

Gérer la perte de poids avec les traitements médicamenteux de l'obésité

Dr Monelle BERTRAND

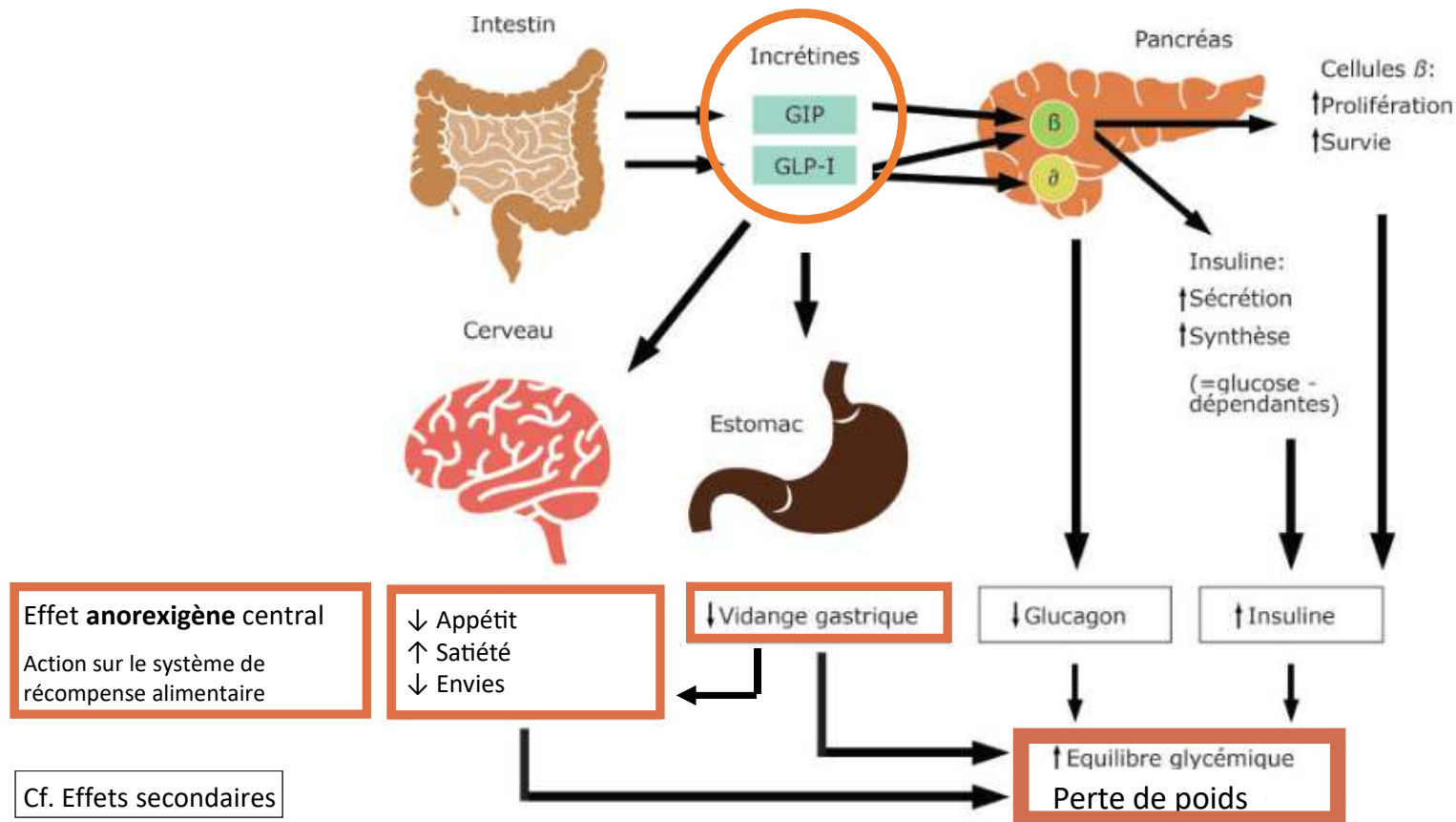
Unité de nutrition



Ces nouveaux traitements...

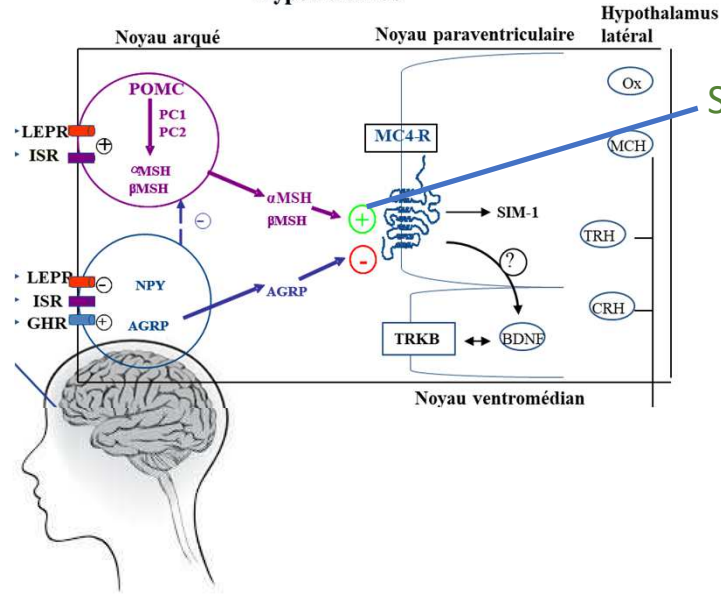
- Analogues du GLP-1 :
 - Liraglutide : Victoza[®], **Saxenda**[®] . Injection sc journalière
 - Semaglutide : Ozempic[®], **Wegovy**[®] . Injection sc hebdomadaire
- Analogue du GLP-1 et du GIP :
 - Tirzépatide : **Mounjaro**[®] . Injection sc hebdomadaire

Pharmacodynamie des analogues du GLP-1



FAIM/SATIETE

Hypothalamus



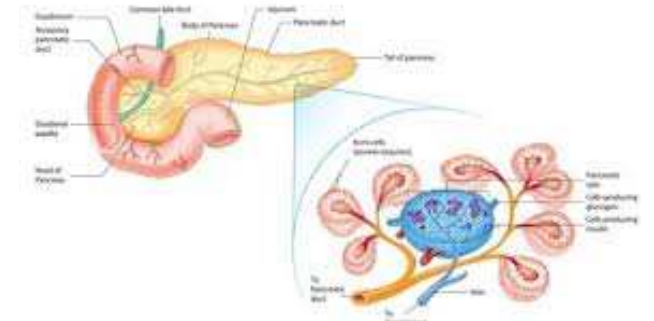
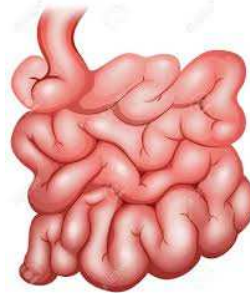
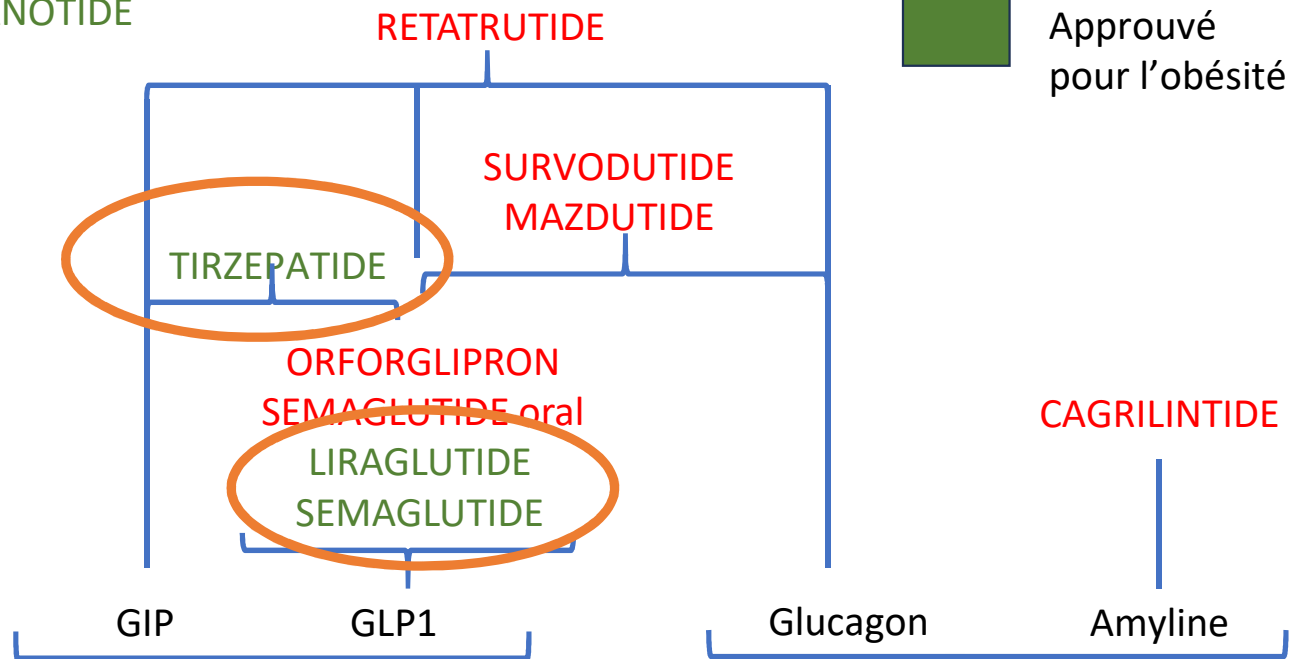
SETMELANOTIDE

Leptine

Ghréline



■ Études de phase 2 ou phase 3
■ Approuvé pour l'obésité



Place des thérapies médicamenteuses : HAS 2022

RECOMMANDER
LES BONNES PRATIQUES

ARGUMENTAIRE

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

PARTIE I : PRISE EN CHARGE MÉDICALE
Cette RBP sera complétée en 2023 avec le travail sur la chirurgie
bariatrique en cours.

Recommandations

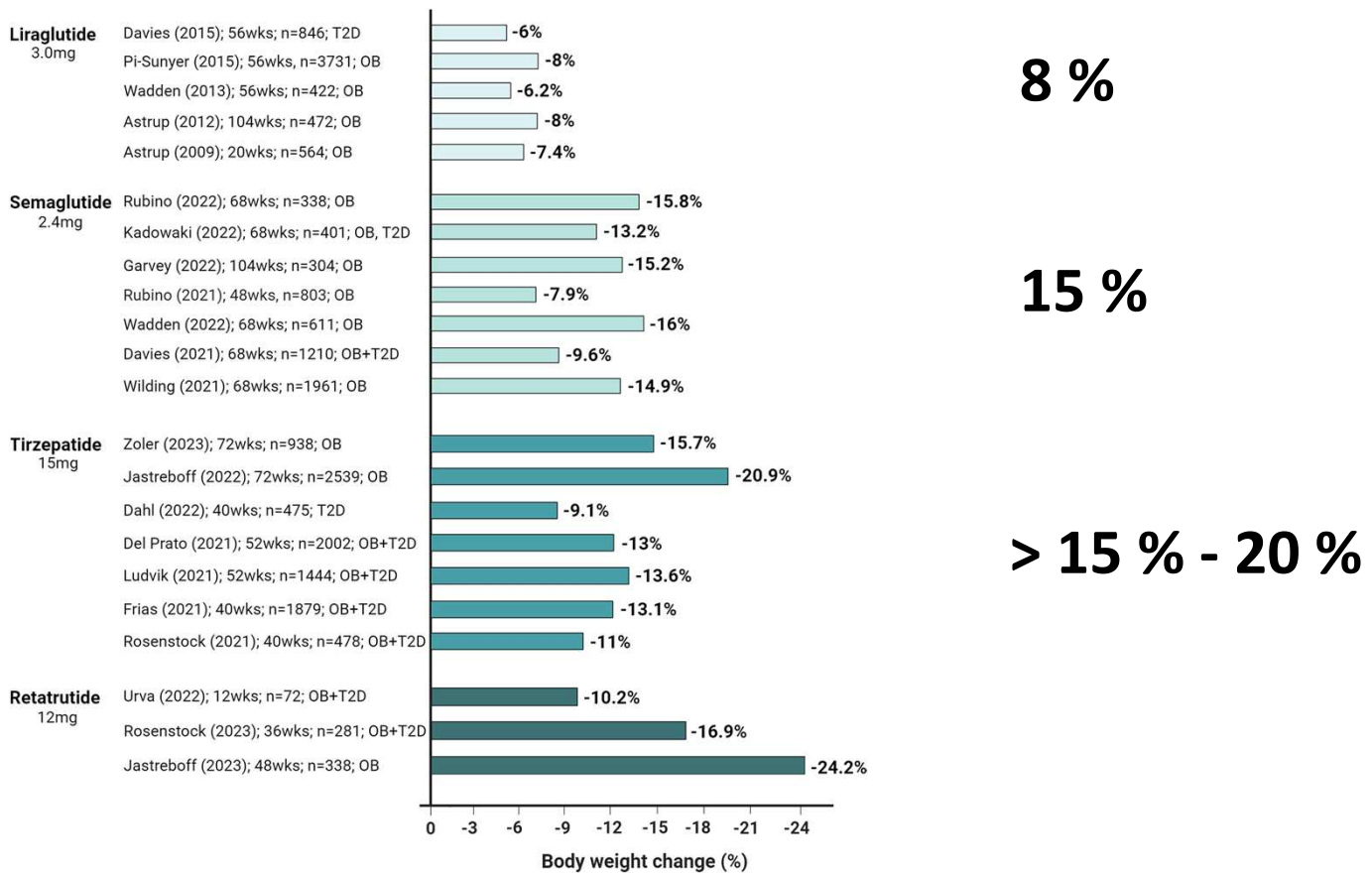
R.41. La décision d'un traitement médicamenteux de l'obésité relève des **niveaux 2 et 3** (AE).

R.42. En cas **d'échec de la prise en charge nutritionnelle bien conduite** (< 5 % de perte de poids à six mois), notamment sur le comportement alimentaire et **sous réserve de l'implication du patient dans les soins**, on pourra débuter un traitement par **analogue du GLP1** ayant l'AMM dans l'indication de l'obésité chez les patients en situation d'obésité relevant des niveaux de recours 2 et 3. Il pourra être **prescrit d'emblée** chez les patients dont l'obésité compromet leur **autonomie** ou entraîne une **altération sévère de la fonction d'un organe**, et pour lesquels les changements du mode de vie sont limités (AE).

Dans le cas particulier du liraglutide, les patients doivent être réévalués à 12 semaines à la dose de 3 mg par jour. Si ceux-ci n'ont pas perdu au moins 5 % de leur poids, le liraglutide doit être arrêté.

Que disent les études sur l'évolution pondérale ?

Impact de ces traitements sur le poids dans les essais contrôlés randomisés



8 %

15 %

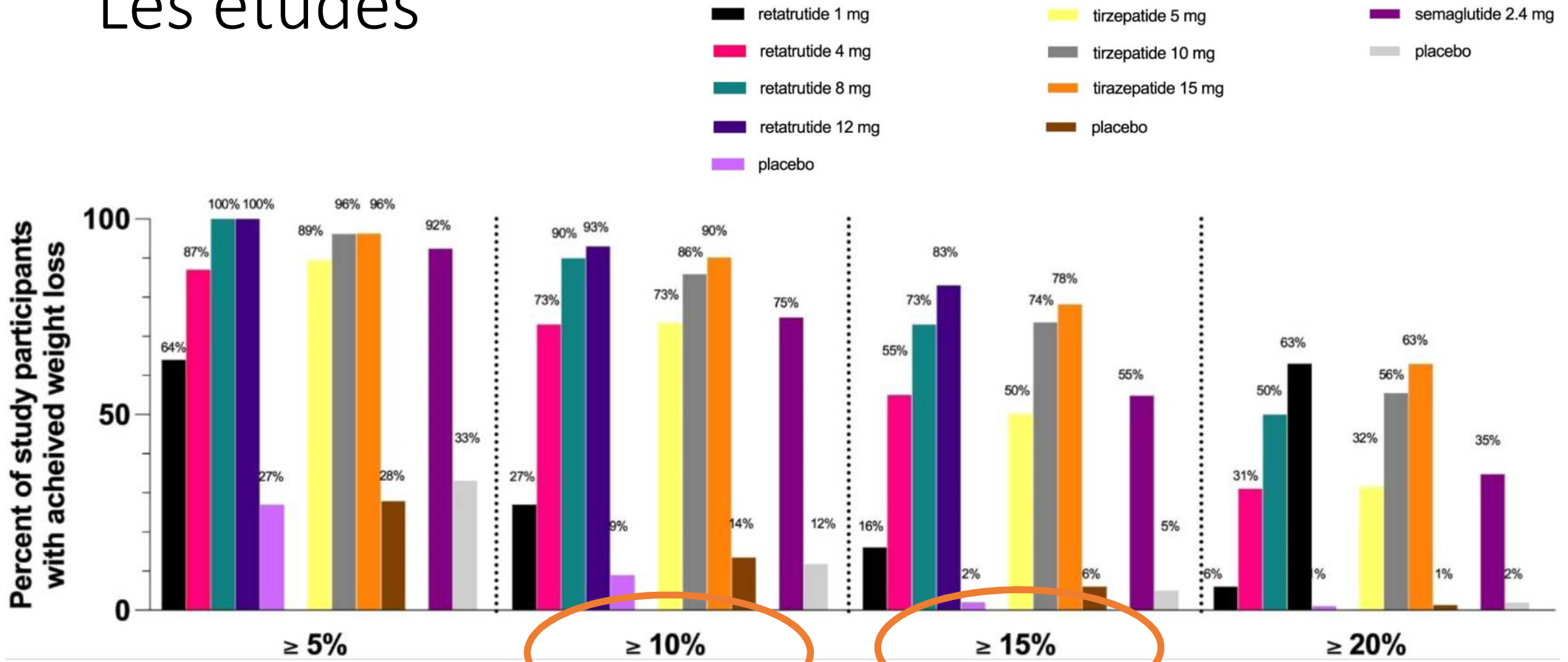
> 15 % - 20 %

Incretin-Based Weight Loss Pharmacotherapy: Can Resistance Exercise Optimize Changes in Body Composition?

João Carlos Locatelli, et al.

Diabetes Care. 2024;47(10):1718-1730. doi:10.2337/dci23-0100

Les études



dénutrition HAS

dénutrition sévère

Critères HAS diagnostic de la dénutrition

1 critère phénotypique



1 critère étiologique

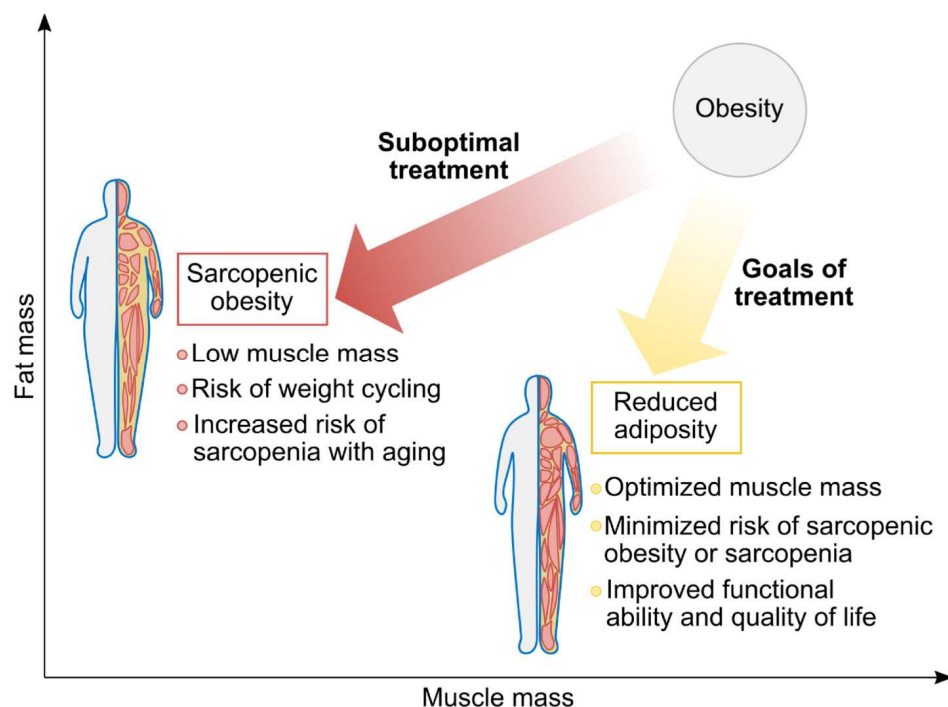
- **perte de poids** $\geq 5\%$ en 1 mois ou $\geq 10\%$ en 6 mois ou $\geq 10\%$ par rapport au poids habituel avant le début de la maladie
- IMC $< 18,5 \text{ kg/m}^2$
- **réduction quantifiée de la masse et/ou de fonction musculaire**

Méthodes de mesure	Hommes	Femmes
Force de préhension (dynamomètre) en kg	< 26	< 16
Vitesse de marche (m/s)	$< 0,8$	$< 0,8$
Indice de surface musculaire en L3 en cm^2/m^2 (scanner, IRM)	52,4	38,5
Indice de masse musculaire en kg/m^2 (impédancemétrie)	7,0	5,7
Indice de masse non grasse (impédancemétrie ^a) en kg/m^2	< 17	< 15
Masse musculaire appendiculaire (DEXA) en kg/m^2	7,23	5,67

- **réduction de la prise alimentaire $\geq 50\%$** pendant plus d'1 semaine, **ou toute réduction des apports** pendant plus de 2 semaines par rapport :
 - à la consommation alimentaire habituelle
 - ou aux besoins protéino-énergétiques estimés
- absorption réduite
- situation d'agression

-> Pourvoyeur de dénutrition ?

Perte de poids = impact sur la santé ?

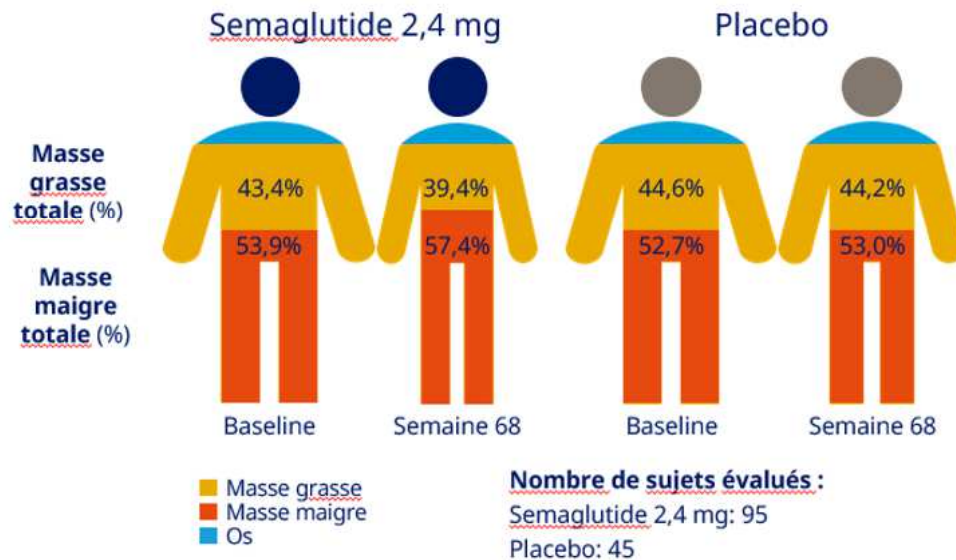


Ne pas assimiler perte de poids et amélioration de l'état de santé

Intérêt de connaître **la perte de masse non grasse**, qui a un impact majeur sur :

- Fragilité, sarcopénie...
- Risque cardio-vasculaire... mortalité
- Dépense énergétique de repos... effet « yoyo »
- Et l'os

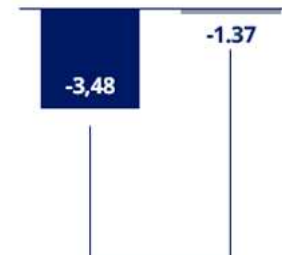
STEP 1 : Changement de la composition corporelle (DEXA)



Masse grasse totale (%)#

Moyenne à la baseline :
43.8 %

Semaglutide 2,4 mg Placebo

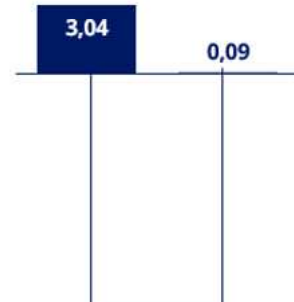


ETD: -3.29 %-points
95% IC: [-4.94;-1.65];
p<0.0001

Masse maigre totale (%)#

Moyenne à la baseline :
53.5 %

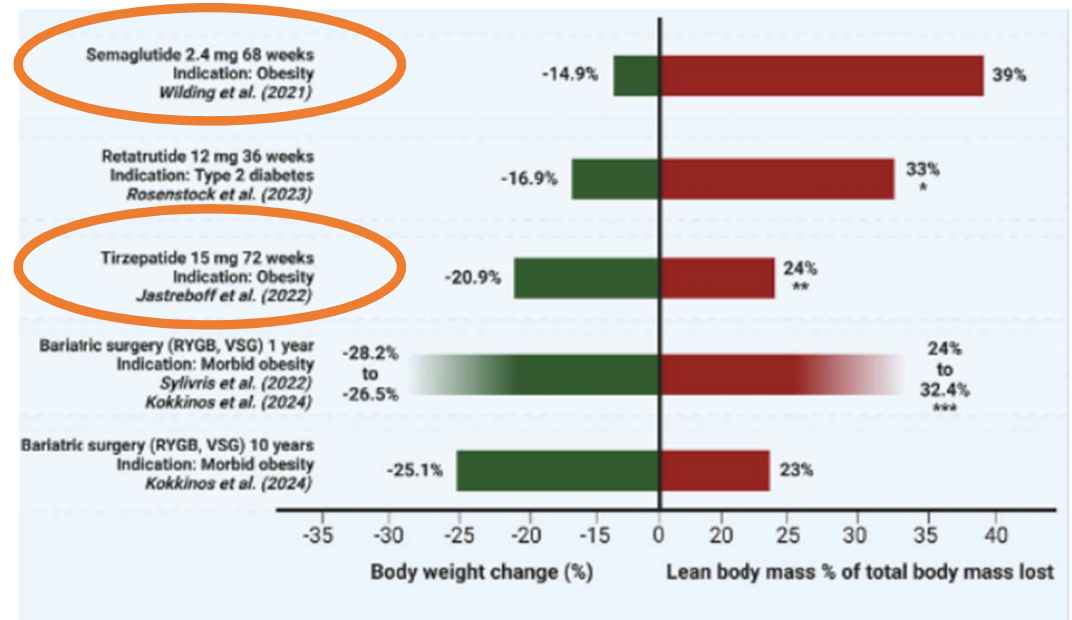
Semaglutide 2,4 mg Placebo



ETD: 2.94 %-points
95% IC: [1.40;4.49];
p=0.0002

Sous-groupe 140 sujets STEP-1
DXA avant et 68 semaines
Perte 17 kg (vs 2,6)
Perte masse maigre 7 kg (vs 1,5)
Perte muscle ?

Sous-groupe 160 sujets SURMOUNT-1
DXA avant et 72 semaines
Perte 23,6 kg dose 15 mg
Perte masse maigre 6 kg
Perte muscle ?



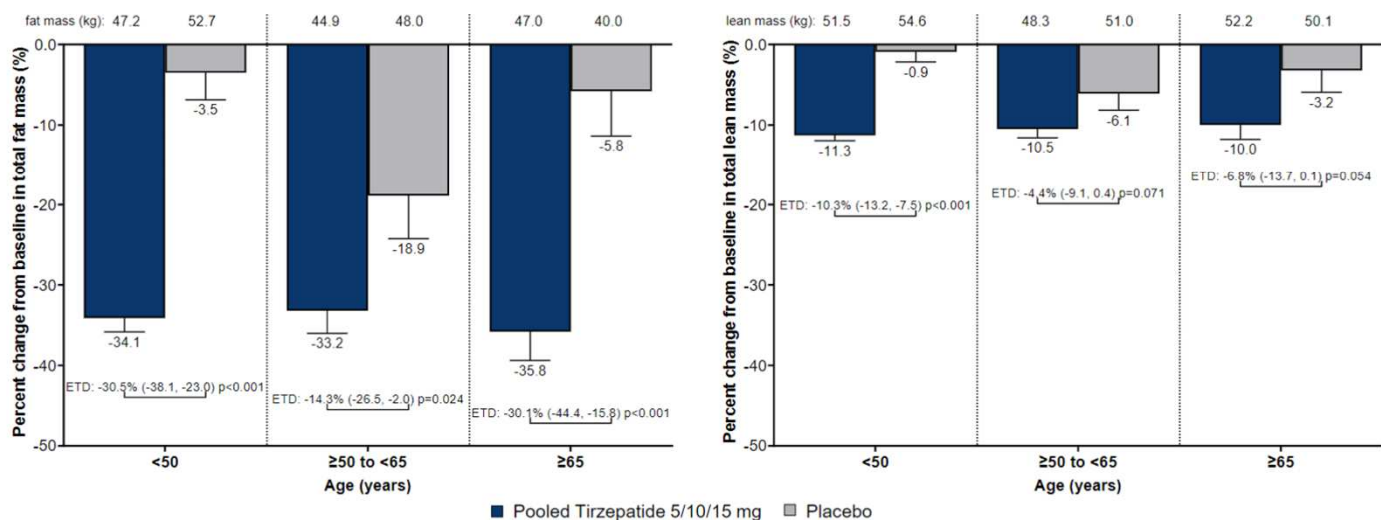
The impact of weight loss on fat-free mass, muscle, bone and hematopoiesis health: Implications for emerging pharmacotherapies aiming at fat reduction and lean mass preservation
Konstantinos Stefanakis, et al.
Metabolism, Volume 161, December 2024, 156057

Masse maigre ≠ Masse musculaire

La perte de muscle squelettique estimée dans ces deux essais majeurs (> 10 % pendant 68 à 72 semaines de traitement) se rapproche du **déclin moyen de la masse musculaire pendant 10 à 20 ans**. Perte musculaire liée au vieillissement chez les adultes de plus de 30 ans, estimée à 3 % à 5 % par décennie.

Spécificité chez le sujet âgé ?

SURMOUNT-1 : pas de différence significative selon la catégorie d'âge ?



Data are LSM (error bars are SE); ANCOVA analysis. mITT (efficacy analysis set). Estimated treatment differences (ETD) are LSM (95% confidence interval) vs placebo.
 Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; LSM = least-squares mean; mITT = modified Intent-to-Treat; n = number of participants with baseline and post-baseline data; SE = standard error.

Effets sur le muscle... chez la souris

- Liraglutide : **induction myogénèse** chez la souris
- Liraglutide et Sémaglutide : **réduction de l'infiltration graisseuse** dans le muscle
- Liraglutide : **amélioration de la microvascularisation** musculaire

The effect of obesity pharmacotherapy on body composition, including muscle mass
Int J Obes (Lond). 2024 May 14.
Georgia Argyrakopoulou, et al.

Et chez l'homme :

- Liraglutide : diminution d'infiltration graisseuse musculaire de la cuisse (IRM)

Effect of liraglutide on thigh muscle fat and muscle composition in adults with overweight or obesity: Results from a randomized clinical trial
Ambarish Pandey, et al.
J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2024; 15: 1072-1083.

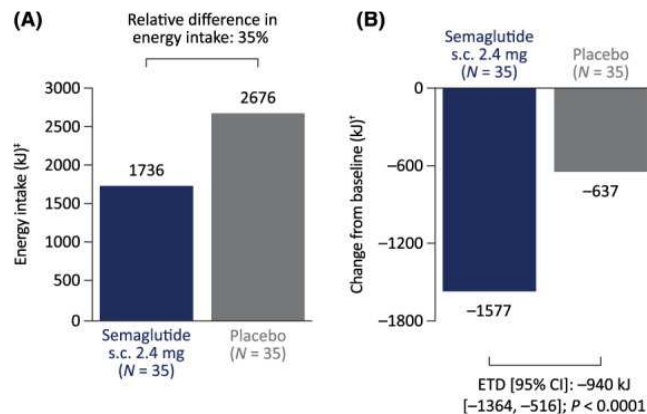
Quelles interventions complémentaires ?

Intensification des règles hygiéno-diététiques ?

Mais que mangent quantitativement/qualitativement les patients sous traitement ? Comment bougent-ils ?

Alimentation sous traitement

Sémaglutide : l'apport énergétique ad libitum pendant le déjeuner était **inférieur de 35 % par rapport au placebo**. Par rapport à l'inclusion : **diminution de 377 kcal (-47 %)**, vs. 152 kcal dans le groupe placebo (19 %).



The effect of semaglutide 2.4 mg once weekly on energy intake, appetite, control of eating, and gastric emptying in adults with obesity
Martin Friedrichsen, et al.
Diabetes Obes Metab. 2021; 23(3): 754-762.

Tirzépatide : l'apport alimentaire a diminué par rapport à l'inclusion pendant le déjeuner (-285±42 kcal) et le dîner (-631±58 kcal) - **900 kcal**

128-OR: The Effect of Tirzepatide during Weight Loss on Food Intake, Appetite, Food Preference, and Food Craving in People with Obesity
CORBY K. MARTI, et al. *Diabetes* 2023;72(Supplement_1):128-OR

-> Risque de carences !

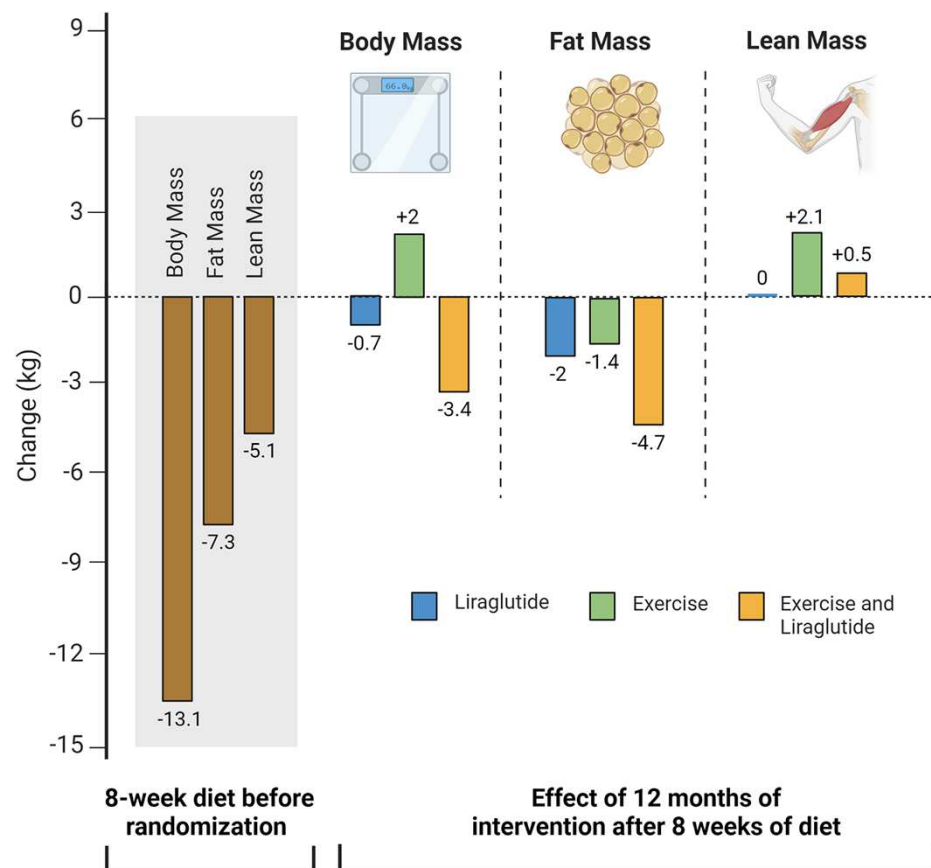
Moins de goût et d'envie alimentaires dont aliments salés (fast food), sucrés (gras)

Exploratory analysis of eating- and physical activity-related outcomes from a randomized controlled trial for weight loss maintenance with exercise and liraglutide single or combination treatment
Simon Birk Kjær Jensen, et al. *Nat Commun.* 2022 Aug 15;13(1):4770

Intensification des règles hygiéno-diététiques ?

- Il semble exister une diminution à court terme du besoin de stratégies comportementales traditionnelles pour soutenir la perte de poids.
- Conseils sur le mode de vie avec prescription d'un déficit de 500 kcal/jour et ≥ 150 min/semaine d'activité physique
- **STEP-3 : thérapie comportementale intensive pendant le traitement** (30 visites avec un diététicien sur 68 semaines dont objectif d'activité physique pour atteindre 200 minutes/semaine) + pendant les 8 premières semaines, un régime contrôlé 1000 à 1200 kcal/jour) +/- sémaglutide :
 - > pas de perte de poids supplémentaire en fin d'étude / STEP-1 (18 séances en 68 semaines)
 - > mais pas d'information sur la composition corporelle
- **Liraglutide +/- activité physique** : aide au maintien de la perte de poids après RHD :

Liraglutide +/- activité physique



195 participants

4 groupes:

- placebo
- lira 3 mg seul
- exercice seul*
- lira 3 mg + exercice*

*Reco OMS :

minimum de 150 min/semaine d'activité physique aérobique d'intensité modérée
Ou 75 min/semaine d'activité physique aérobique soutenue
Ou combinée

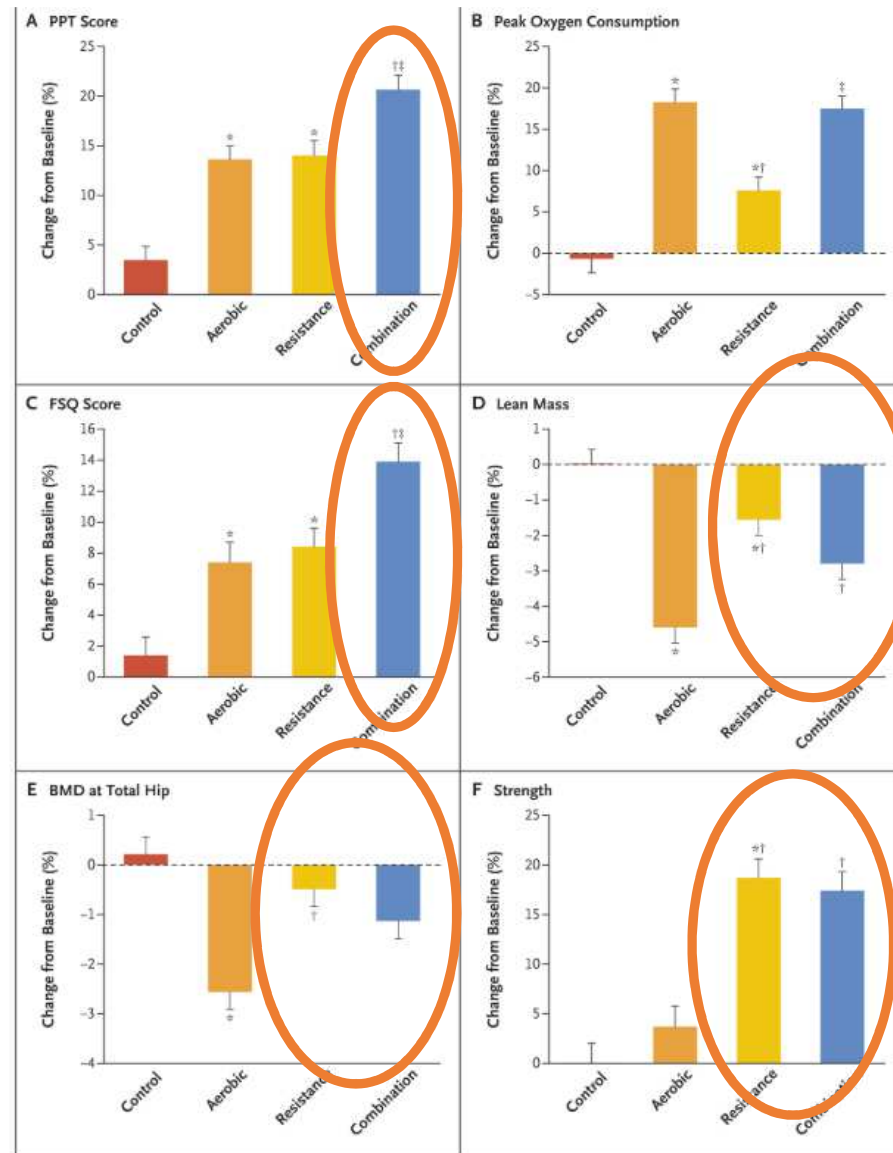
Effets supplémentaires sur :

- Score métabolique, TT, CRP

Essai randomisé, contrôlé
5 ans
160 personnes obèses > 65 ans

-> Exercices combinés
en résistance et en aérobie*
Mieux sur la fonction
et réduction de la fragilité

*exercices d'aérobie et de résistance trois fois par
semaine. Séances de 75 à 90 minutes



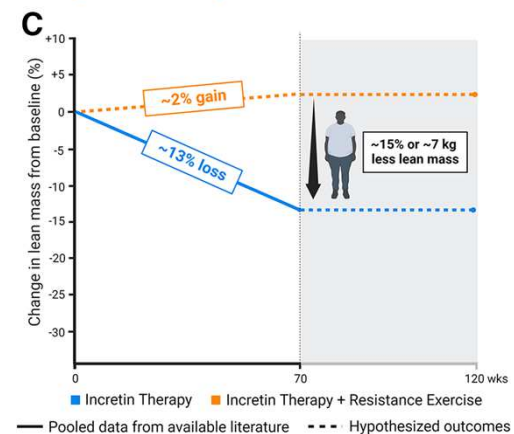
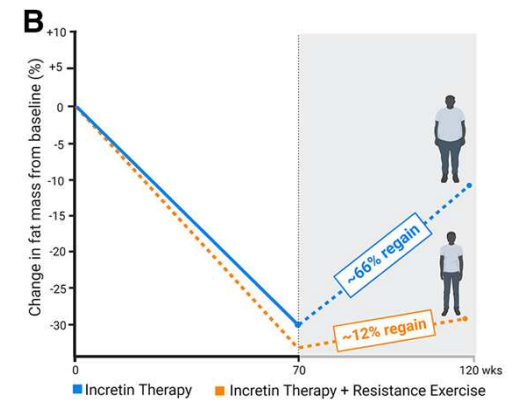
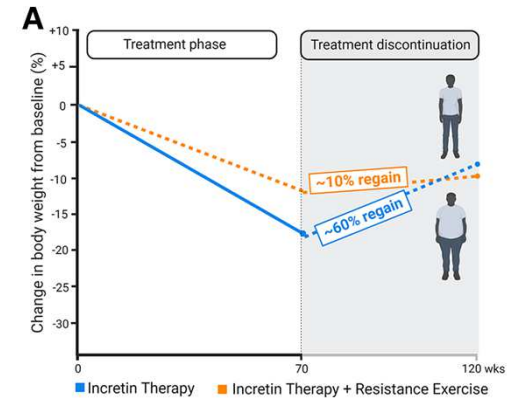
Intensification des règles hygiéno-diététiques ?

- L'effet d'une intervention secondaire (introduction du traitement, suivie d'une intervention intensive sur le mode de vie), n'a pas été évaluée à ce jour.

Intérêt des interventions complémentaires à l'arrêt du traitement

Exercice en résistance

- > perte de poids globale moindre sous traitement (A)
- > moindre perte musculaire (A)
- > plus de perte de masse grasse (B)
- > moins de rebond adipeux à l'arrêt (C)



Comment **gérer** ?

Action 1 : Rechercher les FDR de dénutrition

- Obésité (habitudes alimentaires, ...carences cliniques)
- Antécédent de chirurgie digestive, dont chirurgie bariatrique
- Personne âgée (>65 ans)
- Maladie chronique (rénale, cardiaque,...)
- TCA ... et autre maladie psychiatrique
- Dénutrition en cours (variation de poids, ...hand grip, composition corporelle)
- Mauvaise état dentaire
- Contexte social favorisant

Action 2 : Optimiser l'état nutritionnel et fonctionnel

Actions nutritionnelles :

- Minimum 60 g/jour de protéines de haute qualité, avec un objectif de 0,8 g/kg/jour, jusqu'à 1,5 g/kg/jour (supplémenter ?)
- Alimentation conseillée pour une bonne santé cardio-métabolique
- Place des multivitamines ?
- Conseils pour limiter les effets secondaires digestifs : réduire les aliments gras, manger lentement, en petites quantités, assurer une hydratation suffisante

Activité physique

- Activité physique : plus que les recommandations de prévention ?
- Activité physique de résistance ou combinée

Quand ?

Le plus tôt possible ? Respecter le temps du patient (confiance en soi, estime de soi, plus de facilité à mettre en place les conseils d'activité physique avec perte de poids)

Action 3 : Moduler le traitement

- Perte de poids progressive : titrage plus lent de la dose de ces médicaments pour entraîner une perte de poids plus lente (entraînerait une perte moindre de LM?), voire pas d'objectif de dose cible
- Repérer la perte de poids excessive
- Arrêt du traitement médicamenteux à questionner
 - Quand il n'est plus utile. Choix du patient.
 - Meilleure conscience de son comportement alimentaire

Conclusion

- **Manque de données**

- Effet des traitements sur la masse musculaire squelettique sous rapporté
- Rien sur la fonction musculaire (étude en cours personnes âgées et sémaglutide)
 - > recherches à prioriser
 - > dont facteurs de risques de perte excessive de masse musculaire
- Autres traitements combinés (anticorps monoclonaux ciblant la myostatine, bimagrumab, trevogrumab) en cours de développement

- **Intérêt de recommandations**

- Prévenir le risque de carences vitaminiques
- Limiter au maximum la perte de fonction musculaire
- Dépister une perte de poids excessive
- Place de l'**éducation thérapeutique** en pré / en cours / avant l'arrêt du traitement
- Suivi !

Merci de votre attention