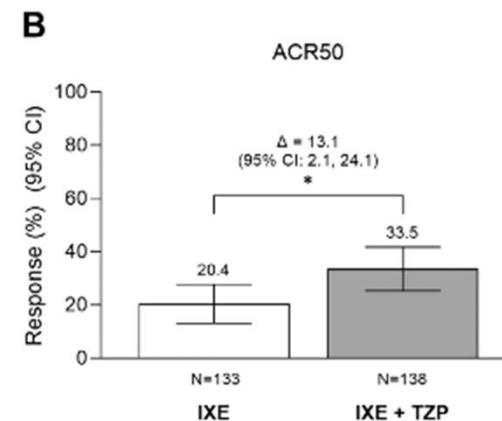
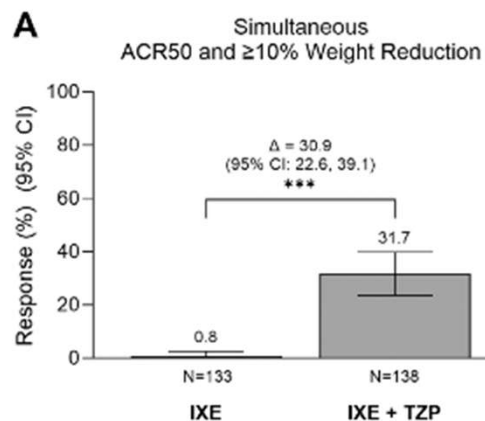
ACR50 **ET** ≥10% perte de poids

(stratification selon sexe, BMI, exposition traitements avancés)

• **Amélioration rhumatologique** : ACR, DAPSA, fatigue et qualité de vie (PsAID, HAQ-DI)

• **Amélioration cardiométabolique** : poids, HbA1c, lipides, pression artérielle

• **Amélioration cutanée** : PASI



Ixekizumab With Tirzepatide Achieved Greater Disease Control Than Ixekizumab Alone in Adults With Psoriatic Arthritis and Overweight or Obesity: Results From a Randomized Clinical Trial

Joseph F. Merola, MD, MMSc, FAAD, FACP,¹ Philip Mease, MD,² Alan Kivitz, MD, MACR,² Naveed Sattar, FMedSci,⁴ Laura C. Coates, MChB, PhD,⁵ Daniel Aletaha, MD, MS, MBA,⁵ Cynthia E. Kartman, RN,⁷ Peter Fischer, MD,⁷ Luna Sun, PhD,⁷ Pindaro Martínez-Osuna, MD,⁷ Andris Kronbergs, PhD,⁷ Purvi Pranjapati, PhD,⁷ Anabela Cardoso, MD,⁷ Mark C. Genovese, MD,⁷ and Alexis Ogdie, MD, MSCE⁸

• **Essai randomisé multicentrique de phase 3b, open-label, 52 semaines**
Patients adultes avec rhumatisme psoriasique actif, IMC ≥ 27 avec ≥ 1 comorbidité métabolique ou obésité

• **Randomisation 1:1**
Ixekizumab (IXE) vs Ixekizumab + tirzepatide (TZP)

n = 271 (IXE+TZP 138 ; IXE 133)

• **Critère primaire composite (S36)**

ACR50 ET $\geq 10\%$ perte de poids (stratification selon sexe, BMI, exposition traitements avancés)

Table 3. Summary of safety outcomes*

Parameter	IXE (N = 132), ^a n (%)	IXE + TZP (N = 138), n (%)
TEAEs	95 (72.0)	104 (75.4)
Mild	40 (30.3)	42 (30.4)
Moderate	49 (37.1)	58 (42.0)
Severe	6 (4.5)	4 (2.9)
Most frequent TEAEs by PT ^b		
Nausea	4 (3.0)	41 (29.7)
Diarrhea	5 (3.8)	25 (18.1)
Constipation	4 (3.0)	23 (16.7)
ISR	22 (16.7)	21 (15.2)
Vomiting	1 (0.8)	15 (10.9)
Sinusitis	3 (2.3)	9 (6.5)
Urinary tract infection	4 (3.0)	9 (6.5)
Dizziness	1 (0.8)	8 (5.8)
Headache	1 (0.8)	8 (5.8)
Upper respiratory tract infection	7 (5.3)	5 (3.6)
SAEs	10 (7.6)	5 (3.6)
Deaths	0	0
Discontinued from study treatment due to AE	7 (5.3)	7 (5.1)
Discontinuation due to GI AEs	1 (0.8)	4 (2.9)
Abdominal pain upper	0	1 (0.7)
Colitis ulcerative	0	1 (0.7)
Diarrhea	0	1 (0.7)
Nausea	0	1 (0.7)
Colitis ^c	1 (0.8)	0

Rien n'est jamais simple...

Association between autoimmune diseases and glucagon-like peptide-1 receptor agonists: A real-world evidence study Yun-Jui Lee et al Journal of Autoimmunity 2025

Les GLP-1 RA sont associés à un risque accru de plusieurs maladies auto-immunes (PR : HR, 1.08; 95 % CI, 1.03-1.12; spondyloarthrite : HR, 1.30; 95 % CI, 1.13-1.51), psoriasis (HR, 1.17; 95 % CI, 1.12-1.22), RCH) GLP-1 RA versus DPP-4i

Acta Diabetol (2014) 51:673–674
DOI 10.1007/s00592-013-0525-3

CASE REPORT

GLP-1 receptor agonist-induced polyarthrititis: a case report

Maria Luisa Ambrosio · Matteo Monami ·
Lavinia Sati · Niccolò Marchionni · Mauro Di Bari ·
Edoardo Mannucci

Lack of effect of the glucagon-like peptide-1 receptor agonist liraglutide on psoriasis in glucose-tolerant patients – a randomized placebo-controlled trial

A. Faurschou,^{1,2,*} M. Gylденløve,² U. Rohde,¹ J.P. Thyssen,² C. Zachariae,² L. Skov,² F.K. Knop,¹ T. Vilsbøll¹

JEADV 2015, 29, 555–559

Rien n'est jamais simple...

Once-weekly semaglutide versus placebo in adults with increased fracture risk: a randomised, double-blinded, two-centre, phase 2 trial

Morten S. Hansen,^{a,b,*} Eva M. Wölfel,^b Shakespeare Jeromdesalla,^{a,b} Jens-Jakob K. Møller,^c Charlotte Ejersted,^a Niklas R. Jørgensen,^{d,e} Richard Eastell,^f Søren G. Hansen,^g and Morten Frost^{a,b,h}

Pas d'effet du sémaglutide sur la formation osseuse : PINP n'augmente pas versus placebo.

Augmentation de la résorption et baisse de la masse osseuse : CTX I ↑ et DMO rachis et hanche ↓

Perte de poids importante (−6,8 kg)

Osteoporosis International
<https://doi.org/10.1007/s00198-026-07990-6>

ORIGINAL ARTICLE

The association between GLP-1 receptor agonists and fractures: a nationwide Danish nested case-control study

Annika Vestergaard Kvist^{1,2} · Sally Søgaard Andersen^{1,2} · Peter Vestergaard^{1,2,3} · Rikke Viggers^{1,2,3}

Utilisation des GLP-1 RA associée à une diminution du risque de fracture
: OR 0,94 (IC95% 0,90–0,97) ; fracture ostéoporotique majeure OR 0,88 (IC95% 0,83–0,94) (337 648 cas vs 675 296 contrôles)

Increased Tendon Rupture Risk in GLP-1 Receptor Agonist Users: A Five-Year Cohort Study with Obese and Diabetic Subgroup Analysis

Program Number: P158

Adam Khan, MD; Brian W. Hill, MD; Jad J. Lawand, MSc; Jeremy S. Somerson, MD, FAAOS; John G. Horneff, MD, FAAOS; Joseph A. Abboud, MD, FAAOS; Katherine S. Ferry; Marc Boutros, MSc; Muaaz Wajehath.

GLP-1 receptor agonist use was associated with increased risk of rotator cuff, Achilles, and pectoralis major tendon ruptures, particularly in obese patients, over a five-year follow-up period.

AAOS 2026

Attention à la sarcopénie: estimation du déclin de la masse maigre

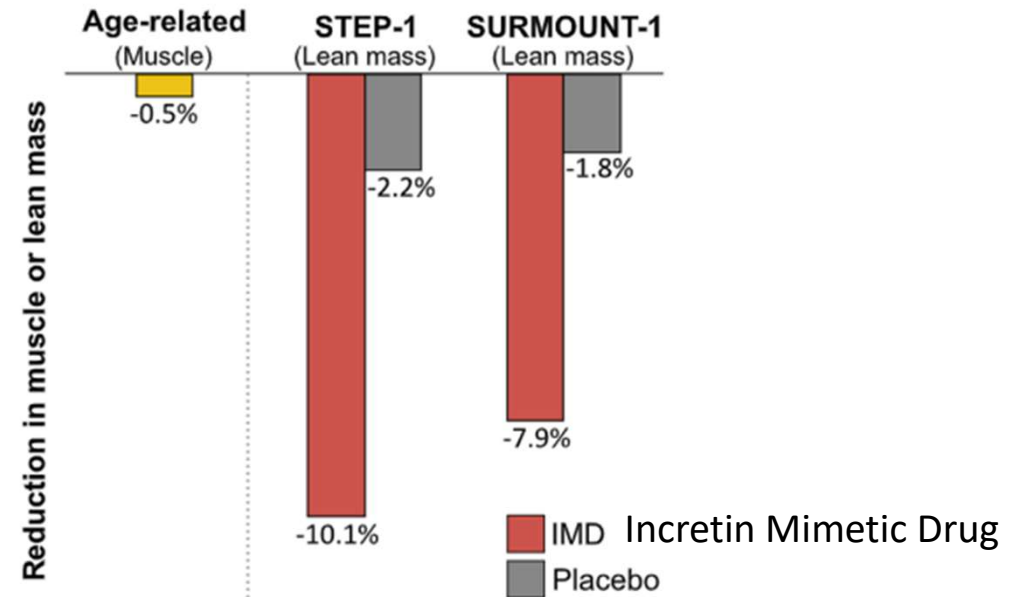
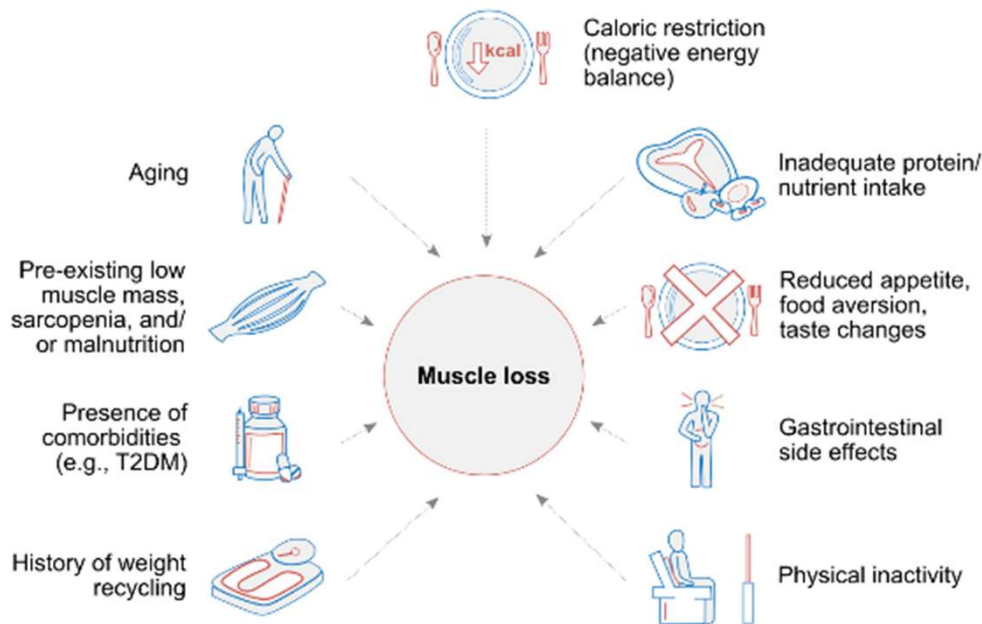
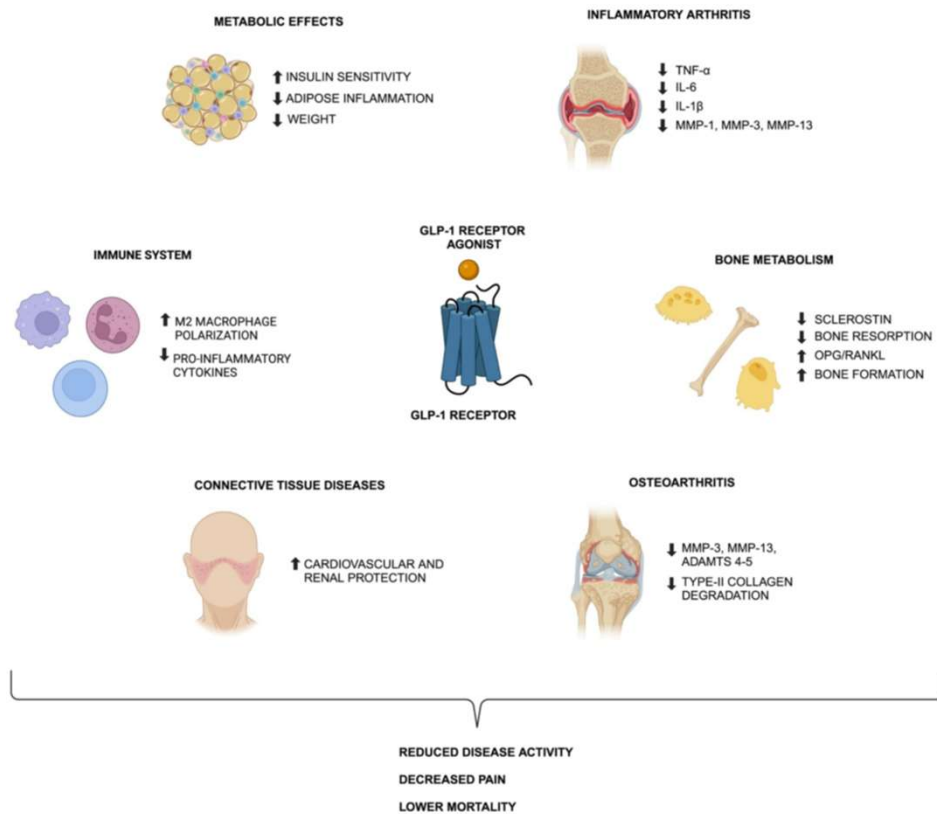


FIGURE 5 Estimated yearly age-related muscle loss in adults and estimated declines in total lean mass during the first year of IMD therapy in the STEP-1 and SURMOUNT-1 trials

L'estimation du déclin annuel de la masse maigre total dans l'étude STEP-1 (68 semaines) et l'étude SURMOUNT-1 (72 semaines) a été calculé à partir des données des études, avec l'assomption que le déclin de la masse maigre était linéaire dans le temps.

Conclusion: Impact l'obésité sur les rhumatismes et effets des GLP1Ra et incrétines



Bilgin E et al Autoimmunity Reviews 24 (2025) 103864

- Comorbidités associées aux RIC dans le contexte de diabète et/ou d'obésité ✓
- Arthrose ✓
- RIC : potentiel fort 🔍
- Mécanismes: Métabolisme (poids 📈) + Immunorégulation ⚖️
- Les inconnues: effet à long terme dans ces populations?, sarcopénie?, statut osseux?
- De nombreuses molécules en développement (double triple agonistes, voie orale)

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

Judith Aron-Wisnewsky¹, Sopio Tatulashvili², Bérénice Segrestin³, Cécile Bétry⁴, Najate Achamrah⁵, Blandine Gatta-Chérifi⁶, Fabien Stenard⁷, Jean Marc Catheline⁸, Audren Dumotier¹, Sébastien Czernichow
Cécile Ciangura¹, Emmanuel Disse³

AVANT L'INITIATION DU TMO



Prise en charge centrée sur les modifications du mode de vie

prise en charge nutritionnelle, comportementale (incluant la qualité du sommeil et la gestion du stress) et en activité physique



Recommandations HAS:

« Obésité de l'adulte : prise en charge de 2e et 3e niveaux »
« Guide du parcours de soins : surpoids et obésité de l'adulte »

A L'INITIATION DU TMO

Après échec ou insuffisance d'une prise en charge centrée sur le mode de vie (nutritionnelle, comportementale et en activité physique de première intention) d'une durée d'au moins 6 mois

INDICATION TMO EN SECONDE INTENTION:

Respect de l'AMM de chaque molécule
Privilégier l'indication pour les obésités de sévérité de niveau 2 et 3

Avis n° 1 du GT

- Le TMO n'est pas indiqué en première intention dans la prise en charge de l'obésité (A).
- Les TMO relèvent d'une **prescription de deuxième intention**, en respectant les AMM de chaque molécule, chez des patients **ayant déjà bénéficié d'une prise en charge nutritionnelle, comportementale (induant la qualité du sommeil et la gestion du stress) et en activité physique de première intention** (selon les recommandations HAS 2022) sur une durée de 6 mois, et n'ayant pas atteint leurs objectifs personnalisés (AE).
- Introduire un TMO doit se faire dans le cadre d'une décision médicale partagée et dans une démarche centrée sur le patient sous la responsabilité du prescripteur qui doit en assurer le suivi régulier (AE).
- Le prescripteur doit s'assurer d'un accompagnement du TMO par un professionnel de santé compétent en nutrition, qu'il s'agisse de lui-même ou d'une tierce personne (diététiciens ou

médecins nutritionnistes) vers laquelle il aura adressé le patient (AE).

- La discussion de l'introduction d'un TMO ne prend pas uniquement en compte la gestion du poids, mais également les complications de l'obésité et la qualité de vie du patient (AE).
- La posologie du TMO doit être personnalisée en fonction des objectifs de réduction pondérale, d'amélioration des complications de l'obésité et de la qualité de vie, selon une décision médicale partagée avec le patient. Il ne faut pas dépasser les posologies maximales, indiquées dans l'AMM de chaque TMO (A).
- Le GT se positionne pour privilégier l'utilisation des TMO chez les patients atteints d'obésité dont **la sévérité est de niveau 2 ou 3 selon la HAS (figure 2)*** (AE).

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

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

	Bénéfice démontré
	TMO à privilégier

Potential Timeline of Upcoming Obesity Medications



Obésité et maladies rhumatologiques

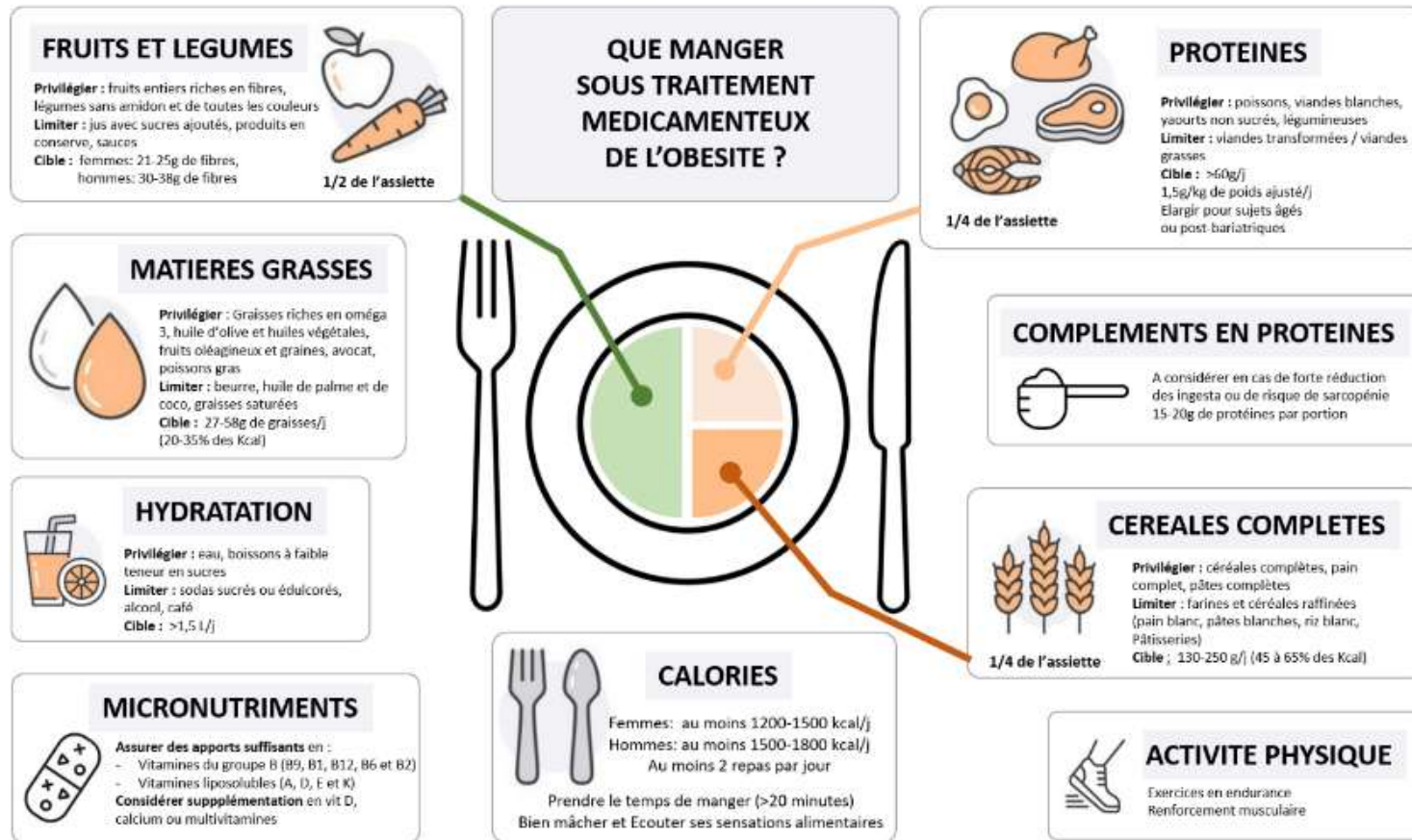
Jérémie SELLAM

Service de Rhumatologie, Hôpital Saint-Antoine, AP-HP, Paris

Sébastien CZERNICHOW

Service de nutrition, HEGP, AP-HP, Paris

Conclusion: mais dans tous les cas, intégrer la nutrition et l'activité physique !



GLP1-R agonistes en vie réelle

Journal of Endocrinological Investigation (2025) 48:483–497
<https://doi.org/10.1007/s40618-024-02466-1>

ORIGINAL ARTICLE

Comparative outcomes of systemic diseases in people with type 2 diabetes, or obesity alone treated with and without GLP-1 receptor agonists: a retrospective cohort study from the Global Collaborative Network

Author list:

Mahmoud Nassar¹ · Omar Nassar² · Hazem Abosheha³ · Anoop Misra^{4,5,6}

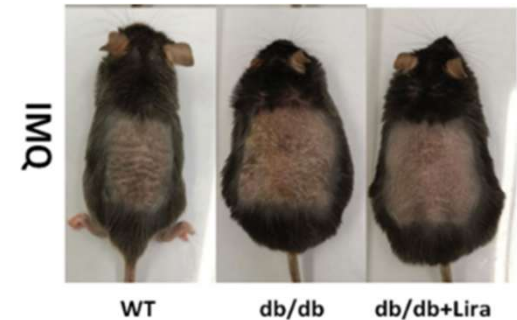
Table 4 Impact of GLP-1 receptor agonists on Health outcomes in people with obesity: a comparative analysis

Comparison	Cohort	Sample Size (n)	People with Outcome	Risk per 1000 individual	Risk Difference (95% CI)	P-value	Mean ± SD	P-value
SLE	GLP-1RA	228,111	347	1.52	-0.002 (-0.002 -0.002)	< 0.001	4.213 ± 8.216	0.002
	No GLP-1RA	228,975	800	3.49			6.906 ± 15.545	
Rheumatoid arthritis	GLP-1RA	230,782	3,570	15.47	-0.004 (-0.005 -0.003)	< 0.001	4.803 ± 10.374	< 0.001
	No GLP-1RA	230,782	4,494	19.47			7.273 ± 16.410	
Systemic sclerosis	GLP-1RA	230,468	44	0.19	-0.000 (-0.001 -0.000)	< 0.001	2.545 ± 3.007	0.049
	No GLP-1RA	230,532	159	0.69			10.327 ± 25.943	

- Plateforme TriNetX
- 230,782 sous GLP1-R agonistes versus 6,162,845 contrôles, appariement par score de propension
- **GLP-1 RA : ↓ risque de LES, PR, sclérodémie systémique chez les patients en obésité**
- Effet des GLP-1 RA sur le risque de Crohn et RCH chez les patients diabétiques

GLP1R agonistes dans le psoriasis

- **In vitro: le liraglutide réduit l'inflammation kératinocytaire** (kératinocytes HaCat stimulés par LPS): ↓ NF-κB, JAK/STAT, cytokines et **limite la migration des macrophages**
- Efficacité du liraglutide dans un **modèle d'obésité et de psoriasis**



~10 publications (cas clinique, cohorte, 2 études contrôlées)
disponibles dans le psoriasis cutané

Yang J, et al Exp Mol Pathol. 2019;107: 124–128. Chen P, et al. J Dermatolog Treat. 2021;32:745–751. Lin L, et al. J Dermatolog Treat. 2022;33:1428–1434.

GLP1R agonistes sur l'activité de la PR

- Étude rétrospective monocentrique
- 173 patients PR + IMC ≥ 27 traités par GLP-1RA (sémaglutide ou tirzépate) vs 42 contrôles
- Analyse : modèles mixtes ajustés (diabète, HTA, ethnie, séropositivité)
- Résultats :
 - ↓ activité PR (-0,03 vs +0,21)
 - ↓ douleur (VAS -0,6 cm vs +1,3 cm)
 - ↓ poids (-4,4 kg vs -1,2 kg)
 - ↓ CRP, ↓ VS, ↓ LDL, ↓ TG dans le groupe traité
 - Effets en partie indépendants de la perte de poids
 - 29 % d'arrêt (GI + assurance)

Table 3. Clinical outcomes in treatment and control groups*

	Treatment		Control		P value	
	Baseline	Δ 12 mo	Baseline	Δ 12 mo	Within treatment group ^a	Between groups ^b
Weight, kg	99.5 (22.0)	-6.2 (7.3)	96.0 (19.4)	-1.7 (4.5)	<0.001	<0.001
BMI	37.1 (7.1)	-2.4 (2.9)	35.3 (6.8)	-0.3 (1.9)	<0.001	<0.001
Systolic BP, mm Hg	127.8 (16.0)	-2.2 (15.3)	129 (12.6)	-0.6 (16.3)	0.12	0.70
Diastolic BP, mm Hg	77.7 (9.2)	-0.9 (9.6)	78.0 (6.4)	0.0 (10.5)	0.70	0.68
Pain, cm on VAS	4.1 (3.3)	-0.6 (3.1)	2.4 (3.1)	1.3 (2.7)	0.02	<0.001
HbA _{1c} , %	6.6 (1.3)	-0.4 (1.1)	5.9 (1.3)	0.1 (0.4)	<0.001	0.03
ESR, mm/hr	25.9 (19.3)	-5.4 (11.0)	20.2 (15.9)	-1.0 (15.5)	0.004	0.18
CRP, mg/dL	1.9 (3.8)	-0.9 (4.1)	1.3 (4.8)	-0.8 (5.2)	0.004	0.83
Total cholesterol, mg/dL	178.8 (38.0)	1.7 (26.7)	185.3 (34.6)	2.7 (22.8)	<0.001	0.04
LDL cholesterol, mg/dL	94.3 (35.9)	2.3 (24.9)	105.1 (30.7)	-3.3 (22.2)	0.002	0.19
HDL cholesterol, mg/dL	57.8 (18.1)	2 (11.2)	57.6 (12.4)	5.1 (13.1)	0.16	0.12
Triglycerides, mg/dL	137.0 (78.8)	-10.5 (52.0)	113.3 (56.9)	4.6 (58.0)	0.004	0.19

Table 2. RA disease activity and therapy change in treatment and control groups*

	Treatment	Control	P value
RA disease activity change			
Improved, n (%)	40 (32)	7 (17)	0.16
Same, n (%)	49 (39)	15 (37)	
Worsened, n (%)	36 (29)	19 (46)	
Change score, mean (SD)	-0.03 (0.7)	+0.21 (0.58)	0.03
RA therapy change			
De-escalation, n (%)	10 (7)	6 (16)	0.29
Same, n (%)	81 (60)	20 (51)	
Escalation, n (%)	43 (33)	13 (33)	
Change score, mean (SD)	+0.14 (0.29)	+0.11 (0.31)	0.63

Situations cliniques

Perte de 15% du poids de départ,
plus de gonalgies, stabilisation
sous traitement



-15% mais je suis
en échec !

Docteur,
je suis en échec !



Nausées fortes:
arrêt du traitement



Pas d'activité physique,
aggravation de la sarcopénie,
malgré une perte efficace
de 20% du poids de départ



Aucun effet secondaire,
mais pas de perte de poids



Carence en vitamines B9, B12
après perte de 20% du poids



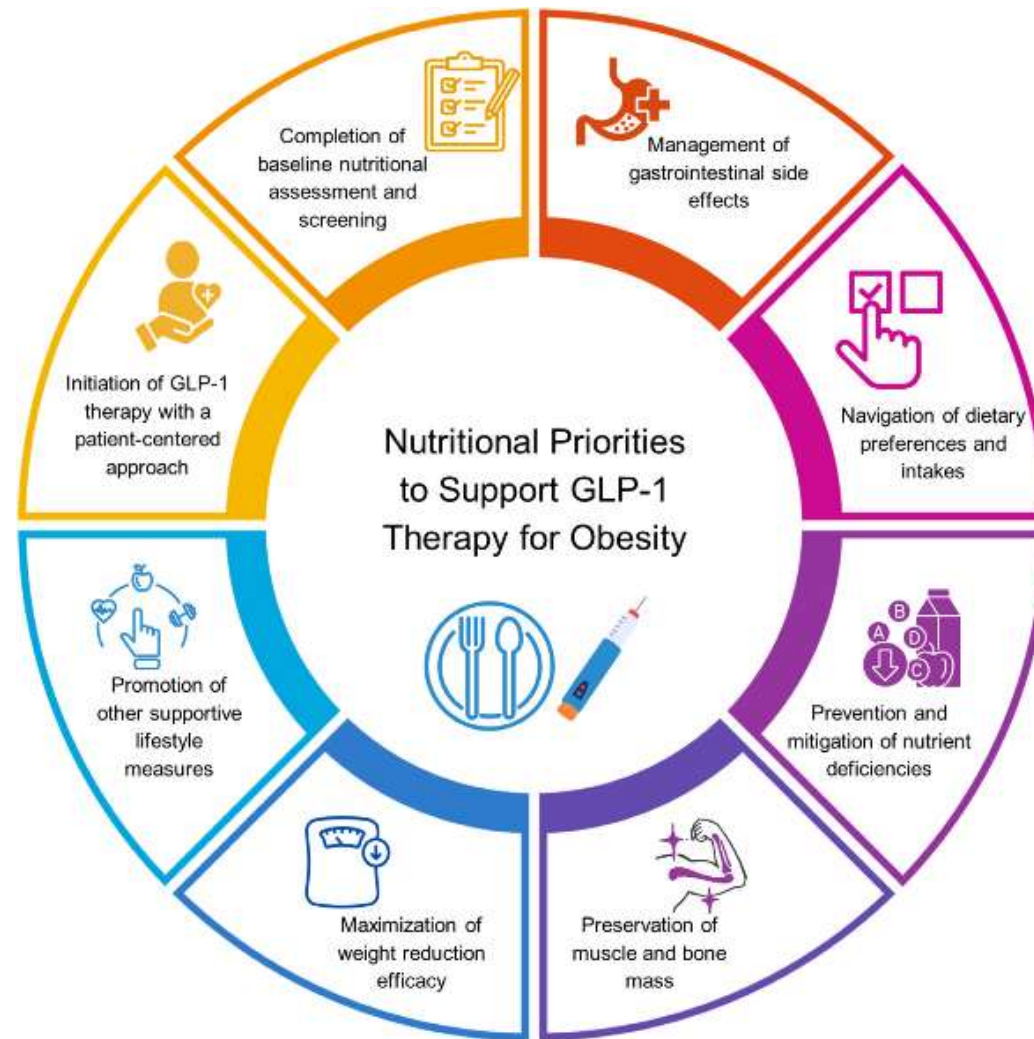
Perte de 20% du poids de départ,
réapparition du «food noise»
un resto chinois à volonté.



Aucun effet secondaire,
perte de poids efficace



Prise en charge nutritionnelle multimodale au long cours de l'obésité



Effet des GLP-1RA sur la mortalité et les MACE (1)

- Analyse rétrospective nationale réseau TrinetX (États-Unis)
Janvier 2015-décembre 2024 (codes CIM-10)
 - RhPso sous GLP-1RA (n = 4 104) vs RhPso non GLP-1RA (n = 86 432)
 - Ajustement par des scores de propension (âge, genre, origine ethnique, diagnostics, traitements) : 3 303 vs 3 303
- **Calcul du ratio de risque (RR) (IC₉₅)**

Effet des GLP-1RA sur la mortalité et les MACE (2)

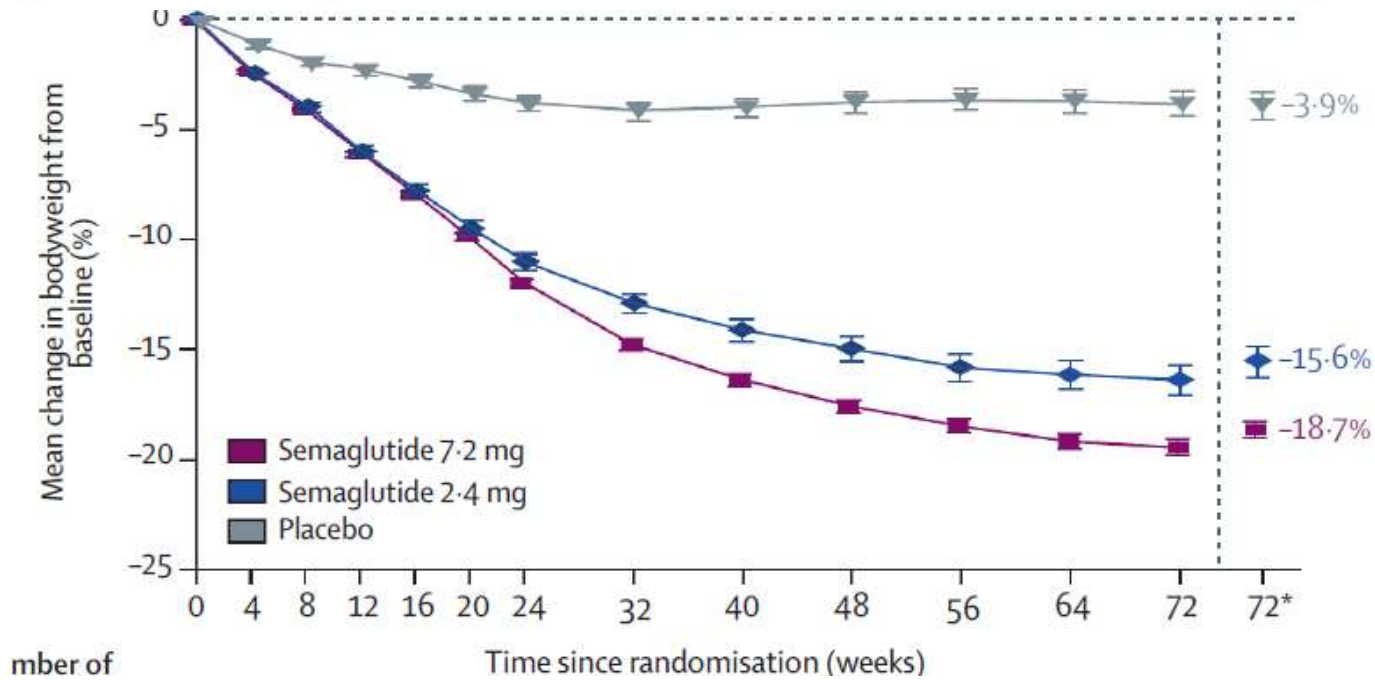
- Résultats : risque d'événements cardiaques majeurs chez les patients atteints de RhPso sous traitement par GLP-1RA

Résultat	Groupes	Risque global, % (avant PSM)	Rapport de risque (avant PSM)	Risque global, % (après PSM)	Rapport de risque (après PSM)
Maladies cardiaques ischémiques	GLP-1RA	9,7 (290/2 983)	1,189 (1,063-1,330) p = 0,003	9,0 (238/2 656)	0,715 (0,610-0,838) p = 0,000
	Pas de GLP-1RA	8,2 (5 929/72 518)		12,5 (320/2 554)	
Maladies cérébrovasculaires	GLP-1RA	4,5 (157/3 451)	0,951 (0,814-1,112) p = 0,531	4,7 (143/3 019)	0,605 (0,494-0,740) p = 0,000
	Pas de GLP-1RA	4,8 (3 628/75 870)		7,8 (232/2 963)	
Infarctus du myocarde aigu	GLP-1RA	2,5 (91/3 593)	1,239 (1,006-1,526) p = 0,044	2,3 (72/3 145)	0,578 (0,434-0,769) p = 0,000
	Pas de GLP-1RA	2,0 (1 587/77 621)		4,0 (124/3 130)	
Infarctus cérébral	GLP-1RA	1,8 (67/3 648)	0,973 (0,763-1,240) p = 0,823	1,8 (58/3 191)	0,633 (0,457-0,876) p = 0,005
	Pas de GLP-1RA	1,9 (1 467/77 690)		2,9 (91/3 168)	
Insuffisance cardiaque	GLP-1RA	11,9 (451/3 791)	1,848 (1,688-2,023) p < 0,000	10,5 (348/3 303)	0,703 (0,618-0,799) p = 0,000
	Pas de GLP-1RA	6,4 (5 071/78 772)		15,0 (495/3 303)	
Décès	GLP-1RA	1,6 (59/3 778)	0,518 (0,401-0,670) p < 0,000	1,4 (47/3 291)	0,307 (0,222-0,425) p = 0,000
	Pas de GLP-1RA	3,0 (2 371/78 674)		4,6 (153/3 292)	

PSM : ajustement/score de propension

- **Le traitement par des GLP-1RA réduirait le risque d'accident cardiovasculaire majeur et de mortalité dans le RhPso**

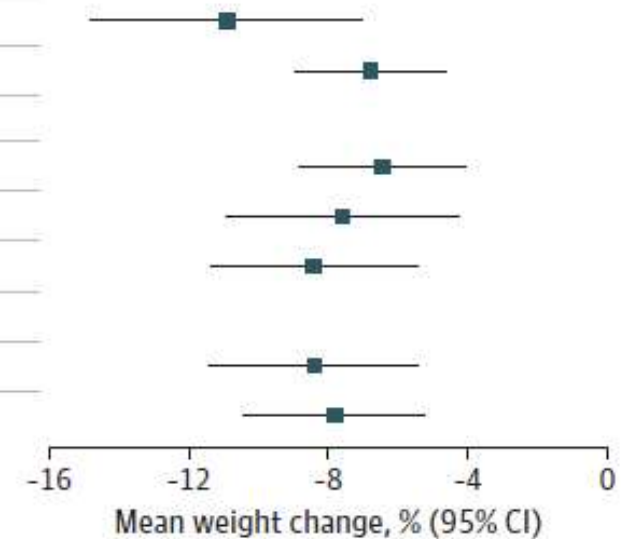
Once-weekly semaglutide 7.2 mg in adults with obesity (STEP UP): a randomised, controlled, phase 3b trial



$p < 0.0001$). Gastrointestinal adverse events were more common with semaglutide 7.2 mg (711 [70.8%] of 1004) versus 2.4 mg (123 [61.2%] of 201) or placebo (86 [42.8%] of 201), as was dysaesthesia (230 [22.9%], 12 [6.0%], and one [0.5%], respectively). Serious adverse events were reported by 68 (6.8%) of 1004 participants with semaglutide 7.2 mg, 22 (10.9%) of 201 with semaglutide 2.4 mg, and 11 (5.5%) of 201 with placebo.

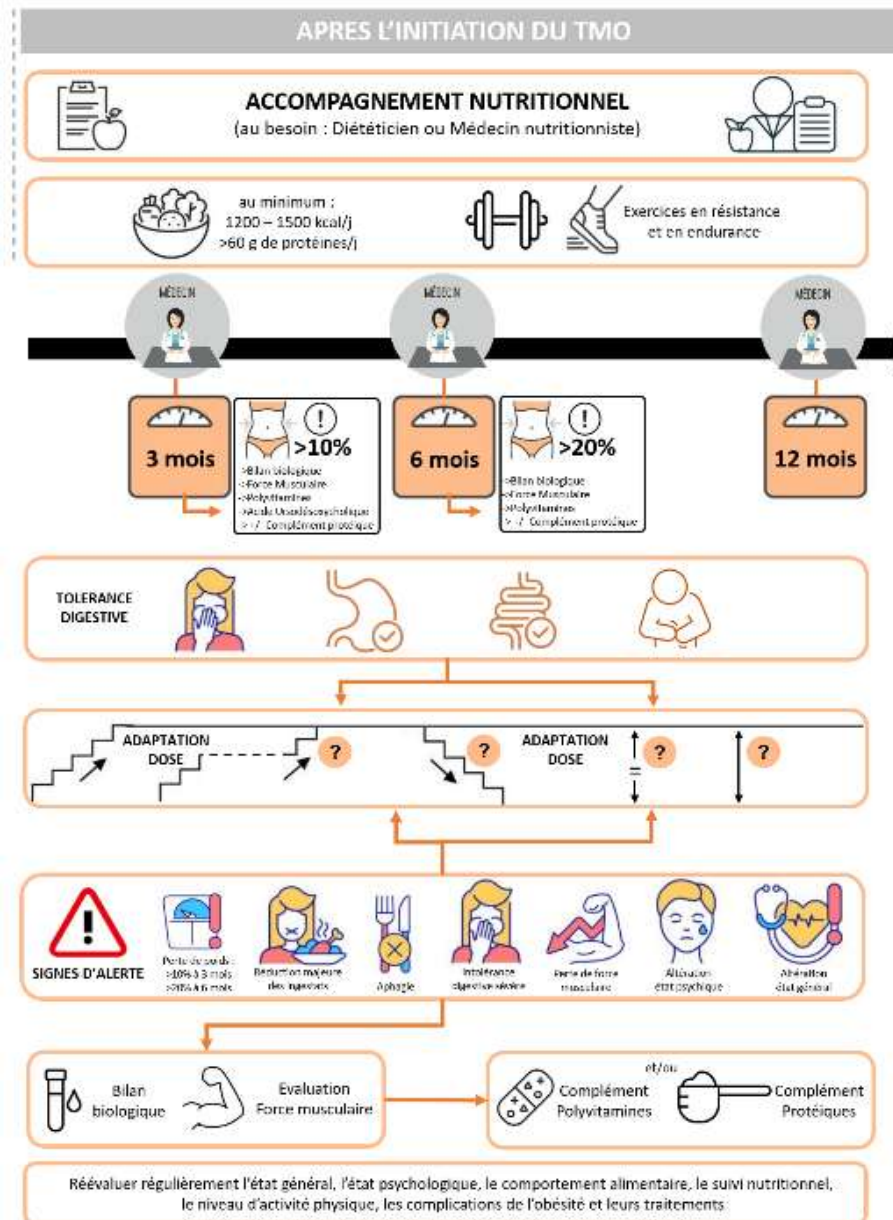
Les femmes perdent plus de poids en moyenne (AGLP1)

Characteristic	Trials, No.	Patients, No.	Mean weight change, % (95% CI)
Sex			
Female	6	6134	-10.88 (-14.76 to -7.00)
Male	6	13772	-6.78 (-8.95 to -4.61)
Race			
Asian	9	2132	-6.45 (-8.82 to -4.08)
Black	9	1503	-7.57 (-10.89 to -4.25)
White	9	21594	-8.42 (-11.40 to -5.44)
Ethnicity			
Not Hispanic or Latino	7	7351	-8.40 (-11.39 to -5.40)
Hispanic or Latino	7	977	-7.80 (-10.39 to -5.21)

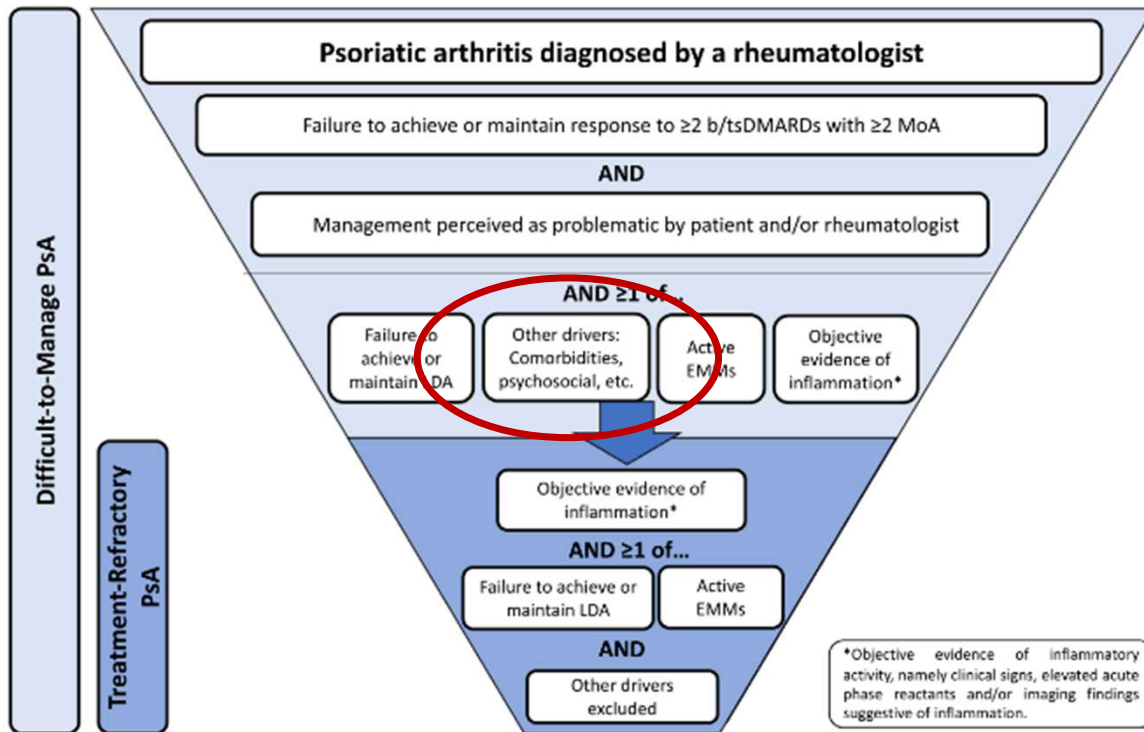


Characteristic	RCTs, No. (%)
Total RCTs, No.	48
Sample size at baseline, mean (SD)	1181 (2513)
RCT funding	
Industry	50 (96.2)
Nonindustry	2 (3.8)

Semaglutide	21 (43.8)
Dulaglutide	9 (18.8)
Liraglutide	8 (16.7)
Exenatide	3 (6.3)
Insulin degludec/liraglutide	4 (8.3)
Insulin glargine/lixisenatide	3 (6.3)



Le PsA difficile à traiter: une entité hétérogène qui intègre l'obésité



- La présence de comorbidités doit être prise en compte lors de l'interprétation des mesures de l'activité de la maladie.
- Les différentes comorbidités:
 - **Comorbidités pro-inflammatoires** : obésité, stéatose hépatique, syndrome métabolique, dyslipidémie, goutte.
 - **Comorbidités imitant le PsA** : arthrose, fibromyalgie, etc.
 - Autres : maladies cardiovasculaires, syndromes douloureux chroniques, dépression, anxiété,

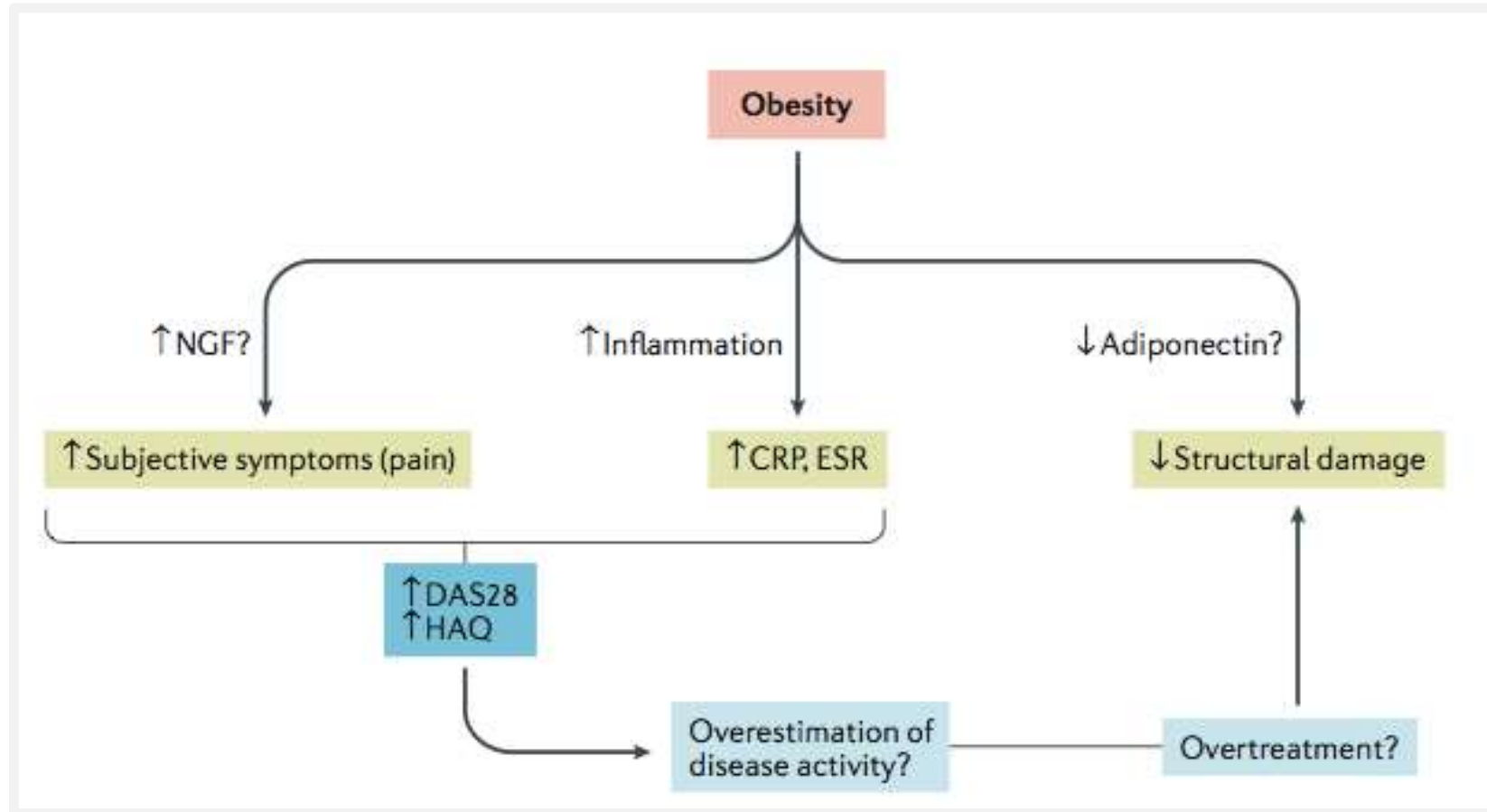
D2M, difficult to manage; EMMs, extramusculoskeletal manifestations; LDA, low disease activity; MoA, mechanisms of action; PsA, psoriatic arthritis; TR, treatment refractory

Marzo-Ortega H et al, Ann Rheum Dis. 2025, Dimopoulou AE, et al Mediterr J Rheumatol. 2024

Effet-dose: l'exemple du rhumatisme psoriasique

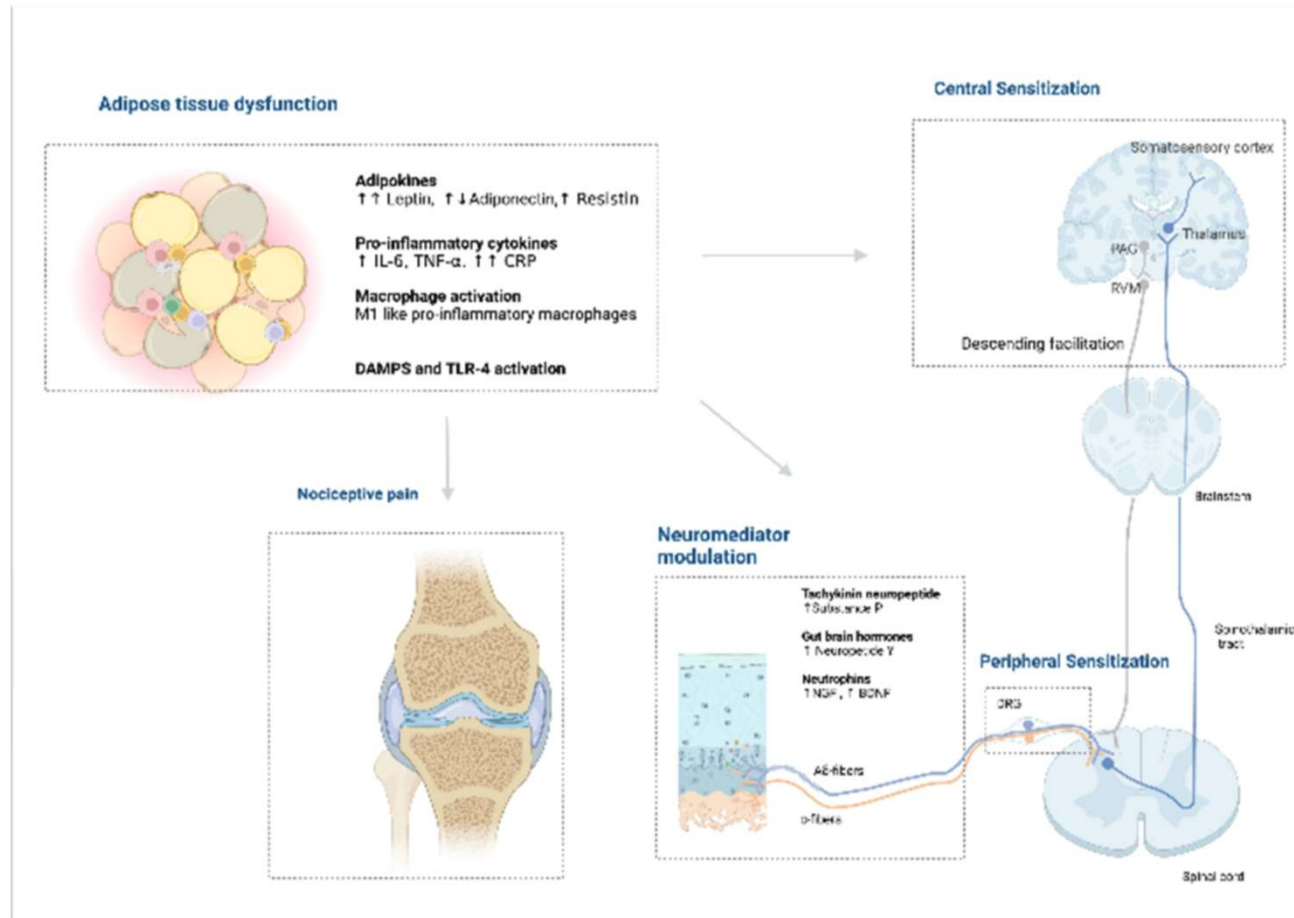
- **Nurses' Health Study II**: 89 049 femmes, suivi de 14 ans (1991–2005)
- Anthropométrie répétée : IMC, tour de taille/hanche, prise de poids depuis 18 ans
- Cas incident de PsA confirmés
- Analyse multivariée ajustée (tabac, activité physique, âge, alcool) → estimation du risque relatif (RR)
- **Résultat principal : effet-dose entre IMC et risque de PsA**
 - Surpoids (IMC 25–29.9) → **RR 1.8 (1.2–2.9)**
 - Obésité (30–34.9) → **RR 3.1 (1.9–5.1)**
 - Obésité morbide (≥ 35) → **RR 6.5 (4.1–10.2)**
- **Prise de poids depuis 18 ans**, tour de taille, ratio taille/hanche → tous associés au risque de PsA

L'obésité majore l'activité de la PR



Courties A, Sellam J. Rheumatoid arthritis: Disconnect in the effects of obesity on RA outcomes. Nat Rev Rheumatol. 2016

Outre les contraintes mécaniques, le tissu adipeux est impliqué dans la douleur arthrosique



Effets des DMARD sur le poids dans le Rhum PsO (1/2)

Cohorte observationnelle (Toronto)

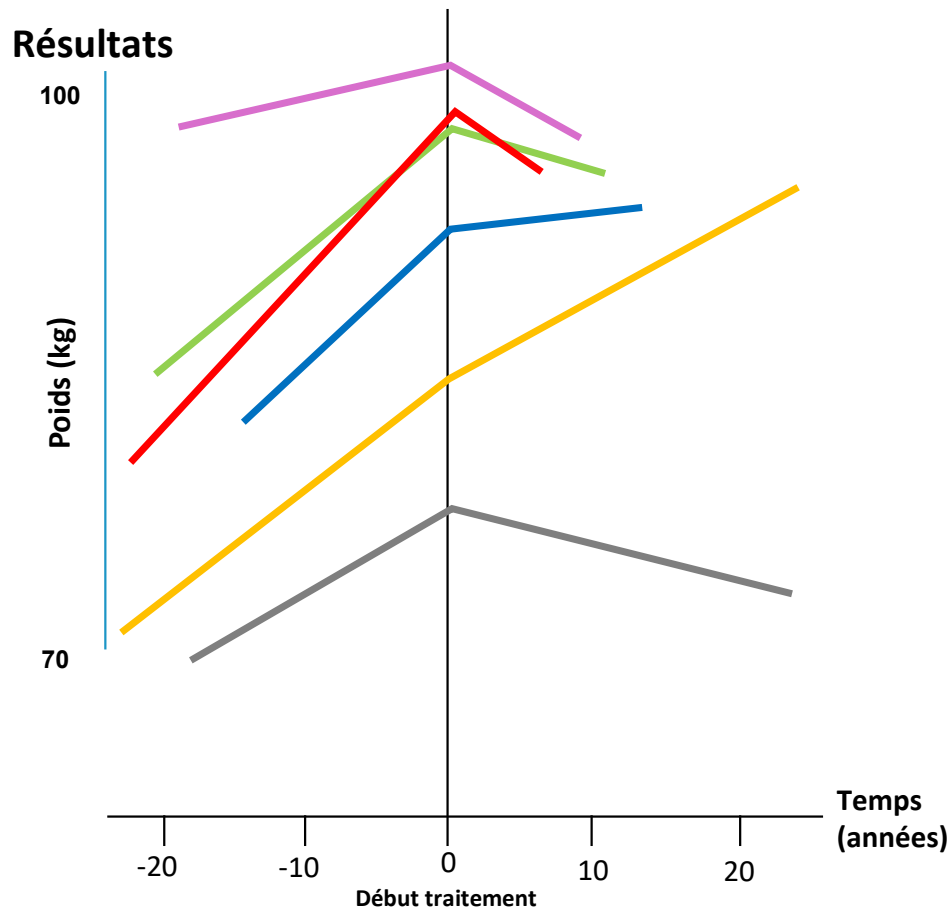
- Rhum PsO sous AINS, csDMARD, bDMARD, JAKi, aprémilast, suivis durant ≥ 1 an
- 1 754 patients (critères CASPAR)
 - AINS ou pas de traitement : 473
 - csDMARD : 571
 - ARMM : 702
 - Nombre de JAKi : 42
 - Aprémilast : 70
- Variation du poids ajusté pour : âge, sexe, durée du Rhum PsO, comorbidités, activité de la maladie (PASI, NAG), ligne de traitement et tabac, à l'aide d'un modèle linéaire à effets mixtes

Âge : 44 ans
Durée Rhum PsO : 6,2 ans
Hommes : 55 %
IMC : 29
Tabagisme : 32 %

AINS : anti-inflammatoires non-stéroïdiens ; DMARD : médicaments antirhumatismaux modificateurs de la maladie ; bDMARD : DMARD biologique ; JAKi : inhibiteur de la Janus kinase ; csDMARD : DMARD synthétique conventionnel ; Rhum PsO : rhumatisme psoriasique ; PASI : indice de Sévérité et de Surface du Psoriasis ; NAG : nombre d'articulation gonflées ; IMC : indice de masse corporelle.

La lettre du rhumatologue - ACR 2024 - D'après Mehta P *et al.*, abstract 2639, actualisé

Effets des DMARD sur le poids dans le Rhum PsO (2/2)



Ajusté pour

- Âge
- Sexe
- Durée de la maladie
- Comorbidités
- Activité maladie PASI, NAG
- Ligne de traitement
- Tabagisme

Perte de poids significative : anti-IL23, anti-IL17, csDMARD

Facteurs influençant le poids

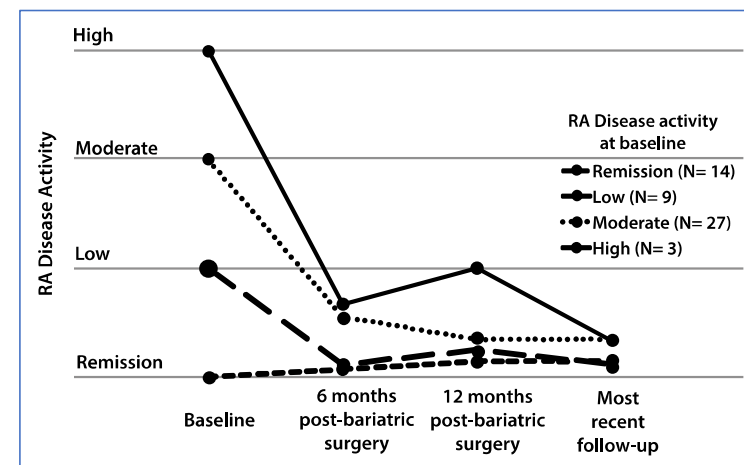
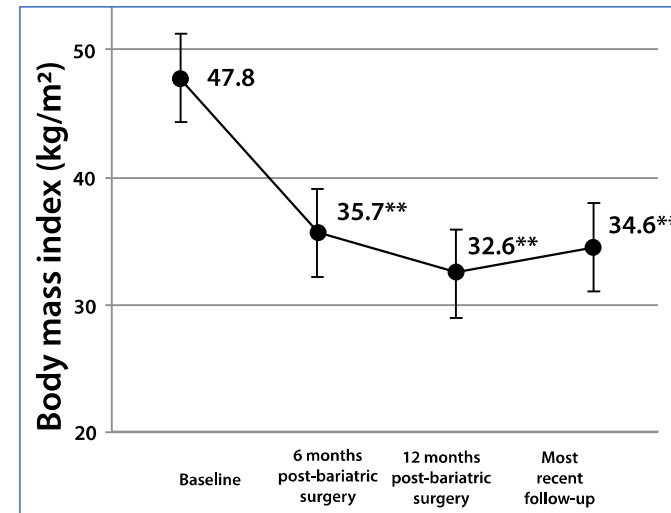
- Prise de poids : anti-TNF, longue durée de suivi, poids initial élevé, HTA, homme
- Perte de poids : apremilast, âge élevé, diabète

csDMARD : DMARD synthétique conventionnel ; DMARD : médicaments antirhumatismaux modificateurs de la maladie ; IL : interleukine ; TNF : facteur de nécrose tumorale, PASI : indice de Sévérité et de Surface du Psoriasis ; NAG : nombre d'articulation gonflées ; HTA : hypertension artérielle.

La lettre du rhumatologue - ACR 2024 - D'après Mehta P *et al.*, abstract 2639, actualisé

Impact de la chirurgie bariatrique dans la PR

- Étude de cohorte rétrospective américaine (1993-2013)
 - 53 PR, âge moyen de 48 ans, ancienneté de la PR: 8,6 ans
 - IMC : 48 kg/m²
 - Bypass gastrique : 80 %, autres chirurgies : 20 %
- 1 an après chirurgie bariatrique :
 - 68 % des patients en rémission versus 26% à la baseline (p<0.001) et 23 % sans aucun médicament pour la PR versus 2% à la baseline



Effet des GLP-1RA sur le RhPso et le métabolisme

Analyse rétrospective de 2 cohortes universitaires (Toronto, NYU)
 Évaluation faite l'année qui précède et qui suit le début des GLP-1RA
 Régression linéaire ajustée : relation Δ poids/évolution des résultats

Association entre la perte de poids corporel (% par rapport à la valeur initiale) et les modifications métaboliques et celles qui caractérisent le RhPso après un traitement par GLP1-RA (modèle de régression linéaire)

Résultat	Coefficient β ajusté pour % de changement de poids corporel (IC ₉₅)	p	n
DAPSA	-0,49 (-0,94 ; -0,03)	0,04	21
Douleur (0-10)	-0,09 (-0,20 ; +0,02)	0,10	25
CRP (mg/L)	-0,10 (-0,23 ; +0,04)	0,15	31
Nombre d'articulations douloureuses (0-68)	-0,18 (-0,32 ; -0,05)	0,01	45
Nombre d'articulations gonflées	-0,02 (-0,06 ; +0,02)	0,26	45
BSA (%)	0,01 (-0,02 ; +0,04)	0,57	45
HAQ-DI	-0,02 (-0,04 ; +0,00)	0,09	18
EuroQol 5-Dimensions (0-1)	0,016 (0,008 ; 0,023)	< 0,001	18
Cholestérol (mmol/L)	-0,07 (-0,11 ; -0,03)	0,003	28
Triglycérides (mmol/L)	-0,05 (-0,10 ; +0,00)	0,07	28
LDL-c (mmol/L)	-0,05 (-0,10 ; -0,003)	0,04	28
Pression artérielle systolique (mm/Hg)	-0,67 (-1,18 ; -0,15)	0,01	42

- ▶ **Le traitement par GLP-1RA chez les patients atteints de RhPso a été associé à une perte de poids (-6,43 kg ; IC₉₅ : [-9,5 ; -2,0] ; p < 0,0001)**
- ▶ **L'amélioration des résultats cliniques du RhPso était proportionnelle au degré de perte de poids**

Risque de lithiase vésiculaire

Facteur	Nombre de patients	Nombre d'essais	Risque relatif (IC 95 %)		
Traitement					
Dose					
Élevée	61 962	54	1,56 (1,36-1,78)		
Faible	16 952	33	0,99 (0,74-1,33)		
Durée, semaines					
≤ 26	13 401	24	0,79 (0,48-1,31)		
> 26	90 417	53	1,40 (1,26-1,56)		
Indication					
Perte de poids	11 282	13	2,29 (1,64-3,18)		
DT2 / autres	92 090	63	1,27 (1,14-1,43)		

Outcomes	No. of studies	No. of events/total		ARD (95% CI) per 10000 persons/year	I ² , % (95% CI)	Relative risk (95% CI)	Increased risks with controls	Increased risks with GLP-1 RAs
		GLP-1 RAs	Control groups					
Gallbladder or biliary disease	76	916/57 856	544/45 515	27 (17 to 38)	0 (0-27)	1.37 (1.23-1.55)		■
Cholelithiasis	61	454/53 674	287/42 212	14 (5 to 24)	0 (0 to 30)	1.27 (1.10 to 1.47)		■
Cholecystitis	53	302/49 491	187/40 574	10 (4 to 18)	0 (0 to 32)	1.36 (1.14 to 1.62)		■
Biliary disease	21	77/36 225	41/32 741	2 (0 to 5)	0 (0 to 48)	1.55 (1.08 to 2.22)		■
Cholecystectomy	7	125/13 690	61/11 479	9 (3 to 17)	0 (0 to 71)	1.70 (1.25 to 2.32)		■
Biliary cancer	12	25/31 010	15/30 026	5 (-3 to 20)	0 (0 to 58)	1.43 (0.80 to 2.56)		■

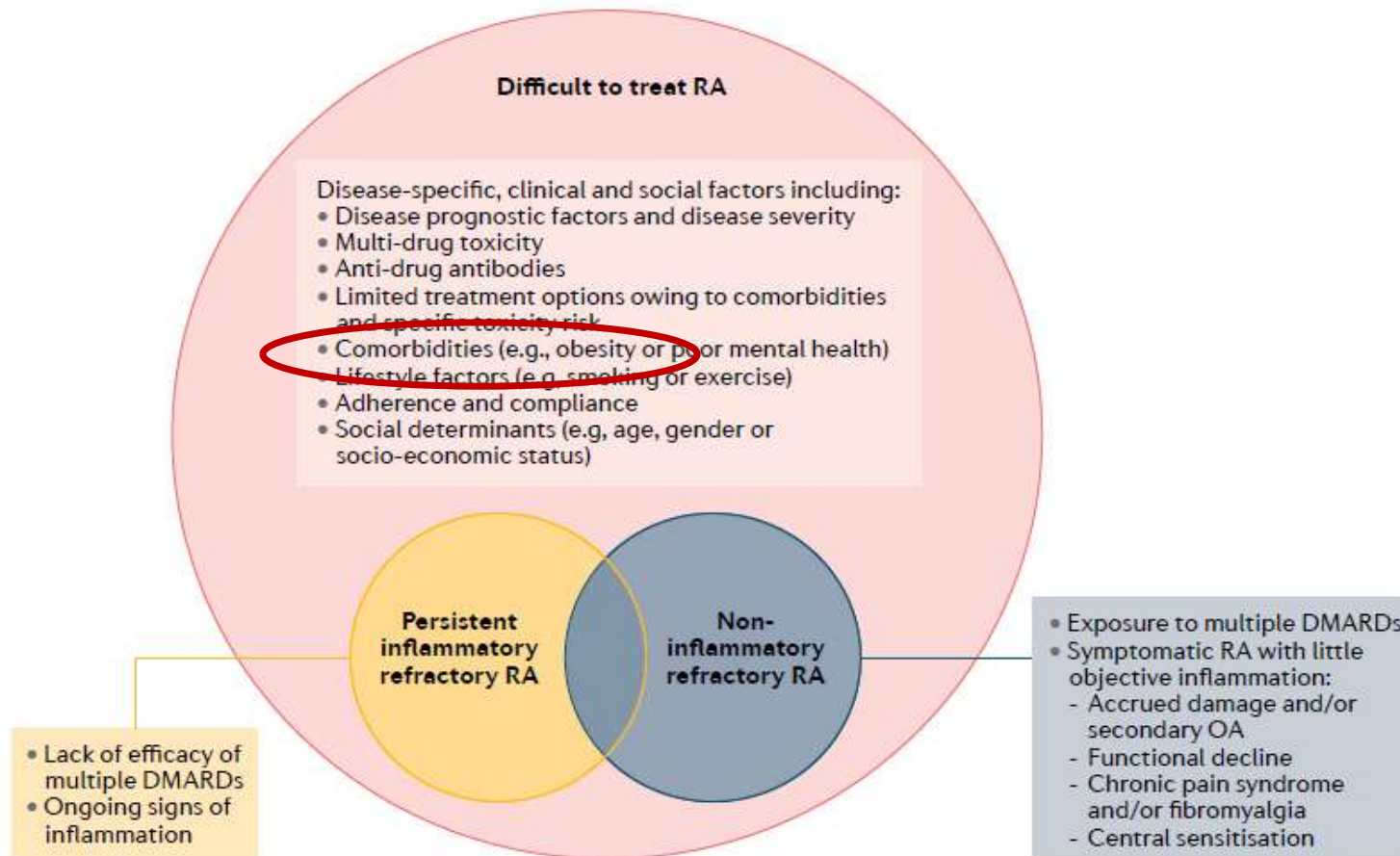
- He L, *et al.* JAMA Intern Med. 2022

Effets multisystémiques des GLP-1RA d'après les données issues d'essais cliniques randomisés

Outcome	Magnitude of effect (compared with placebo)	Refs.
Glycaemic control	1-2% improvement in HbA _{1c}	35,38,39,44,46
Weight loss	T2DM with or without obesity: Liraglutide ^a 3-4% Semaglutide ^b 5-6% Tirzepatide ^c 7-12%	34,35,37-39,44
	Obesity without T2DM: Liraglutide ^a 5% Semaglutide ^b 12% Tirzepatide ^c 18%	36,40,43,45
Mortality	13% reduction in risk	41
MACE	14% reduction in risk	41,42
Hospitalization for heart failure	11% reduction in risk	42
Renal failure	16% reduction in risk	41

GLP-1RA, glucagon-like peptide 1 receptor agonist; HbA_{1c}, serum haemoglobin A_{1c}; MACE, major adverse cardiovascular events; RCT, randomized controlled trial; T2DM, type 2 diabetes mellitus. ^aFor T2DM without obesity, 1.8 mg per day (subcutaneous); for obesity with or without T2DM, 3 mg per day. ^bFor T2DM without obesity, 1 mg per week (subcutaneous); for obesity with or without T2DM, 2.4 mg per week. ^cFor T2DM without obesity, 5 mg per week (subcutaneous); for obesity with or without T2DM, 15 mg per week.

La PR difficile à traiter: une entité hétérogène qui intègre l'obésité



Effacité des thérapies ciblées en cas d'obésité

Effectiveness of drug classes by disease type in patients with obesity.

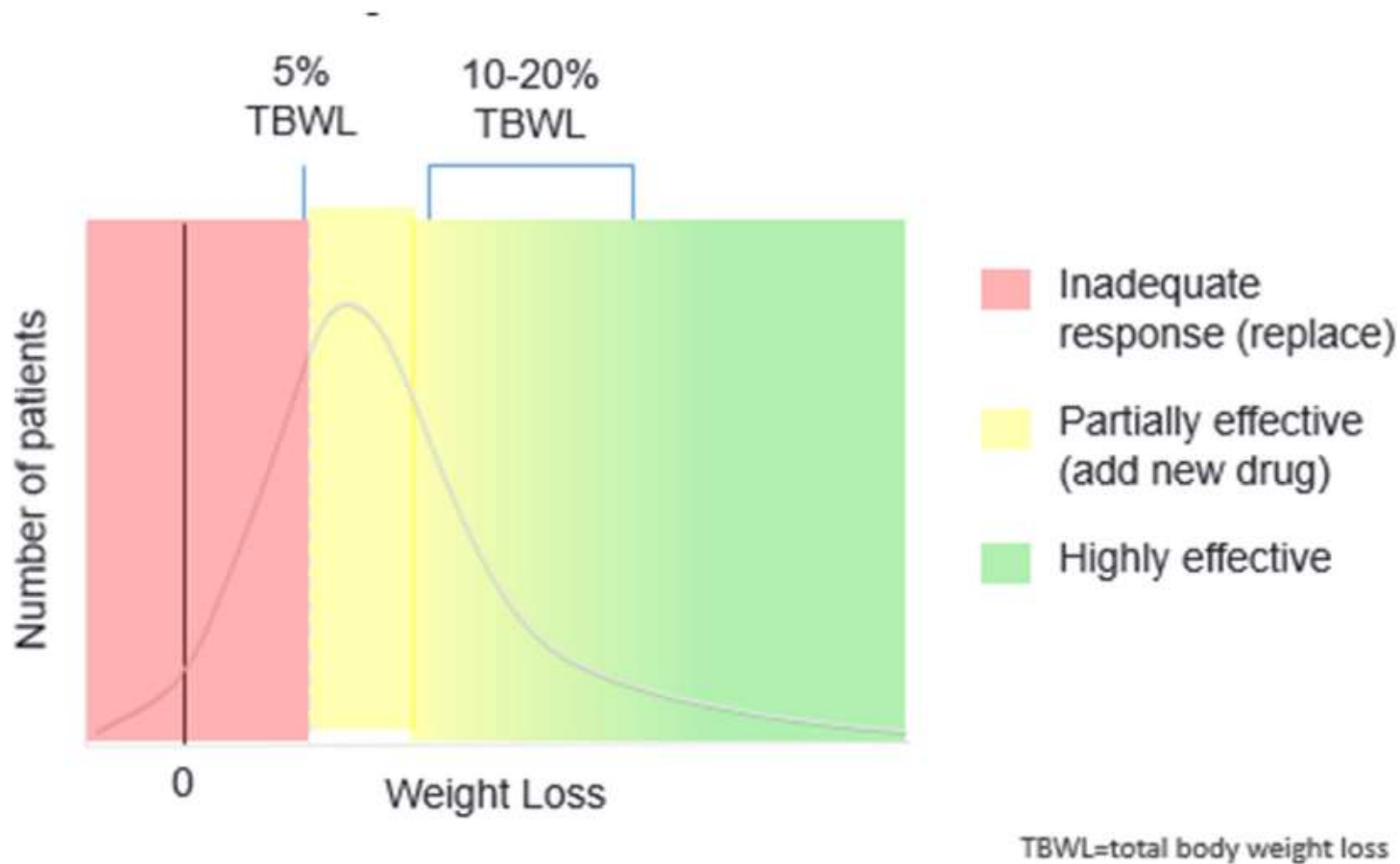
	RA	SpA	PsO/PsA	UC/Crohn's
TNF inhibitors	↓	↓	↓	=
Abatacept	=			
Tocilizumab	=			
Rituximab	=			
Anti-IL17		=	=	
Anti-IL23			=	Not reported
JAK inhibitors	=	Not reported	=	=

RA: rheumatoid arthritis; SpA: spondyloarthritis; PsO: psoriasis; PsA: psoriatic arthritis; UC: ulcerative colitis; ↓: effectiveness reduced; = effectiveness preserved.

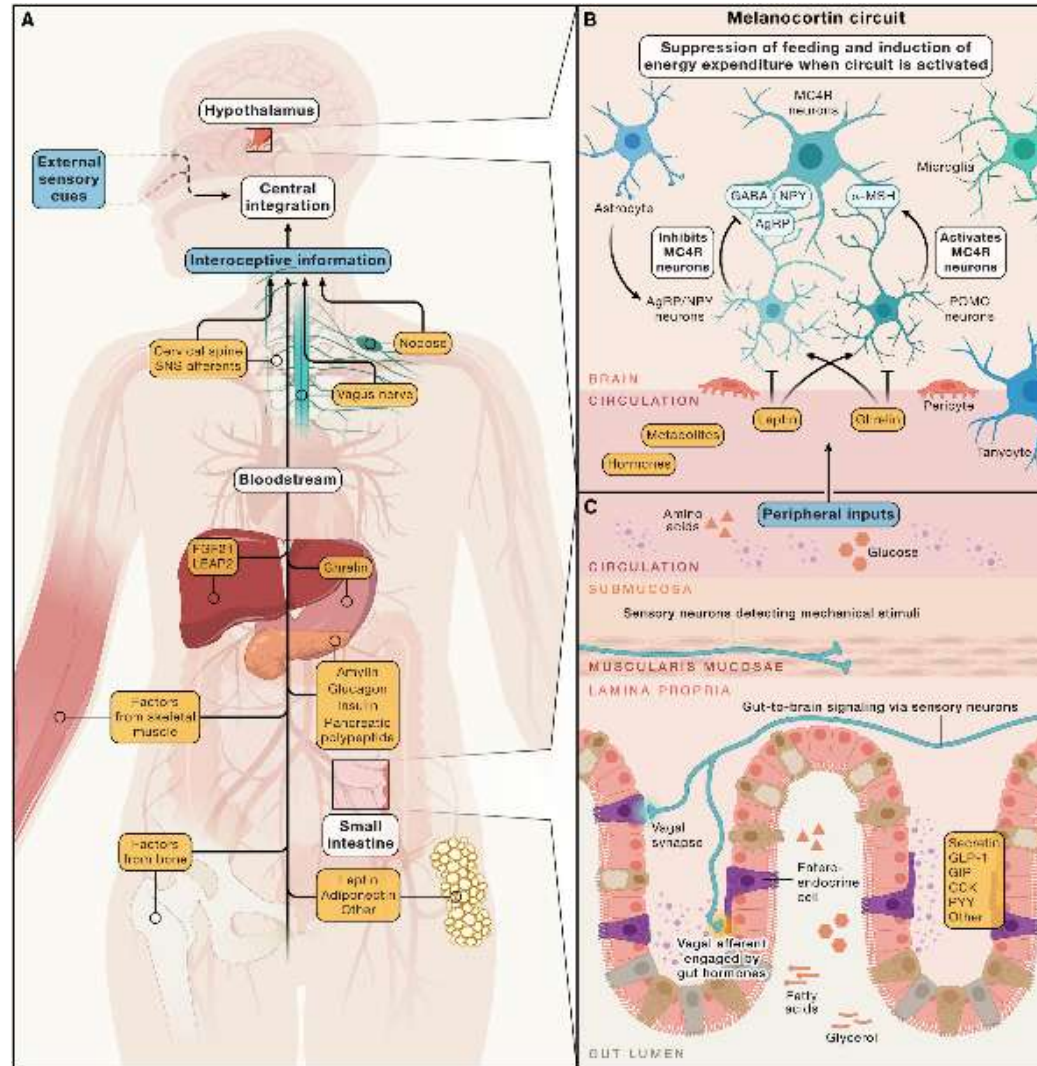
En résumé,
l'obésité impacte
tous les
rhumatismes

	Incidence (risk)	Disease activity or severity	Radiographic progression	Response to treatment
OA	Increased ^{12,13}	Increased ³	Greater radiographic progression seen with high BMI in 12 of 24 and 4 of 11 studies in systematic reviews ^{3,162}	Probably no clinically meaningful effect of preoperative weight on persistent post-TKA pain ^{163,164}
Gout	Increased ^{13,14}	Increased ^a (refs. 3,165–167)	Not studied	Decreased ^b (refs. 168–171)
RA	Increased ^{13,111}	Increased ^{3,5}	Lower radiographic progression with high BMI in 6 of 7 studies ³	Reduced response to TNF inhibitors ⁴
PsA	Increased ^{13,172}	Increased ³	Not studied	Reduced response to TNF inhibitors ⁴
axSpA	Increased ¹³	Increased ³	Increased ⁹	Reduced response to TNF inhibitors ⁴

Quelles attentes des patients ?

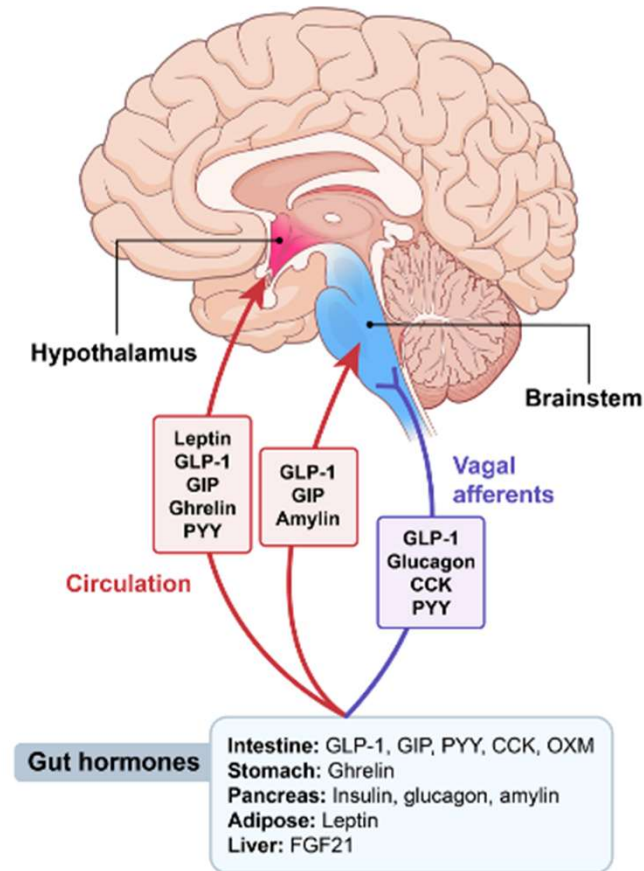
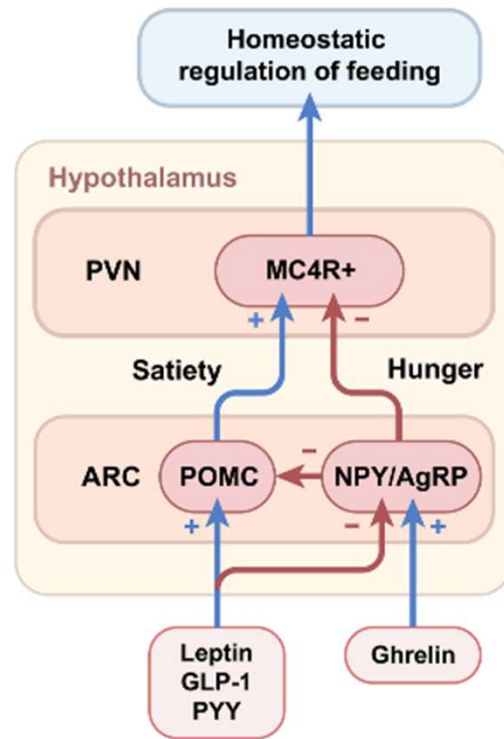


Un modèle de contrôle de la balance énergétique



Wallis. Genes 2020
 Ingemann Johansen et al. Cell 2025

Interaction entérohormones & cerveau: les incrétines



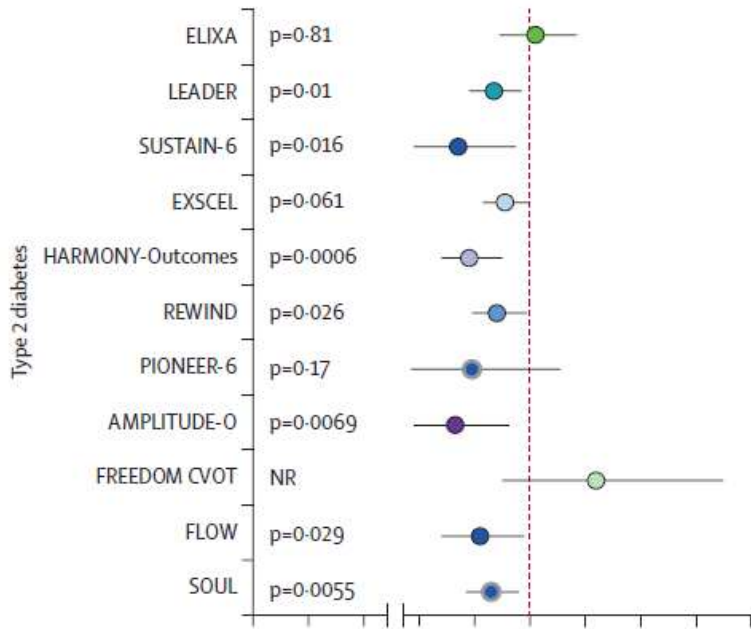
SURMOUNT 5 : tirzepatide (GLP1+GIP) vs semaglutide (GLP1): Effets indésirables

Parameter	Semaglutide MTD (N=376)	Tirzepatide MTD (N=374)	Total (N=750)
Nausea	167 (44.4)	163 (43.6)	330 (44.0)
Constipation	107 (28.5)	101 (27.0)	208 (27.7)
Diarrhea	88 (23.4)	88 (23.5)	176 (23.5)
Vomiting	80 (21.3)	56 (15.0)	136 (18.1)
COVID-19	47 (12.5)	51 (13.6)	98 (13.1)
Fatigue	46 (12.2)	39 (10.4)	85 (11.3)
Eructation	29 (7.7)	37 (9.9)	66 (8.8)
Injection site reaction	1 (0.3)	32 (8.6)	33 (4.4)
Upper respiratory tract infection	43 (11.4)	32 (8.6)	75 (10.0)
Alopecia	23 (6.1)	31 (8.3)	54 (7.2)

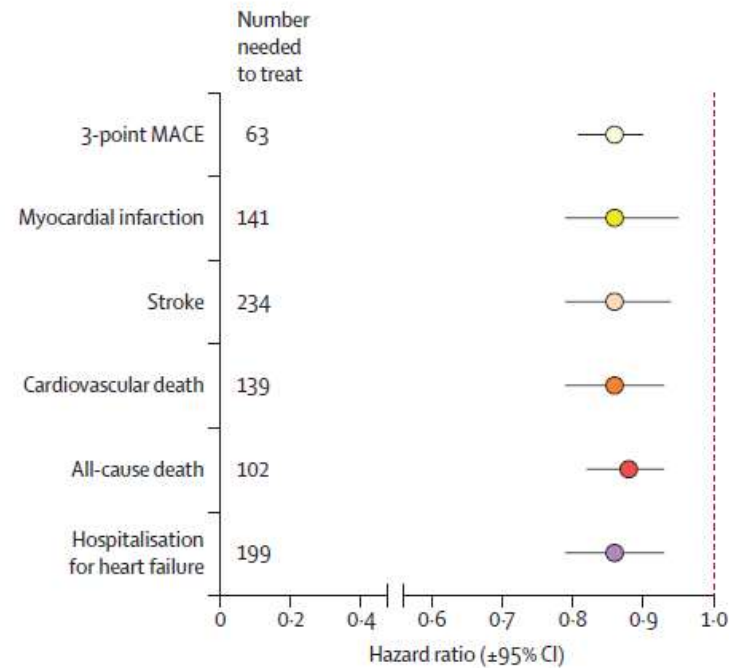
GLP-1 receptor agonists and next-generation incretin-based medications: metabolic, cardiovascular, and renal benefits

A Individual studies

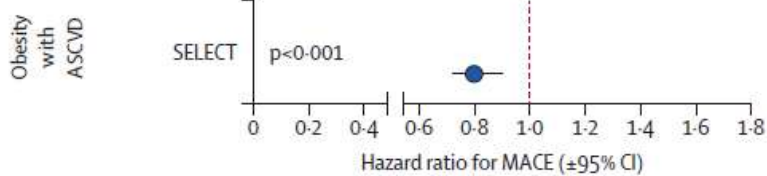
- Lixisenatide ● Liraglutide
- Semaglutide (subcutaneous) ● Exenatide once weekly
- Dulaglutide ● Semaglutide (oral) ● Efpeglenatide
- Exenatide (osmotic minipump)



B Meta-analysis



C



Metabolic rebound after GLP-1 receptor agonist discontinuation: a systematic review and meta-analysis

Population	Outcome	Number of studies	Total patient N	Mean difference (95% CI)
Obesity	Weight change (kg)	11	2779	5.63 (3.52-7.73)
	Weight change (%)	11	2873	5.81 (3.49-8.13)
	Waist circumference (cm)	7	1978	3.81 (2.15-5.47)
	BMI (kg/m ²)	5	957	2.34 (1.21-3.46)
	Heart rate (bpm)	5	1437	-3.22 (-5.05 to -1.38)
	SBP (mmHg)	9	2966	4.15 (1.87-6.44)
	DBP (mmHg)	8	2452	1.15 (-0.27-2.57)
	FPG (mmol/L)	7	2008	0.45 (0.32-0.59)
	HbA1c (%)	7	1567	0.25 (0.18-0.32)
	HDL-C (mmol/L)	6	1668	0.1 (-0.03-0.22)
	LDL-C (mmol/L)	7	1802	0.12 (0.06-0.17)
	TC (mmol/L)	6	2044	0.19 (0.13-0.25)
	TG (mmol/L)	6	1945	0.17 (0.1-0.25)
	VLDL (mmol/L)	4	1909	0.23 (0.08-0.38)

Eighteen RCTs (3771 participants)

Tzang et al. Eclinical Med 2026