

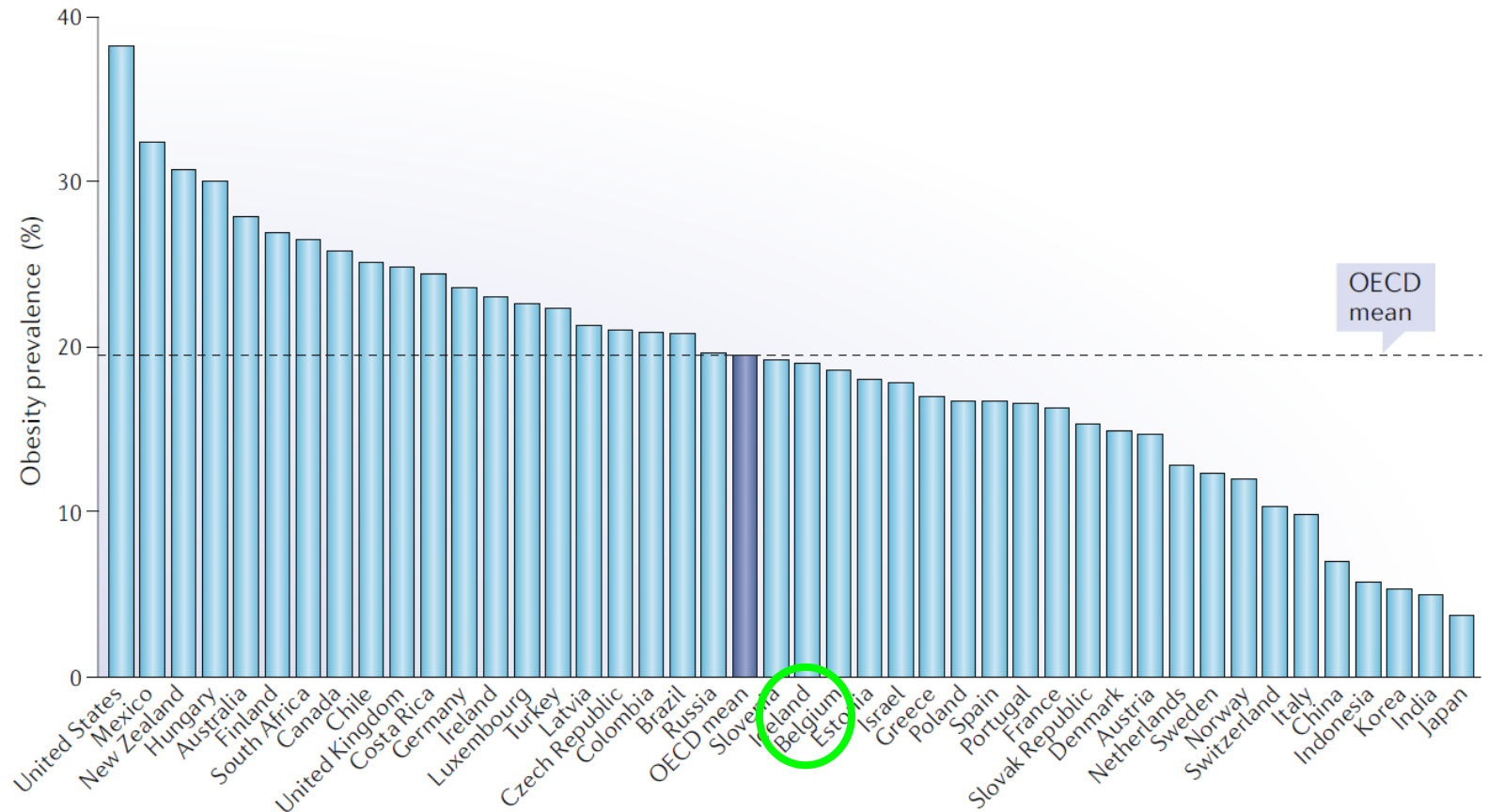
LES INCRETINES CHEZ LE PATIENT OBESE NON DIABETIQUE



Audrey Loumaye

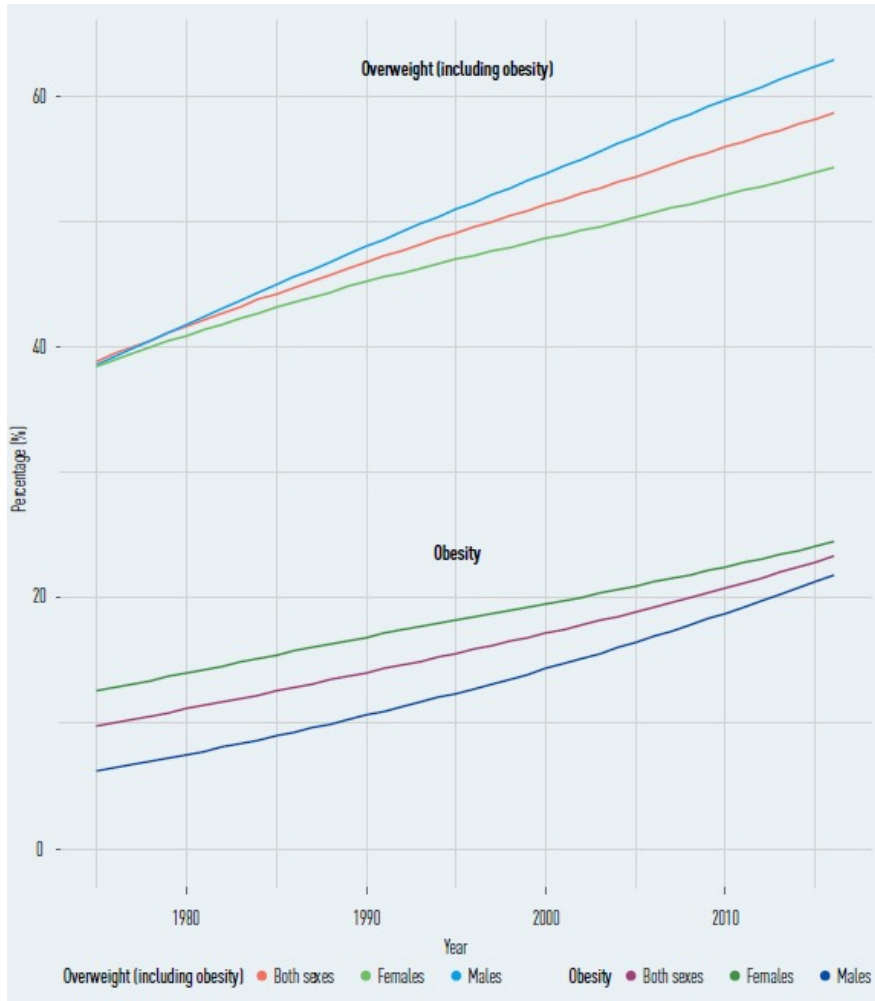
19/11/2022

PREVALENCE DE L'OBESITE



PREVALENCE DE L'OBESITE

EUROPE



OMS 2022

USA

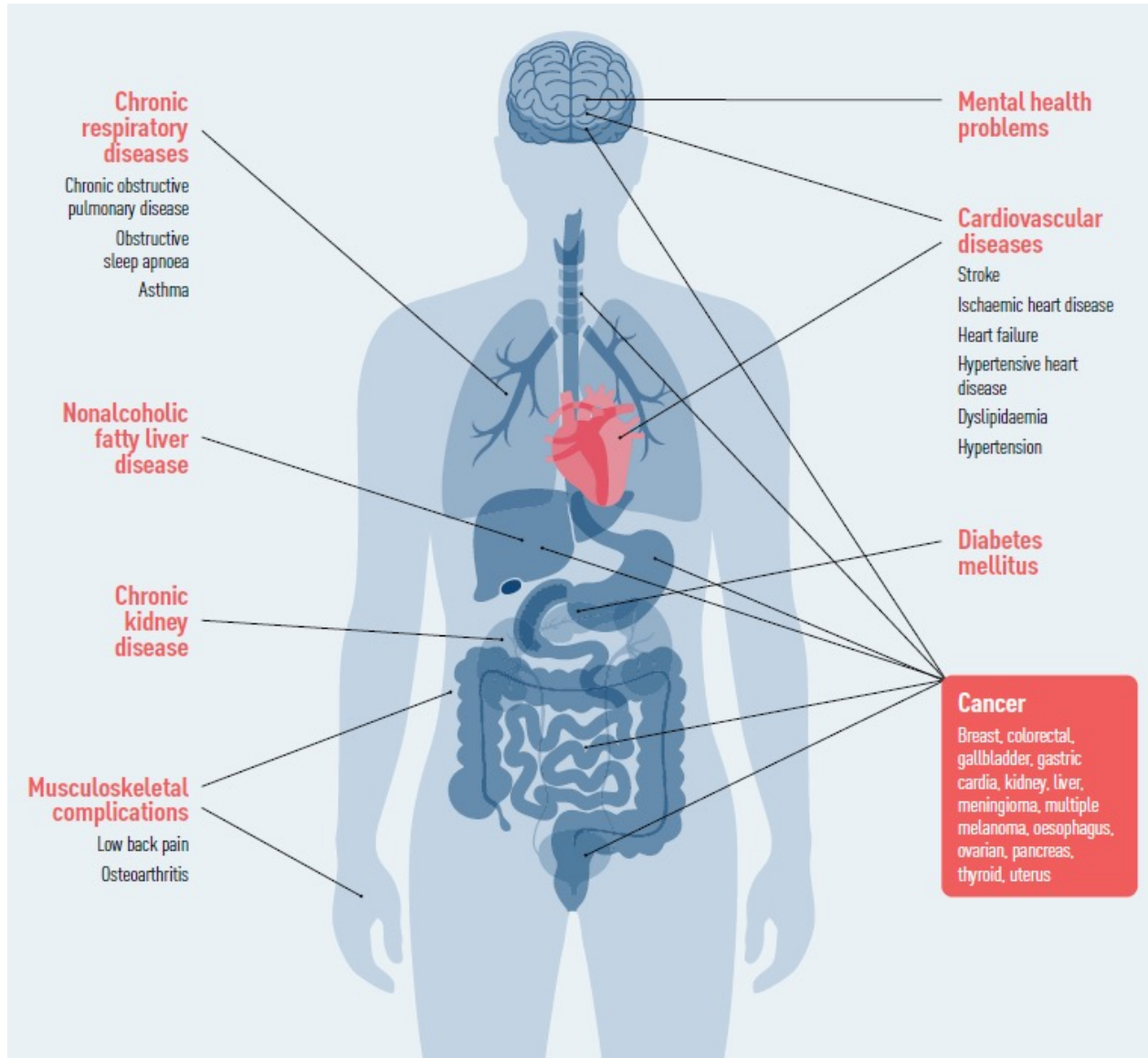


En 2030

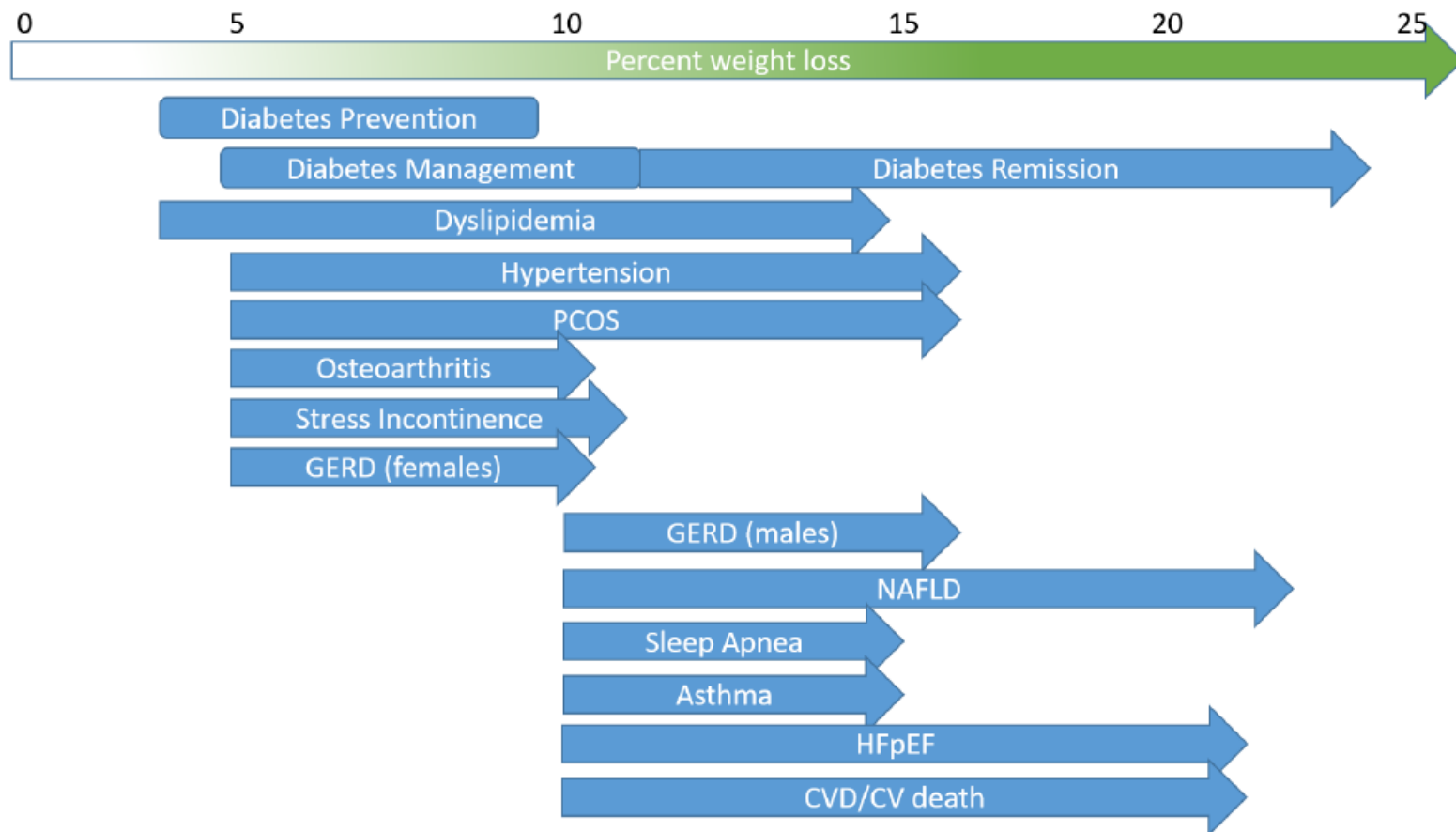
50% obésité

25% obésité morbide

COMPLICATIONS DE L'OBESITE



BÉNÉFICES DE LA PERTE DE POIDS

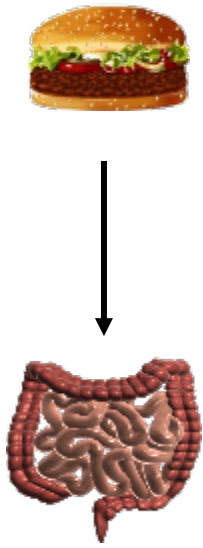


INCRETINES

Hormones intestinales sécrétées après ingestion d'aliments

Glucagon-like peptide-1 (GLP-1)

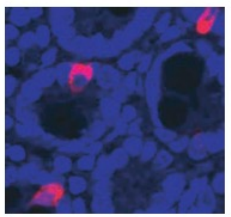
Insulinotropic polypeptide (GIP)



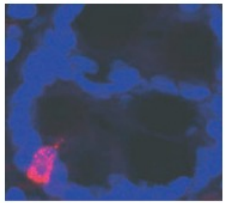
A. Substrates

- Glucose
- Amino acids
- Free fatty acids

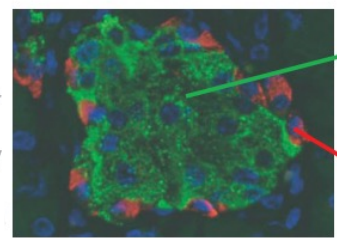
B. Incretin hormones



K cell (GIP)

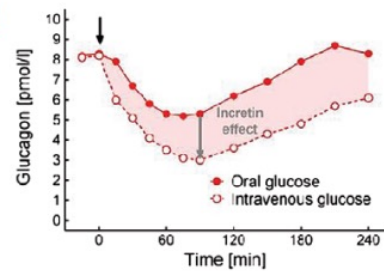
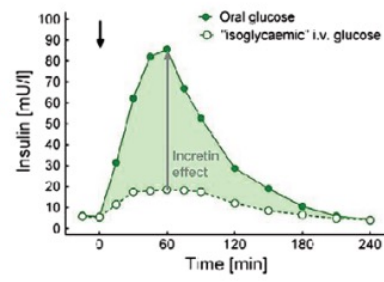
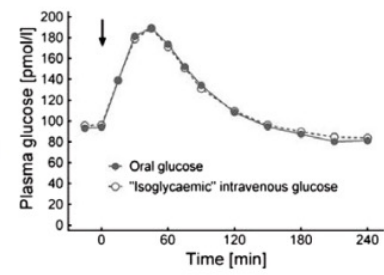


L cell (GLP-1)



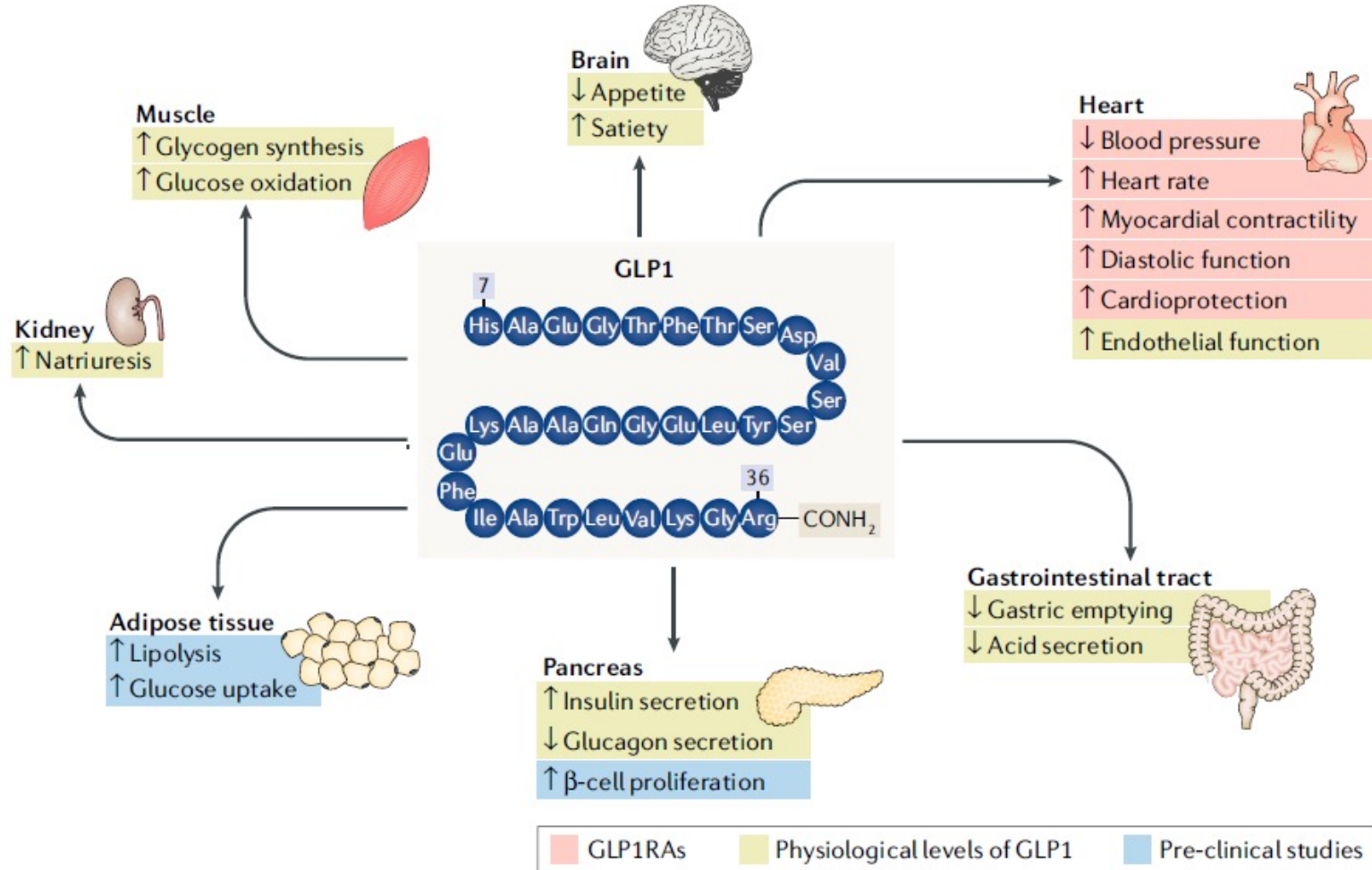
1/2 vie courte
Rapidement dégradées

DPP-4 enzyme



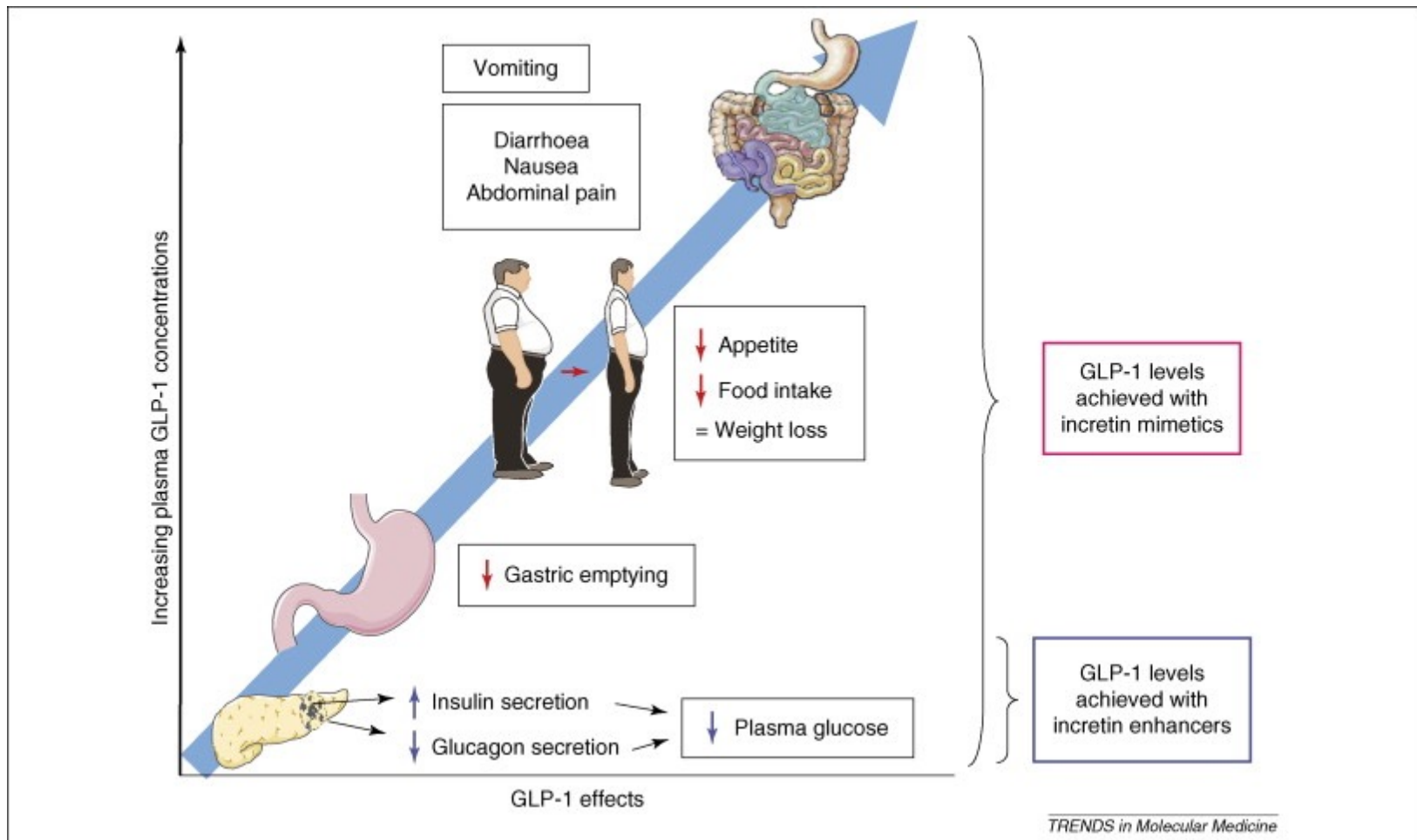
GLUCAGON-LIKE PEPTIDE (GLP)-1

Mécanismes d'action



ANALOGUES DU GLP-1

Effets dose-dépendants



ANALOGUES GLP-1

LIRAGLUTIDE (SAXENDA® 3 mg)

C-16 fatty acid
(palmitoyl)



97% homologie avec GLP-1 humain

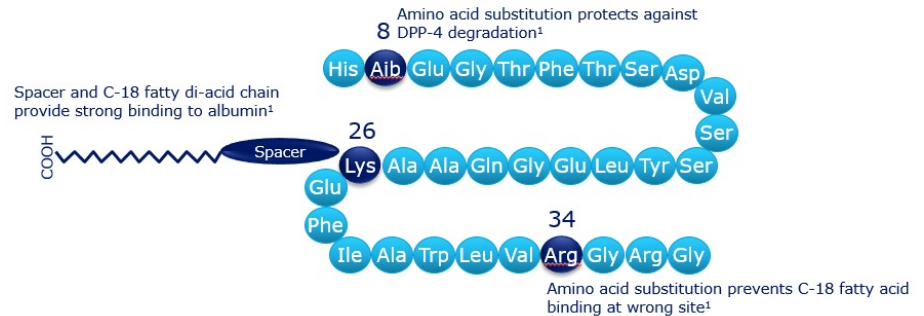
$t_{1/2}$ de 13h

Approved in 2014-2015
for weight management



1x/jour

SEMAGLUTIDE (OZEMPIC® 1 mg, WEGOVY® 2,4 mg)



94% homologie avec GLP-1 humain

$t_{1/2}$ de 1 semaine

Approved in 2021
for weight management



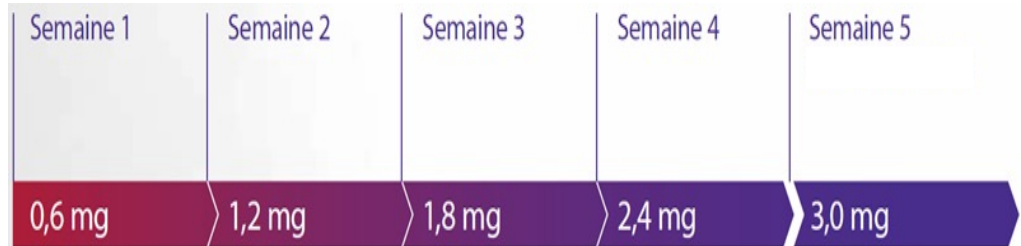
1x/semaine

Longue durée d'action (liaison à l'albumine)

Protection contre la dégradation (DPP4)

ANALOGUES GLP-1

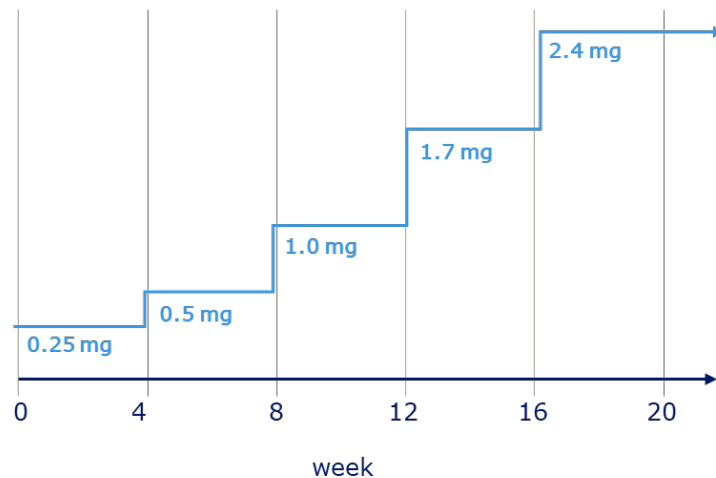
LIRAGLUTIDE (SAXENDA® 3 mg)



SEMAGLUTIDE (WEGOVY® 2,4 mg)

Dose escalation

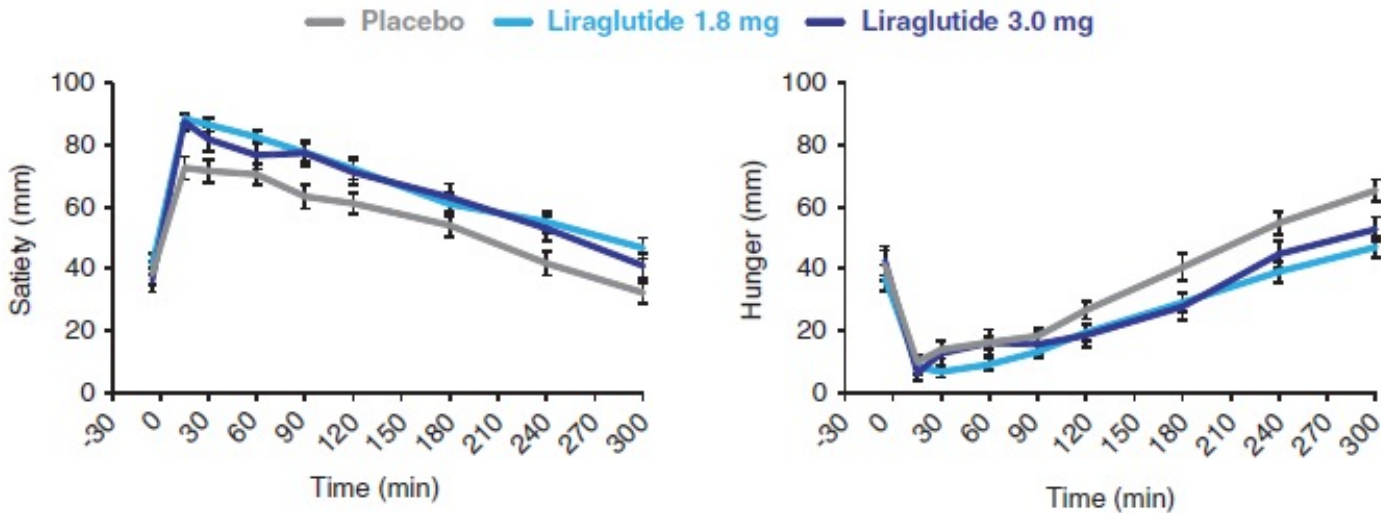
Semaglutide 2.4 mg OW treatment is initiated at 0.25 mg, followed by increments every 4 weeks to 0.5, 1.0, 1.7, and 2.4 mg OW



EFFETS SUR L'APPETIT

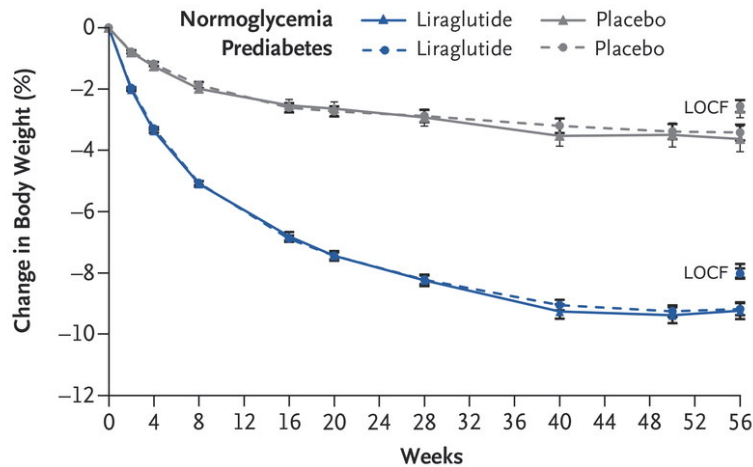
Induction de la satiété et réduction de la faim

Repas-test petit-déjeuner
Adultes obèses non-diabétiques

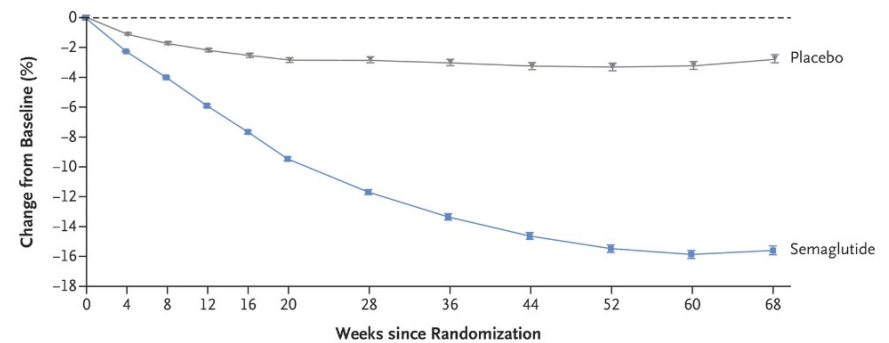


EFFETS SUR LE POIDS

LIRAGLUTIDE

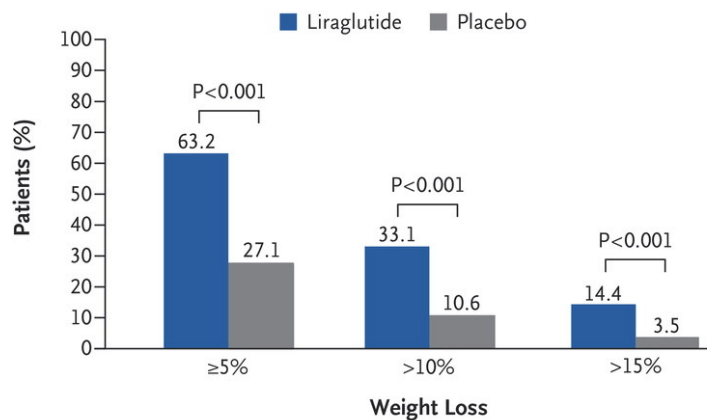


SEMAGLUTIDE

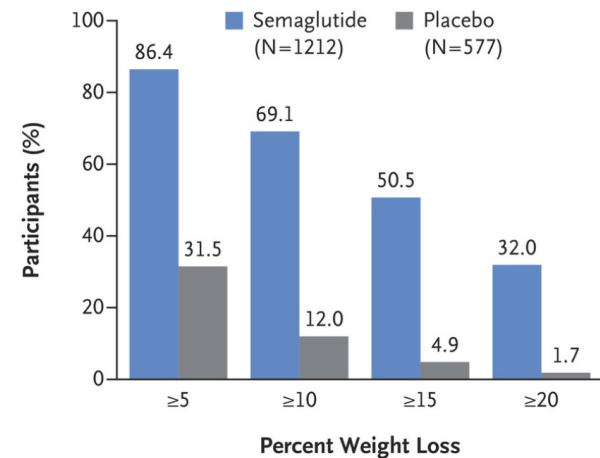


No. at Risk

Placebo	655	649	641	619	615	603	592	571	554	549	540	577
Semaglutide	1306	1290	1281	1262	1252	1248	1232	1228	1207	1203	1190	1212



Perte de 8.4 vs 2.8 kg à 56 semaines



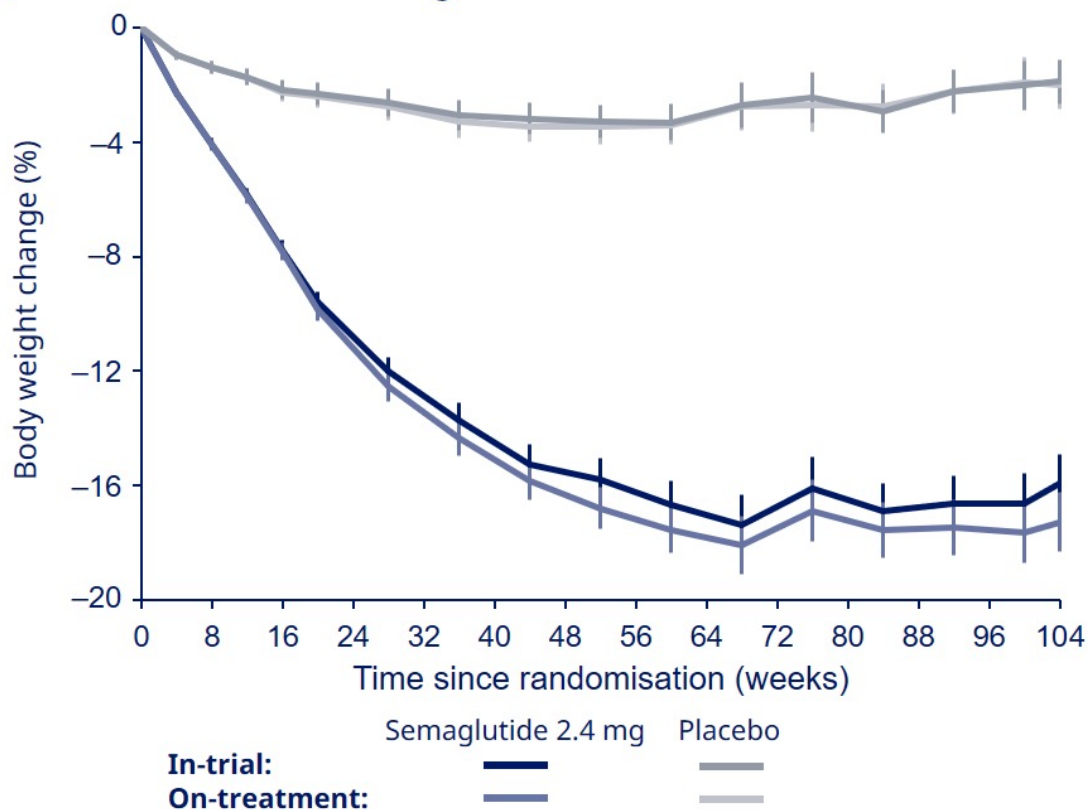
Perte de 14,9 vs 2.4 kg à 68 semaines

EFFETS SUR LE POIDS LONG TERME

SEMAGLUTIDE

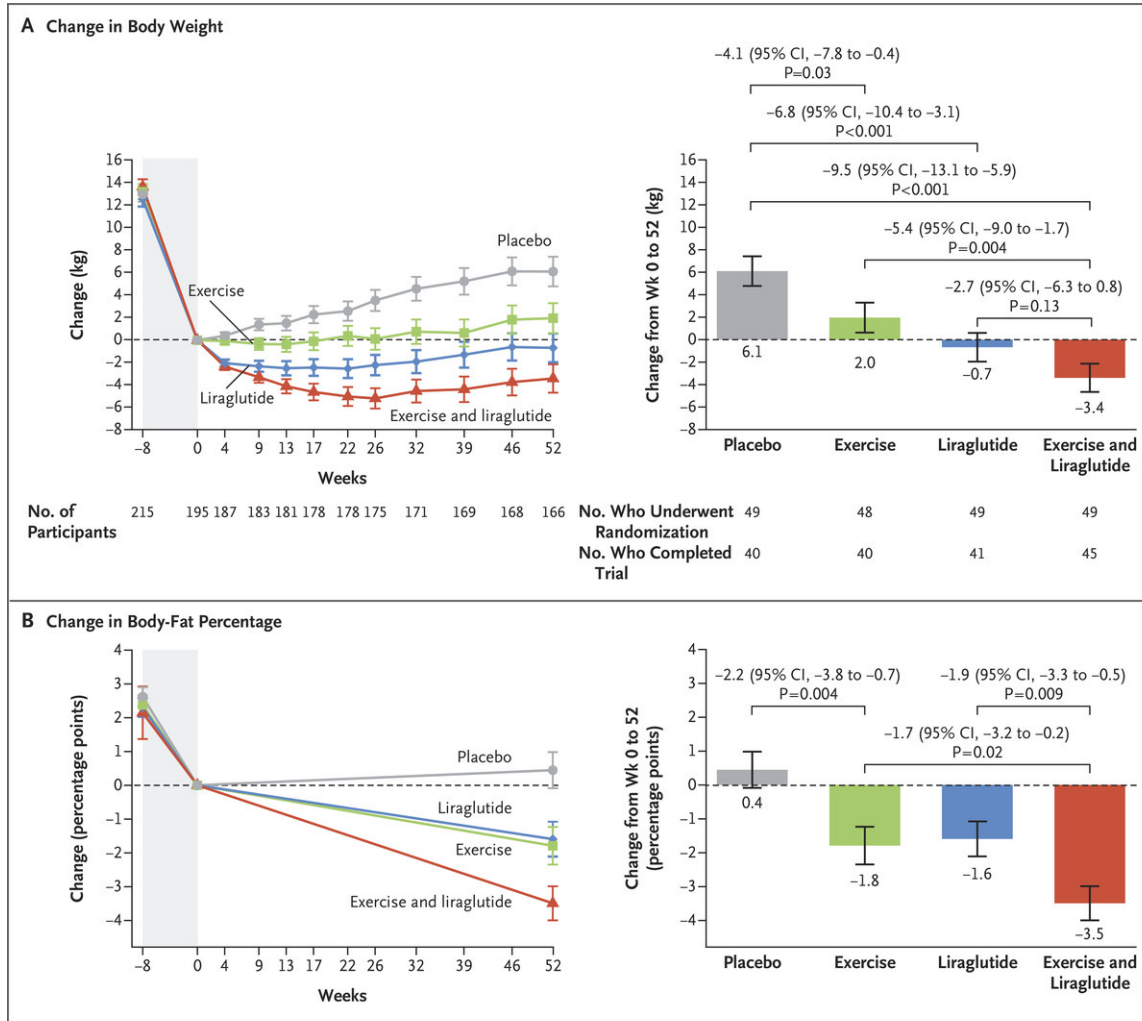
Observed mean change over time

(Mean at baseline: 106.0 kg)



MAINTIEN DU POIDS

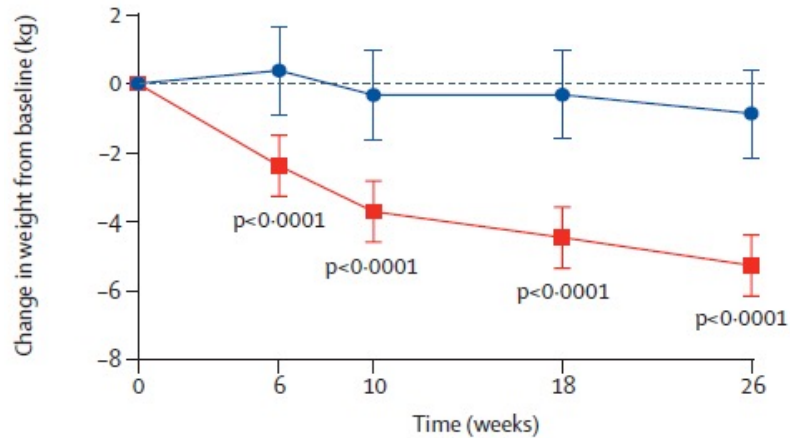
Combinaison Liraglutide + activité physique



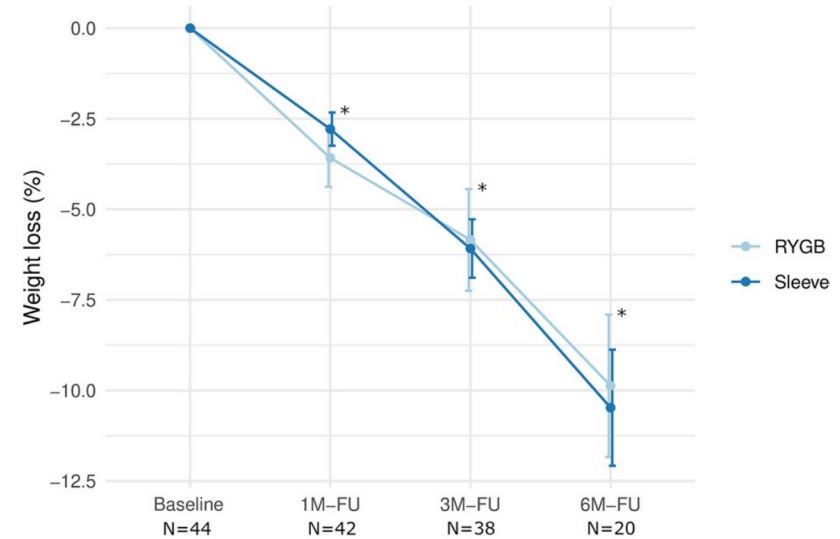
APRÈS CHIRURGIE BARIATRIQUE ?

**Perte de poids insuffisante ou reprise de poids
non-diabétique**

LIRAGULTIDE

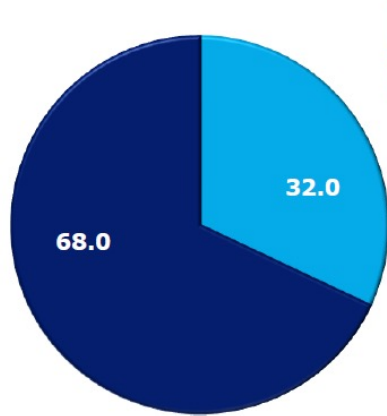


SEMAGLUTIDE

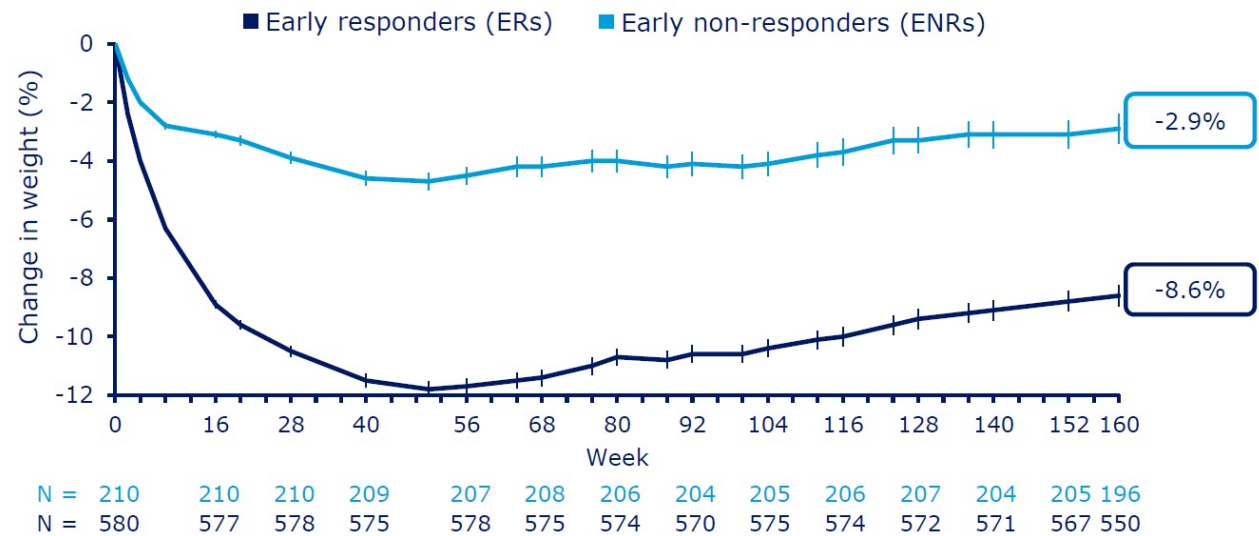


SÉLECTION DES BONS RÉPONDEURS

**Réponse précoce (- 5% après 12-16 semaines)
prédictive de perte de poids à long terme**

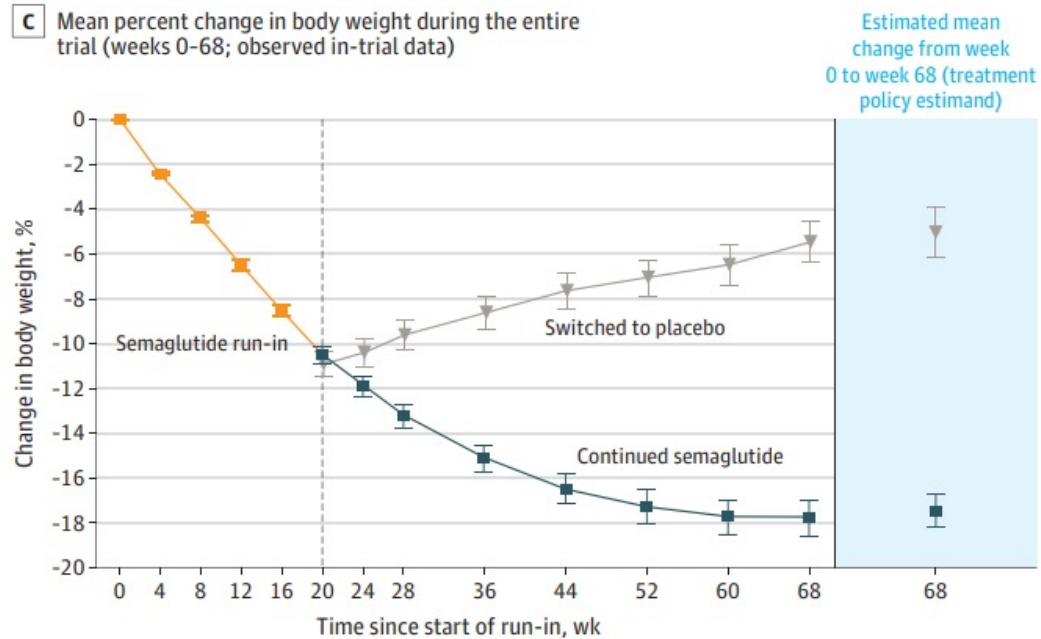


■ Early responders
■ Early non-responders



POIDS A L'ARRÊT DU TRAITEMENT

Etude de maintien du poids



No. of participants

Semaglutide run-in

803 803 803 802 801

Continued semaglutide

535 527 531 525 523 521 516 520 535

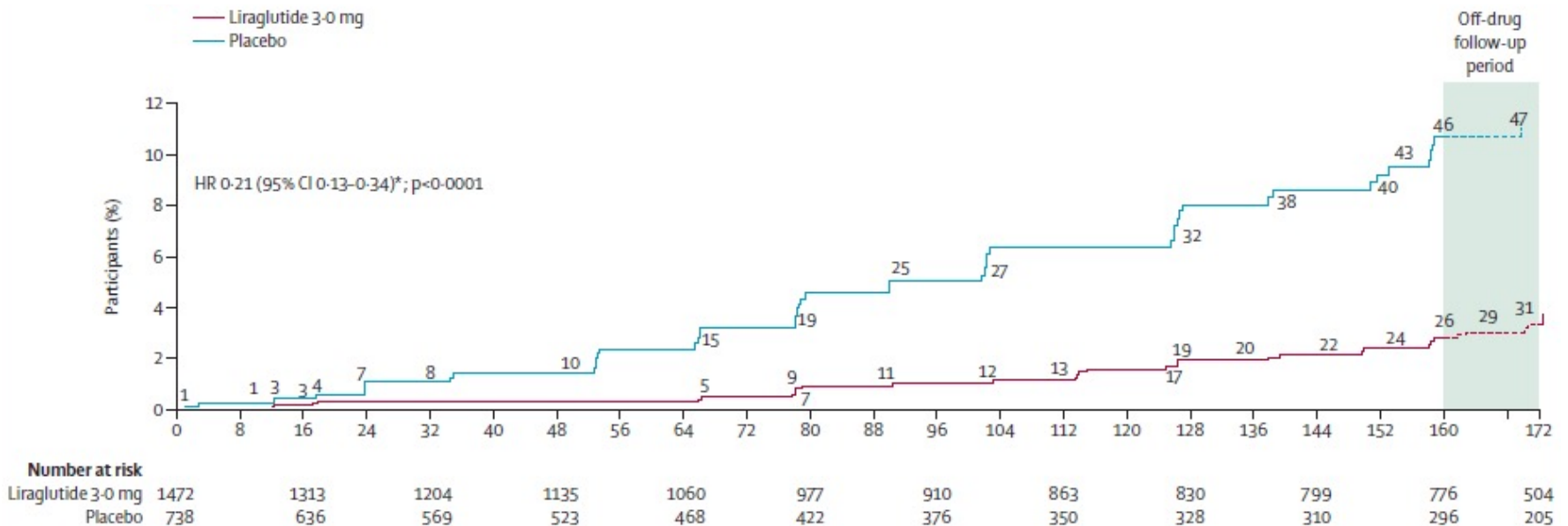
Switched to placebo

268 267 265 258 260 254 246 250 268

EFFET SUR LES COMORBIDITÉS

LIRAGLUTIDE

Patients obèses + prédiabète (3 ans)



Réduction de la conversion en DS de 73%

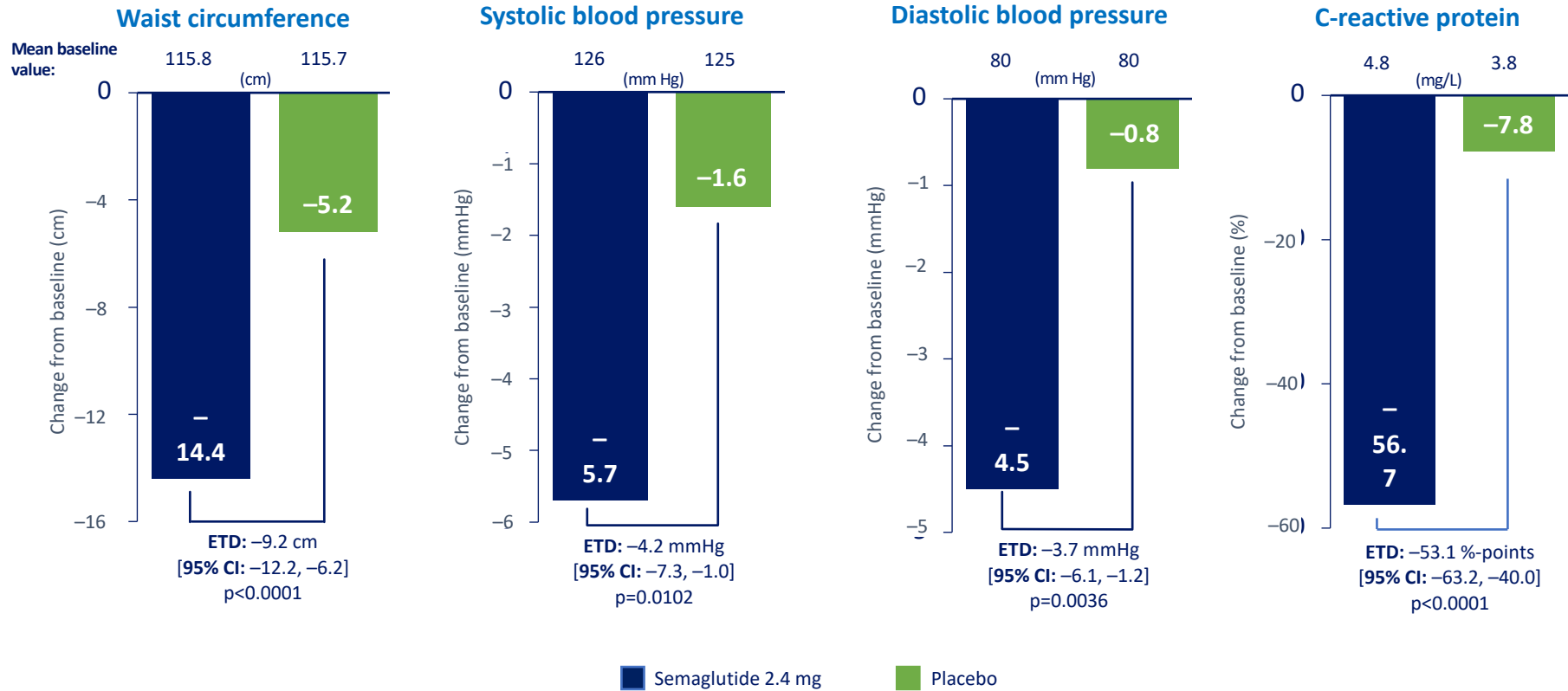
Conversion 2.7x plus lente

Réduction de la prévalence du DS de 66%

EFFET SUR LES COMORBIDITÉS

SEMAGLUTIDE

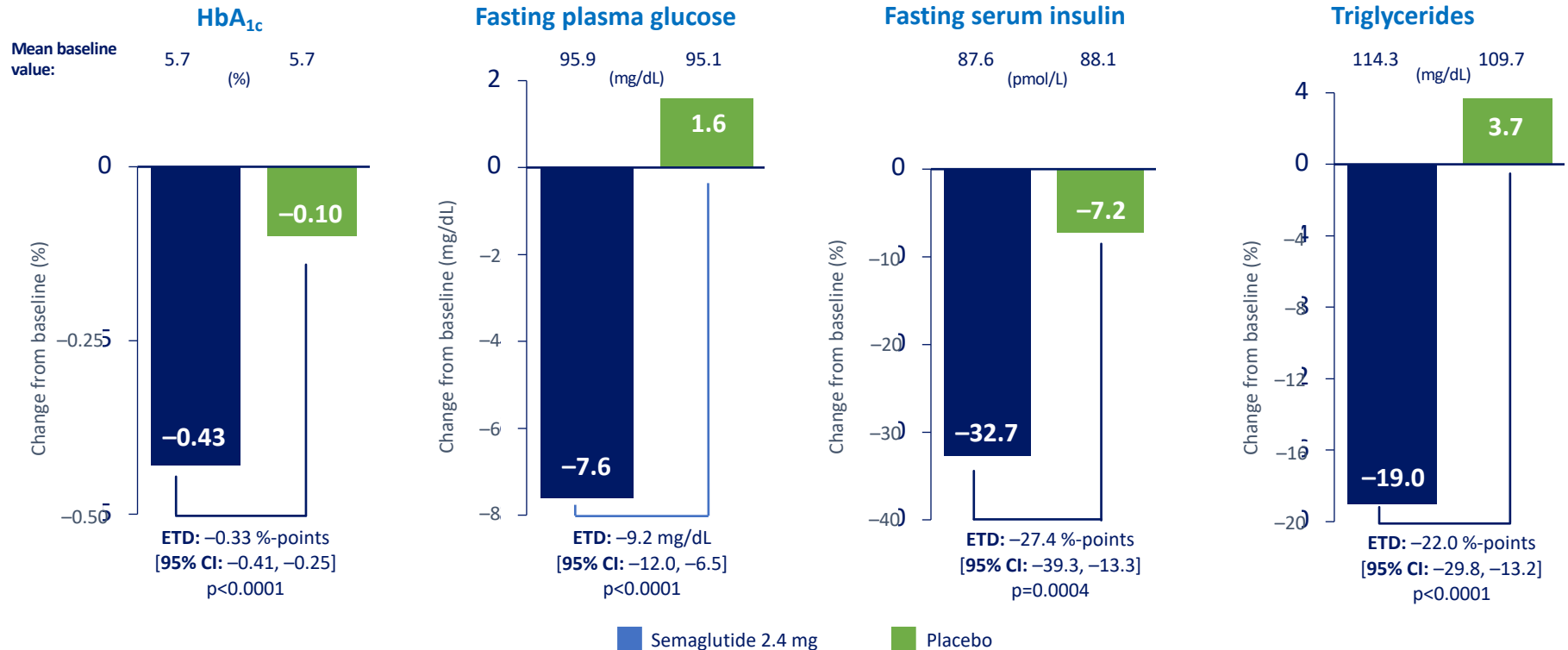
Patients obèses non-diabétiques



EFFET SUR LES COMORBIDITÉS

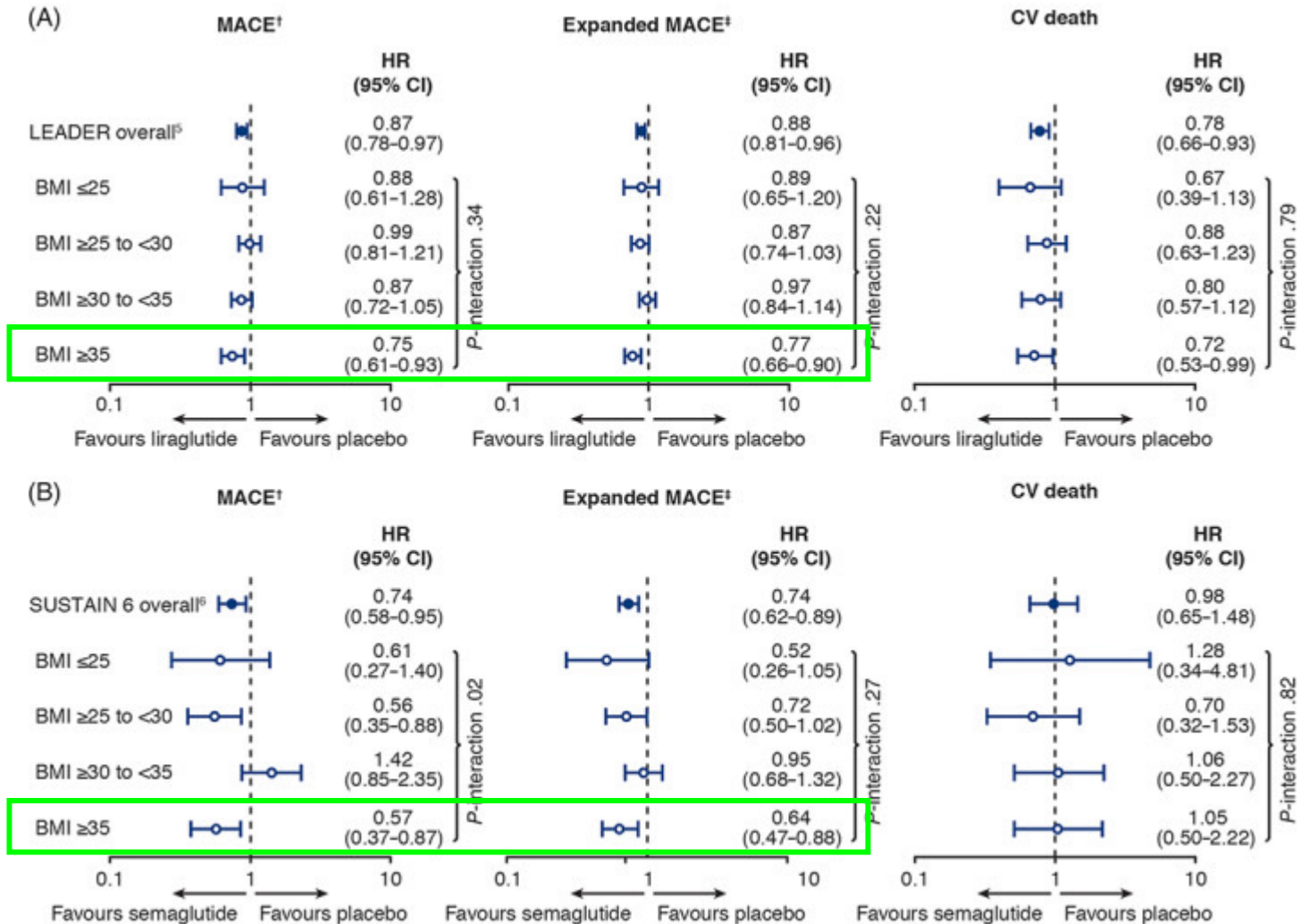
SEMAGLUTIDE

Patients obèses non-diabétiques



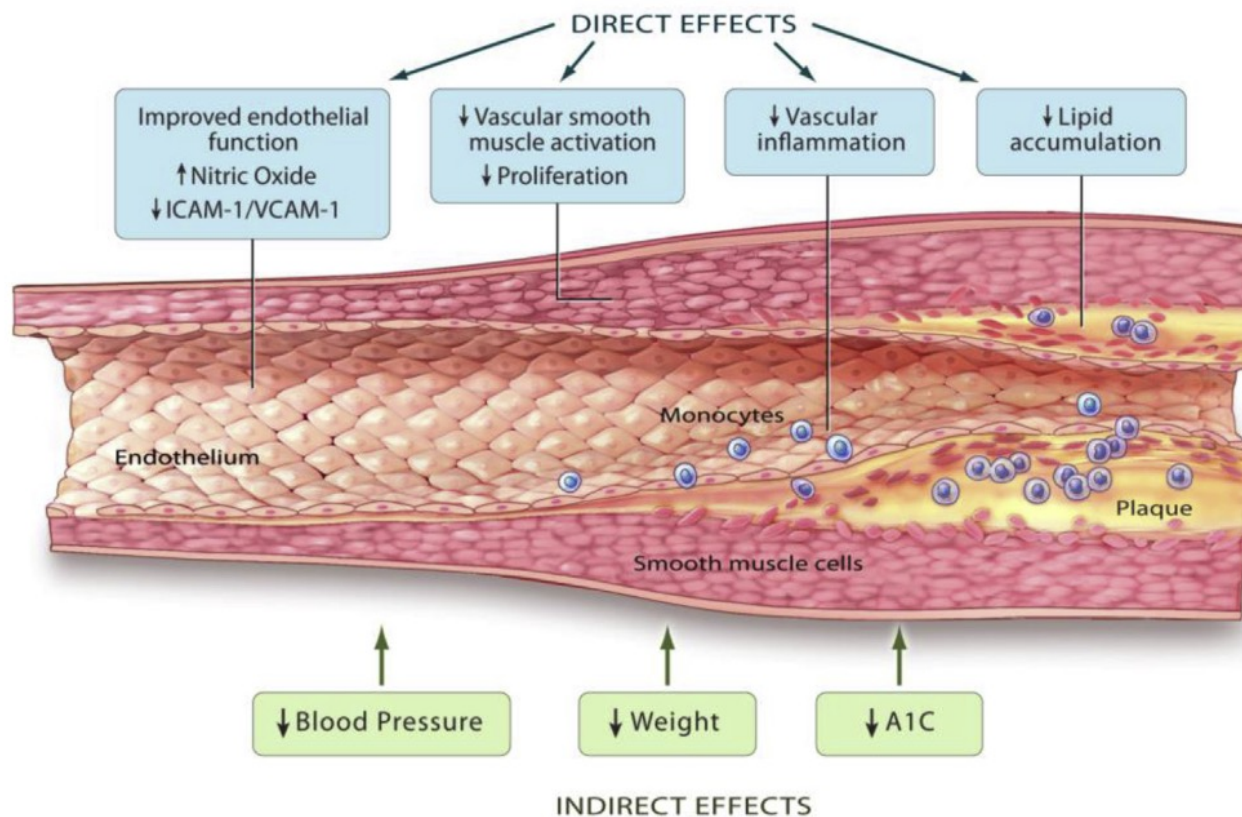
EFFETS SUR LES COMORBIDITES

Etude LEADER et SUSTAIN 6 (T2D patients)



EFFETS SUR LES COMORBIDITES

Mechanisms whereby GLP-1 analogues modify the risk of cardiovascular outcomes

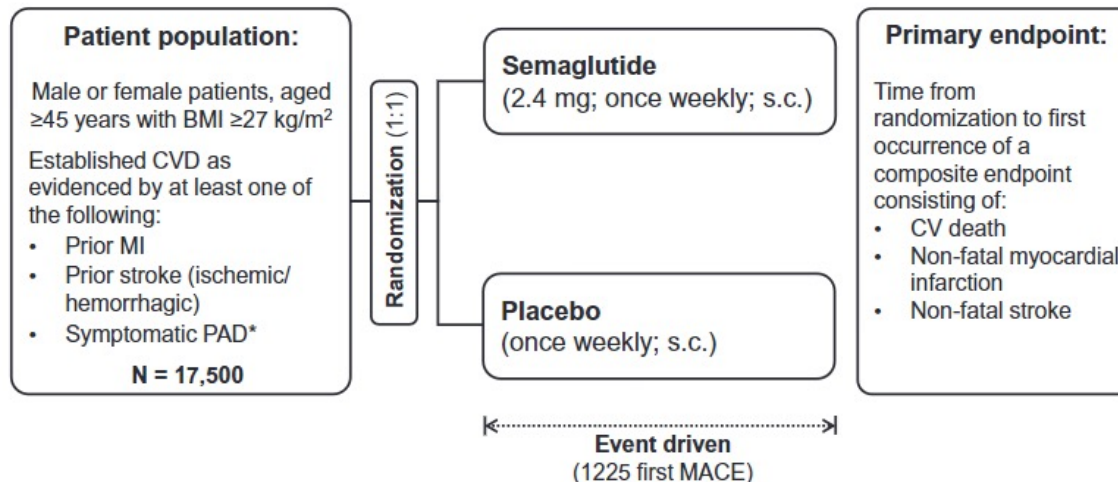


EFFETS SUR LES COMORBIDITES

Semaglutide Effects on Cardiovascular Outcomes in People With Overweight or Obesity (SELECT) rationale and design



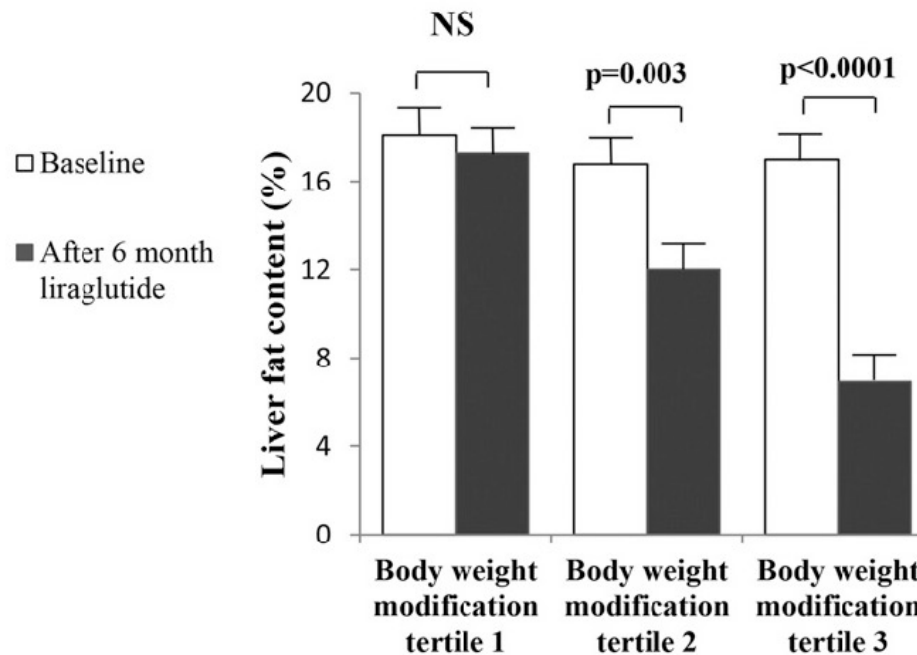
Donna H. Ryan, MD,^a Ildiko Lingvay, MD, MPH, MSCS,^b Helen M. Colhoun, MD,^c John Deanfield, MD,^d Scott S. Emerson, MD, PhD,^c Steven E. Kahn, MB, ChB,^f Robert F. Kushner, MD,^g Steve Marso, MD,^h Jorge Plutzky, MD,ⁱ Kirstine Brown-Frandsen, MD,^j Marianne O. L. Gronning, DVM, DMSc, PhD,^j G. Kees Hovingh, MD, PhD,^{j,k} Anders Gaarsdal Holst, MD, PhD,^j Henrik Ravn, MSc, PhD,^j and A. Michael Lincoff, MD^l



EFFET SUR LES COMORBIDITÉS

MAFLD

Patients diabétiques non-contrôlés



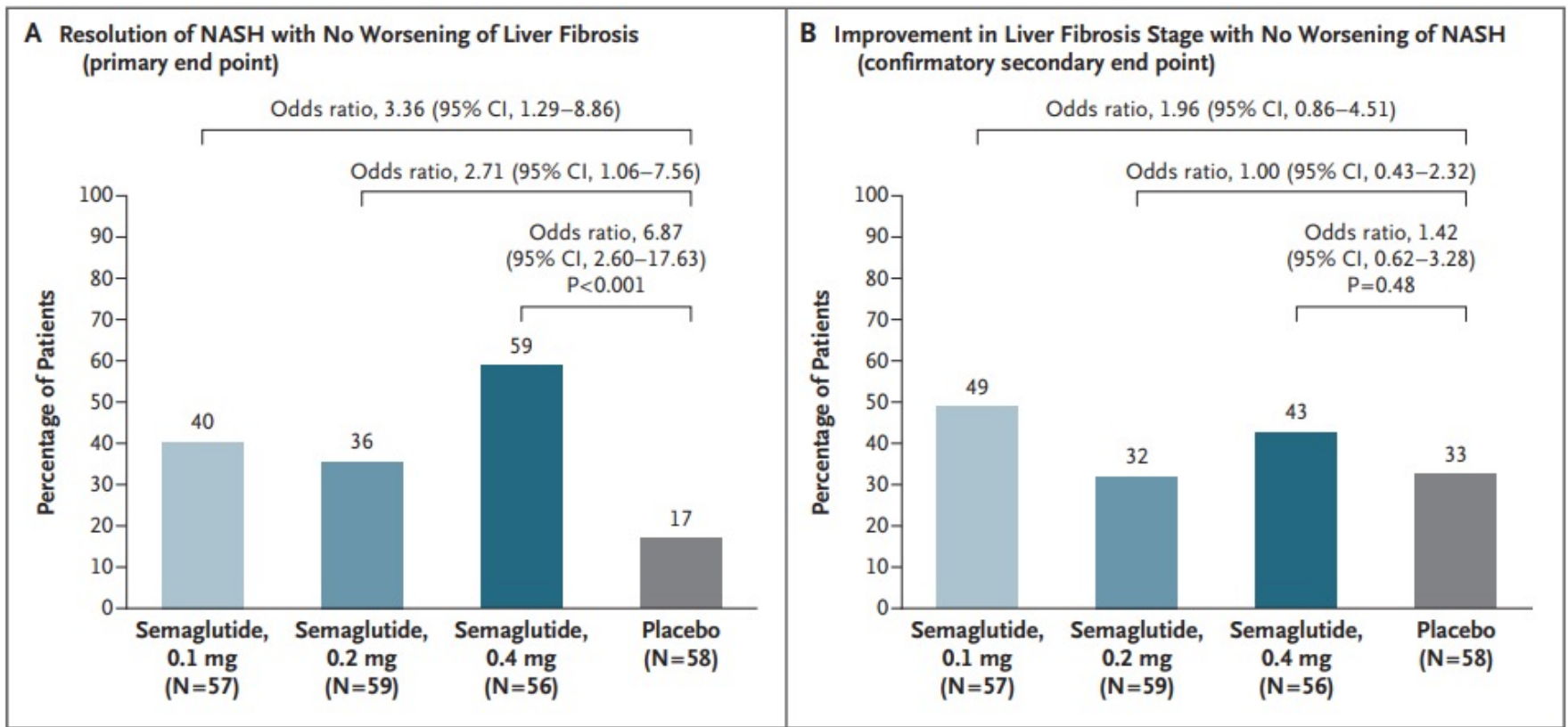
Effet proportionnel à la perte de poids

EFFET SUR LES COMORBIDITÉS

MAFLD

320 patients, BMI ≥ 25 kg/m², 50% DT2

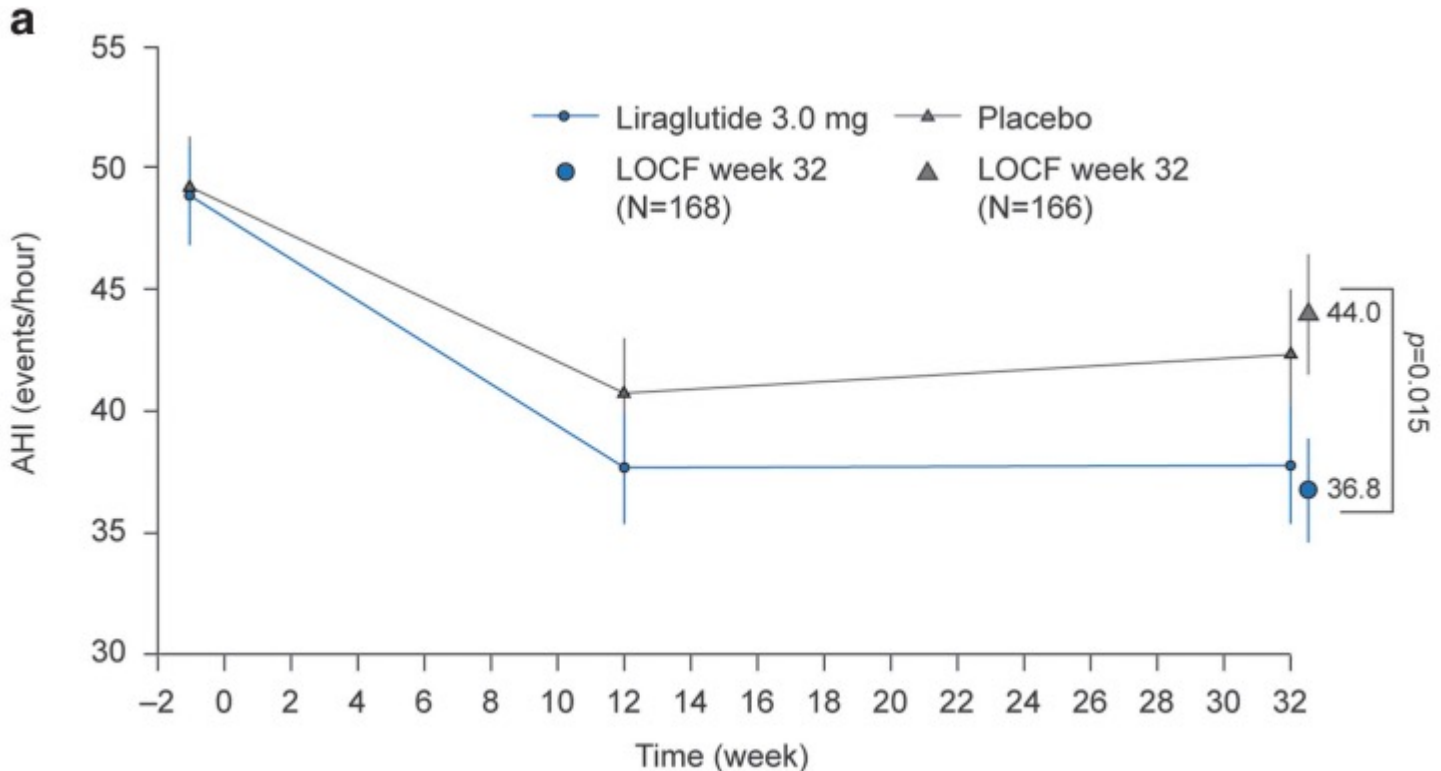
NASH (biopsie) et score de fibrose F2-F3



EFFET SUR LES COMORBIDITÉS

Syndrome des apnées du sommeil

Patients obèse non-diabétiques

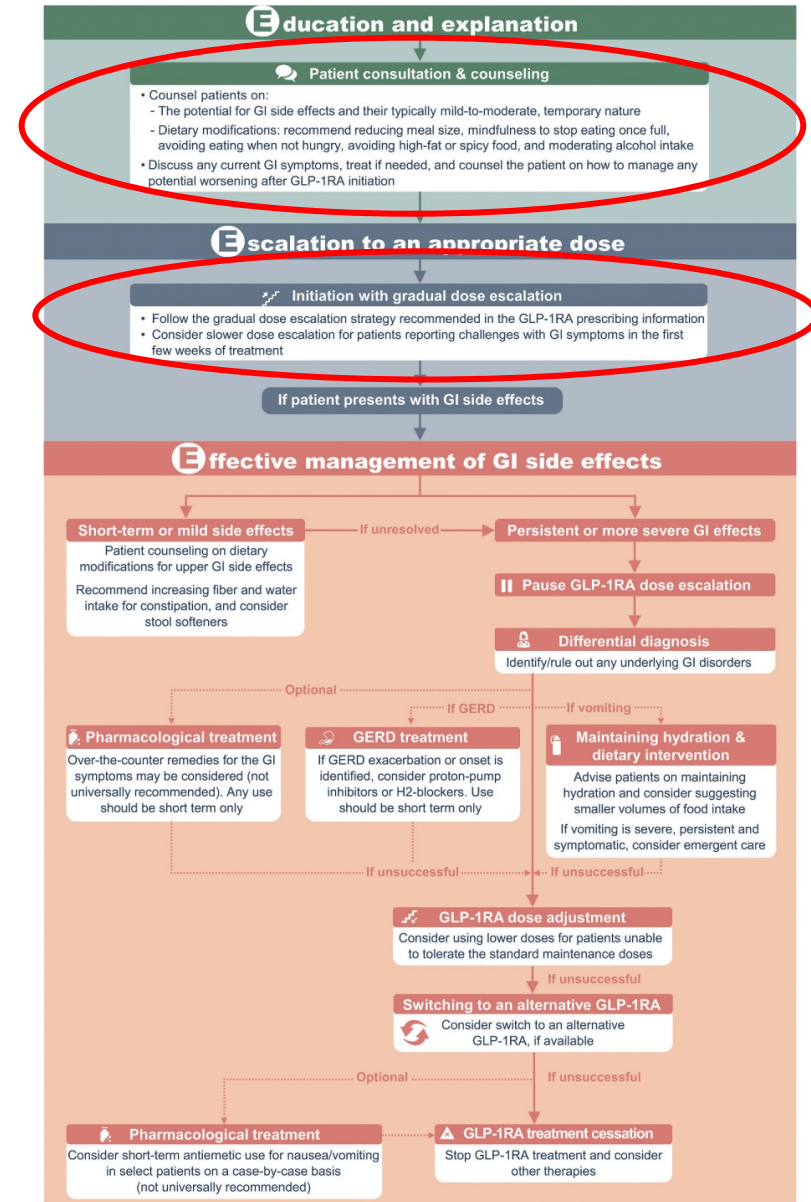


Effet proportionnel à la perte de poids

Effets indésirables

Gastro-intestinaux

- ✓ Nausées, vomissements, dyspepsie
 - ✓ Transitoires
 - ✓ Recommandations HD
 - ✓ Augmentation progressive de la dose
- ✓ Lithiase biliaire, cholecystite
 - ✓ Favorisée par la perte de poids
- ✓ Pancréatite aiguë
 - ✓ Risque faiblement augmenté
 - ✓ Patients à risque de pancréatite exclus des études
 - ✓ Précautions chez patients à risque ou antécédent de pancréatite



INDICATIONS

Chez les ADULTES

Obésité ≥ 30 kg/m²

Surcharge pondérale ≥ 27 kg/m²

avec dysglycémie, HTA, dyslipidémie, SAS

En complément

d'un "régime" hypocalorique et

d'une augmentation de l'activité physique

Chez les ADOLESCENTS (≥ 12 ans)

Obésité (selon les seuils IOTF)

En complément

d'une alimentation saine et

d'une augmentation de l'activité physique

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse

Antécédents de MEN2 ou CMT

Gastroparésie sévère

Risque de pancréatite

(EtOH, lithiase biliaire connue, antécédents de pancréatite, hyperTG)

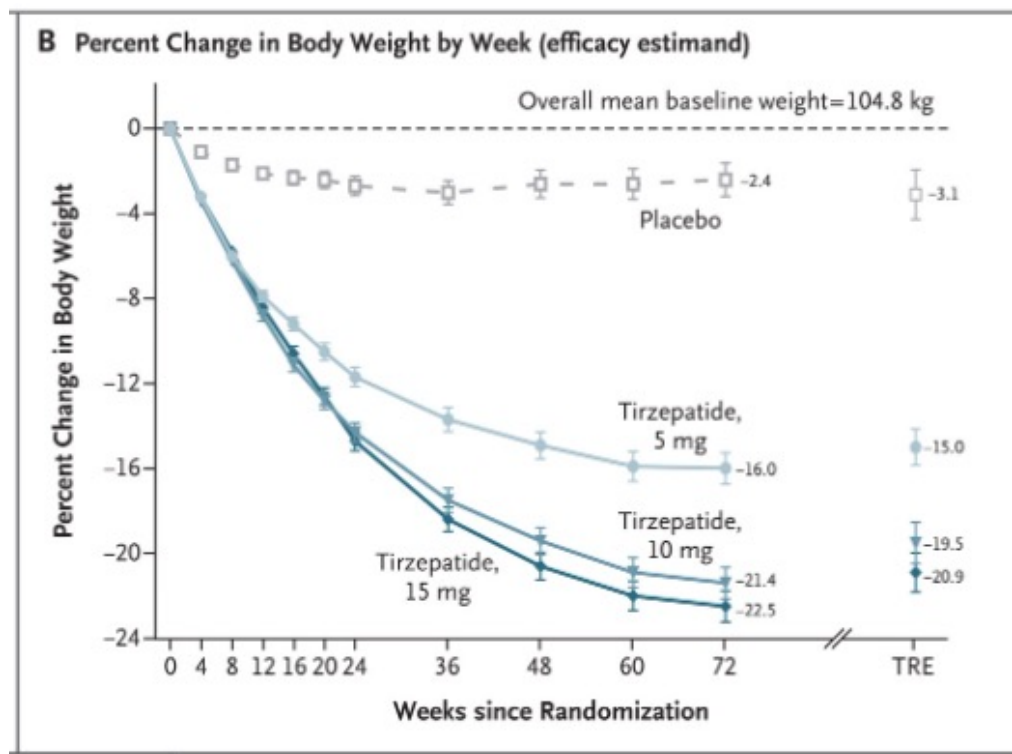
Insuffisance rénale sévère (GFR < 30 ml/min)

Insuffisance hépatique ou cardiaque sévère



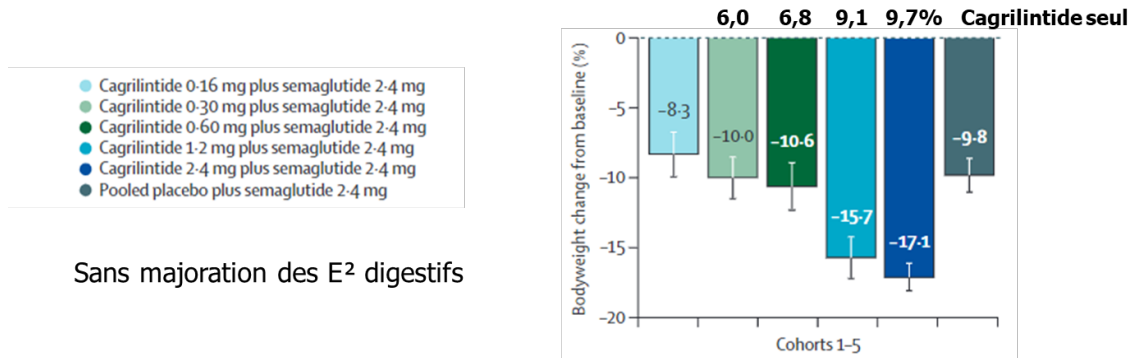
PERSPECTIVES

TIRZEPATIDE (Mounjaro®) (dual agoniste GLP-1/GIP)



PERSPECTIVES

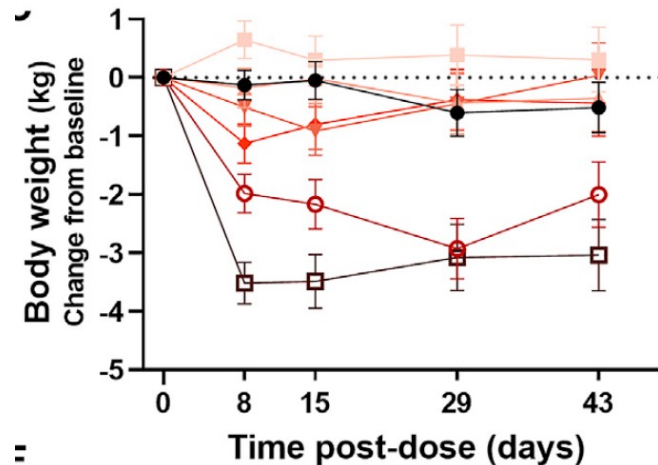
CAGRILINTIDE/SEAGLUTIDE (analogue Amyline)



Sans majoration des E² digestifs

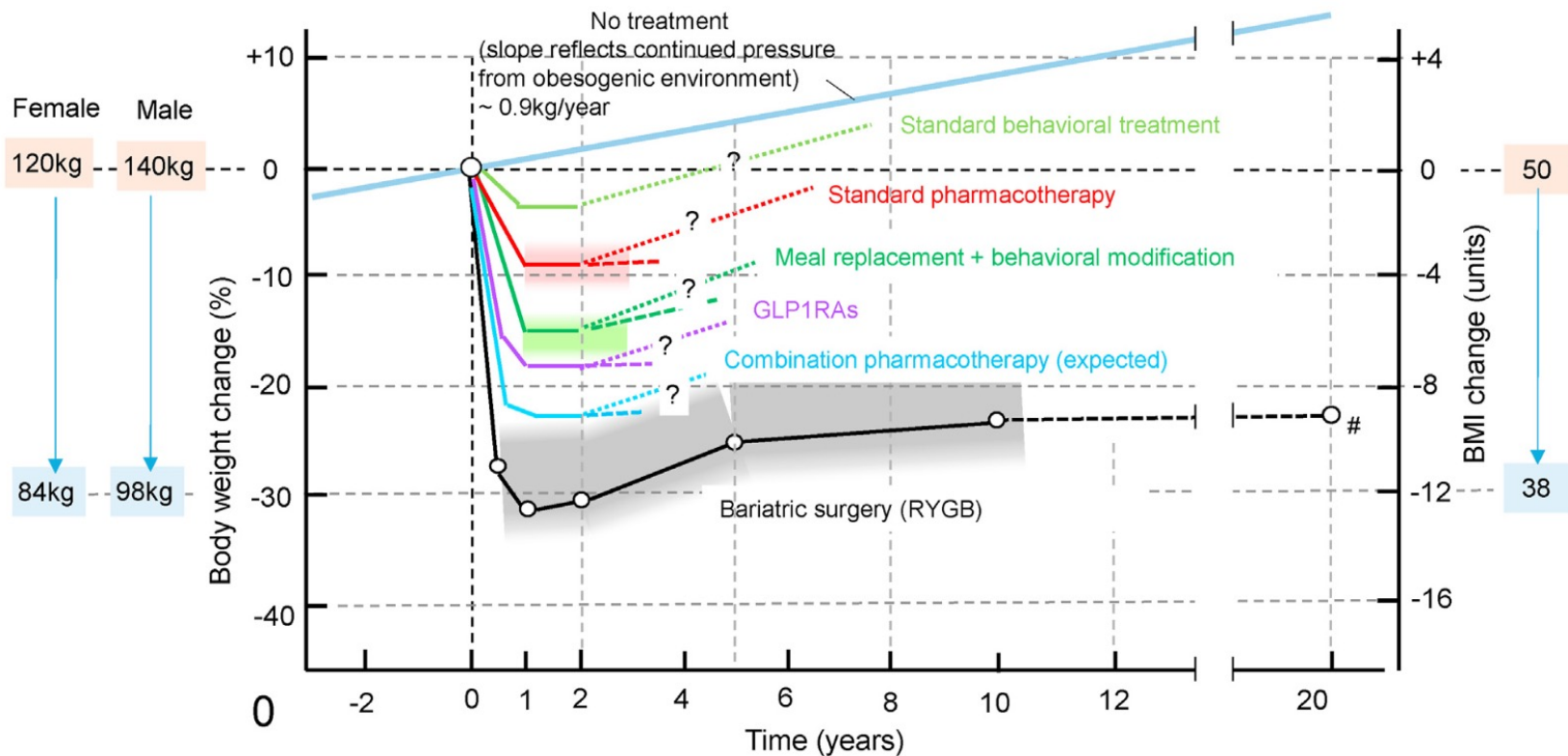
Enebo et al., 2021 (NovoNordisk)

LY3437943 (triple agoniste GLP-1/GIP/Glucagon)



Coskun AM et al., 2022 (Lilly)

QUESTIONS EN SUSPENS



QUESTIONS EN SUSPENS

Effet sur la mortalité et les comorbidités?

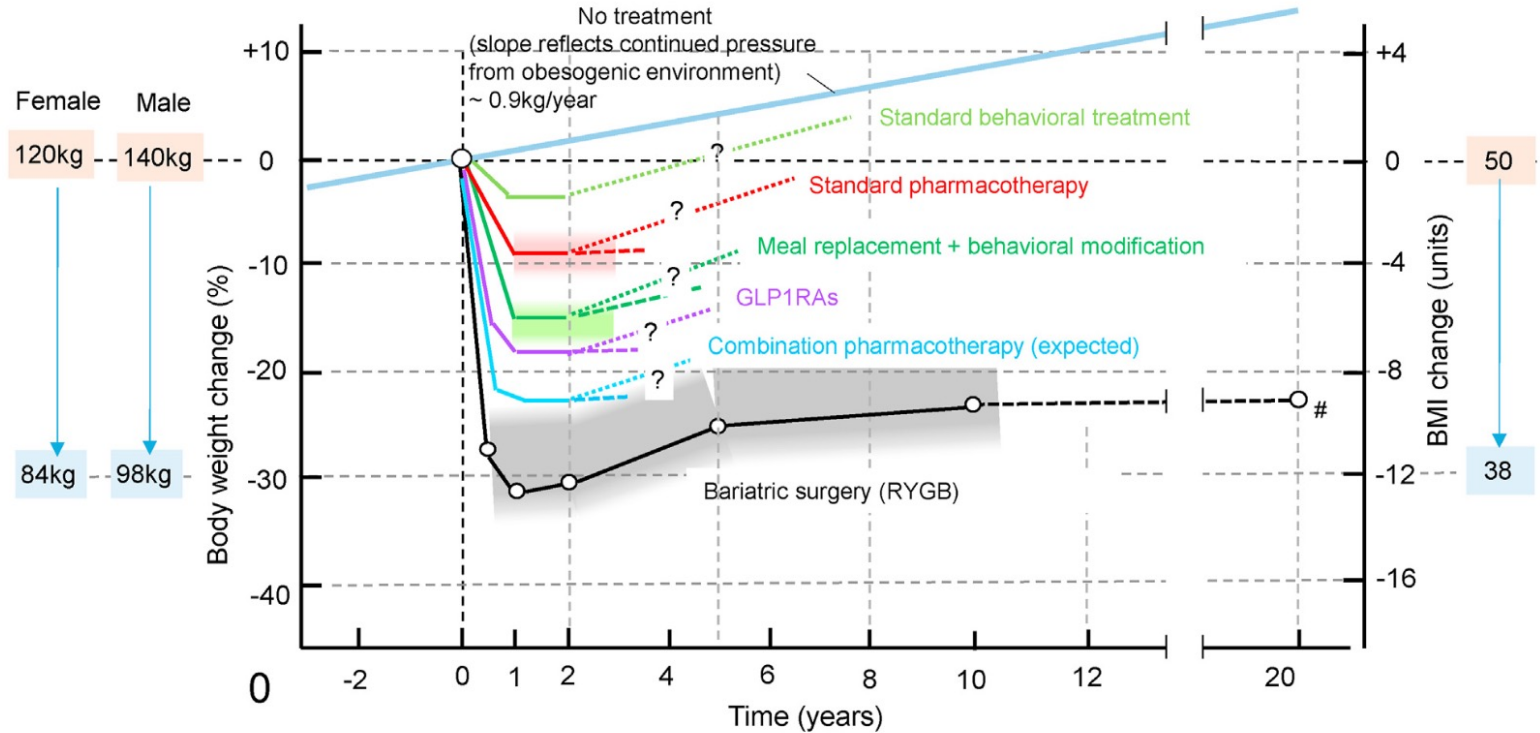
Rapport coût-bénéfice ?

Durée optimale du traitement ?

Quand l'interrompre ?

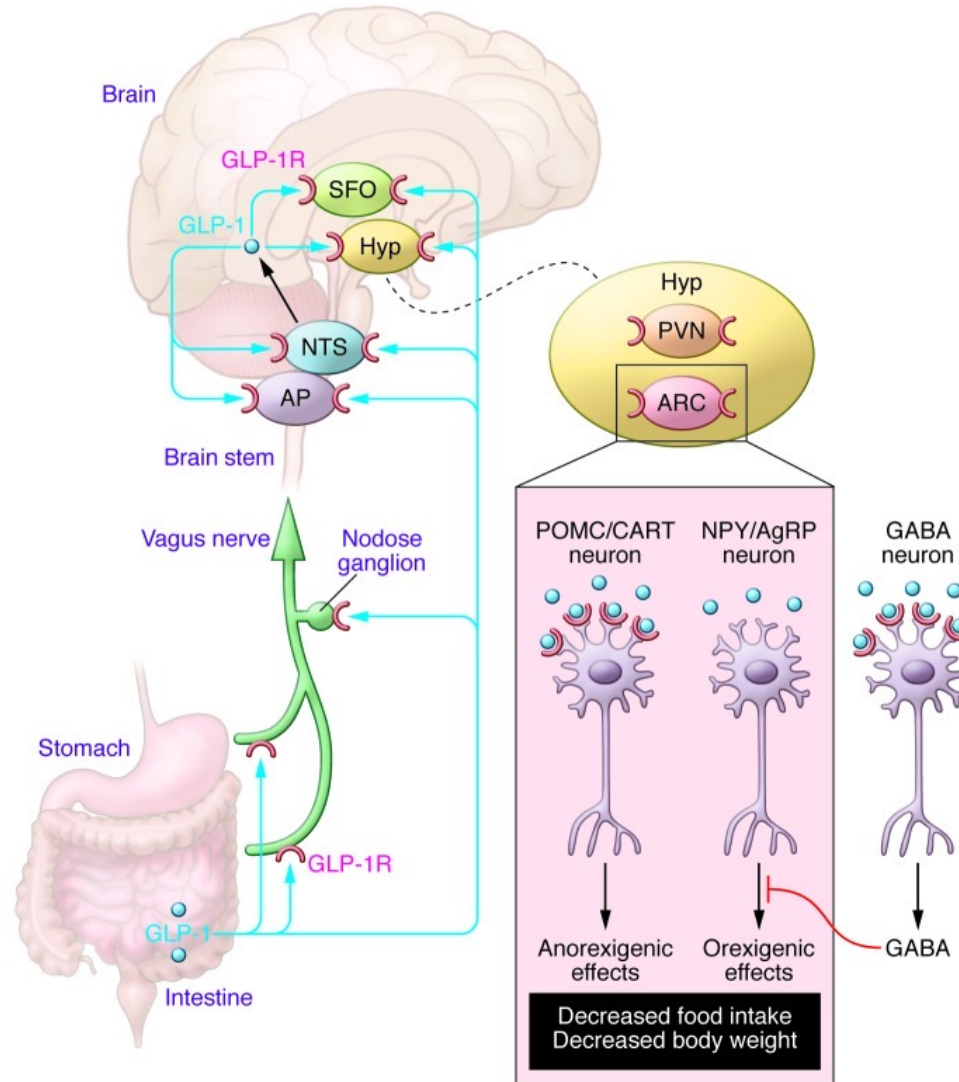


QUESTIONS



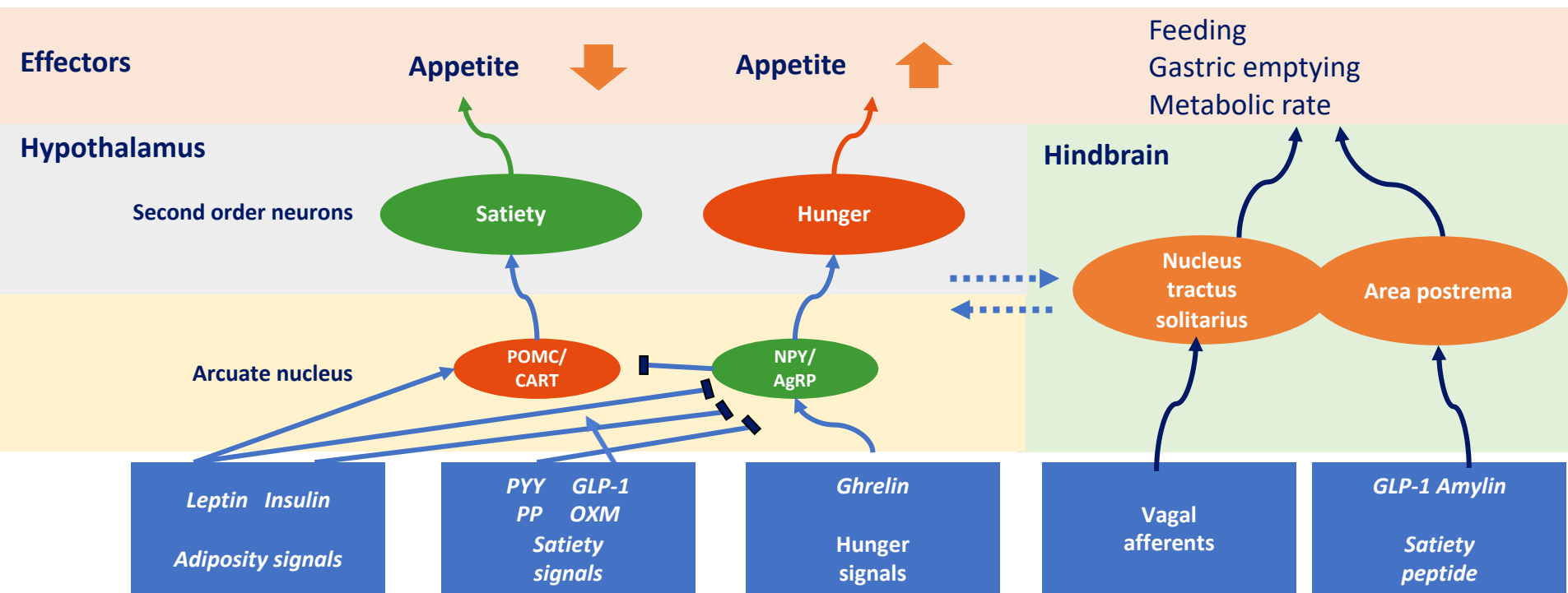
GLUCAGON-LIKE PEPTIDE (GLP)-1

Mécanismes de l'effet satiétogène



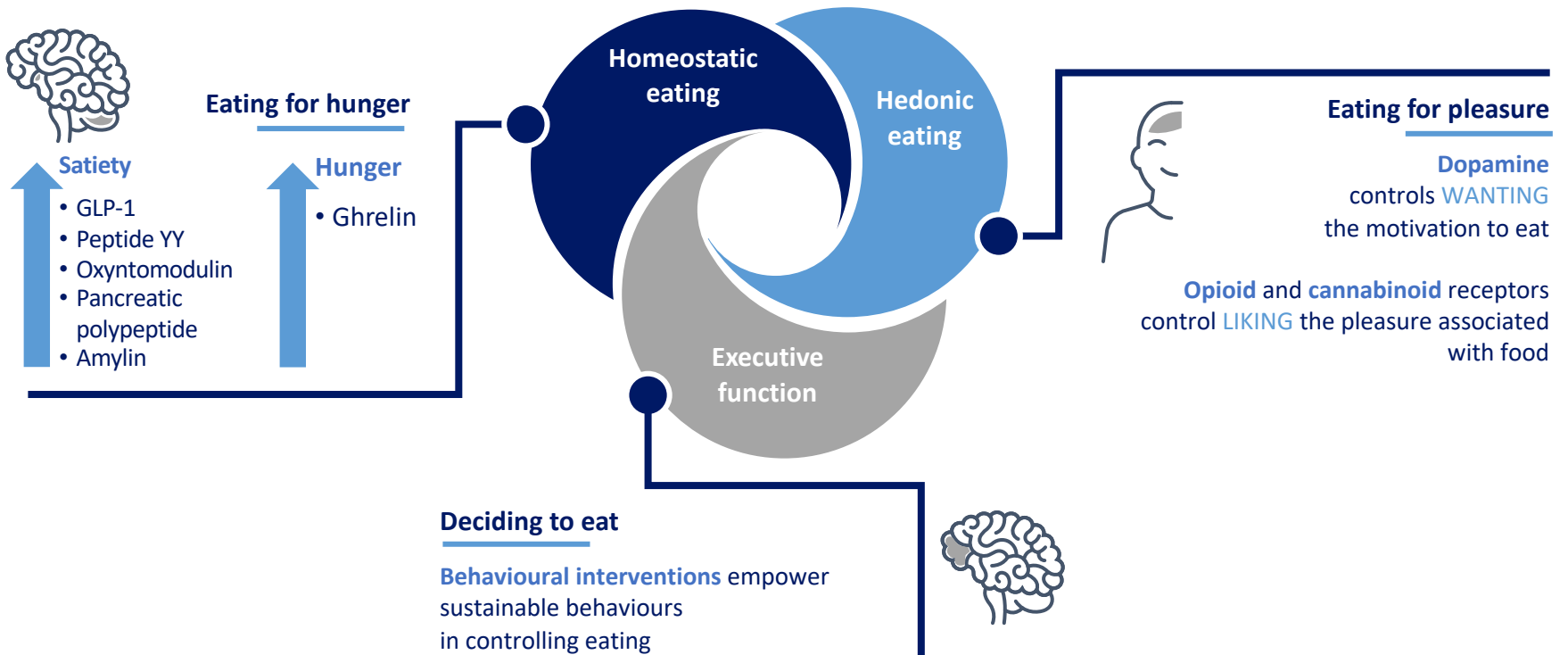
Hypothalamic regulation of appetite

Peripheral signals modulate appetite and energy expenditure via hypothalamic neurons



α -MSH, α -melanocyte stimulating hormone; AgRP, Agouti-related protein; CART, cocaine and amphetamine regulated transcript; GLP-1, glucagon-like peptide-1; NPY, neuropeptide Y; OXM, oxyntomodulin; POMC, pro-opiomelanocortin; PP, pancreatic polypeptide; PYY, peptide YY. Badman et al. *Science* 2005;307:1909-14; Seo et al. *Endocr J* 2008;55:867-74; Secher et al. *J Clin Invest* 2014;124:4473-88; Boyle et al. *Mol Metab* 2018;8:203-10

The role of the brain in regulating appetite



Homeostatic vs. hedonic regulation of appetite



Homeostatic regulation

Biological systems that acts to **maintain** body weight by:



Regulation via peptide hormones that can induce hunger/satiety



Changes in energy expenditure



Hedonic regulation

Reward of survival behaviours (e.g. sex or eating) through **pleasure**



Operates even in the presence of satiety signals



Can lead to food consumption beyond homeostatic need

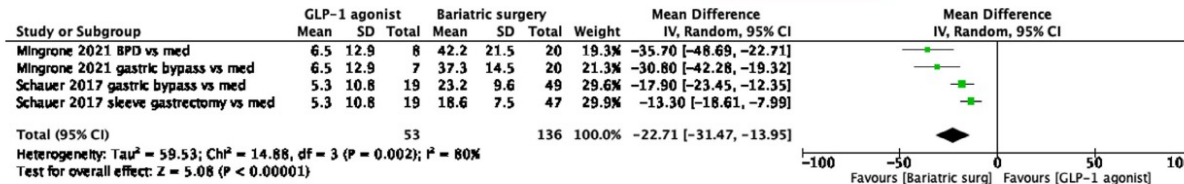


Link between hedonic attraction to high calorie foods and obesity

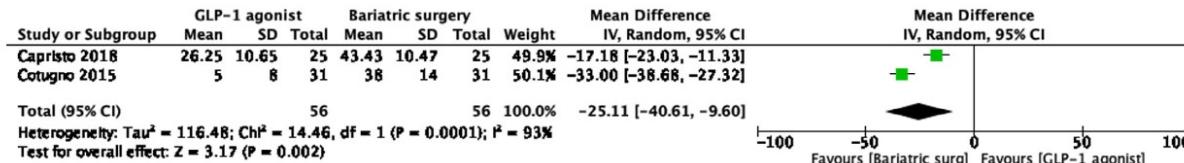
Sémaglutide vs chirurgie bariatrique

Perte de poids

Etudes randomisées



Etudes observationnelles



TAKE HOME MESSAGES

Quand l'utiliser ?

Obésité grade 1 et 2 (3 ?) ou surcharge pondérale compliquée

Prédiabète sucré

Après perte de poids > 5 %

Quand une perte de poids est un prérequis pour un geste chirurgical

En pratique

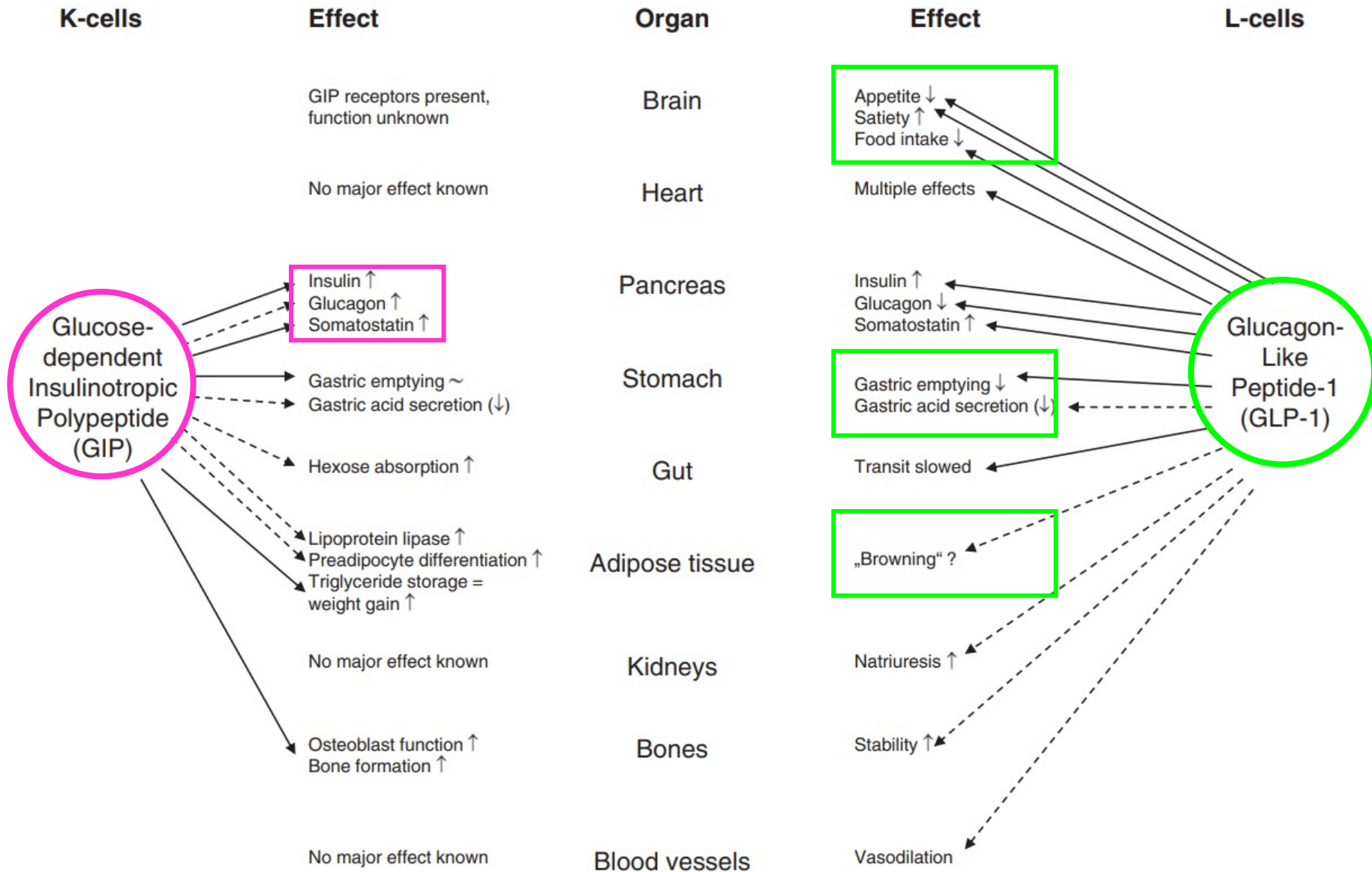
Ré-évaluation à 3 mois (règle des 5 %)

Évaluer le résultat sur le poids mais aussi sur les comorbidités

Effet dose-réponse

Sécurité à long terme

INCRETINES



PLAN

Prévalence et complications de l'obésité

Mécanismes d'action des incrétines

Analogues du GLP-1 dans le traitement dans l'obésité

Effets sur le poids

Effets sur les complications de l'obésité

Effets indésirables

Sélection des patients