



FORUM EUROPÉEN CŒUR, EXERCICE & PRÉVENTION

Traitement médicamenteux de l'obésité : perspectives

Pr Judith Aron-Wisnewsky
Sorbonne Université – APHP
GCC - CSO

www.forumeuropeen.com



Conflits d'intérêts

Aucun: chargée de mission à la HAS pour l'écriture des recommandations de bonne pratiques



Partie médicale 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.

Partie chirurgicale 2024



FORUM EUROPÉEN CŒUR, EXERCICE & PRÉVENTION



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.

Place actuelle des traitements dans la prise en charge globale les analogues du GLP1



Prise en charge médicamenteuse (AE)

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.

Une ATU de cohorte a été attribuée à sémaglutide Wegovy® le 29/06/2021.



Analogue du GLP1 liraglutide injection quotidienne



Liraglutide n=360

Placebo n=95

Orlistat n=95

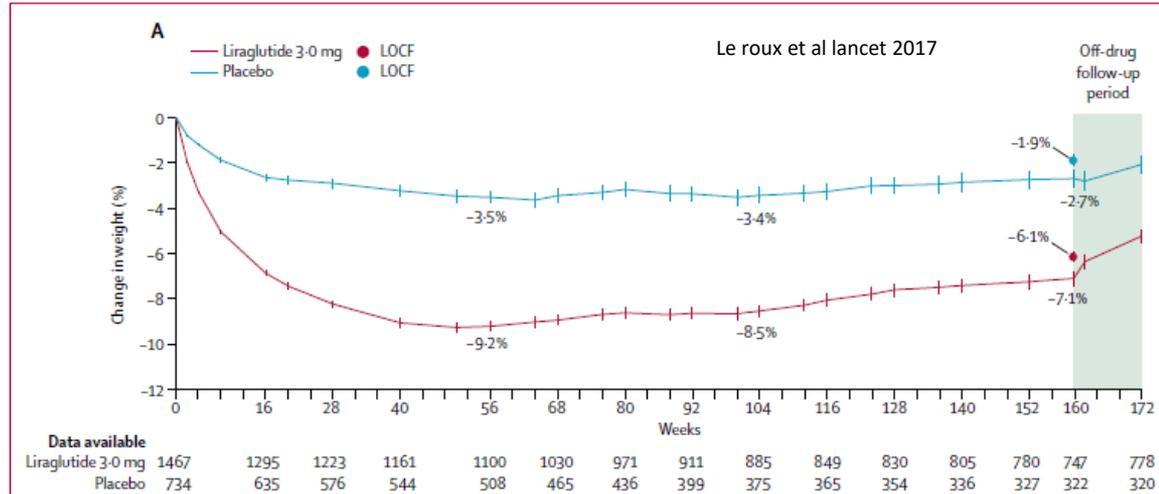
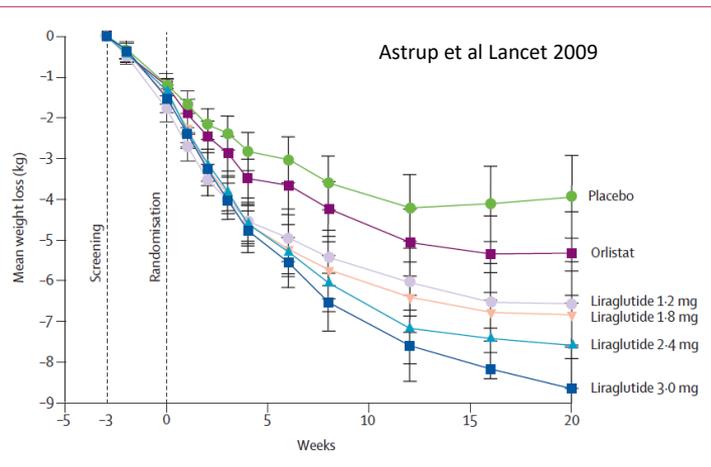
Prescription d'une LFD (30%) et déficit calorique de 500kcal/j + 7AP

Critères primaires de jugement:

- Perte de poids
- Tolérance

Perte de poids significative et dose dépendante

Suivi à 3 ans



Data available

Liraglutide 3.0 mg	1467	1295	1223	1161	1100	1030	971	911	885	849	830	805	780	747	778
Placebo	734	635	576	544	508	465	436	399	375	365	354	336	327	322	320

Saxenda

IMC > 30 ou > 27 avec altérations métaboliques
Début de dose à 0,6/j sous cutané pdt 1 semaine
Montée de dose toutes les semaines : 1,2; 1,8; 2,4; 3mg

Surveillance tolérance (nausées, vomissement)
Apports alimentaires
Perte de poids
Évolution des altérations métaboliques

Le traitement doit être interrompu après 12 semaines si les patients n'ont pas perdu au moins 5 % de leur poids initial.

PRIX: entre 180 et 250 euros / mois selon pharmacie



Analogue du GLP1 semaglutide: 68 semaines



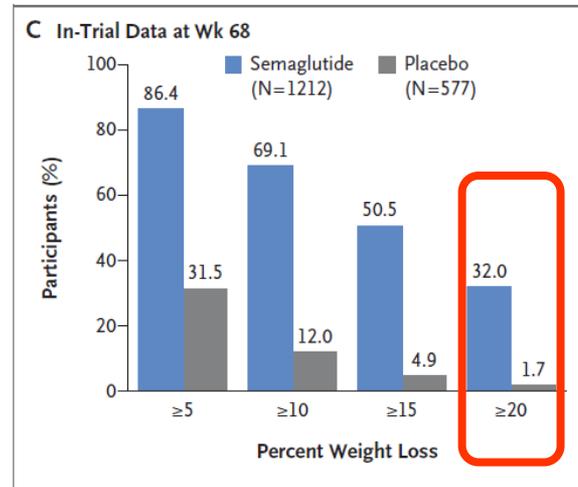
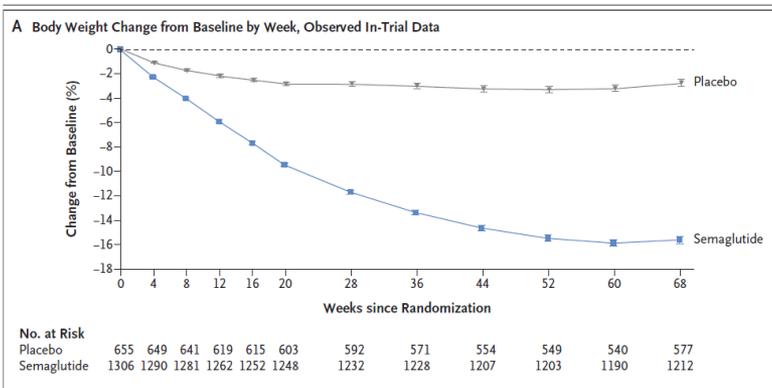
Semaglutide 2,4
n=1306

Placebo n=655

Prescription d'une LFD (30%) et déficit calorique de 500kcal/j + ↗AP

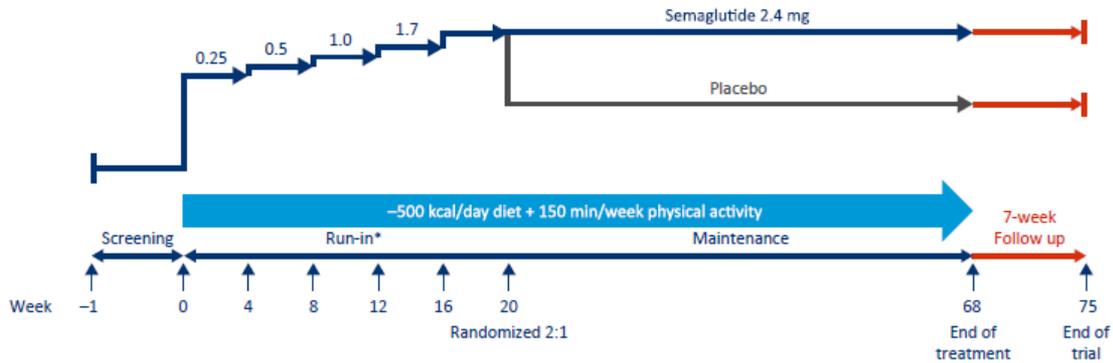
Critères primaires de jugement:

- Perte de poids
- Nombre de personnes atteignant 5% de perte de poids

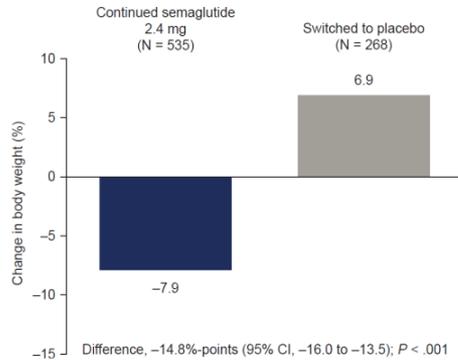


↘ TT (-9.42 cm); Amélioration qualité de vie
 ↘ Hba1c, Amélioration du bilan lipidique, ↘ TA

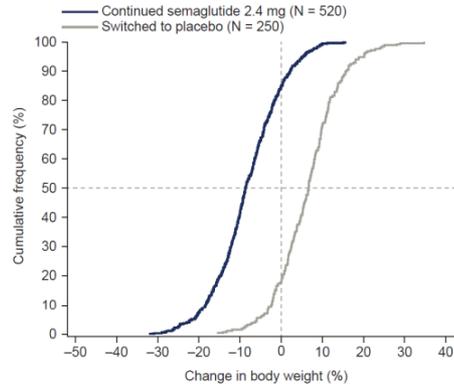
Analogue du GLP-1 semaglutide: arrêt de TT



A Mean percent change in body weight during the randomized period (weeks 20–68; treatment policy estimand)



B Cumulative distribution plot of percent change in body weight during the randomized period (weeks 20–68; observed in-trial data)



Dégradation de la qualité de vie avec la reprise de poids

Semaglutide wegovy

Juillet 2022

dans l'indication « En complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique dans le contrôle du poids y compris perte de poids et maintien du poids, chez des patients adultes ayant un Indice de Masse Corporelle (IMC) initial $\geq 40 \text{ kg/m}^2$ (obésité de classe III ou obésité morbide) en présence d'au moins un facteur de comorbidité lié au poids :

- Hypertension artérielle traitée,
- Dyslipidémie traitée,
- Maladie cardiovasculaire établie,
- Syndrome d'apnée du sommeil appareillé,

en l'absence d'alternative thérapeutique ».

Dec 2022

L'essentiel

Avis favorable au remboursement de la spécialité WEGOVY (sémaglutide) indiquée en complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique pour la gestion du poids, incluant la perte de poids et le maintien du poids, **uniquement chez l'adulte ayant un indice de masse corporelle (IMC) initial $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ et âgé ≤ 65 ans en cas d'échec de la prise en charge nutritionnelle bien conduite ($< 5\%$ de perte de poids à six mois).**

Le maintien de cet avis est **conditionné** à la réévaluation de WEGOVY (sémaglutide) dans un délai maximum de 2 ans sur la base des **résultats de l'étude de phase III SELECT** évaluant le risque d'événements cardiovasculaires chez des patients en situation de surpoids ou d'obésité ayant déjà présenté des événements cardiovasculaires (résultats disponibles au premier trimestre 2024).

Avis défavorable au remboursement de la spécialité WEGOVY (sémaglutide) indiquée en complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique pour la gestion du poids, incluant la perte de poids et le maintien du poids pour les patients adultes ayant un IMC initial $< 35 \text{ kg/m}^2$.



Semaglutide: wegovy: Accès précoce

Premier rapport des données de l'Accès Précoce post-AMM pour sémaglutide 2,4 mg chez les personnes en situation d'obésité de grade 3 compliquée.

D. Jacobi¹, L. Jubin², R. Jawad³.

N=3008 21 juillet 2022 au 21 mars 2023

Estimation N total : **9500 patients** ayant démarré le traitement



Sexe
Homme | Femme

34,8% | 65,2%



Âge moyen

48.1 ans | ET ± 13.1
Min 18 - Max 79



IMC
moyen

47.3 kg/m² | ET ± 7.6
Min 37.6* | Max 90.6

HTA: 57%

SAS: 64%

MCV: 10%

245 EI déclarés (91% digestifs)
Dont 22 EI graves (6 troubles hépatobiliaires, 3 troubles psychiatriques)

% d'arrêt de traitement: ? (1,6%
déclarés=48 patients)
Perte de poids?
Facteurs associés à la perte de poids?



Analogues du GLP1: rupture de stock



PUBLIÉ LE 23/09/2022 - MIS À JOUR LE 08/12/2023

Diabète de type 2 et tensions d'approvisionnement : conduite à tenir pour la prescription des analogues de GLP1



ansm
Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

Société
francophone
du
diabète


Fédération Française
des Diabétiques


FÉDÉRATION
FRANÇAISE DE
NUTRITION


FSPF
LABORATOIRES
DES PHARMACIENS OFFICINIERES


USPO
PHARMACIENS,
VALORISONS
NOS COMPÉTENCES

COLLÈGE
de la MÉDECINE
GÉNÉRALE 



FORUM EUROPÉEN CŒUR, EXERCICE & PRÉVENTION

Effets secondaires des analogues du GLP1

Juillet 2023

EMA statement on ongoing review of GLP-1 receptor agonists

Nausées
Vomissements
Lithiase
vésiculaires

The review was triggered by the Icelandic medicines agency following reports of suicidal thoughts and self-injury in people using liraglutide and semaglutide medicines. So far authorities have retrieved and are analysing about 150 reports of possible cases of self-injury and suicidal thoughts.

nature medicine

Oct 2023

Article

<https://doi.org/10.1038/s41591-023-02672-2>

Association of semaglutide with risk of suicidal ideation in a real-world cohort

Cohorte 1: 240,618 patients en surpoids ou Obésité sous aGLP1 ou autres TT obésité
Cohorte 2: 1,589,855 patients avec DT2

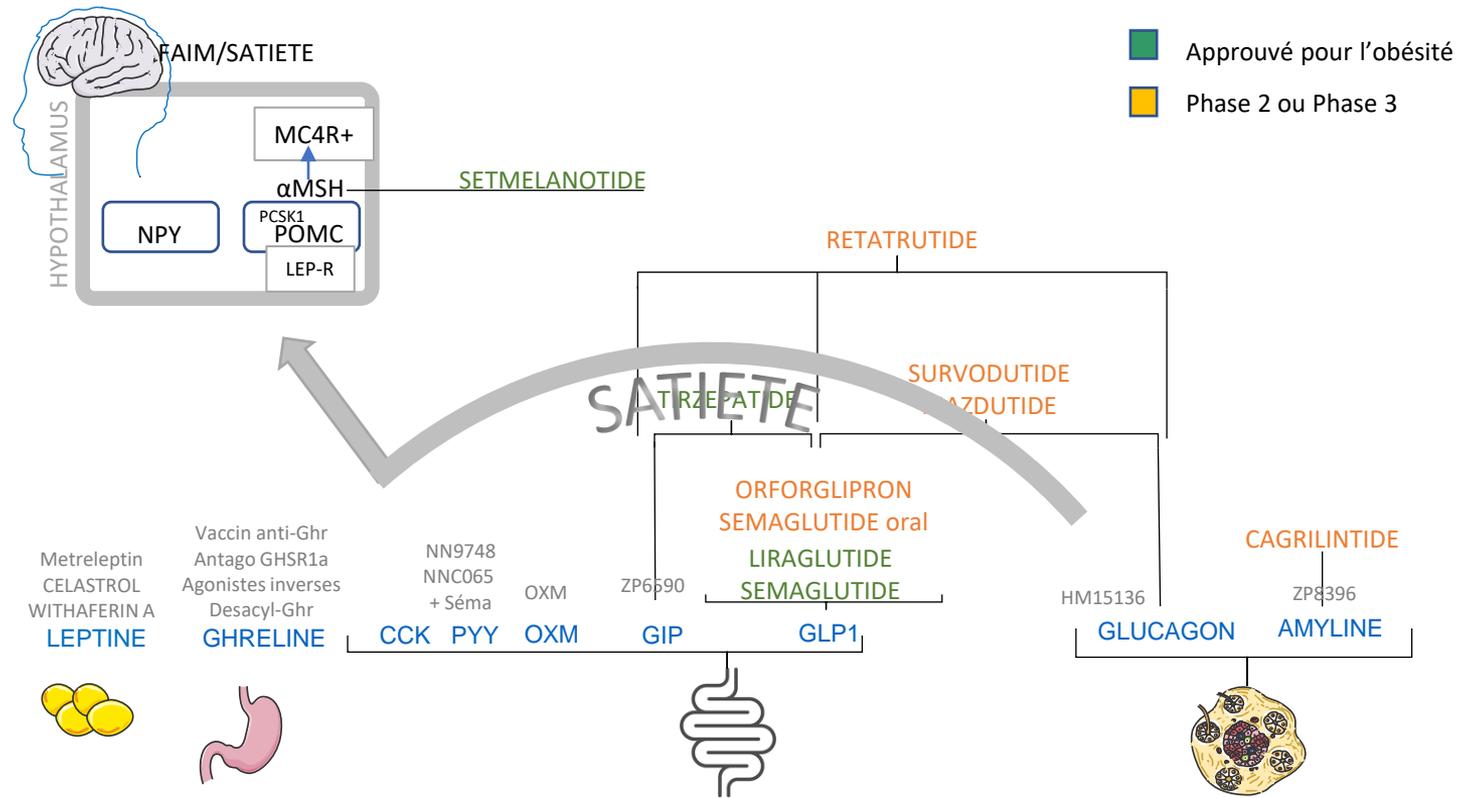
Population	Semaglutide group	Non-GLP1R agonist anti-obesity medication group	HR (95% CI)
Overall (n = 52,783 per group)	0.11% (60)	0.43% (226)	0.27 (0.20–0.36)



Perspectives



Molécules en développement



Oral semaglutide 50mg/j : 68 semaines étude OASIS



Semaglutide 50mg
n=334

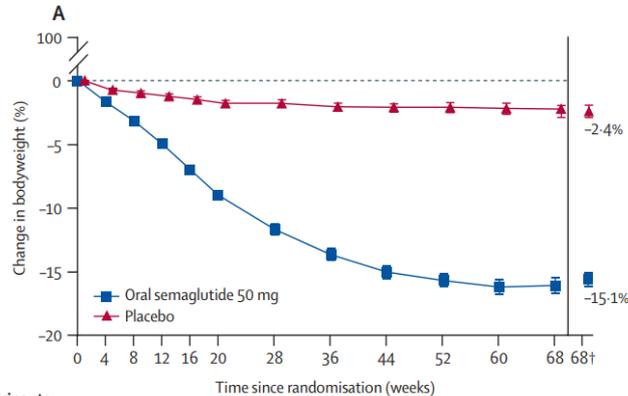
Placebo n=333

Patients IMC > 30 kg/m² ou 27 avec altérations métaboliques, MAIS moyenne 37 kg/m²

Escalade de dose de 3, 7, 14, 25, 50 mg
Prescription d'une LFD (30%) et déficit calorique de 500 kcal/j + \nearrow AP

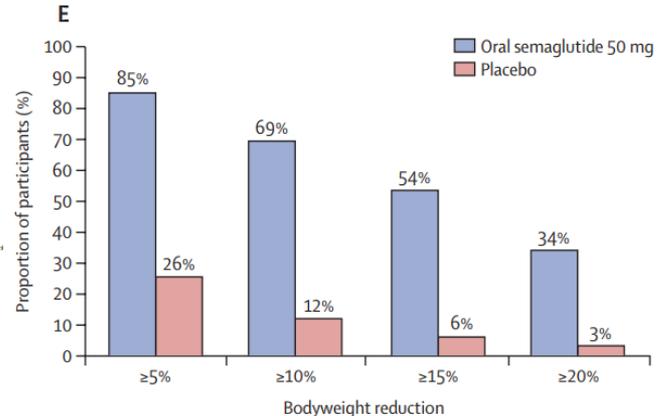
Agoniste GLP1R +
facilitateur d'absorption (SNAC)
Prise orale quotidienne

Outcome I aire: % perte de poids et % de patients avec >5% de perte de poids



Number of participants

Oral semaglutide 50 mg	334	329	320	318	318	320	314	315	310	309	304	317	334
Placebo	333	325	316	316	320	318	312	303	290	294	279	295	333



Efficacité similaire avec la forme injectable

Double analogue du GLP-1 – GIP : tirzepatide



Tirzepatide 5 n=630

Tirzepatide 10 n= 630

Tirzepatide 15 n=630

Placebo n=640

72 semaines de suivi

IMC > 30 ou > 27 avec comorbidités

Conseils diététiques et déficit calorique de 500kcal/j + \nearrow AP

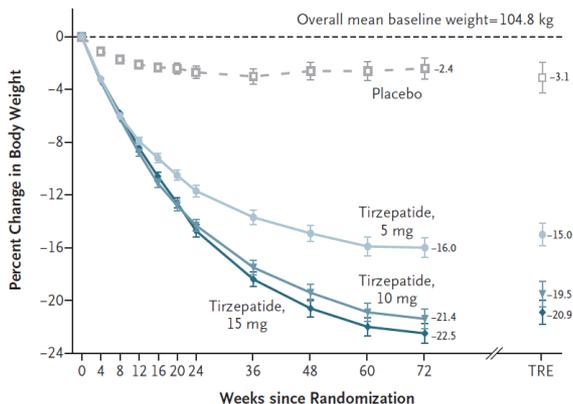
Doses augmentées progressivement

Critères primaires de jugement:

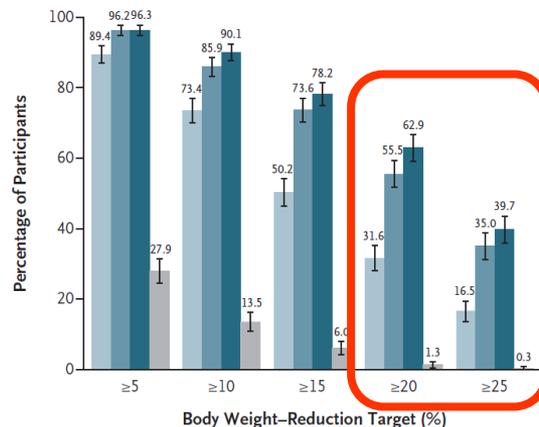
% de perte de poids et nombre de patients ayant perdu 5% du poids à 72 semaines

■ Tirzepatide, 5 mg ■ Tirzepatide, 10 mg ■ Tirzepatide, 15 mg ■ Placebo

B Percent Change in Body Weight by Week (efficacy estimand)



D Participants Who Met Weight-Reduction Targets (efficacy estimand)



Tirzepatide suivi plus long



Tirzepatide 15 n=335

Placebo n=335

Poursuite 88 semaines au total

Tirzepatide 15 n=670

36 semaines de suivi

IMC > 30

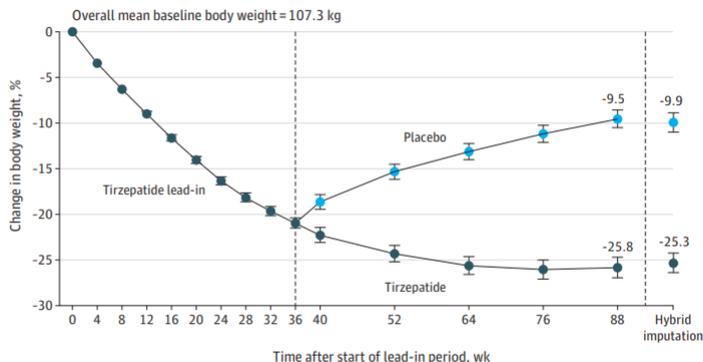
Conseils de 500k

Doses a

Critères Changement

Figure 2. Effect of Tirzepatide vs Placebo on Body Weight and Waist Circumference

A Percent change in body weight (week 0-88)



No. at risk

	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	52	64	76	88	92
Tirzepatide lead-in	670	666	669	668	667	667	669	663	659	670						
Tirzepatide											335	333	328	317	310	310
Placebo												335	330	317	303	292

Adverse events	Tirzepatide (n = 335)	Placebo (n = 335)
Participants with ≥1 adverse event	202 (60.3)	187 (55.8)
Serious adverse events	10 (3.0)	10 (3.0)
Death ^{a,b}	1 (0.3)	1 (0.3)
Adverse events leading to treatment discontinuation ^c	6 (1.8)	3 (0.9)
Diarrhea	2 (0.6)	0
Cardiac failure congestive	1 (0.3)	0
Abdominal pain	1 (0.3)	0
Vomiting	1 (0.3)	0
Pancreatic enzymes increased	1 (0.3)	0
Adenocarcinoma of colon	0	1 (0.3)
Colorectal cancer	0	1 (0.3)
Non-Hodgkin lymphoma	0	1 (0.3)
Adverse events occurring in ≥5% of participants in any treatment group ^c		
COVID-19	47 (14.0)	50 (14.9)
Diarrhea	36 (10.7)	16 (4.8)
Nausea	27 (8.1)	9 (2.7)
Vomiting	19 (5.7)	4 (1.2)
Upper respiratory tract infection	8 (2.4)	18 (5.4)
Adverse events of special interest		
Severe or serious hepatic events	0	0
Malignancies	3 (0.9)	3 (0.9)
Adjudicated pancreatitis ^b	0	0
Adjudicated major adverse cardiovascular events ^b	3 (0.9)	0
Severe or serious arrhythmias and cardiac conduction disorders	0	0
Severe or serious gastrointestinal events ^d	6 (1.8)	1 (0.3)
Severe or serious acute gallbladder disease	0	3 (0.9)
Severe or serious kidney disorders	0	0
Severe or serious major depressive disorder or suicidal ideation	0	0
Severe or serious hypersensitivity	0	0
Hypoglycemia (blood glucose <54 mg/dL)	2 (0.6)	0

Tirzepatide en pratique

Pays où **tirzepatide** a été lancé dans les **deux indications DT2 et obésité** : l'Allemagne, le UK, Les Emirats Arabes Unis, L'Arabie Saoudite, les US.

Lancé dans l'**indication DT2** en Suisse, Australie et en Pologne

Études de morbi mortalité CV en cours

SURMOUNT-MMO

Effect of Tirzepatide on the Reduction of Morbidity and Mortality in Obese Adults

- Time to first occurrence of any composite component event (all-cause death, nonfatal MI, nonfatal stroke, coronary revascularization, or HF)

Phase 3, RCT, double-blind, placebo-controlled, multicenter, parallel-group trial

15 000 patients

NCT05556512

Participants

- Age ≥ 40 years and BMI ≥ 27 kg/m²
- Have either established CVD or CV risk factors
- No diabetes, history of ketoacidosis, or history of hyperosmolar state/coma



Tirzepatide en pratique

Pays où **tirzepatide** a été lancé dans les **deux indications DT2 et obésité** : l'Allemagne, le UK, Les Emirats Arabes Unis, L'Arabie Saoudite, les US.

Lancé dans l'**indication DT2** en Suisse, Australie et en Pologne

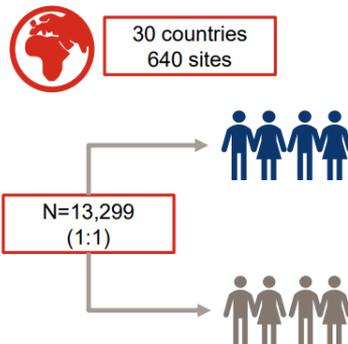
Études de morbi mortalité CV en cours

SURMOUNT-MMO

Effect of Tirzepatide on the Reduction of Morbidity and Mortality in Obese Adults

SURPASS CVOT

RCT
DT2
Prévention II aire

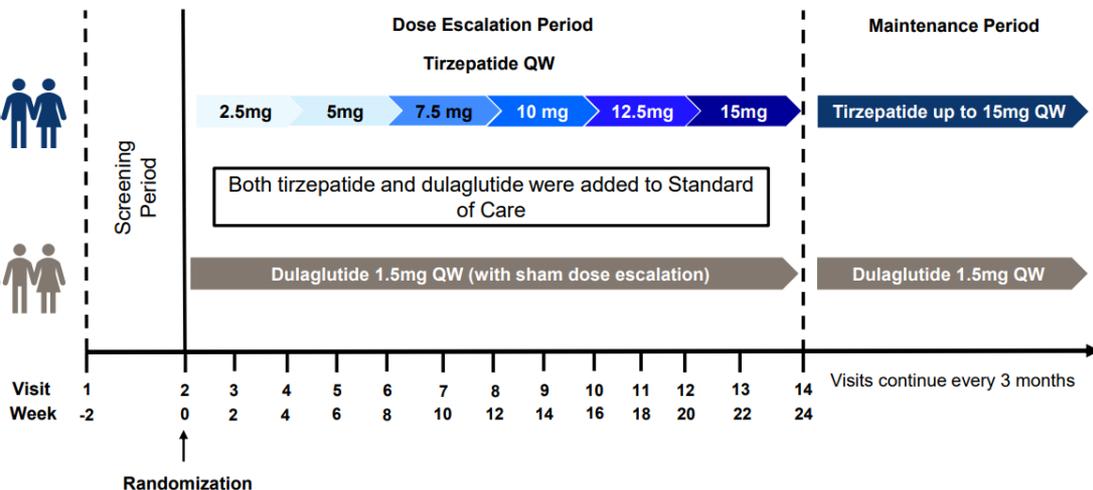


To assess the effect of TZP in comparison with Dulaglutide on time to first occurrence of MACE-3.

Phase 3, RCT, double-blind, placebo-controlled, multicenter, parallel-group trial

15 000 patients

NCT05556512



3 analogues GLP-1–GIP–glucagon R: Retatrutide



Retatrutide 1 n=69

Retatrutide 4 n=33

Retatrutide 8 n=34

Retatrutide 12 n=62

Placebo n=70

IMC > 30 ou > 27 avec comorbidités

Pas de restriction calorique mais sessions de conseils diététiques + 7AP

48 semaines de suivi

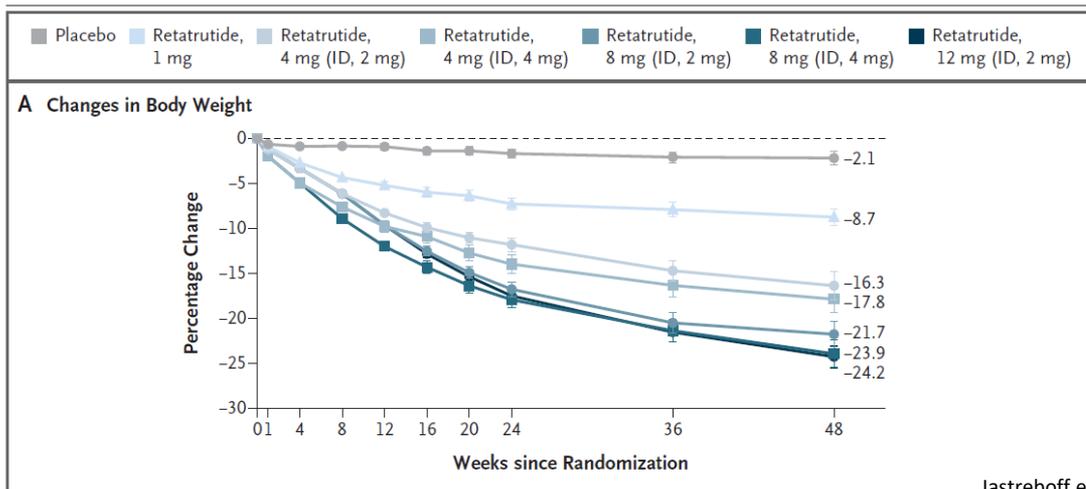
Doses augmentées progressivement

Critères primaires de jugement:

% de perte de poids à 24 semaines

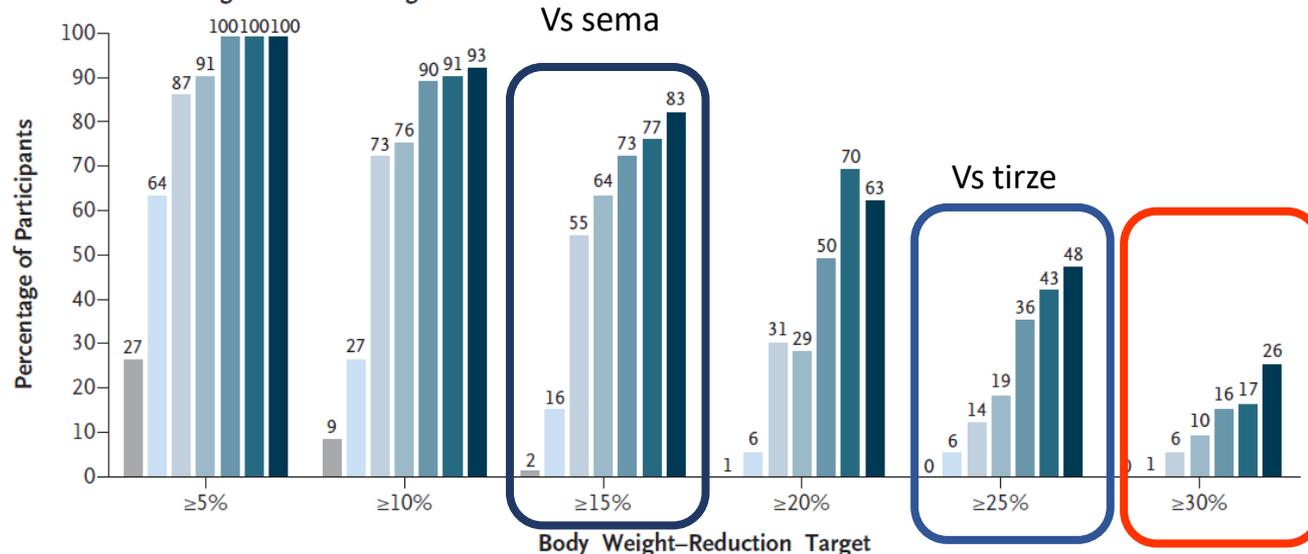
II aire: % de perte de poids à 48 semaines

IMC moyen initial autour de 37



3 analogues GLP-1–GIP–glucagon R: Retatrutide

B Attainment of Weight-Reduction Targets



Critères liaires

Réduction du TT (-6,5cm à -19cm vs -2,5 sous placebo)

Perte de poids plus importante chez les patients dont IMC>35kg/m² vs <

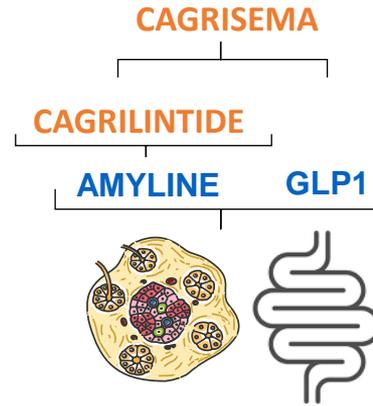
Amélioration des PAS, PAD (30% arrêtent 1 tt à la dose de 12mg, Hba1c, glycémie, insulïnémie, bilan lipidique)

72% de patients avec pre-diabète reviennent à un état de NGT



Amylin est une hormone pancréatique sécrétée par la cellule β -cell (co-sécrétée avec insuline en réponse aux apports alimentaires)

>>> signale la satiété et joue sur les régions homeostatic et hédonique cérébrales, ralentie la vidange gastrique et abolie la réponse post prandiale du glucagon



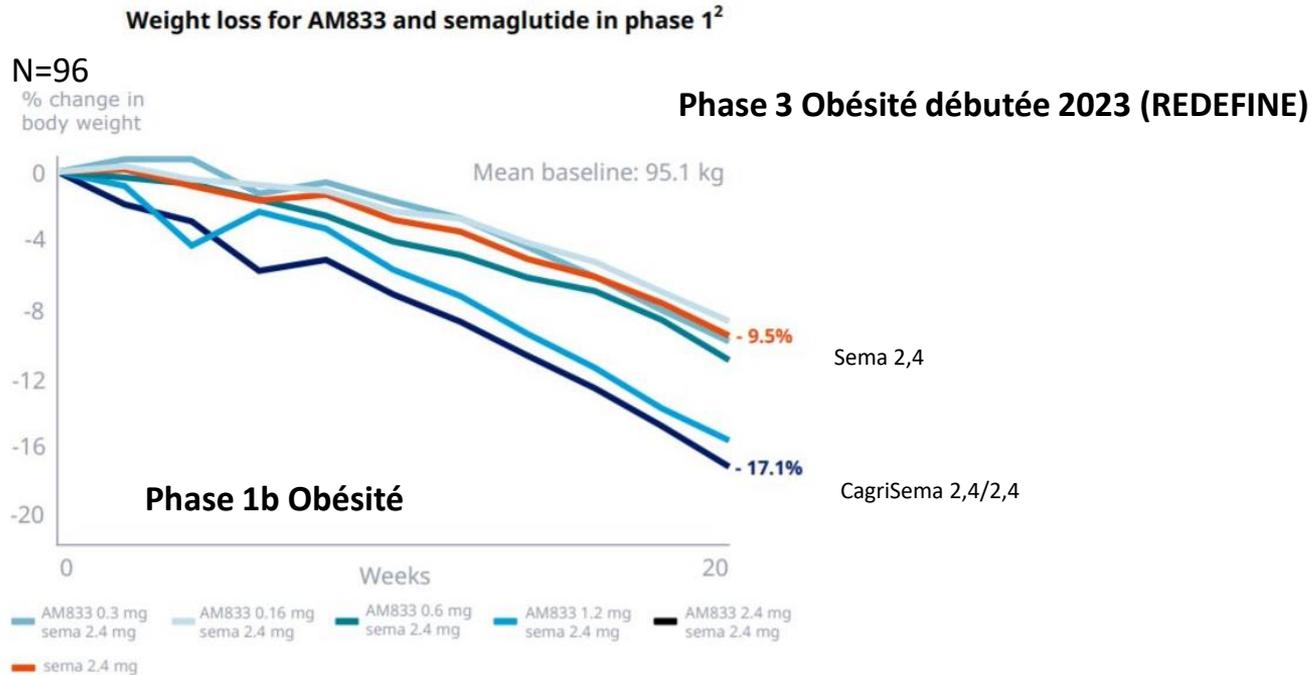
Amyline

CAGRILINTIDE - Phase 2  -10% dose max
Combinaison CAGRI-SEMA 2.4/2.4 - début Phase 3
AMYCRETINE – co-agoniste Amyline-R/GLP1-R – Phase 1



Cagrilintide + semaglutide dans obésité

- Co-Administration hebdomadaire Cagrilintide 2,4 + Semaglutide 2,4 (combinaison de TTT)



Conclusions



- Améliorations des connaissances physiopathologiques
- Peptides impliqués dans la régulation pondérale et satiété
- Développement de nombreuses molécules et certaines en phase I, II ou III

Les analogues du GLP1 ont démontré les bénéfices en terme

- Perte de poids
- Amélioration métabolique
- Amélioration du MACE en prévention liaire
- En attente:
 - Étude médicoéconomique avec la balance prix du médicaments vs. Coûts en santé réduits par la réduction du poids et des comorbidités métaboliques
- Nombreuses autres molécules en développement pour le traitement de l'obésité (double, triple agonistes, autres)





Pr Karine Clement
Service de nutrition
GHPS

Pr Jean Michel Oppert
Service de nutrition GHPS



Dr Laurent Genser
Service de chirurgie
viscérale GHPS

Dr Adriana Torcivia
Service de chirurgie
viscérale GHPS

Pr Jean luc Bouillot
Service de chirurgie
viscérale Ambroise paré



Pr chritine Poitou
service nutrition GHPS

Dr Ciangura cecile
service nutrition GHPS

Dr Pauline Faucher
service nutrition GHPS

Dr Pierre Bel lassen
service nutrition GHPS

Dr Sara Chalopin
service nutrition GHPS

Dr Dorothée Bedock
service nutrition GHPS

