GRENOBLE - ARC ALPIN
CENTRE SPÉCIALISÉ DE L'OBÉSITÉ

Journée du CLAN 2025

Laboratoire Hypoxie et Physiopathologies cardiovasculaires et respiratoires
Centre de recherche UGA - INSERM U1042

Nouvelle prise en charge de l'obésité à l'aube des nouveaux traitements

Pr Anne-Laure Borel, PU-PH Nutrition
CHU Grenoble Alpes, service d'endocrinologie, diabétologie, nutrition
Laboratoire INSERM U1300, Université Grenoble Alpes

CHU GRENOBLE ALPES

Faut-il toujours travailler sur le changement des habitudes de vie ?

Look ahead: restriction calorique et amélioration glycémique

RCT: 5145 patients (45-76 ans) en surpoids ou en obésité avec DT2 (Hba1c <11%)

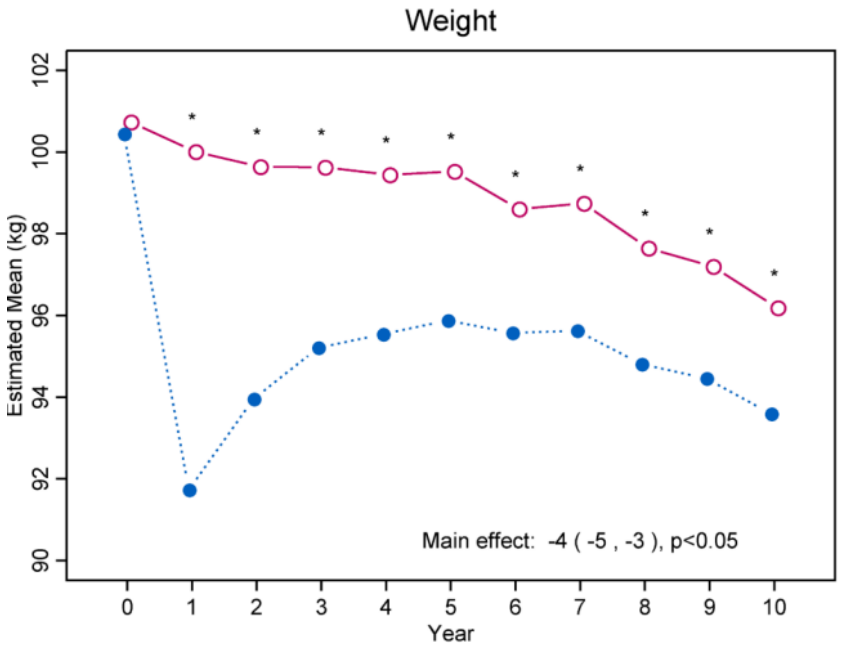
Visites hebdomadaires pdt 6 mois puis ↘ fréquence

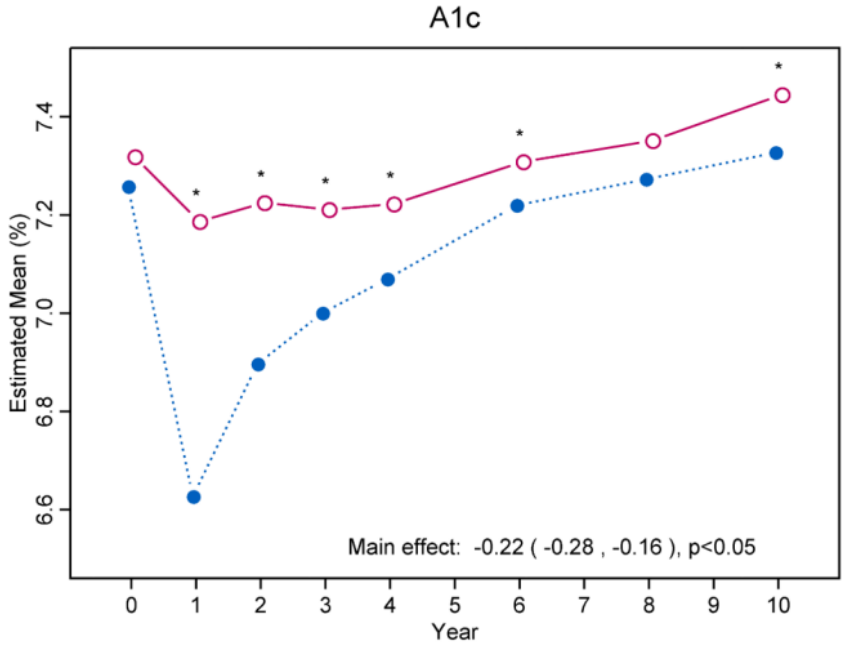
G intervention: restriction calorique (1200-1800kcal, repas liquides, + ↗ AP (>175min/semaine)

G support: 3 sessions / an (diet, AP, support social)

Objectif: atteindre et maintenir > 7% de perte de poids

Perte de poids: -8,6% vs. -0,7% à 1 an et -4,7% vs -0,8% à 4 ans, 6.0% vs. 3.5% à la fin de l'étude





N Engl J Med. 2013 July 11; 369(2): 145–154.

Look ahead: intensive lifestyle intervention

7:50 – 8:00

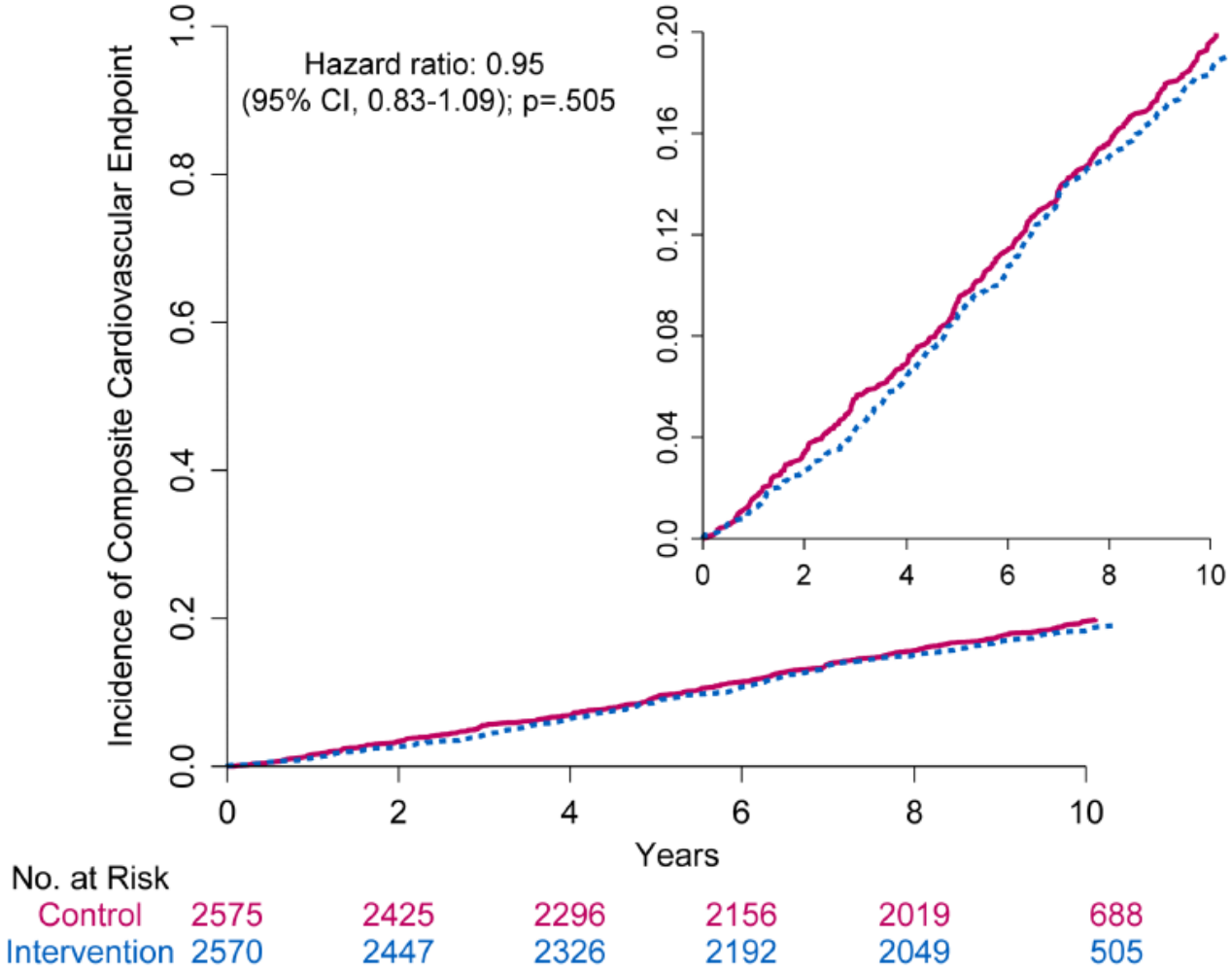


Figure 2.
Cumulative Hazard Curves for the Primary Composite End Point.

Etude prévue pour un suivi à 13 ans, interrompue pour futilité au bout de 9,5 ans

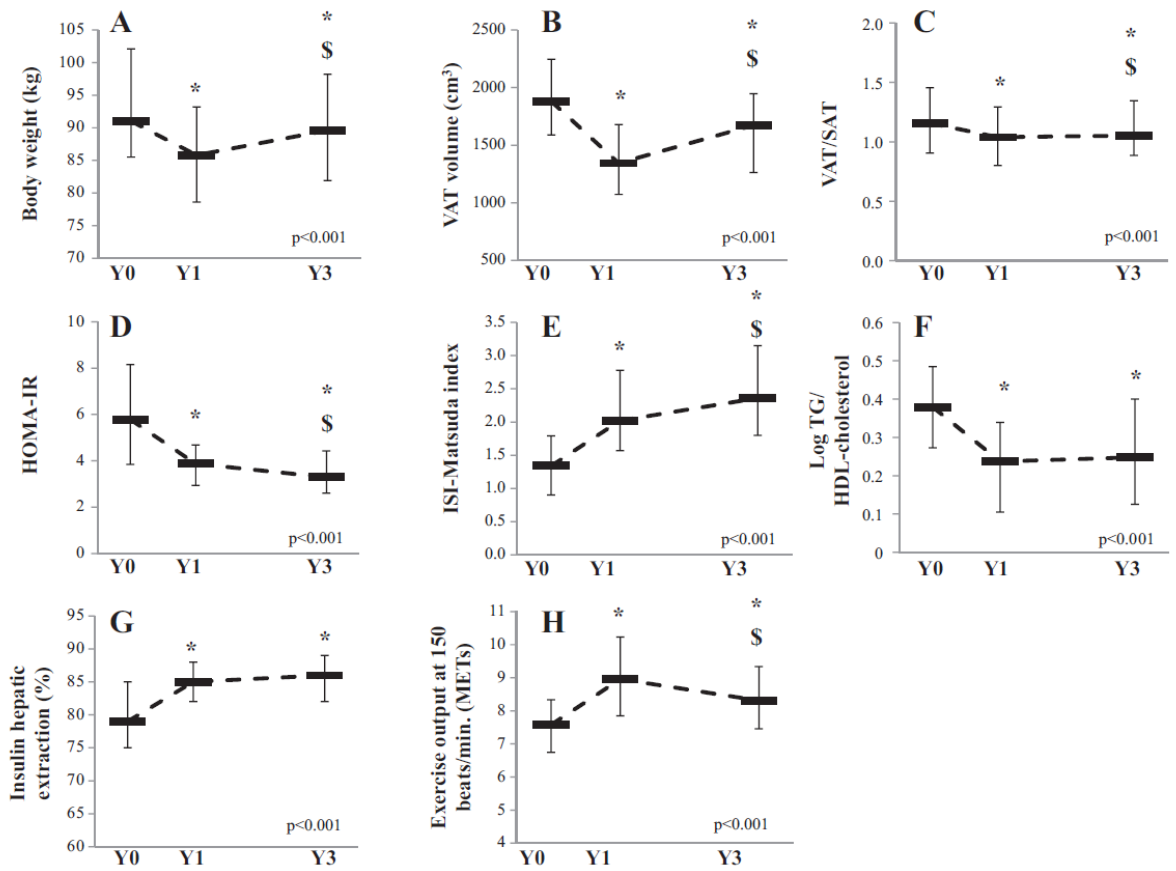
= pas de réduction des événements cardio-vasculaires

N Engl J Med. 2013 July 11; 369(2): 145–154.

Etude SYNERGIE : lifestyle modifications sans restriction

Table 1. *Baseline, 1-yr, and 3-yr characteristics of viscerally obese men in SYNERGIE*

	Baseline	*Year 1*	*Year 3*	*P* Value	3-Yr Changes
Age, yr	49 (8)	50 (8)	52 (8)		
Body weight, kg	91.0 (85.9, 102.1)	85.8 (78.6, 93.2)*	89.6 (81.9; 98.2)*†	<0.001	−3.8 (−4.7, −2.8)
BMI, kg/m^2	30.9 (3.1)	28.7 (3.3)*	29.6 (3.4)*†	<0.001	−1.3 (−1.6, −1.0)
Waist circumference, cm	107.9 (9.1)	99.1 (10.0)*	102.6 (9.9)*†	<0.001	−5.2 (−6.2, −4.3)

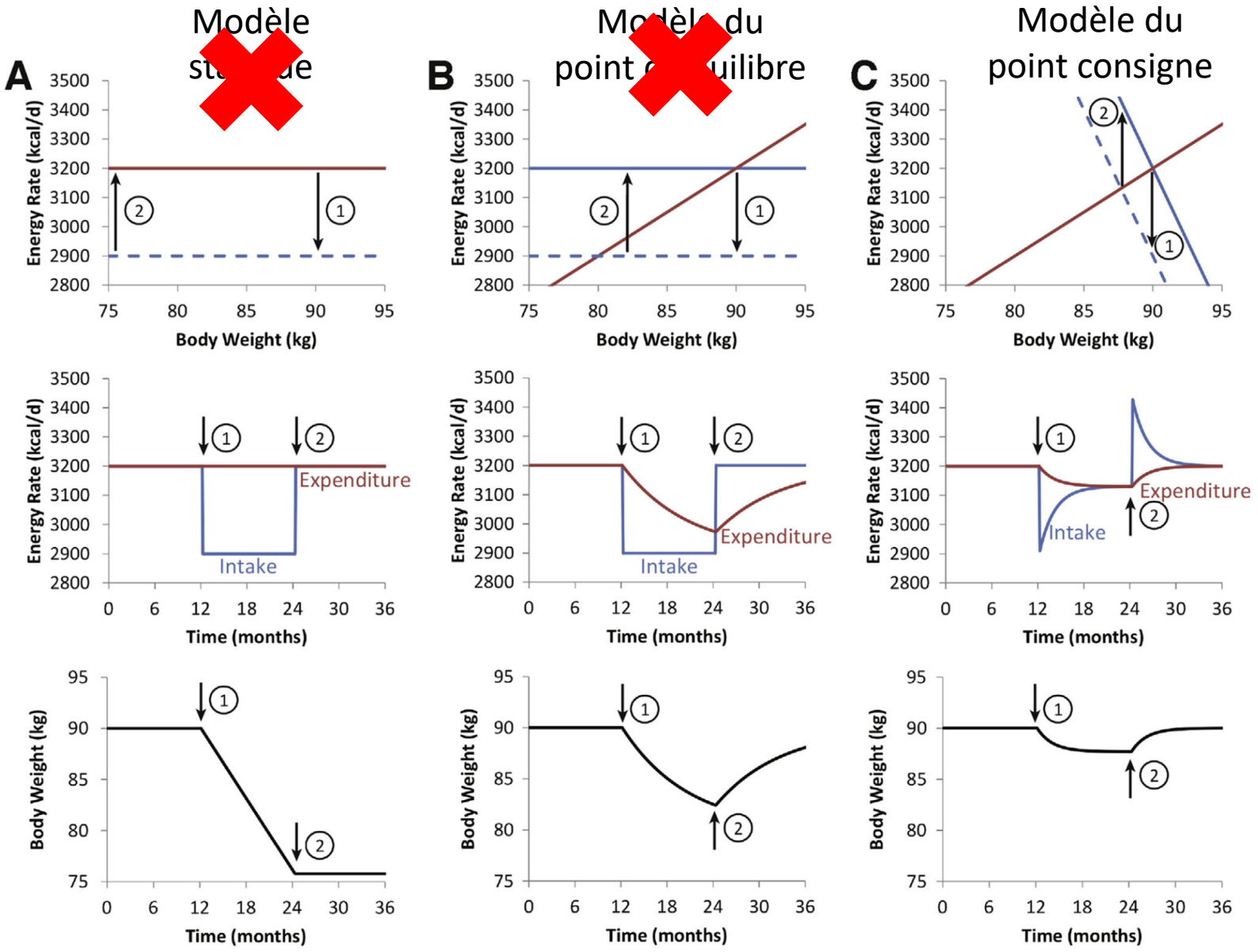


Perte de 7% du poids total à 1 an
Perte de 4% du poids total à 3 ans

Soit une perte modeste mais un bénéfice sur l'insulino-résistance

Borel et Al. Am J Physiol Endoc Metab 2017

Pourquoi les interventions sur le mode de vie ne permettent pas de perdre de poids ? Le modèle du « set-point »



Les mécanismes homéostatiques s'opposent à la perte de poids :
Exemple théorique d'un homme de 90kg qui ferait de 12 à 24 mois une intervention avec baisse de -300kCal/j pendant 12 mois, puis retour à l'alimentation antérieure.

La perte de poids est associée à une baisse de dépense énergétique et une augmentation des signaux favorisant la prise alimentaire.

Hall and Guo *Gastroenterology* 2017

Lifestyle intervention : recommandations HAS 2023

HAS
HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

FFN FÉDÉRATION FRANÇAISE DE NUTRITION

RECOMMANDER
LES BONNES PRATIQUES

RECOMMANDATION

Obésité de l'adulte : prise en charge de 2e et 3e niveaux

PARTIE I : PRISE EN CHARGE MÉDICALE

R32

Dans la perspective d'une perte de poids durable, la réduction des apports énergétiques doit être **modérée et personnalisée** (-500kcal/j)

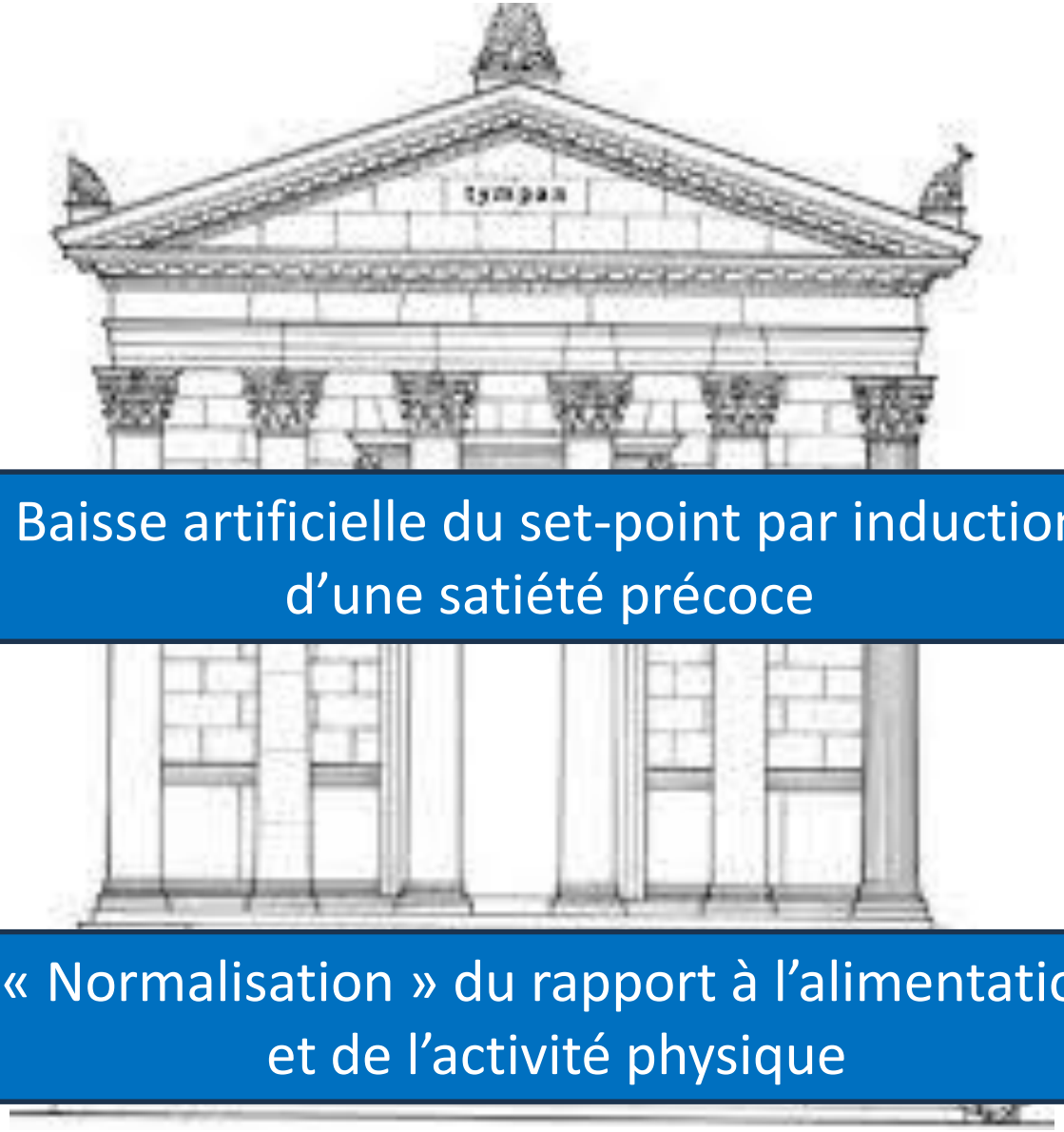
R33-34

Les objectifs sont :

- **changement du comportement alimentaire**, régulé par les signaux de faim, de rassasiement et de satiété
- prise en charge de la **composante émotionnelle** de l'alimentation
- instauration de modifications alimentaires en phase avec le **PNNS**;

>>> Les régimes déséquilibrés ou très restrictifs sont déconseillés.

Quelles solutions pour une perte de poids plus importante ?



2

Baisse artificielle du set-point par induction d'une satiété précoce

1

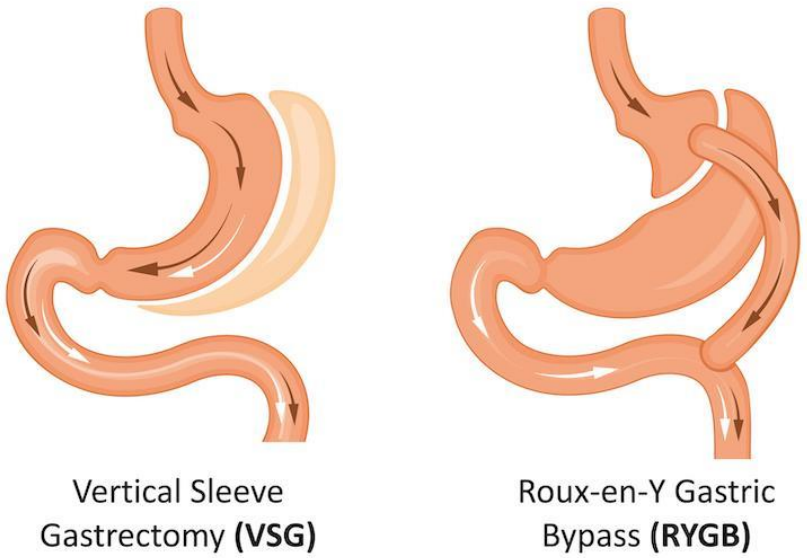
« Normalisation » du rapport à l'alimentation et de l'activité physique

La chirurgie bariatrique

Indications :
IMC > 35 + complication de l'obésité
IMC > 40
IMC > 30 kg/m2 et diabète de type 2 déséquilibré malgré 1 année de prise en charge pluri-disciplinaire

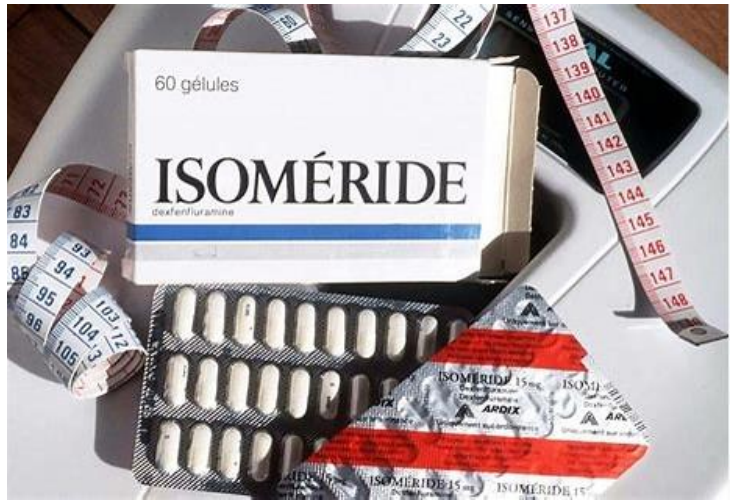
Bénéfices :
+6,1 années d'espérance de vie sans diabète de type 2
+9,3 années d'espérance de vie avec un diabète de type 2

Risques :
Complications chirurgicales 5%
Hypoglycémies à près bypass en Y
Ulcères de la jonction gastro-jéjunale
Reflux gastro-oesophagien sévère
Report d'addiction vers l'alcool
Autres complications psychiatriques



-20% perte de poids pour la sleeve
-25 à -30% de perte de poids avec un bypass en Y

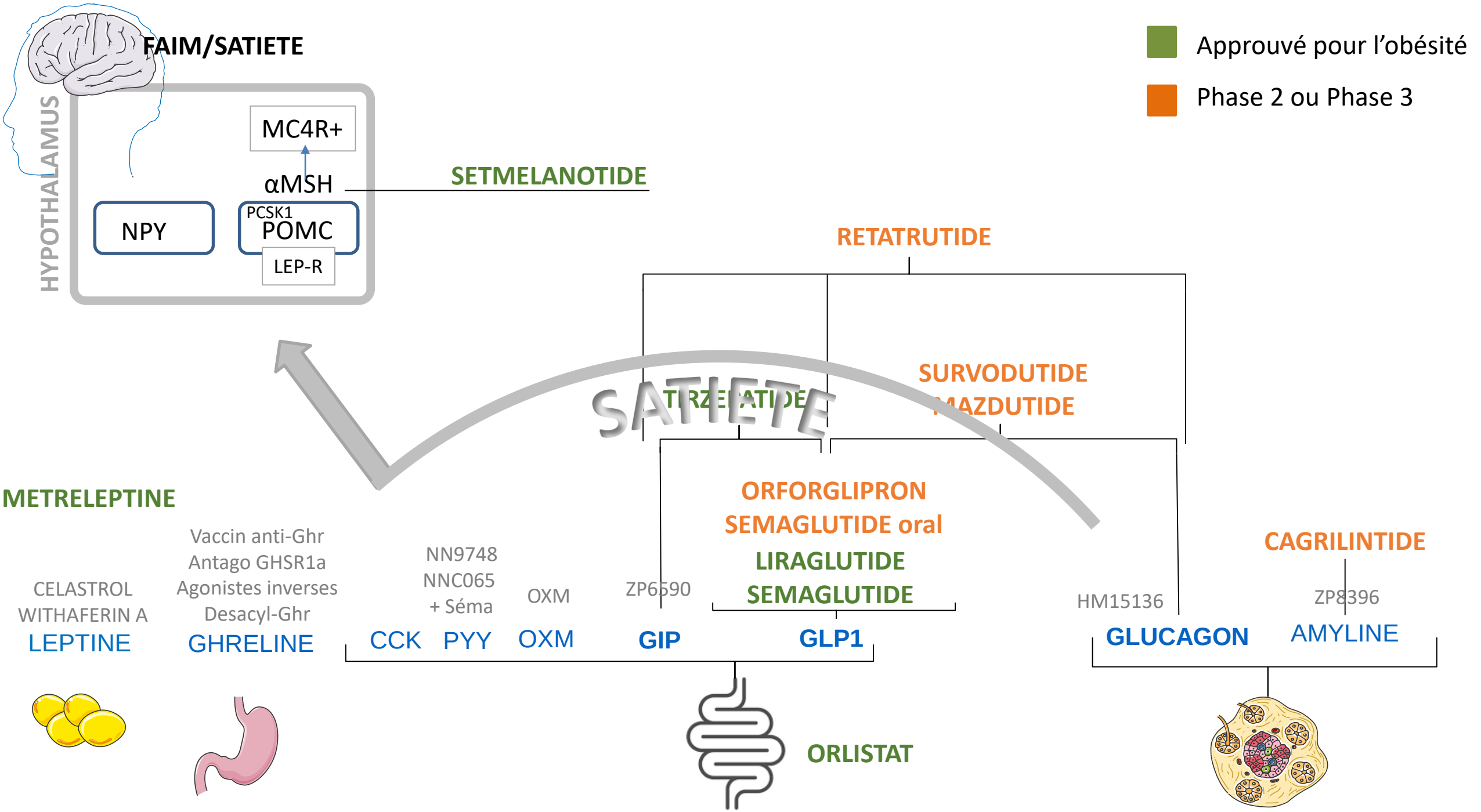
Médicaments pour induire une satiété précoce : les catastrophes



Extraits thyroïdiens

2,4 dinitrophénol

Amphétamines


FAIM/SATIETE
Approuvé pour l'obésité
Phase 2 ou Phase 3
HYPOTHALAMUS
MC4R+
αMSH
SETMELANOTIDE
NPY
PCSK1
POMC
LEP-R
RETATRUTIDE
SATIETE
TIRZEPATIDE
SURVODUTIDE
MAZDUTIDE
ORFORGLIPRON
SEMAGLUTIDE oral
LIRAGLUTIDE
SEMAGLUTIDE
METRELEPTINE
CAGRILINTIDE
CELASTROL
WITHAFERIN A
LEPTINE
Vaccin anti-Ghr
Antago GHSR1a
Agonistes inverses
Desacyl-Ghr
GHRELINE
NN9748
NNC065
+ Séma
CCK
PYY
OXM
OXM
ZP6590
GIP
GLP1
HM15136
GLUCAGON
ZP8396
AMYLINE
ORLISTAT

Mode d'action agonistes GLP-1 ou GIP-GLP-1

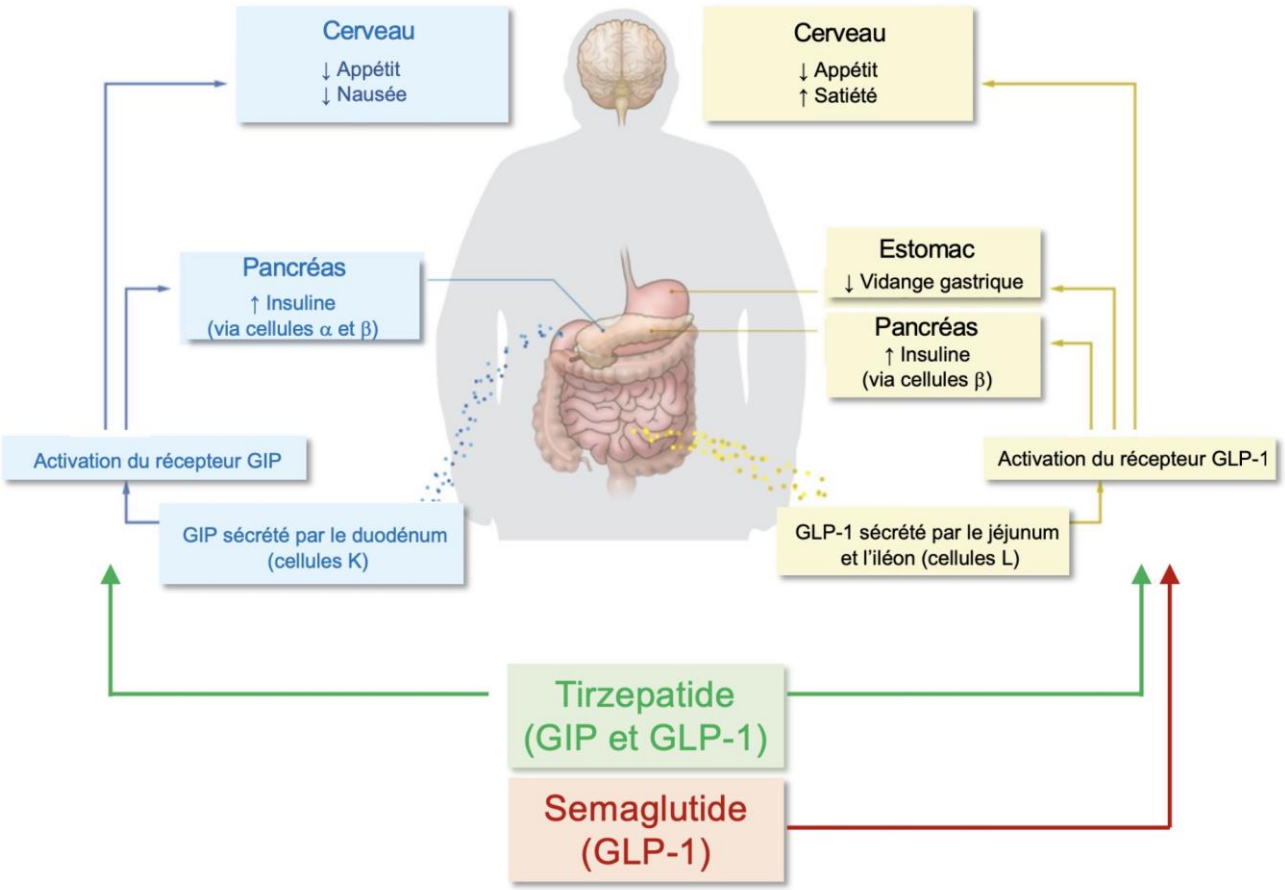
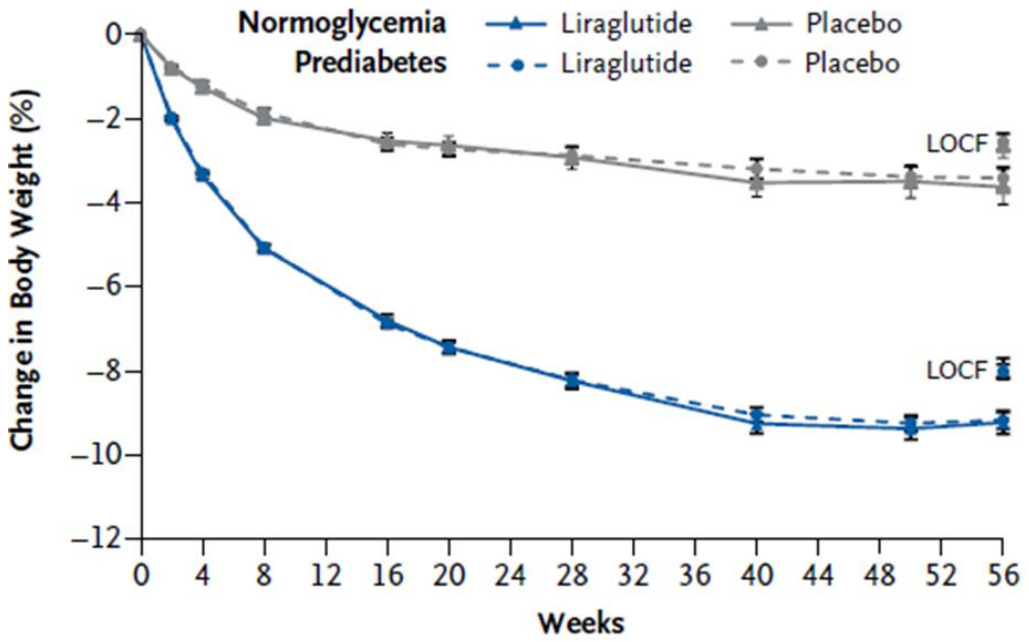
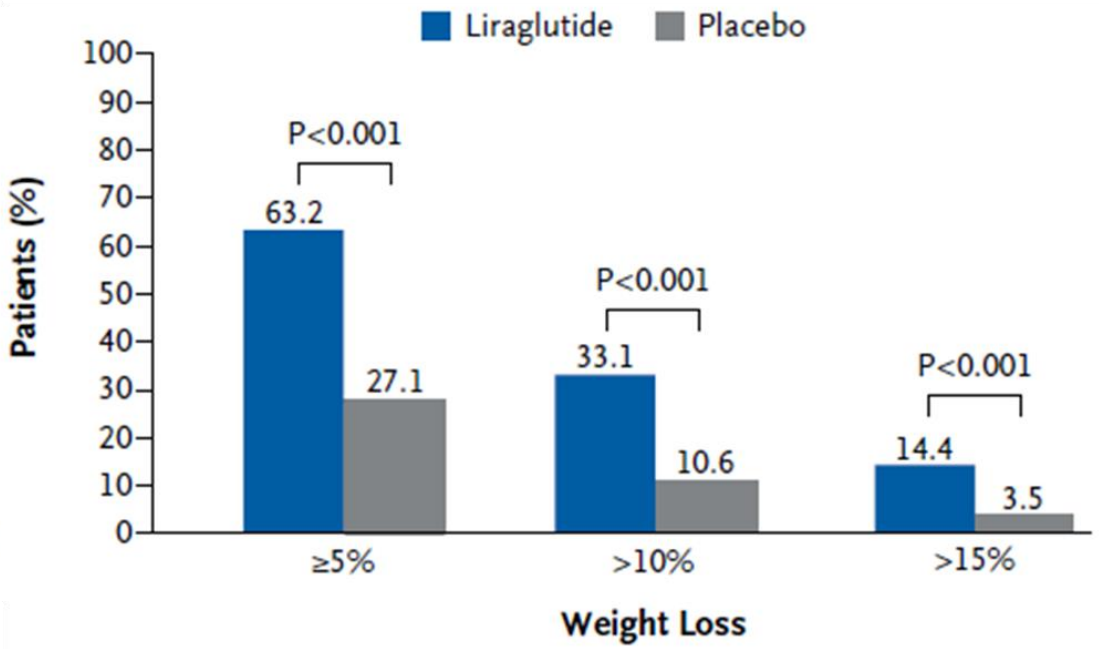


Figure 3. Mécanismes d'action du GIP, du GLP-1 et de leurs agonistes. Adapté de Bass et coll. (2023).

LIRAGLUTIDE 3 mg

- Agoniste des récepteurs du GLP-1
- Traitement connu dans le diabète depuis les années 2000, 1 injection sous-cutanée par jour
- Disponible à 3mg pour le poids depuis 2021
- Escalade de dose sur 1 mois (0,6->1,2->1,8->2,4->3)
- Pas de remboursement
- Perte de poids : 6,5% en moyenne

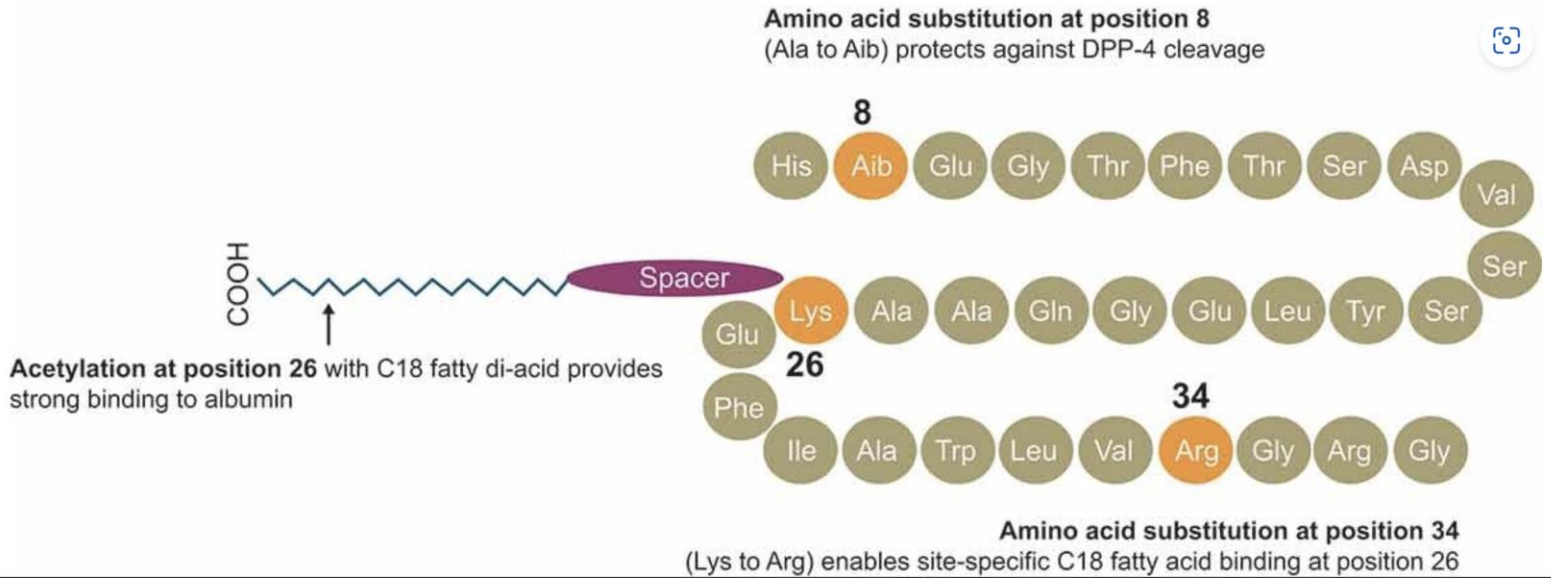




Pi-Sunyer et al. N Engl J Med 2015

SEMAGLUTIDE

Semaglutide is a close analog of native GLP-1, a 31-amino acid protein. Three important structural modifications have been made to the semaglutide molecule that extend its half-life to approximately 1 week [38–41]. DPP-4, dipeptidyl peptidase-4; GLP-1, glucagon-like peptide-1.



Le programme des études STEPs (1 à 5)

Adultes
IMC ≥30 kg/m2
ou ≥27 kg/m2 + dyslipidémie ou apnée obstructive du sommeil ou hypertension ou maladie cardiovasculaire
4988 sujets inclus

Contre-indications
Pancréatite chronique
Pancréatite aiguë dans les 3 derniers mois
Antécédent de cancer médullaire de la thyroïde ou NEM-2 (personnel ou apparentés 1er degré)
Clairance <15ml/min

Objectif principal : Pourcentage de perte du poids total

STEP-1
Patients sans diabète

STEP-2
Patients ayant un diabète de type 2
Clairance > 30ml/min

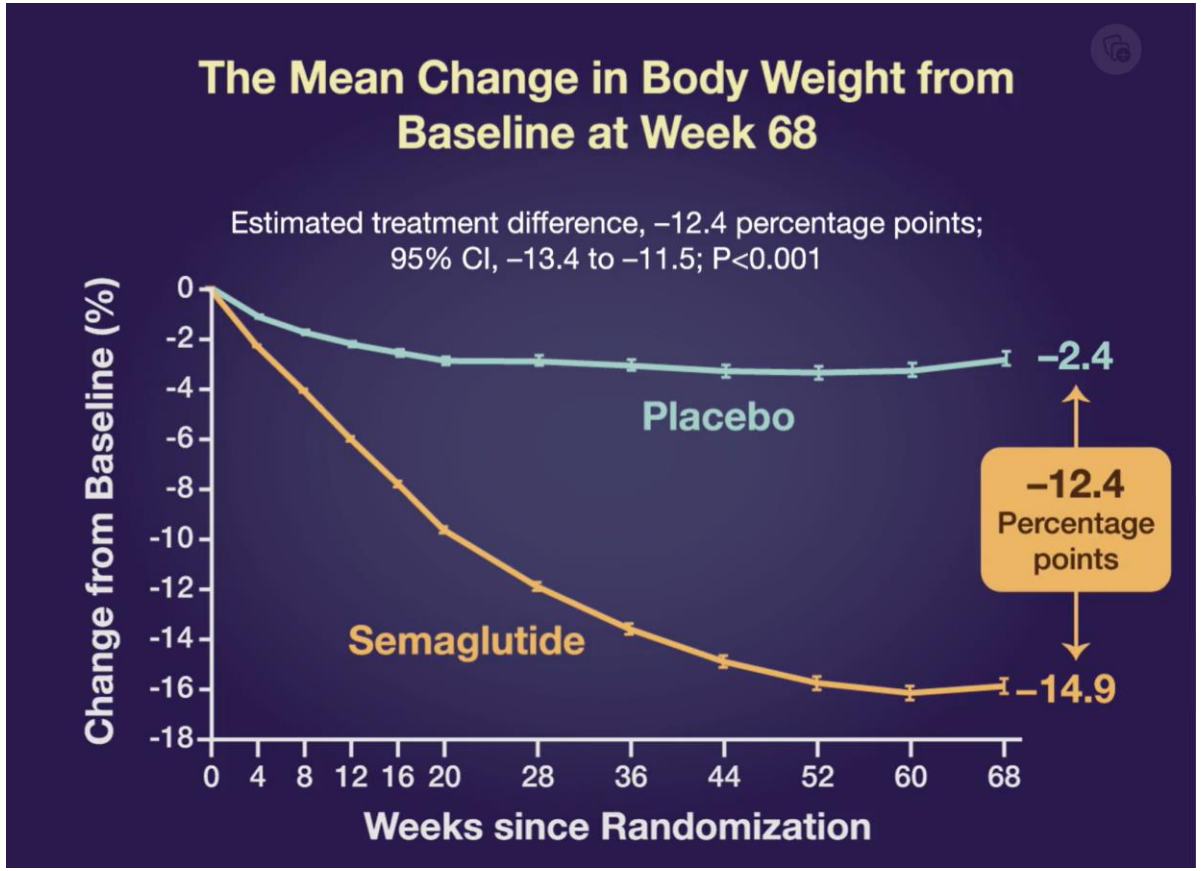
STEP 3
+ intensive lifestyle intervention (régime restrictif et activité physique intense)

STEP 4
+ tous les patients sont traités puis poursuite vs arrêt (switch placebo)

STEP 1, 2, 3, 4
68 semaines
STEP 5 = 104 sem (2 ans)

SEMAGLUTIDE et obésité : programme d'études STEP, STEP-1

- ✓ Phase 3
- ✓ Double aveugle
- ✓ Comparé à un placebo
- ✓ 1961 adultes sans diabète
- ✓ IMC >30
- ✓ IMC >27 avec des complications liées à l'obésité



86.4% vs 31.5% perdent > 5% de leur poids

Wilding NEJM 2021 Mar 18;384(11):989-1002

SEMAGLUTIDE et obésité : programme d'études STEP, STEP 1

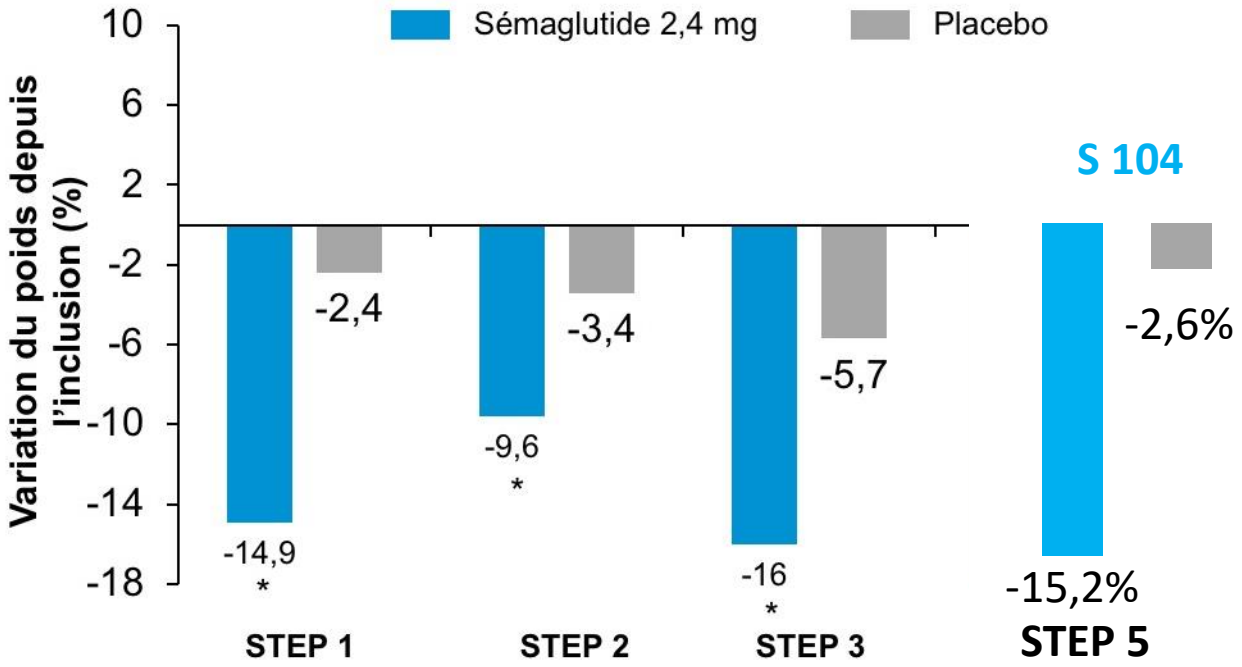
Adverse Events

	Semaglutide N=1306	Placebo N=655
Nausea	577 (44.2%)	114 (17.4%)
Diarrhea	412 (31.5%)	104 (15.9%)
Vomiting	324 (24.8%)	43 (6.6%)
Constipation	306 (23.4%)	62 (9.5%)
Nasopharyngitis	281 (21.5%)	133 (20.3%)
Headache	198 (15.2%)	80 (12.2%)

Wilding NEJM 2021 Mar 18;384(11):989-1002

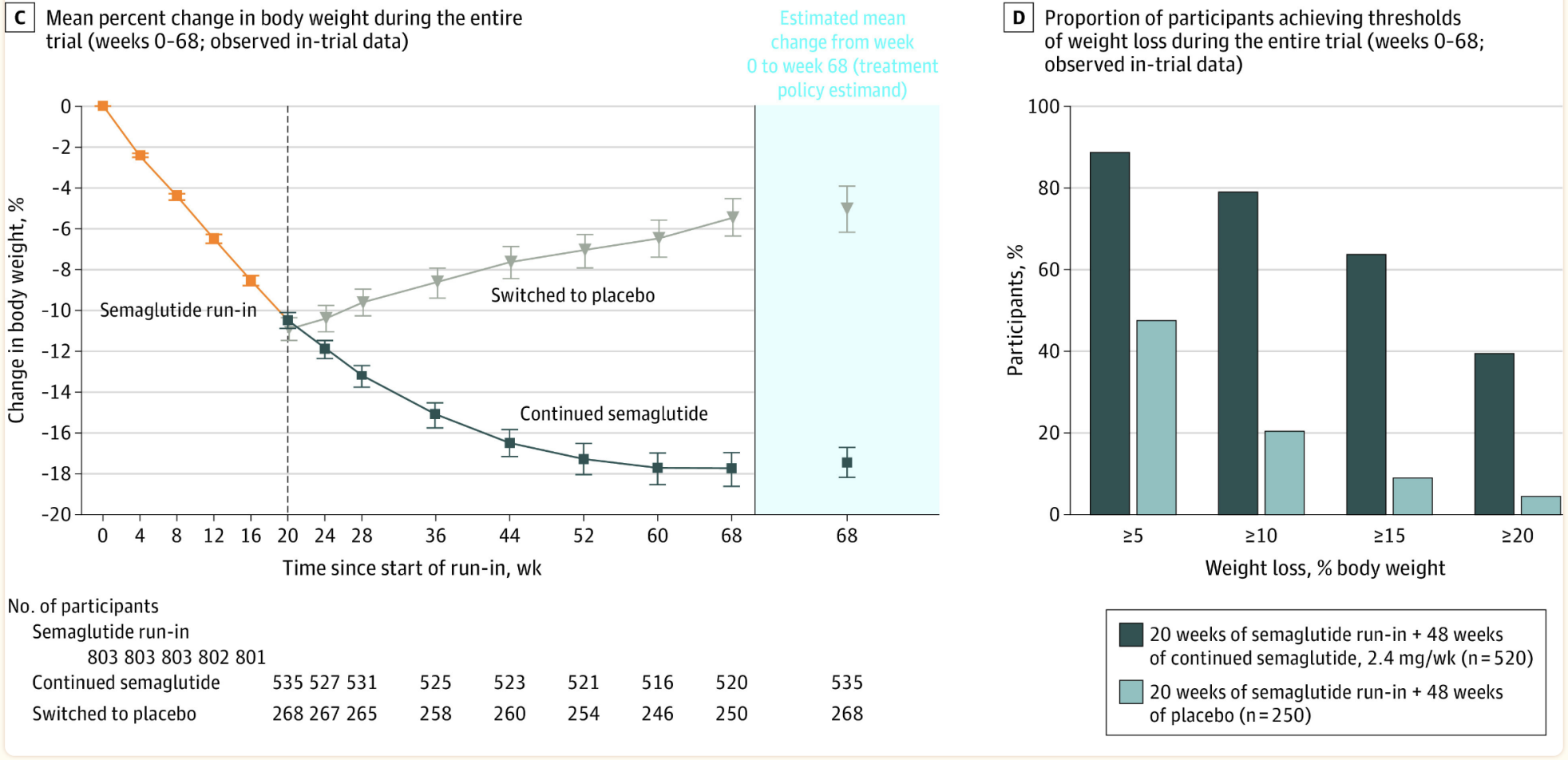
Résultats STEP 1, 2, 3, 4, 5

Études STEP 1 à 4 – variation du poids entre S0 et S68



	STEP 1 Trait. vs placebo		STEP 2 Trait. 2,4mg vs 1mg vs placebo			STEP 3 Trait. vs placebo		STEP 4 Trait. vs placebo		STEP 5 Trait. vs placebo	
Participants with ≥5% body weight loss[g,h], %	86.4	31.5	68.8	57.1	28.5	86.6	47.6	88.7	47.6	77.1	34.4
Participants with ≥10% body weight loss[g,h], %	69.1	12.0	45.6	28.7	8.2	75.3	27.0	79.0	20.4	61.8	13.3

STEP-4



Rubino JAMA 2021

SEMAGLUTIDE et risque cardio-vasculaire dans l'obésité : étude SELECT

SELECT Trial

Internationale

en double aveugle

comparé à un placebo

randomisé

804 sites cliniques

dans 41 pays

SELECT Trial

17 604 patients

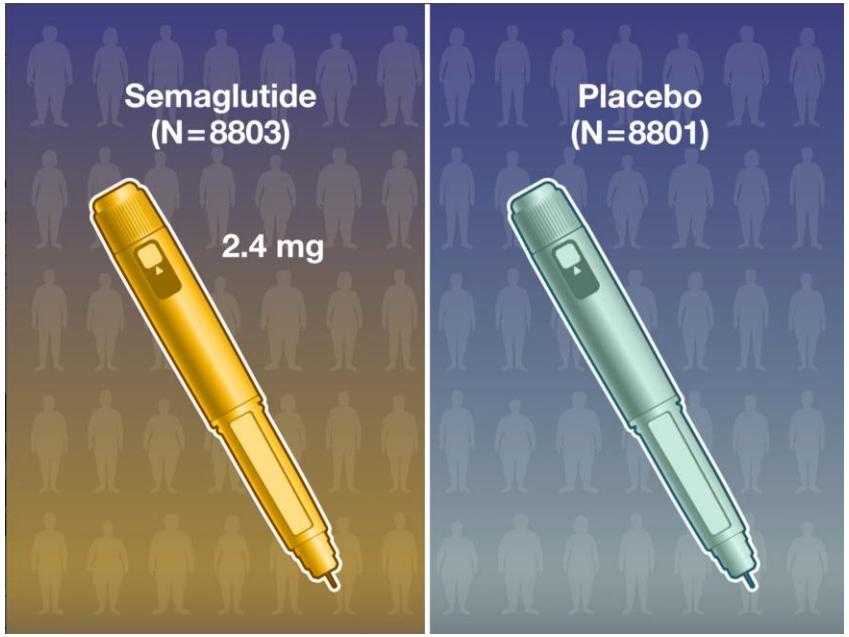
Ayant déjà eu une

maladie cardio-vasculaire

IMC >27

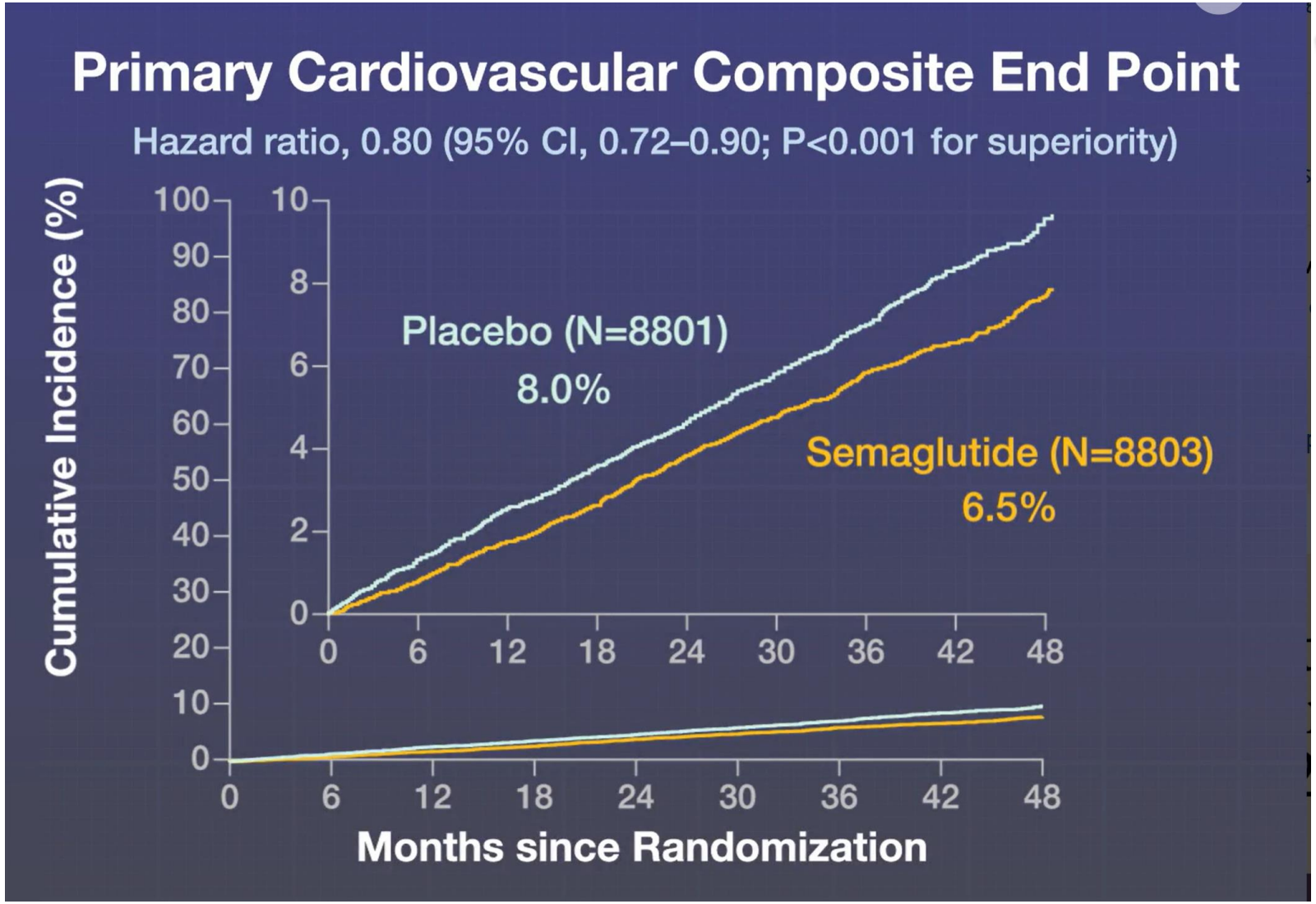
Sans diabète

Âge > 45 ans



M Linkoff NEJM 389;24 decembre2023

SEMAGLUTIDE et risque cardio-vasculaire dans l'obésité : étude SELECT

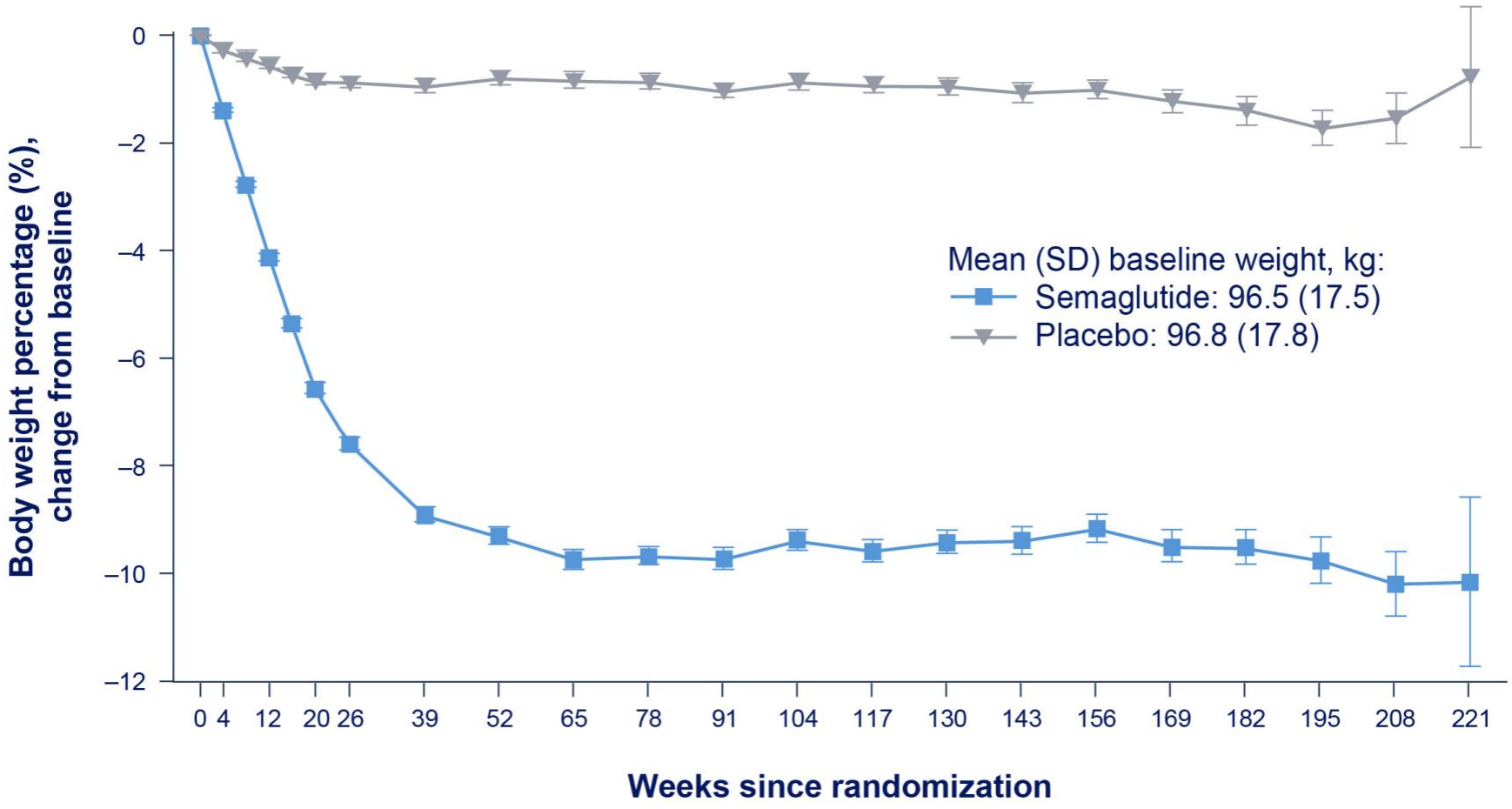


Major Adverse Cardiovascular Events :
- Décès d'origine cardio-vasculaire
- Infarctus du myocarde non fatal
- Accident vasculaire cérébral non fatal

Suivi moyen 39,8 mois

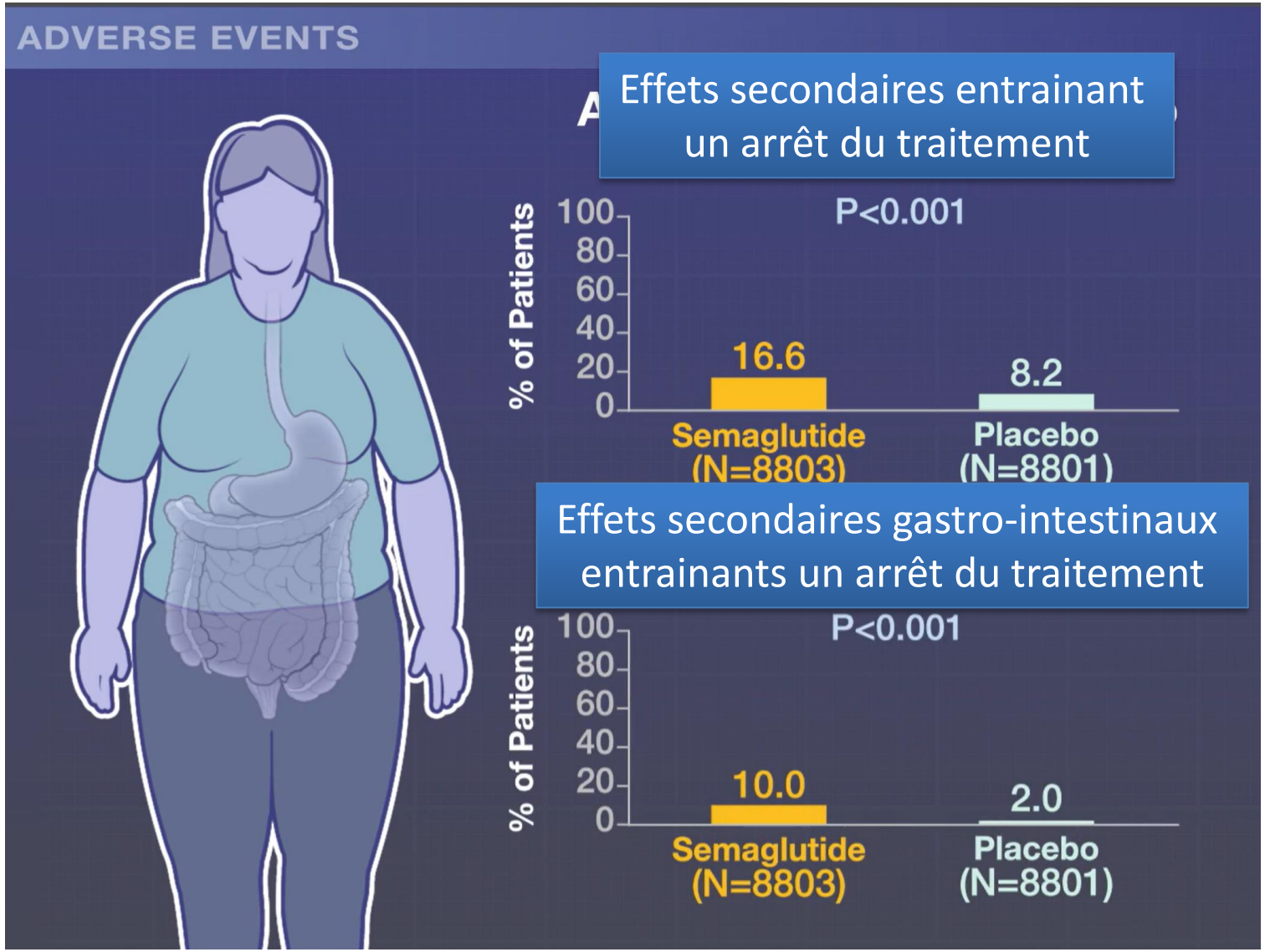
M Linkoff NEJM 389;24 decembre2023

SEMAGLUTIDE et risque cardio-vasculaire dans l'obésité : étude SELECT



Semaglutide, N	8,803	7,647	7,493	6,690	7,290	6,447	7,282	6,460	7,474	5,991	5,898	4,686	5,085	3,650	2,954	1,737	921	157
Placebo, N	8,801	7,715	7,516	6,704	7,269	6,340	7,272	6,392	7,378	5,871	5,879	4,583	5,014	3,560	2,890	1,698	898	152

SEMAGLUTIDE et risque cardio-vasculaire dans l'obésité : étude SELECT



SEMAGLUTIDE et risque cardio-vasculaire dans l'obésité : étude SELECT

Table 4. Investigator-Reported Adverse Events.*

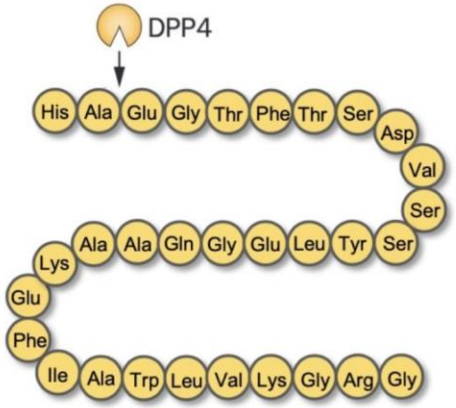
Event	Semaglutide (N=8803)	Placebo (N=8801)	P Value†
	no. of patients (%)		
Serious adverse events‡	2941 (33.4)	3204 (36.4)	<0.001
Cardiac disorders	1008 (11.5)	1184 (13.5)	<0.001
Infections and infestations	624 (7.1)	738 (8.4)	0.001
Nervous system disorders	444 (5.0)	496 (5.6)	0.08
Surgical and medical procedures	433 (4.9)	548 (6.2)	<0.001
Neoplasms benign, malignant, and unspecified	405 (4.6)	402 (4.6)	0.94
Gastrointestinal disorders	342 (3.9)	323 (3.7)	0.48
Adverse events leading to permanent discontinuation of trial product, irrespective of seriousness‡	1461 (16.6)	718 (8.2)	<0.001
Gastrointestinal disorders	880 (10.0)	172 (2.0)	<0.001
Nervous system disorders	124 (1.4)	92 (1.0)	0.03
Metabolism and nutrition disorders	108 (1.2)	27 (0.3)	<0.001
General disorders and administration-site conditions	105 (1.2)	47 (0.5)	<0.001
Neoplasms benign, malignant, and unspecified	80 (0.9)	105 (1.2)	0.07
Infections and infestations	75 (0.9)	84 (1.0)	0.47
Prespecified adverse events of special interest, irrespective of seriousness§			
Covid-19–related events	2108 (23.9)	2150 (24.4)	0.46
Malignant neoplasms	422 (4.8)	418 (4.7)	0.92
Gallbladder-related disorders	246 (2.8)	203 (2.3)	0.04
Acute kidney failure	171 (1.9)	200 (2.3)	0.13
Acute pancreatitis¶	17 (0.2)	24 (0.3)	0.28

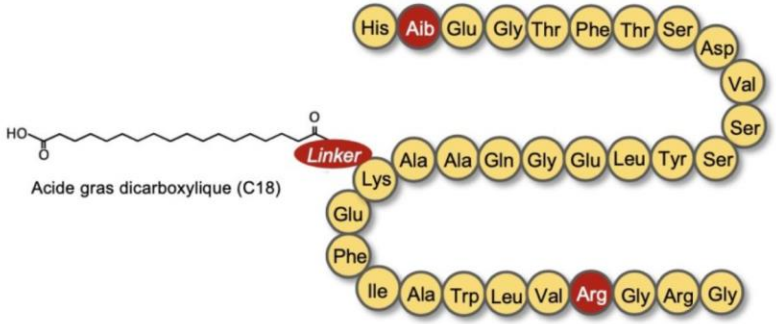
Plus grande incidence de pathologies de la vésicule biliaire

Pas de maladies gastro-intestinales, d'insuffisance rénale aiguë, de pancréatite, de cancers ou de troubles psychiatriques plus fréquent

TIRZEPATIDE : double-agoniste GIP-GLP1

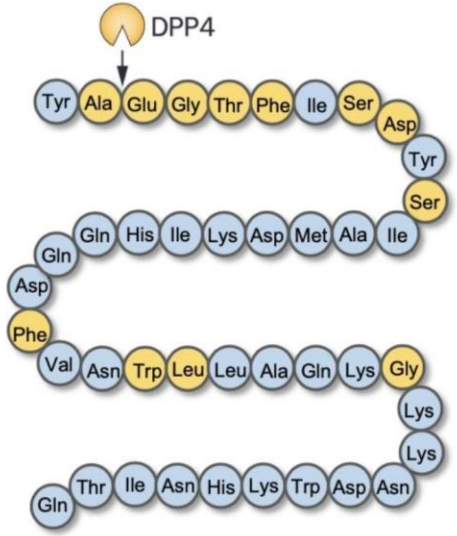
GLP-1
(1-2 min)

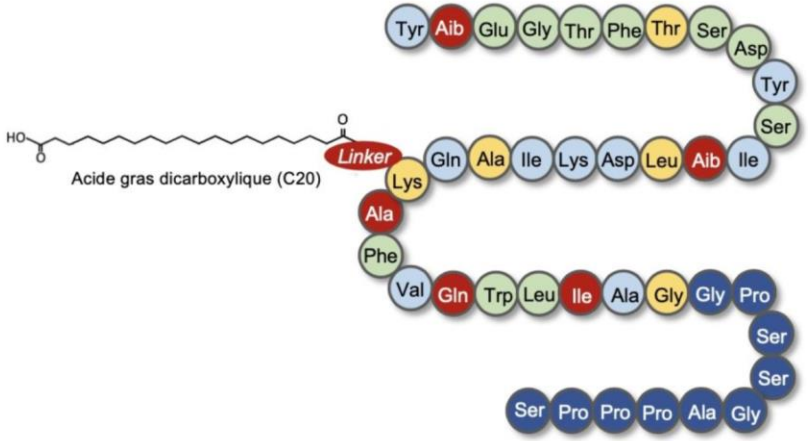




Semaglutide
(165 h)

GIP
(1-2 min)

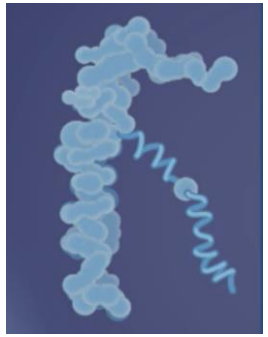




Tirzepatide
(120 h)

Jaune = GLP-1
Bleu clair : spécifique du GIP
Vert : origine commune GIP-GLP-1
Bleu foncé : idem EXENATIDE
Rouge : Ajout pour résistance au DPP-4 et lien albumine

Double agoniste GIP-GLP-1 : TIRZEPATIDE



Programme d'études
SURMOUNT
Essais randomisé contrôlé
TIRZEPATIDE vs placebo
Objectif principal : perte de poids en % du poids total

SURMOUNT 1
Patients avec surpoids ou obésité SANS diabète de type 2
72 semaines

SURMOUNT 2
Patients avec surpoids ou obésité AVEC diabète de type 2
72 semaines

SURMOUNT 3
Patients avec surpoids ou obésité SANS diabète de type 2
En plus d'une intervention « intensive » sur le mode de vie
72 semaines

SURMOUNT 4
Patients avec surpoids ou obésité SANS diabète de type 2
Effet de continuer le traitement vs changer pour un placebo
88 semaines

TIRZEPATIDE-SURMOUNT 1

SURMOUNT-1 Trial

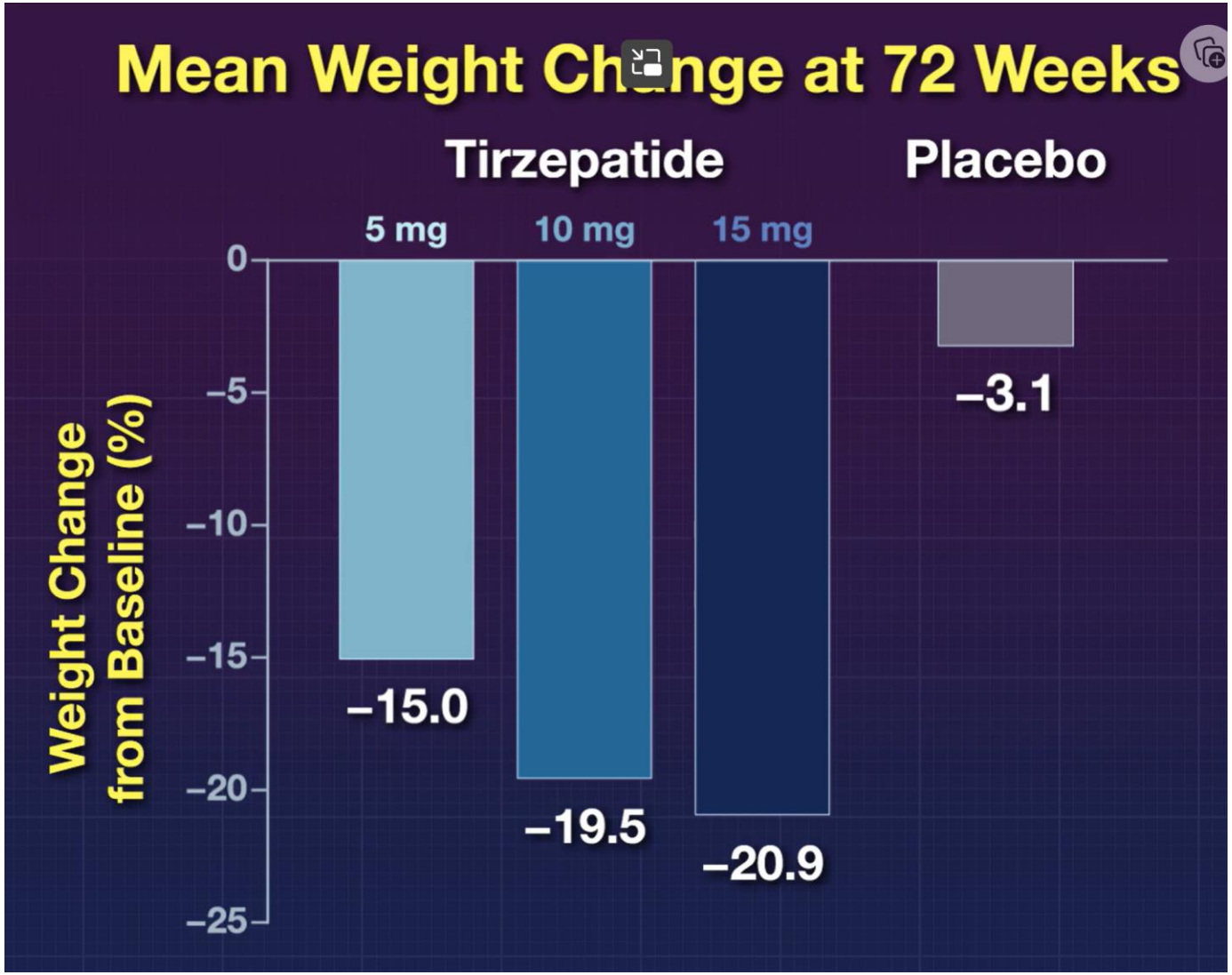
- International
- Phase 3
- Double-blind, randomized
- 2539 adults
- Obese, or overweight plus weight-related complication
- Without diabetes

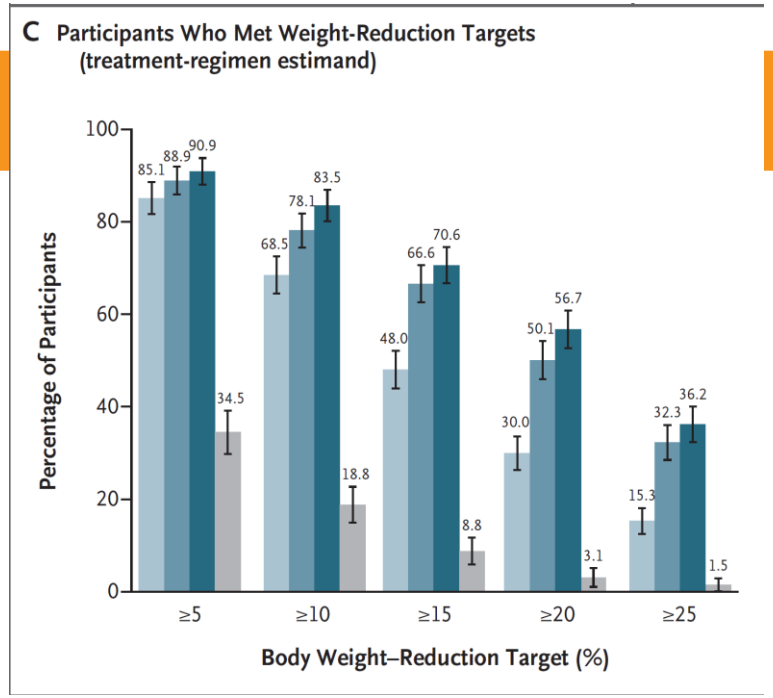
+ intervention sur le mode de vie

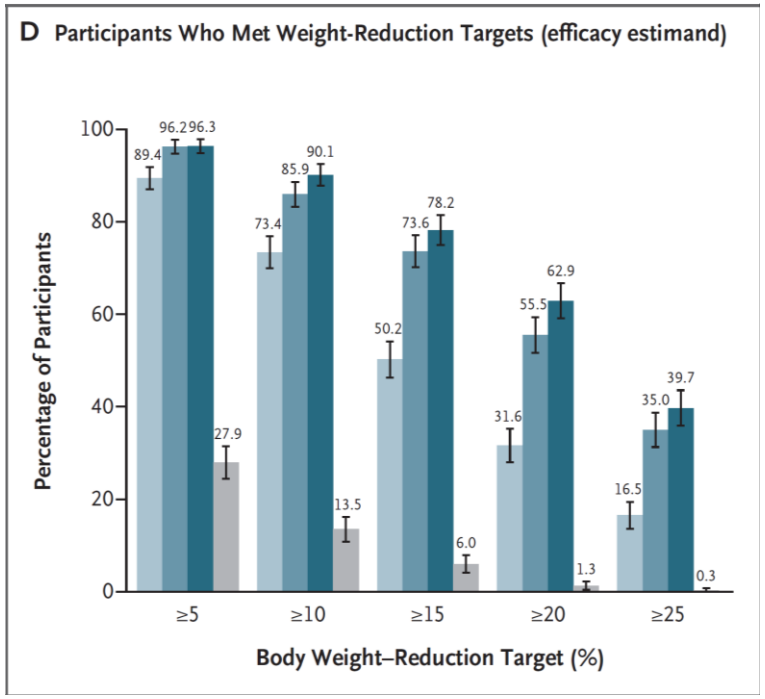
Body-mass index category — no. (%)					
<30	38 (6.0)	38 (6.0)	40 (6.3)	24 (3.7)	140 (5.5)
≥30 to <35	241 (38.3)	209 (32.9)	199 (31.6)	227 (35.3)	876 (34.5)
≥35 to <40	174 (27.6)	187 (29.4)	179 (28.4)	180 (28.0)	720 (28.4)
≥40	177 (28.1)	202 (31.8)	212 (33.7)	212 (33.0)	803 (31.6)

Jastreboff NEJM 2022

TIRZEPATIDE-SURMOUNT 1

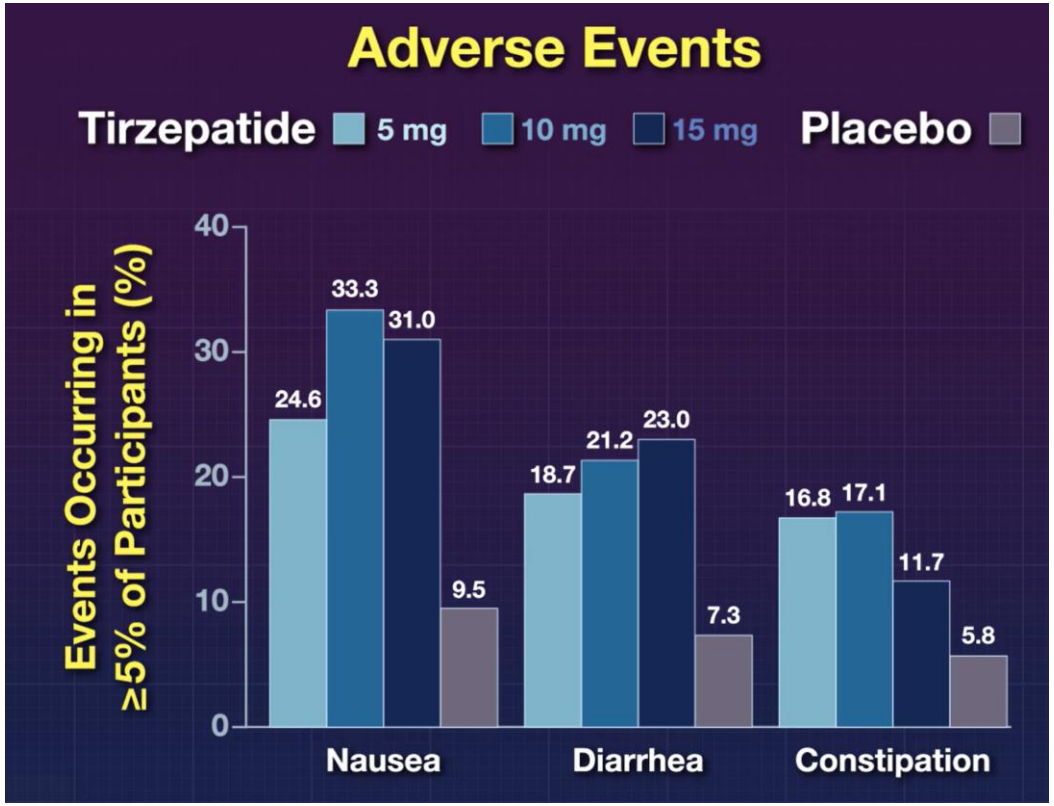






Jastreboff NEJM 2022

TIRZEPATIDE-SURMOUNT 1



4 pancréatites dans tous les groupes, y compris placebo
Aucun cas n'a été jugé grave.
0 cancer médullaire de la thyroïde
Lithiases : pas de différence
La cholécystite et la cholécystite aiguë (0,6 %) vs 0% sous placebo
Pas de dénutrition.
Pas d'hypoglycémie

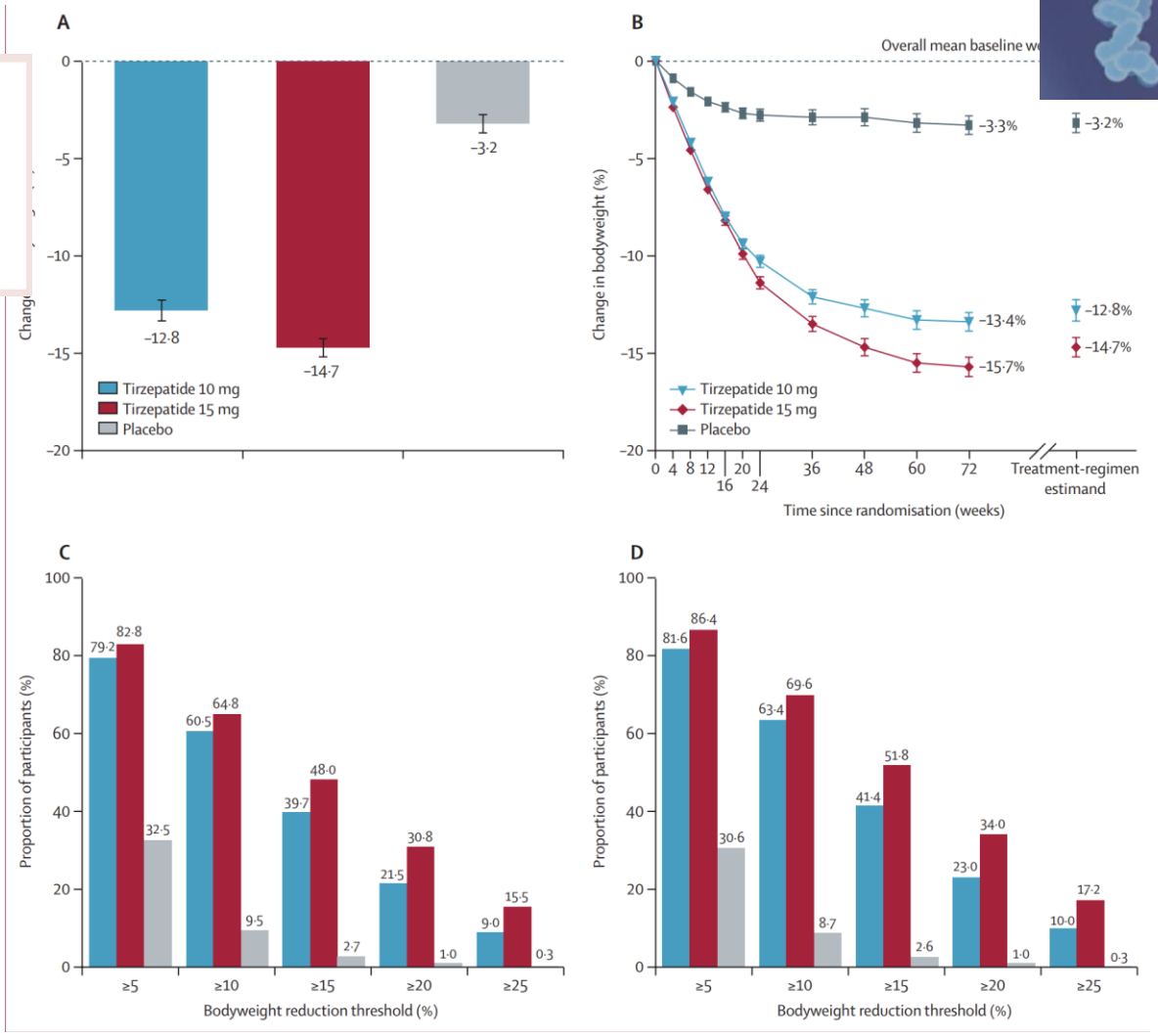
Arrêt du Traitement pour effets secondaires :
4,3 % sous TIR 5mg
7,1 % sous TIR 10mg
6,2 % sous TIR 15 mg
2,6 % sous placebo
Environ 18 % de perdus de vus

Jastreboff NEJM 2022

TIRZEPATIDE-SURMOUNT 2

Sujets avec IMC > 27kg/m2 et type 2 diabetes

BMI category, kg/m²				
<30	60 (19%)	51 (16%)	52 (17%)	163 (17%)
≥30 to <35	92 (29%)	114 (37%)	105 (33%)	311 (33%)
≥35 to <40	94 (30%)	85 (27%)	71 (23%)	250 (27%)
≥40	66 (21%)	61 (20%)	87 (28%)	214 (23%)



Effets indésirables :
Nausées, diarrhées (20%)

3 pancréatites : 2 (1%) sous tirzepatide 15 mg et 1 (1%) sous placebo.
0 cancer médullaire de la thyroïde ou du pancréas.
Lithiase et cholécystite aiguë similaire dans les groupes
Pas d'hypoglycémie sévère.
Hypoglycémie de niveau 2 (glycémie <54mg/dL) chez 11 sujets (4%) sous 10mg TIR et 15 (5%) sous 15 mg TIR.

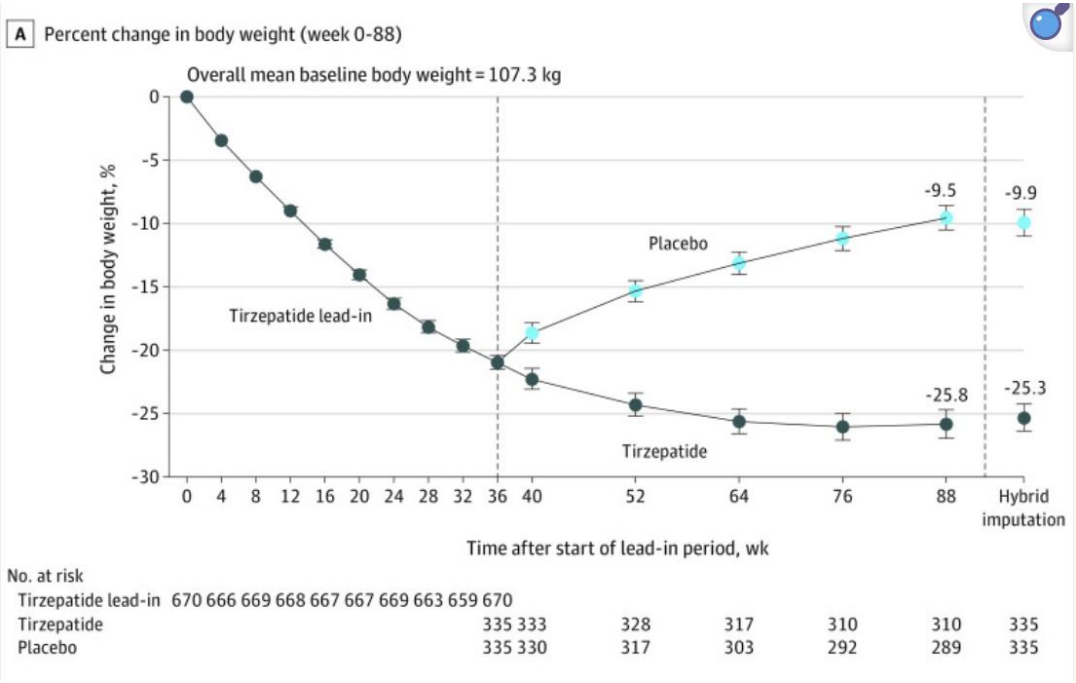
Garvey Lancet 2023

TIRZEPATIDE autres études

- SURMOUNT OSA : 2 sous études
  - Efficacité -25 et -29 évé/h
  - Rémission du SAOS chez environ 50% des sujets
- Tirzepatide for MASH with Liver Fibrosis
- SURMOUNT-4 (JAMA 2024)

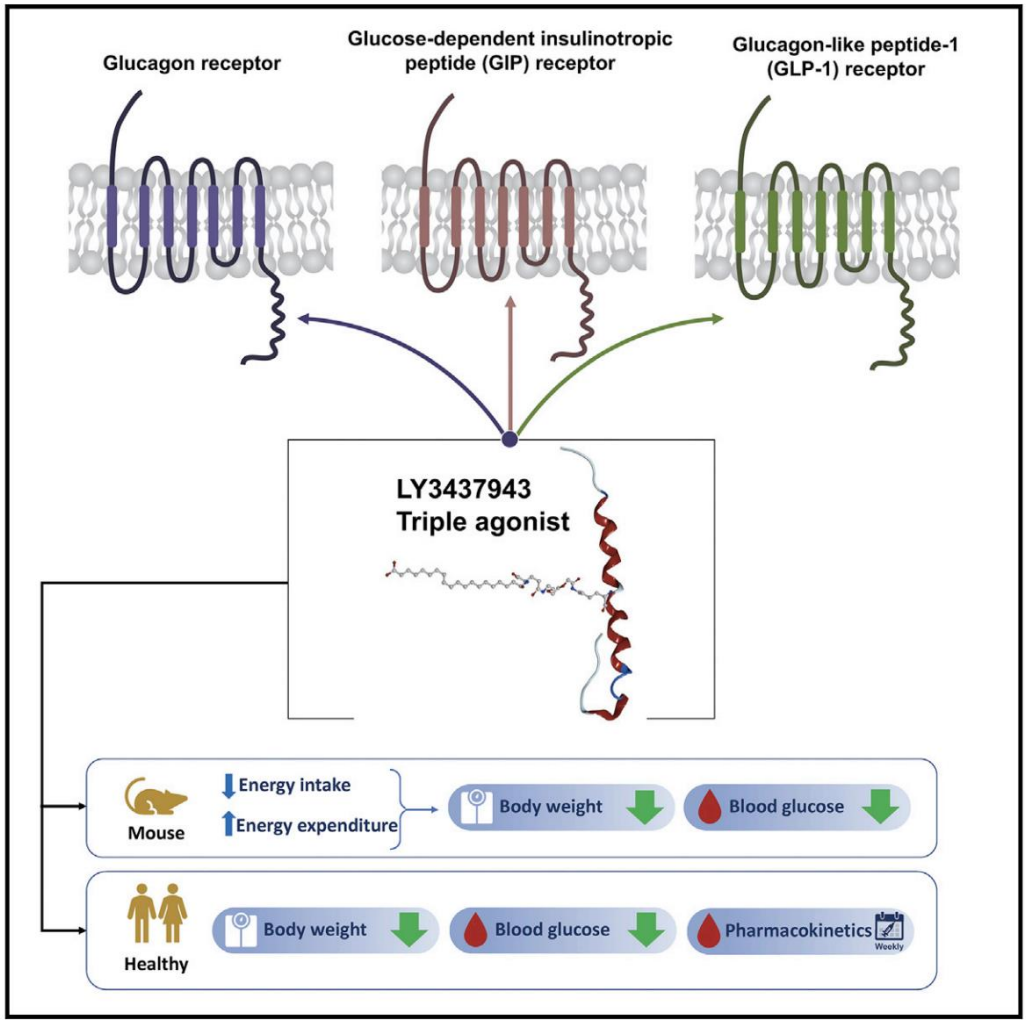
- Étude SURPASS-CVOT (Cardiovascular Outcomes Trial)
  - Objectif : MACE
  - patients avec diabète de type 2 avec risque CV élevé
  - Essai de phase 3 vs placebo
  - Résultats : en attente

- SURMOUNT-MMO :
  - Reduction on Morbidity and Mortality in Adults With Obesity
  - Essai de phase 3 vs placebo
  - Grenoble = site impliqué dans l'étude

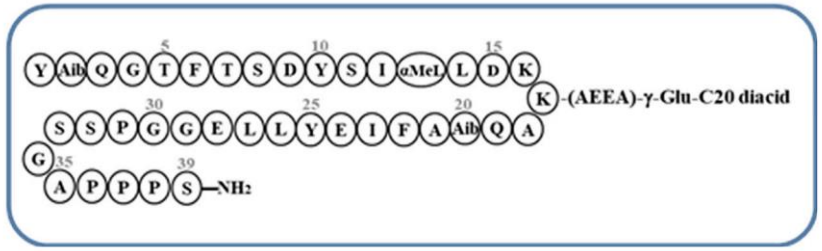


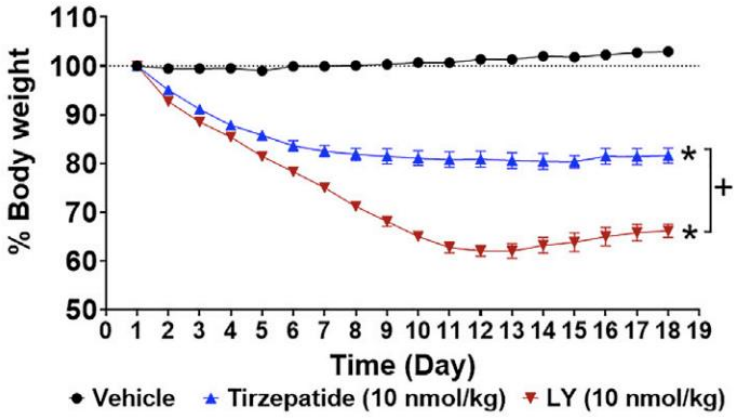
Triple agoniste GLP-1 GIP Glucagon : Retatrutide

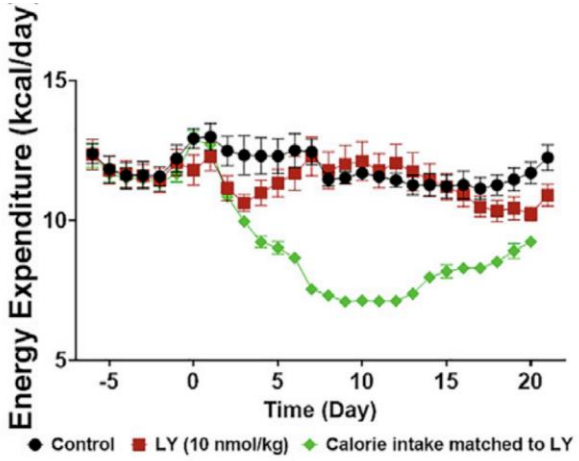
Graphical abstract



Peptide unique de 39 acides aminés conçu à partir d'un squelette peptidique de GIP pour obtenir une triple activité agoniste au niveau du GCGR, du GIPR et du GLP-1R.

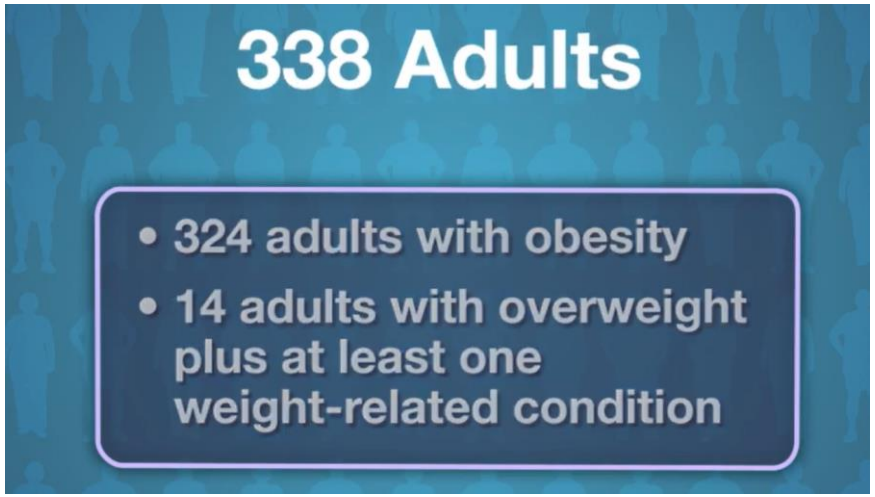




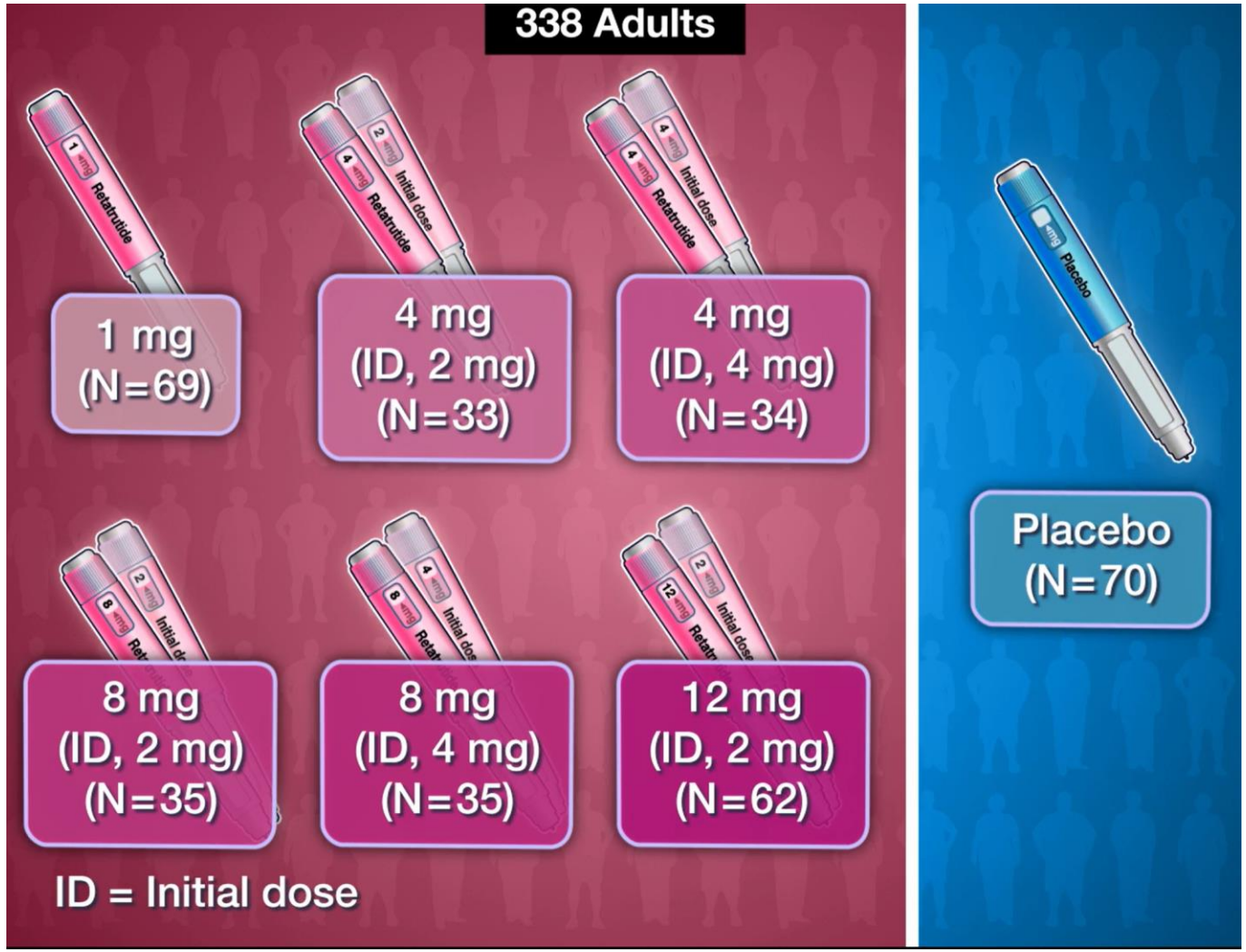


Coskun Cell Metab 2022

RETATRUTIDE, triple agoniste, essai de phase II : perte de poids

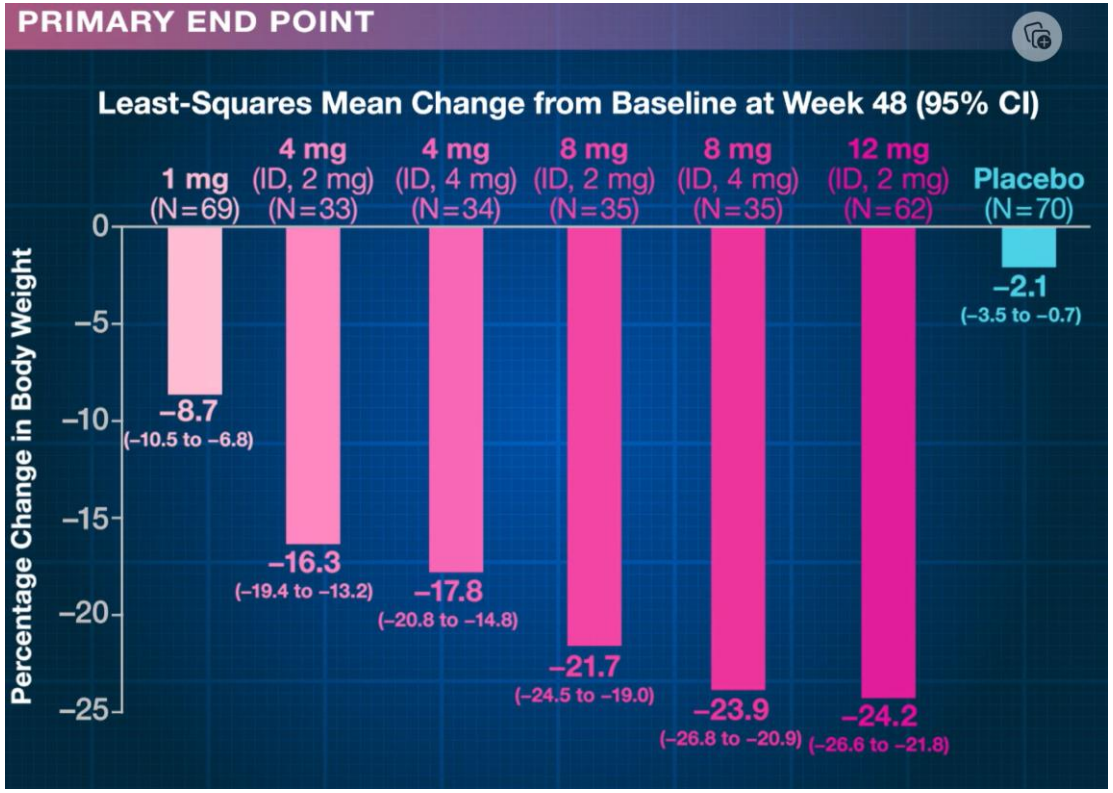


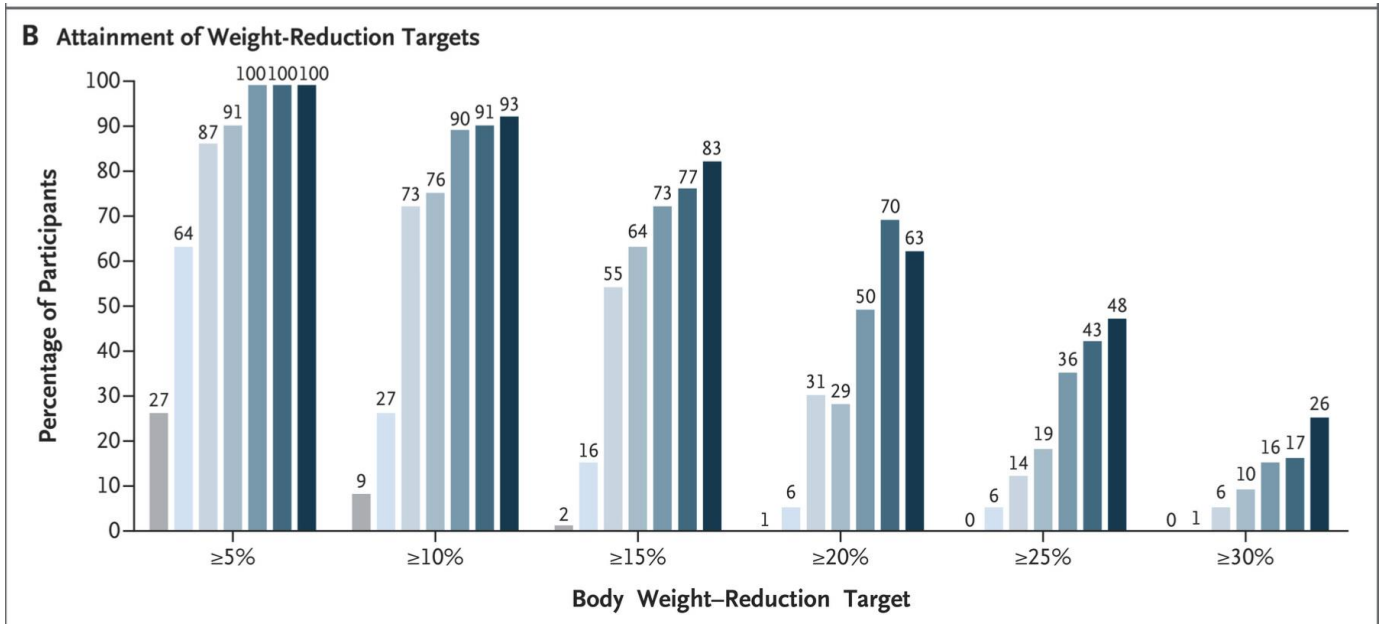
48 semaines avec lifestyle intervention
Objectif principal : % perte de poids total



Jastreboff NEJM 2023

RETATRUTIDE, triple agoniste, essai de phase II : contrôle glycémique

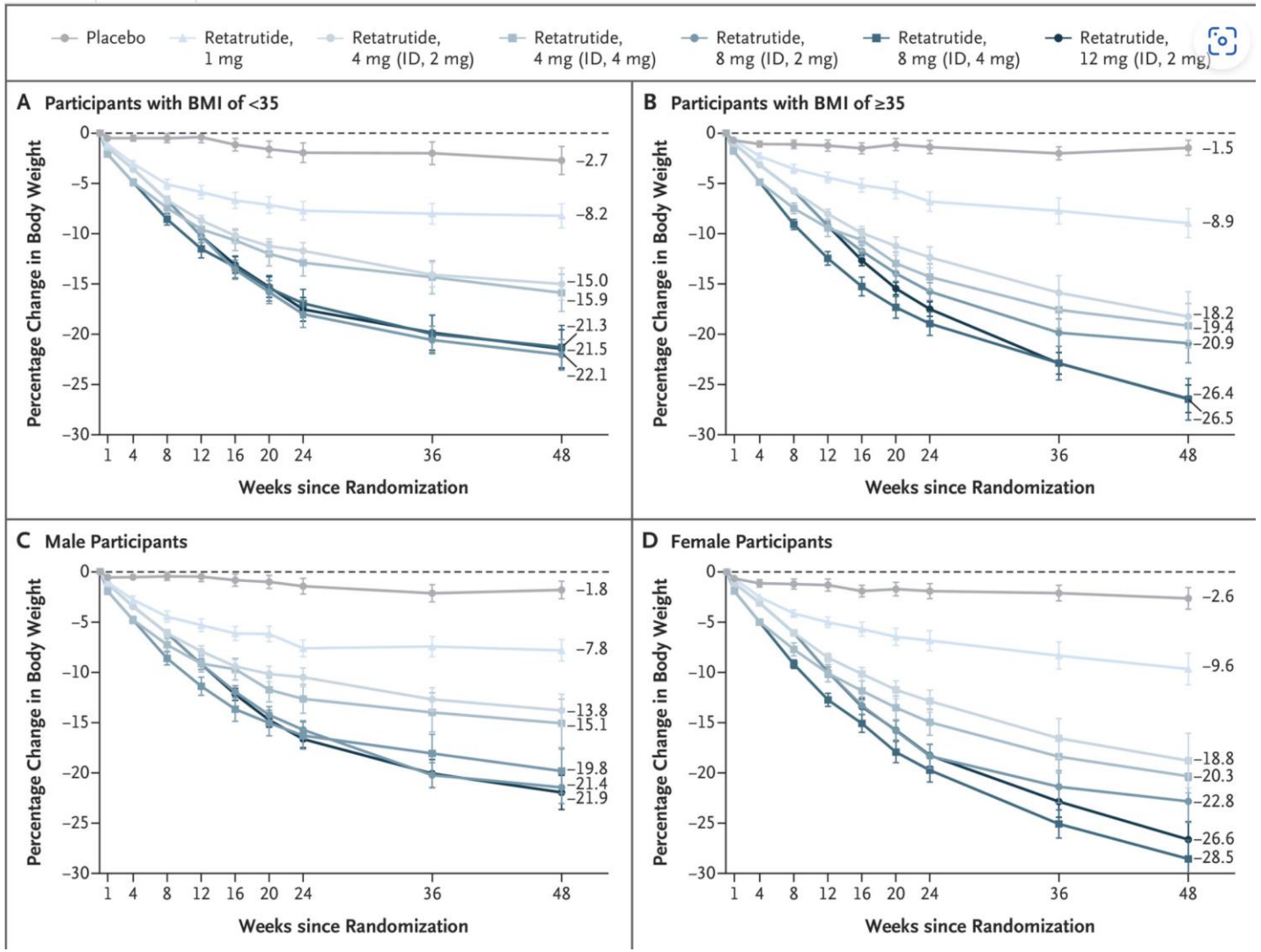




L'abandon du retatrutide ou du placebo en raison d'effets indésirables est survenu chez 6 à 16 % des participants ayant reçu le retatrutide et chez aucun des participants ayant reçu le placebo.

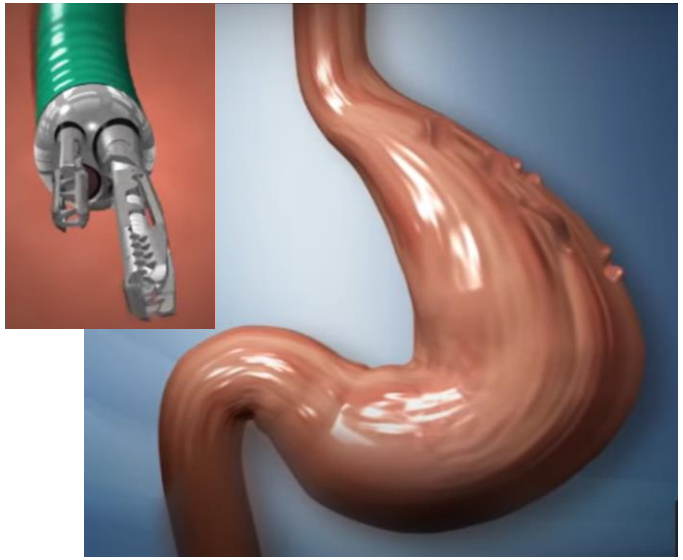
Jastreboff NEJM 2023

RETATRUTIDE, triple agoniste, essai de phase II : contrôle glycémique

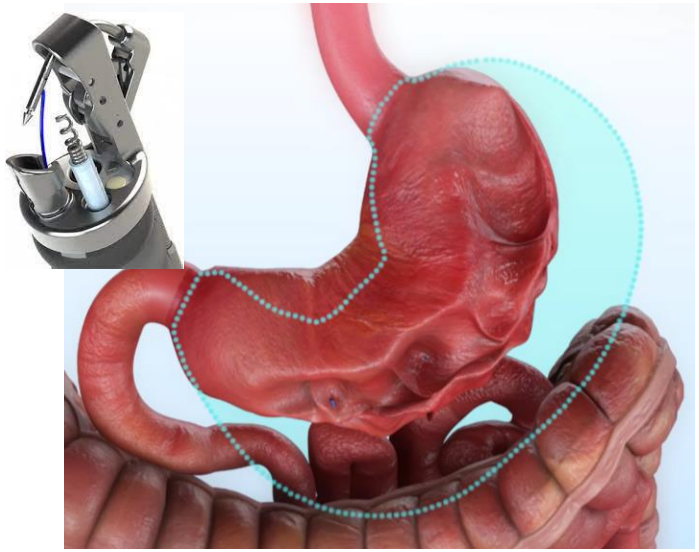


Jastreboff NEJM 2023

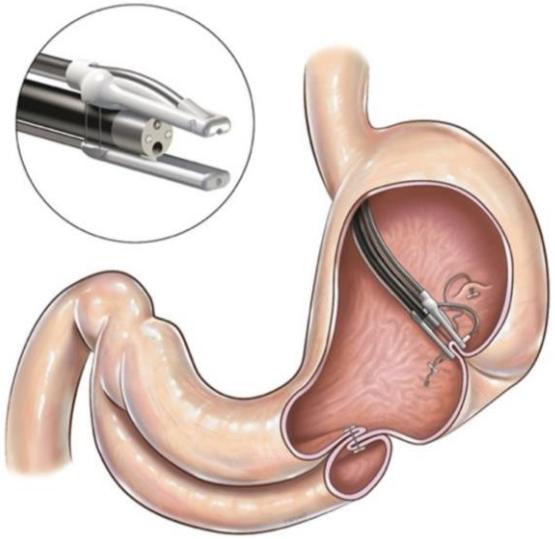
Endochirurgie bariatrique



Primary Obesity Surgery Endoluminal
(POSE)
(société USGI Medical ®)



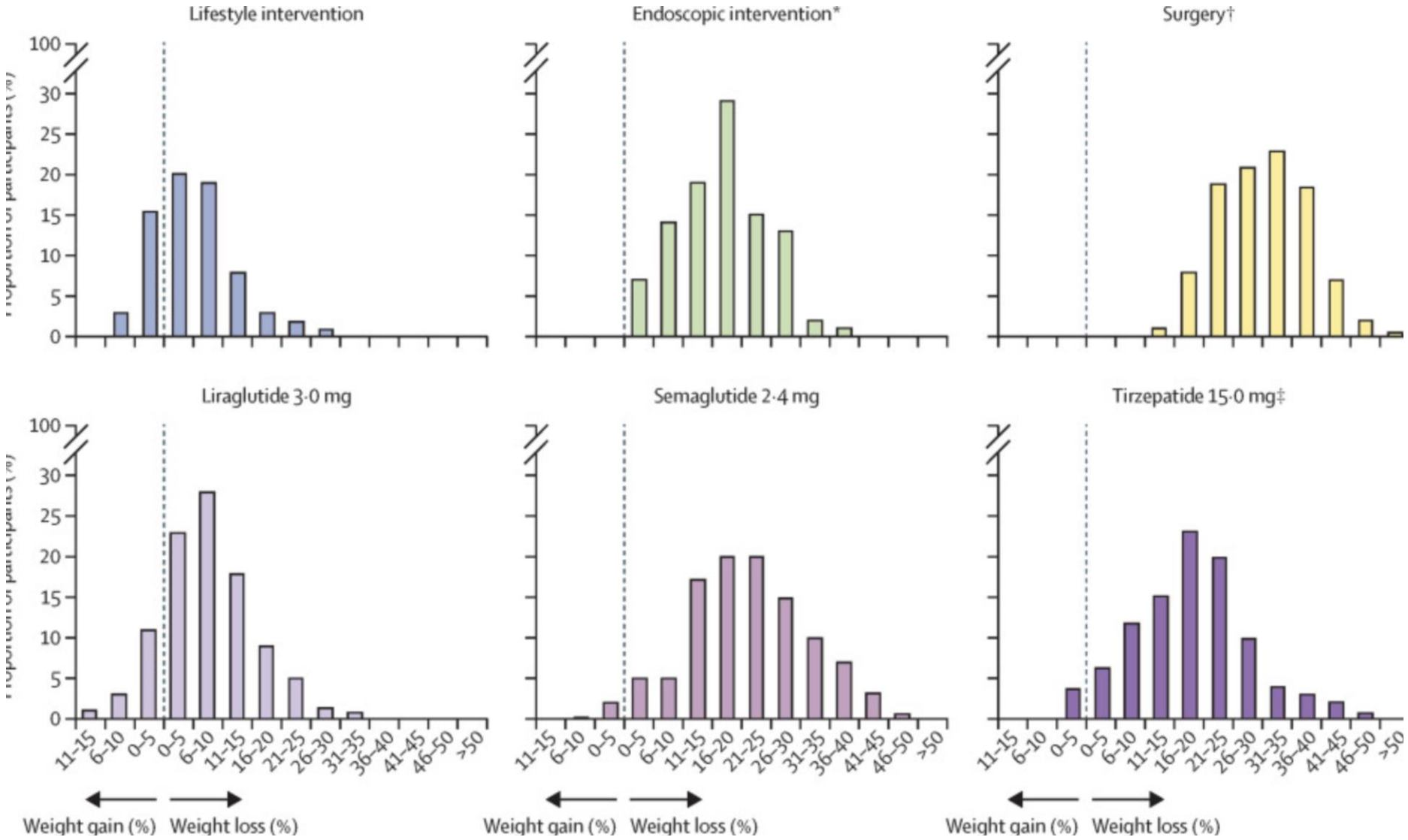
Overstitch
(société Apollo Endosurgery ®)



Endomina
(société Endotool ®)

Environ -10% de perte de poids

Efficacité comparative des différentes stratégies



Perdomo *Lancet* 2023

Autres effets bénéfiques ou négatifs des GLP-1RA

US Veteran cohort, surtout composée d'hommes caucasiens.

Comparaison, chez des sujets diabétiques, de l'utilisation du GLP-1 par rapport aux autres traitements anti-diabétiques.

Pas efficace pour voir un effet minime car correction pour multiples tests.

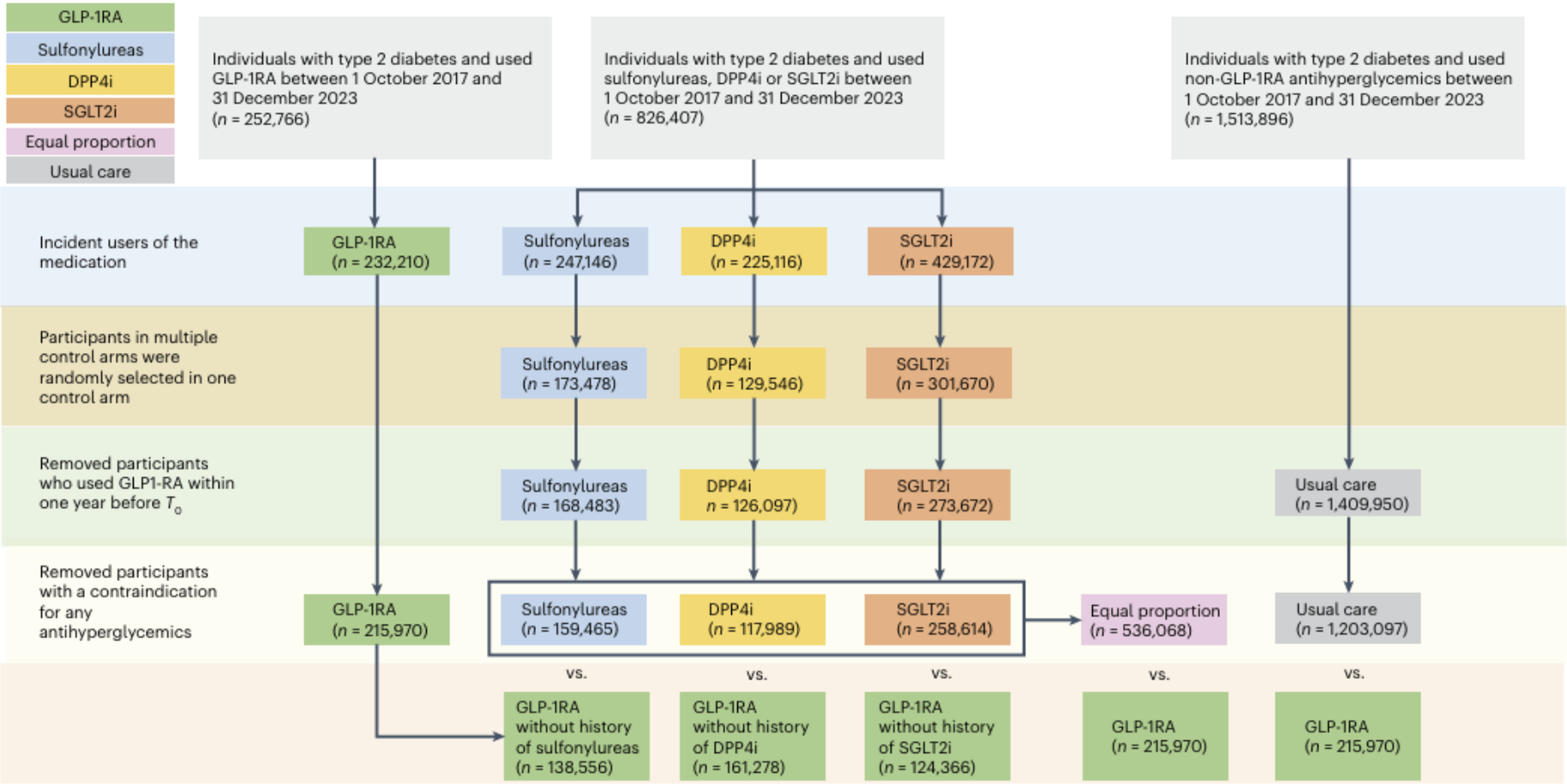


Fig. 1 | Cohort construction flow chart. The equal-proportion control group was composed of an equal proportion of incident users of sulfonylureas, DPP4 inhibitors and SGLT2 inhibitors. The usual care control group represents individuals who continued the use of non-GLP-1RA antihyperglycemics. GLP-1RA, glucagon-like peptide-1 receptor agonists; DPP4i, dipeptidyl peptidase 4 inhibitors; SGLT2i, sodium–glucose cotransporter-2 inhibitors.

Yan Xie Nature Med 2025

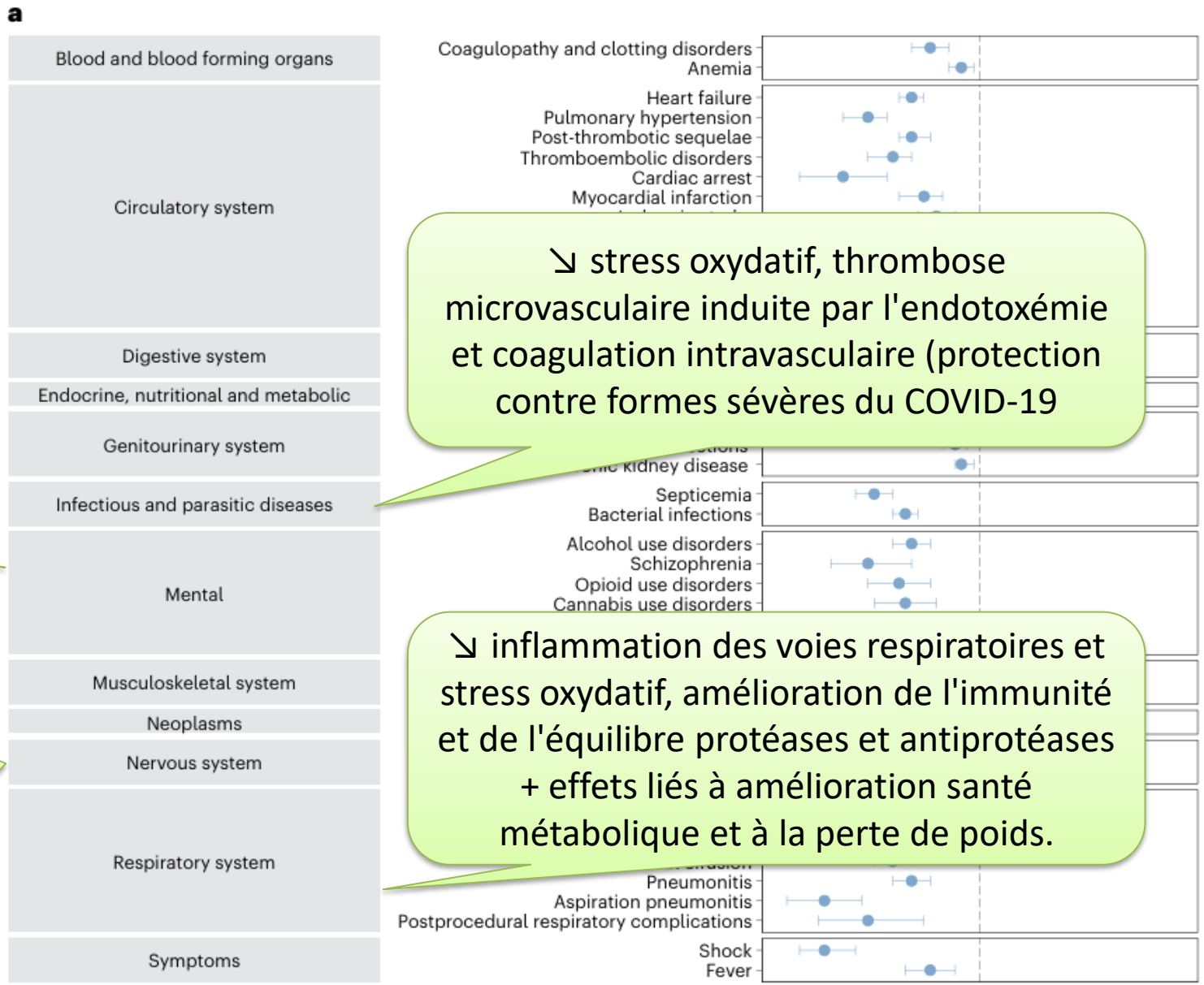
Autres effets bénéfiques ou négatifs des GLP-1RA

fonction endothéliale, l'agrégation plaquettaire et la formation de thrombus

=RCTs, ↘ événements cardiovasculaires et rénaux, (MACE et MAKE)

↘ circuits de la récompense

↘ neuroinflammation, stress oxydatif, dépôt d'amyloïde β et hyperphosphorylation de la protéine tau dans les modèles animaux de la maladie d'Alzheimer. RCTs Evoke et Evoke+ en cours : résultats 2025



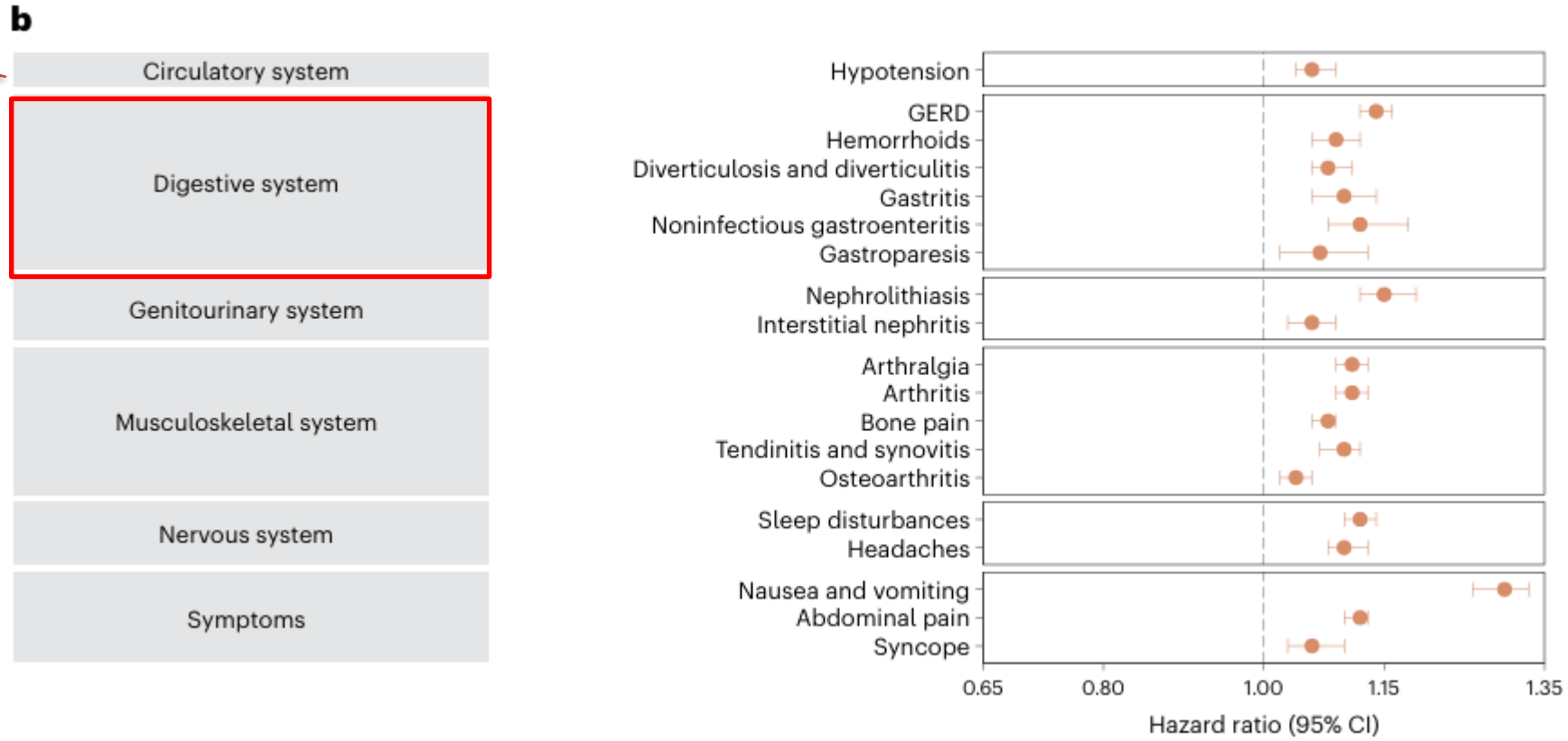
↘ stress oxydatif, thrombose microvasculaire induite par l'endotoxémie et coagulation intravasculaire (protection contre formes sévères du COVID-19

↘ inflammation des voies respiratoires et stress oxydatif, amélioration de l'immunité et de l'équilibre protéases et antiprotéases + effets liés à amélioration santé métabolique et à la perte de poids.

Yan Xie Nature Med 2025

Autres effets bénéfiques ou négatifs des GLP-1RA

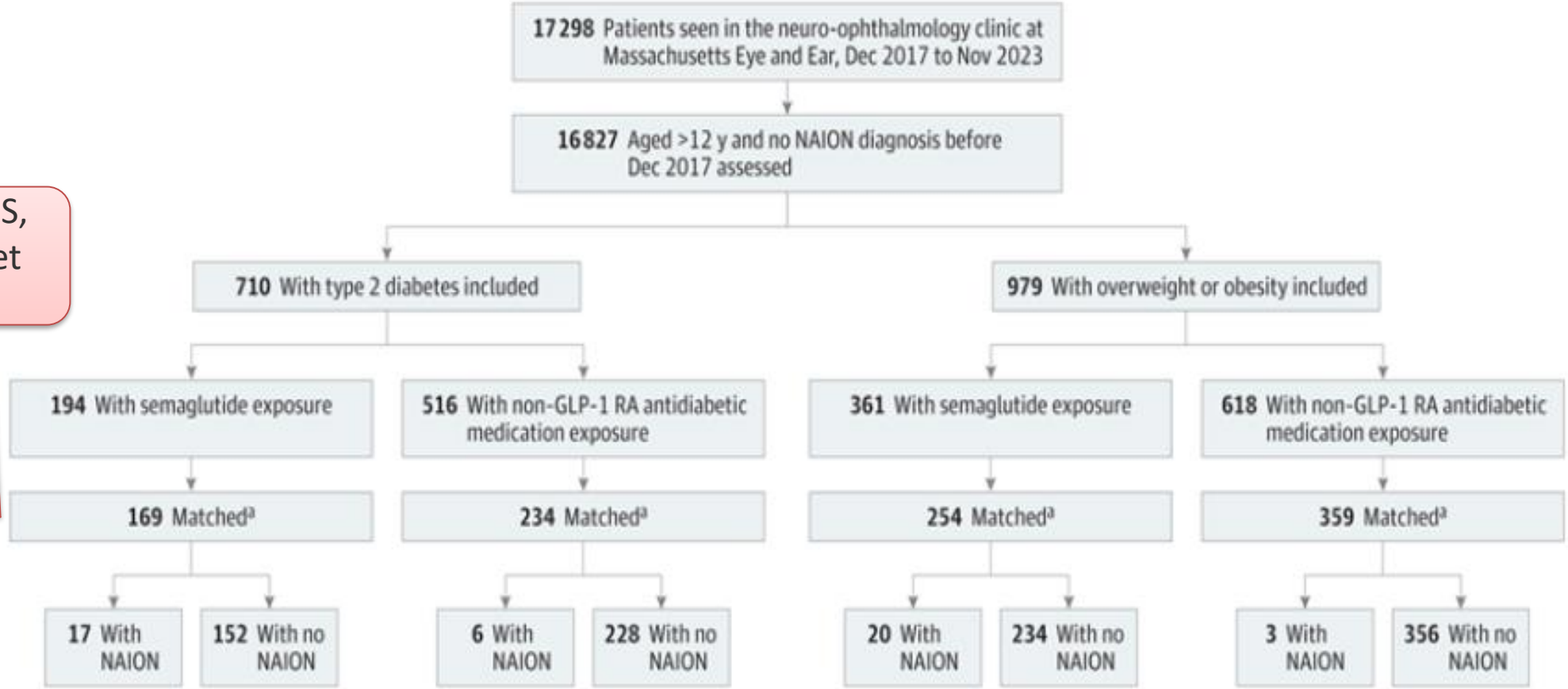
Hypotension et donc tachycardie et syncope



Yan Xie Nature Med 2025

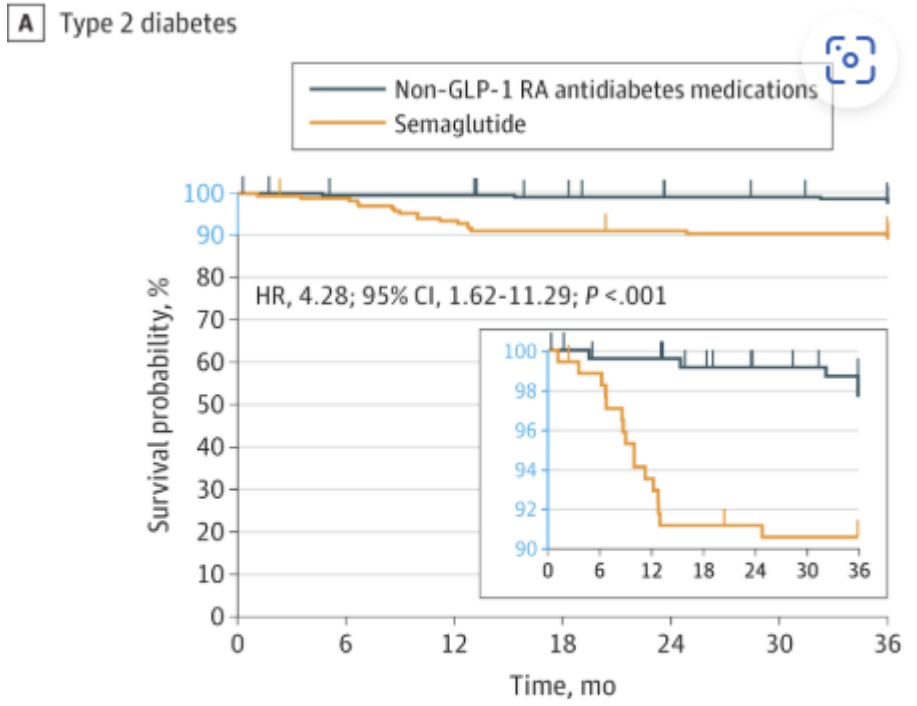
Alerte sur effet rare mais grave : Neuropathie optique antérieure ischémique non-artéritique (NAION)

Figure 1. Cohort Selection

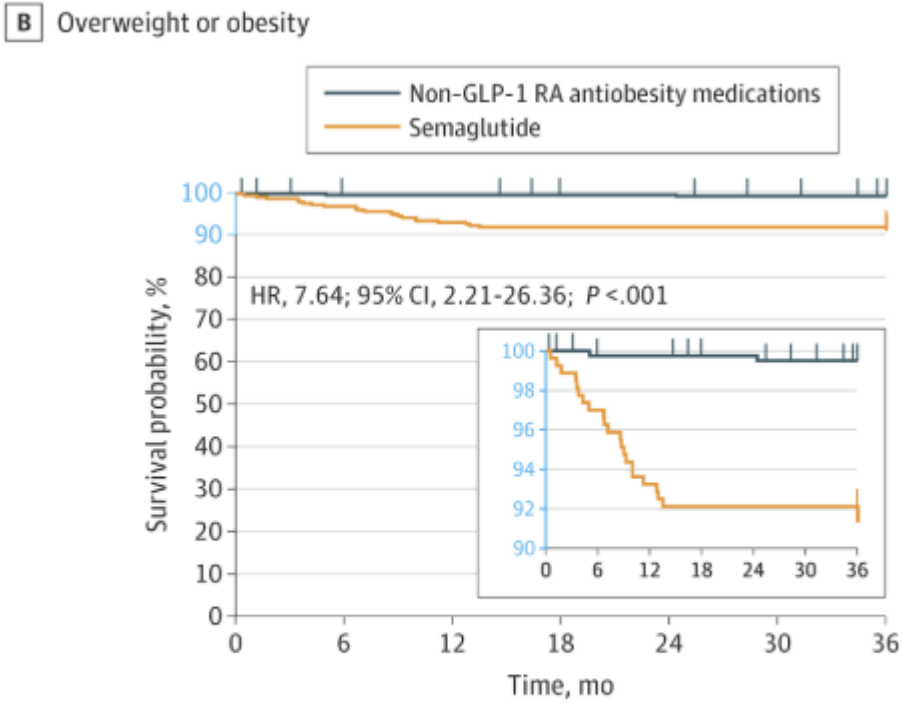


Sexe, âge, HTA, DT2, SAOS, obésité, hyperlipidémie et maladie coronarienne

Alerte sur effet rare mais grave : Neuropathie optique antérieure ischémique non-artéritique (NAION)



No. at risk							
Non-GLP-1 RA antidiabetes medication	234	228	228	224	221	219	181
Semaglutide	169	166	157	154	153	152	130



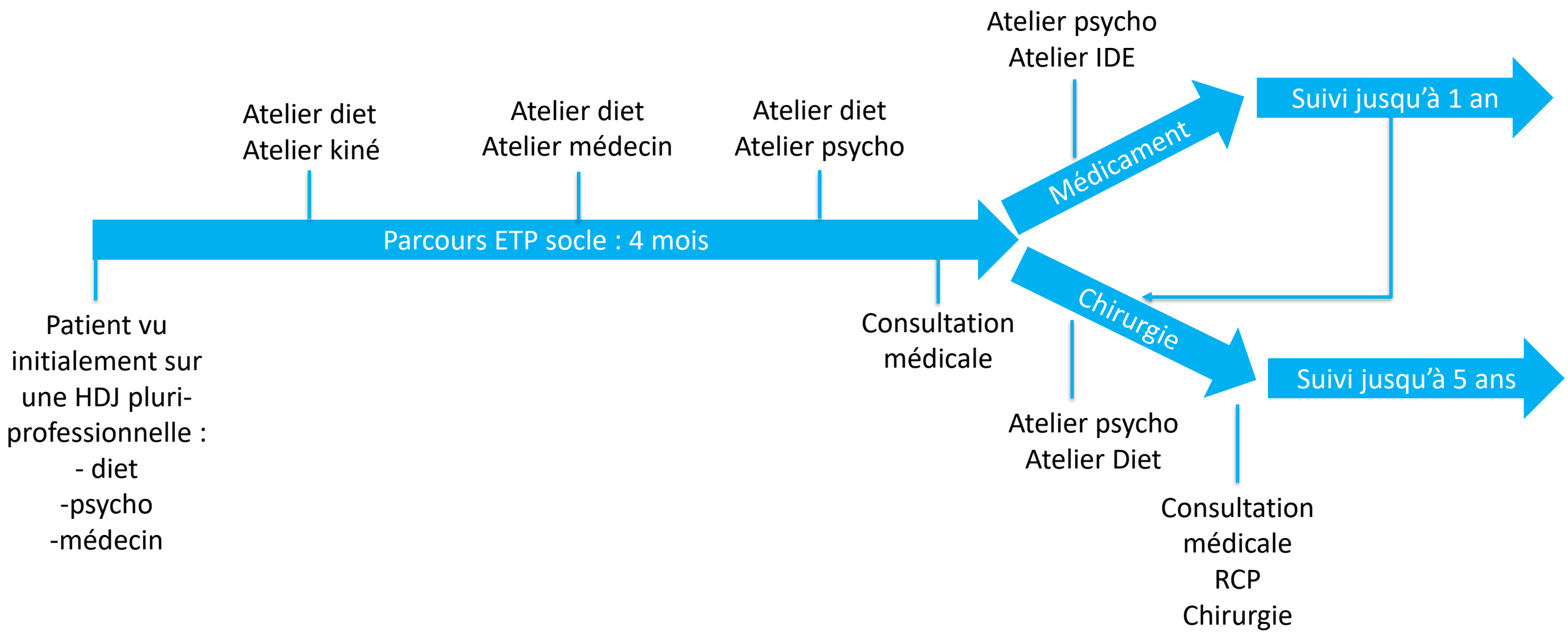
No. at risk							
Non-GLP-1 RA antiobesity medication	359	356	356	353	352	350	301
Semaglutide	254	246	240	237	236	236	221

Hataway JAMA Ophtalmology 2024

Disponibilité actuelle

- ATU SEMAGLUTIDE : 9 000 patients en France, 3000 patients toujours sous traitement après 2 ans
- SEMAGLUTIDE (WEGOVY®) : disponible en pharmacie, non remboursé, 300 euros par mois, sur prescription par endoc-diabéto-nutrition
  - AMM : 27 avec comorbidités ou >30 kg/m2
  - Reco ANSM : ne pas mettre à moins de 35 d'IMC
  - HAS recommande le remboursement après lifestyle modification, prescrit par endoc-diabéto-nutrition si IMC > 35 kg/m2.
- TIRZEPATIDE (MOUJARO ®) : disponible depuis mi-novembre 2024en pharmacie (prix 300 euros environ, + selon la marge que prend le grossiste et la pharmacie)
- Remboursement :
  - SEMAGLUTIDE : réponse attendue 2025
  - Qui ?

Parcours obésité Grenoble : parcours GEROM 2.0



Deux études Gastroplastie endoscopique (ENDOSLEEVE)

- ESTIME : RCT multicentrique français coordonné par Grenoble
  - Adultes IMC 30-35 avec diabète type 2 sans insuline
  - Effet de l'endosleeve sur la rémission du diabète à 2 ans de l'intervention
  - Forfait innovation de l'HAS
- ENDONASH : RCT multicentrique coordonné par Bruxelles
  - Adultes, IMC >30, MASH avec score NAS >3
  - Effet sur l'histologie hépatique à 12 mois de l'intervention

Les enjeux éthiques

- Faut-il exiger une lifestyle modification avant tout prescription ?
  - Si oui : accès très progressif de la population cible au traitement : risque de perte de chance
  - Si non : risque d'intolérance digestive et de moindre efficacité ou d'échec ne laissant que la chirurgie

Editor's Note

Lifestyle Modification for Obesity Management—A Cornerstone and Not a Roadblock

Ilana Richman, MD, MHS; Eve Rittenberg, MD, MA

- Faut-il garder l'accès au traitement à partir de 27 kg/m2 d'IMC avec complications ou 30 sans permettre le remboursement ?
  - Si oui : discrimination d'accès à un traitement très utile sur l'argent
  - Si non : perte d'une possibilité d'aider les personnes en situation d'obésité de classe I

CHALLENGE THE ROOM PRESENTE
Court.
AVIVA
cuisines
Saint-Egrève

Merci