

La prise en charge du surpoids et de l'obésité dans le diabète de type 2

Odile FABRE

Pharmacien Chef de projet
Groupe Éthique et Santé – Réseau RNPC

Nouveaux médicaments “anti-obésité”



Les analogues du récepteur *Glucagon-like peptide 1* (GLP-1)

- À l'occasion du 4 mars, Journée mondiale de l'obésité, le laboratoire Novo Nordisk a annoncé la commercialisation en France du liraglutide 3 mg, sous le nom de Saxenda®.
- Le liraglutide est depuis longtemps prescrit et remboursé dans la prise en charge du diabète sous le nom de Victoza®.
- Saxenda® est pour l'instant le seul médicament contre l'obésité autorisé aujourd'hui en France.
- Il n'est pas remboursé.
Le stylo de 18 mg coûte 129,20 € pour 6 jours de traitement.
Traitement mensuel : 646 €, soit un coût journalier de 21,50 €, entièrement à la charge du patient.

Les analogues du récepteur *Glucagon-like peptide 1* (GLP-1)

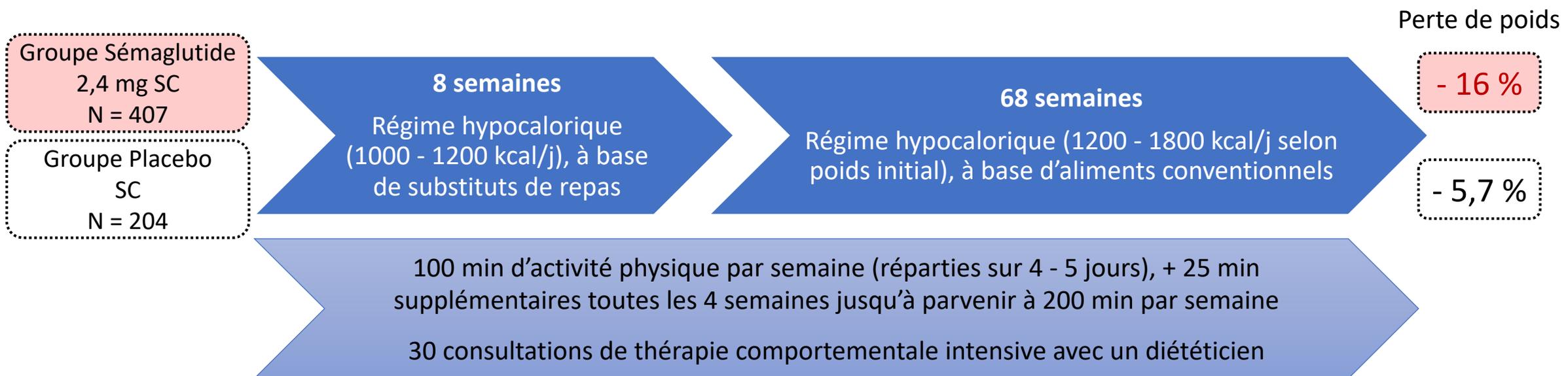
- Autre molécule analogue du GLP-1 : le sémaglutide, aujourd'hui commercialisé par Novo Nordisk sous le nom d'Ozempic[®], avec pour indication le traitement du diabète et remboursé à 65 %.
- Les résultats d'une nouvelle étude intitulée STEP 3 viennent d'être publiés dans le JAMA et montrent que le groupe recevant une injection sous-cutanée hebdomadaire de sémaglutide 2,4 mg obtient une **perte de poids moyenne de 16 %**, contre 5,7 % pour le placebo.

Mais...

Ces deux analogues du GLP-1 ont montré leur efficacité dans la réduction pondérale des patients en surpoids ou obèses **en association avec des mesures hygiéno-diététiques.**

Protocole de l'étude STEP 3

- 611 patients
- Âge ≥ 18 ans
- Tentative(s) échouée(s) de perdre du poids
- IMC ≥ 27 + au moins une comorbidité (MCV, dyslipidémie, HTA, SAOS)
ou IMC ≥ 30



Quelle peut être l'efficacité d'un analogue du GLP-1 sans mesures hygiéno-diététiques strictes ?

ENDOCRINOLOGIE ET NUTRITION

Actualité thérapeutique

LE LIRAGLUTIDE 3 MG (SAXENDA®) : UN NOUVEAU MÉDICAMENT DE L'OBÉSITÉ

QUESTIONS POUR LE FUTUR ET RECOMMANDATIONS

Comme pour le seul autre médicament disponible contre l'obésité, à savoir l'Orlistat, aucun remboursement n'est prévu à ce stade pour le Liraglutide 3 mg en Belgique. Sa place dans la pharmacopée de l'obésité reste à préciser, d'autant que l'obésité s'apparente à une maladie chronique, et nécessite dès lors un traitement de longue durée. Des études de pharmaco-économie devront donc évaluer son rapport coût-bénéfice. Sur la base des études disponibles, quelques recommandations peuvent néanmoins être proposées. Le Liraglutide 3 mg ne peut être proposé que chez les patients qui acceptent d'adhérer à un programme hygiéno-diététique, car c'est seulement dans ces conditions que son efficacité a été démontrée. Plus encore, les plus grands bénéficiaires en termes de perte pondérale seront les patients qui auront perdu 5% de leur poids en moins de trois mois grâce

à un programme hygiéno-diététique avant d'entamer le Liraglutide 3 mg. En outre, si le patient n'a pas perdu 5% de son poids après trois mois de traitement avec du Liraglutide à la posologie de 3 mg, le traitement devra être interrompu pour inefficacité relative. Chez les patients avec obésité morbide, la perte de poids semble relativement plus faible (2), suggérant que les meilleurs candidats pour ce traitement devrait avoir un BMI entre 27 et 40 kg/m². Enfin, il est permis d'imaginer un traitement limité dans le temps pour des patients chez qui une perte de poids est impérieuse dans la perspective d'un geste chirurgical (orthopédie, notamment).

Quelle peut être l'efficacité d'un analogue du GLP-1 sans mesures hygiéno-diététiques strictes ?

le point sur...



Rôle et place des analogues du GLP-1 dans le traitement du diabète de type 2

Les traitements actuels du diabète de type 2 ne sont pas toujours pleinement satisfaisants car ils n'agissent pas sur la perte de poids ni sur l'amélioration de la fonction des cellules β . Les analogues du *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) ou agonistes des récepteurs du GLP-1 constituent une option thérapeutique prometteuse car ils améliorent le contrôle glycémique, **diminuent le poids d'environ 2-3 kg/an** et offrent l'espoir d'une stabilisation ou d'une amélioration de la fonction des cellules β en favorisant la prolifération et en inhibant l'apoptose des cellules β . Leur utilisation chez les patients insuffisamment contrôlés par la combinaison metformine-sulfonylurée se compare favorablement au traitement d'insuline.

Tableau 2. Comparaisons entre un traitement d'analogues du GLP-1 et d'insuline

Etude	Durée (sem)	HbA _{1c} (%) de départ	Diminution de l'HbA _{1c} (%)	Effet sur le poids (kg)	% de patients arrêtant l'étude
Exénatide vs insuline glargine	26	8,2	-1,1	-2,3	19,4
		8,3	-1,1	+1,8	9,7
Exénatide vs insuline mixte (70% NPH, 30% aspart)	52	8,6	-1,0	-2,5	21,3
		8,6	-0,9	+2,9	10,1
Exénatide 2x/j vs exénatide 1x/sem	30	8,3	-1,5	-3,6	4,8
		8,3	-1,9	-3,7	6,1
Liraglutide vs insuline glargine	26		-1,3	-1,8	
			-1,1	+1,6	

Perte de poids : 1,8 to 3,7 kg



Pour que ces médicaments soient réellement efficaces
dans la perte de poids,

l'application concomitante stricte de mesures hygiéno-
diététiques appropriées est indispensable.



La perte de poids seule peut-elle “guérir”
le diabète de type 2 ?

Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial

Michael EJ Lean*, Wilma S Leslie, Alison C Barnes, Naomi Brosnahan, George Thom, Louise McCombie, Carl Peters, Sviatlana Zhyzhneuskaya, Ahmad Al-Mrabeh, Kieren G Hollingsworth, Angela M Rodrigues, Lucia Rehakova, Ashley J Adamson, Falko F Sniehatta, John C Mathers, Hazel M Ross, Yvonne McIlvenna, Renae Stefanetti, Michael Trenell, Paul Welsh, Sharon Kean, Ian Ford, Alex McConnachie, Naveed Sattar, Roy Taylor*



DiRECT (Diabetes Remission Clinical Trial)

Confirme les résultats obtenus précédemment par l'équipe du Pr Taylor démontrant qu'un régime alimentaire hypocalorique peut entraîner une rémission du diabète de type 2.

Reversal of type 2 diabetes: normalisation of beta cell function in association with decreased pancreas and liver triacylglycerol

E. L. Lim • K. G. Hollingsworth • B. S. Arribasala • M. J. Chen • J. C. Mathers • R. Taylor

Very Low-Calorie Diet and 6 Months of Weight Stability in Type 2 Diabetes: Pathophysiological Changes in Responders and Nonresponders

Diabetes Care 2016;39:808–815 | DOI: 10.2337/14c25-2942

Sarah Steven,¹ Kieren G. Hollingsworth,² Ahmad Al-Mrabeh,² Leah Avery,² Benjamin Arribasala,² Muriel Caslake,² and Roy Taylor¹



Les résultats de l'étude DiRECT ont été présentés pour la première fois en septembre 2017, lors du congrès annuel de l'Association européenne pour l'étude du diabète (EASD).

Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial

Michael EJ Lean*, Wilma S Leslie, Alison C Barnes, Naomi Brosnahan, George Thom, Louise McCombie, Carl Peters, Sviatlana Zhyzhneuskaya, Ahmad Al-Mrabeih, Kieren G Hallingsworth, Angela M Rodrigues, Lucia Rehakova, Ashley J Adamson, Falko F Sniehatta, John C Mathers, Hazel M Ross, Yvonne McIlvenna, Renae Stefanetti, Michael Trenell, Paul Welsh, Sharon Kean, Ian Ford, Alex McConnachie, Naveed Sattar, Roy Taylor*

298 patients
atteints de diabète de type 2 non insulinorequérant
Âge 54,4 ans
IMC 34,6 ; Poids 100 kg ; Tour de taille 107 cm

Groupe Contrôle (n = 149)
Recommandations classiques de
perte de poids

À 1 an : - 1 kg

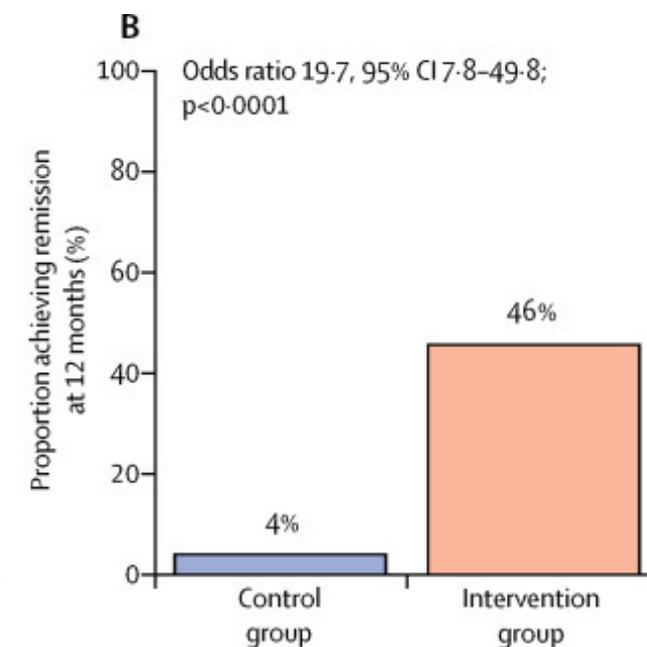
Rémission (HbA1c < 6,5 %) :

4 %

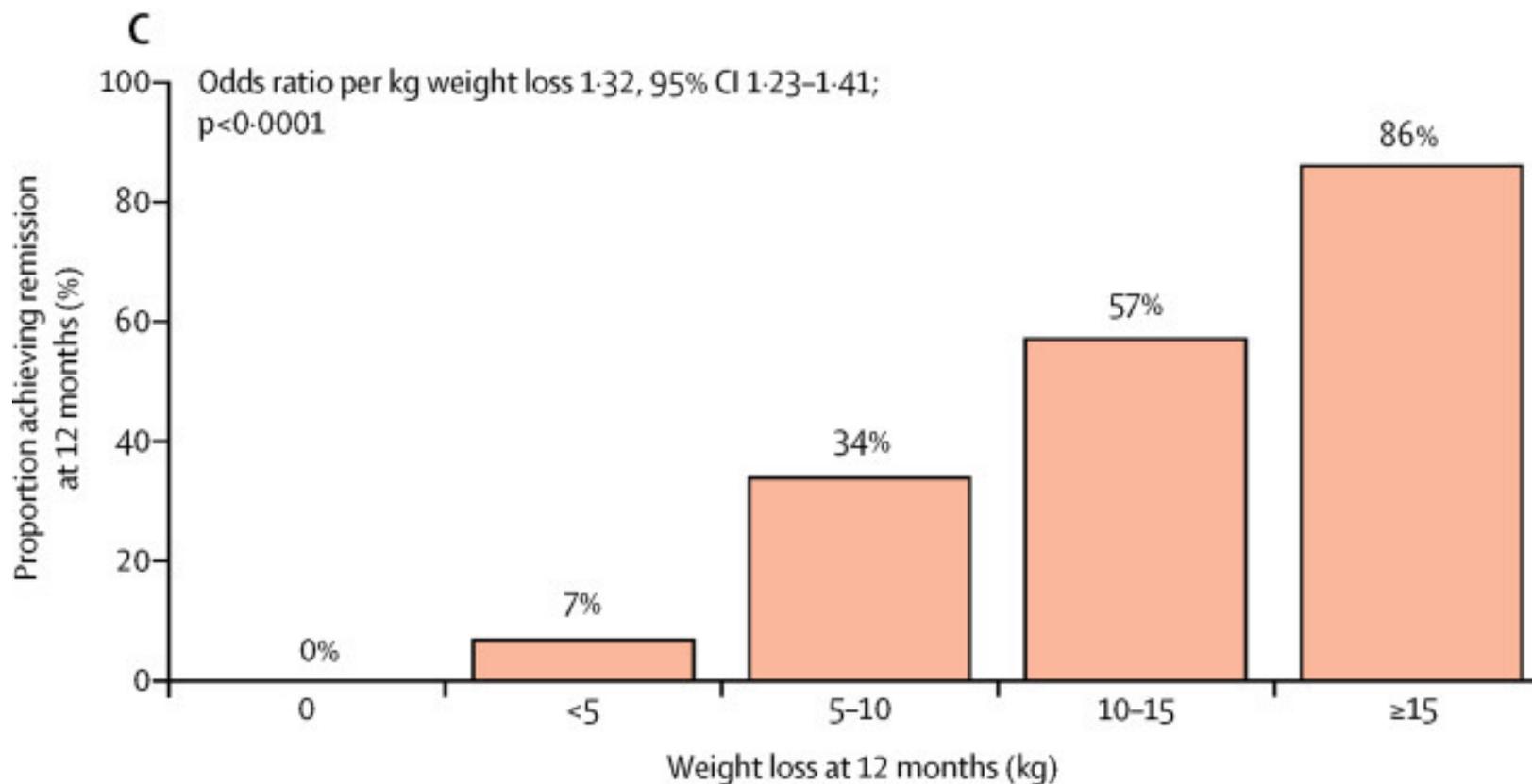
Groupe Intervention (n = 149)

- ✓ Régime très hypocalorique (825 à 853 kcal/j à base de substituts de repas) supervisé par diététicien/infirmier, pendant 3 à 5 mois
- ✓ Arrêt des traitements antidiabétique et antihypertenseur
- ✓ Réintroduction progressive des aliments sur 2 à 8 semaines
- ✓ Stratégies de maintien de la perte de poids

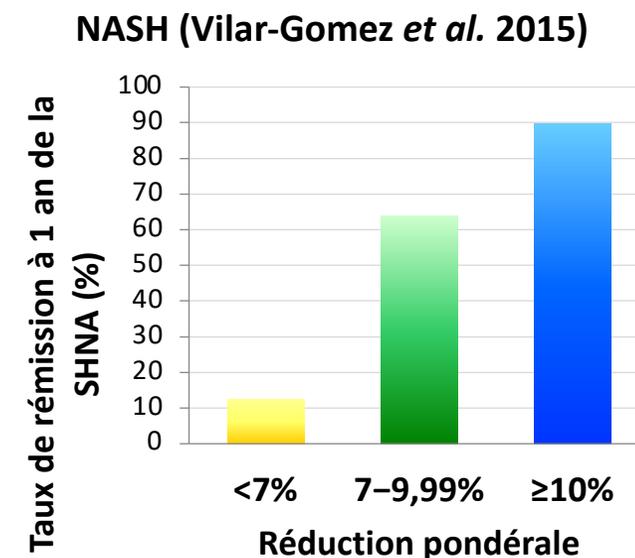
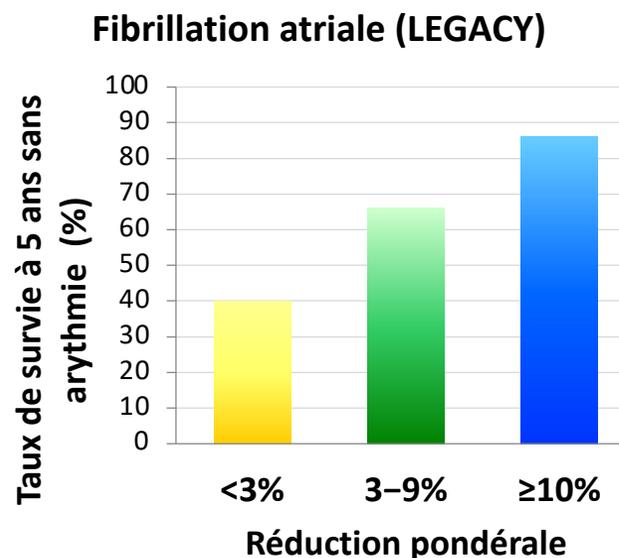
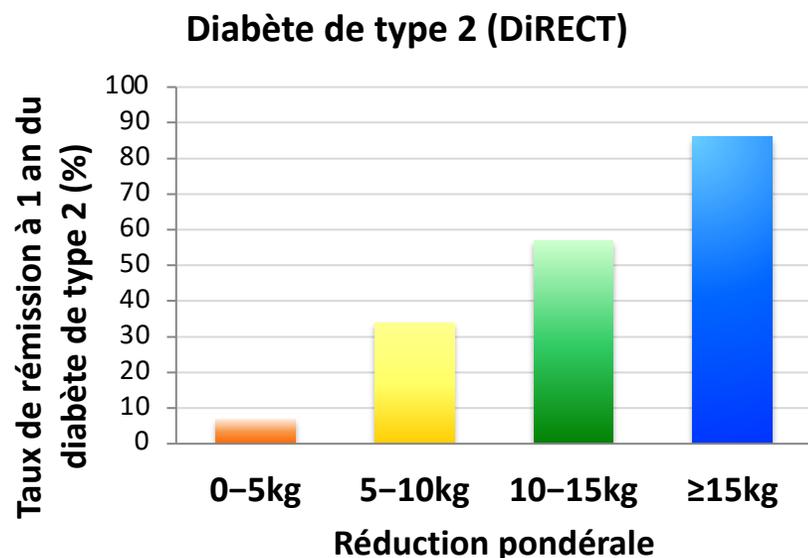
À 1 an : - 10 kg Rémission : **46 %**



86 % des patients qui ont perdu au moins 15 kg ont eu une rémission de leur diabète de type 2 !



Plus la perte de poids est importante, plus le bénéfice est important



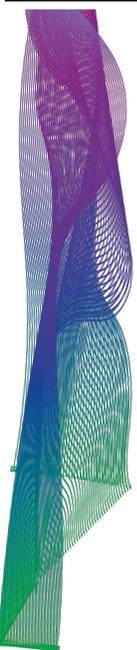
Quelle que soit la pathologie considérée (diabète de type 2, fibrillation atriale, stéatohépatite non-alcoolique), le pourcentage de rémission augmente avec la perte de poids.

Jusqu'à atteindre près de **90 %** pour une perte de poids de **10 – 15 kg**.

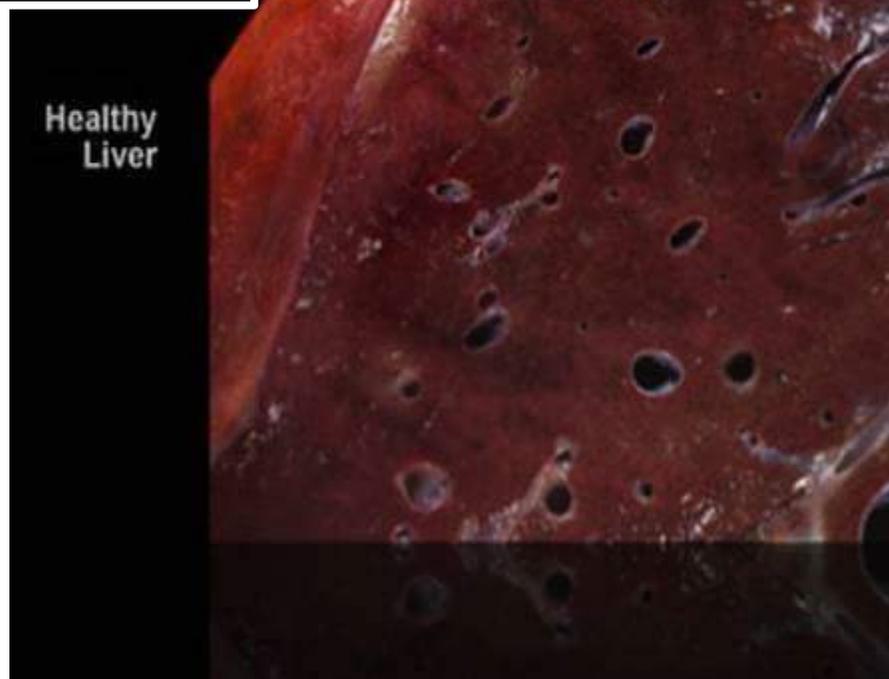


Comment la perte de poids peut-elle entraîner une
rémission du diabète de type 2 ?

La maladie du foie gras et la stéatohépatite non-alcooliques (NAFLD/NASH)



Dépôts de graisse dans le foie compromettant les fonctions des cellules hépatiques



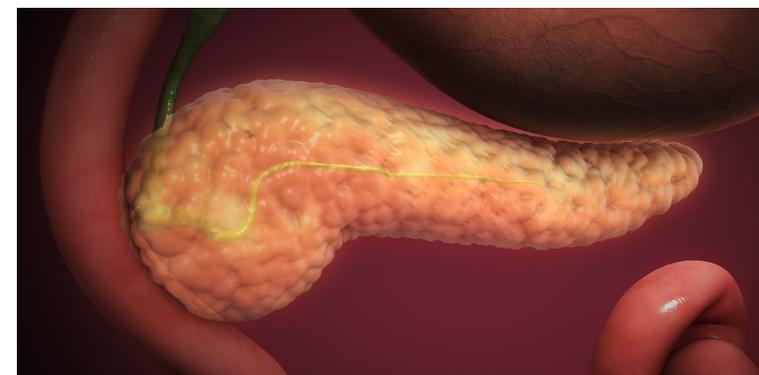
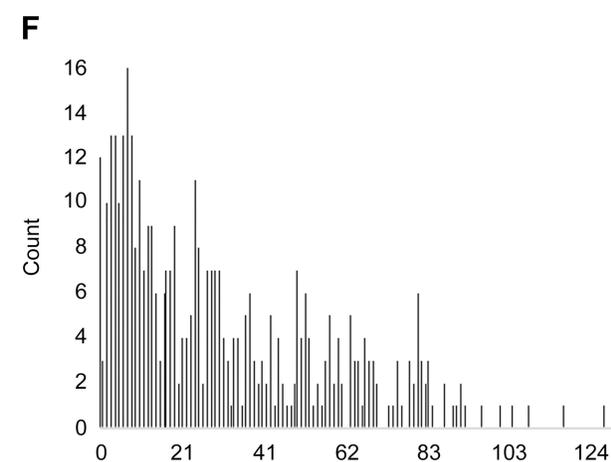
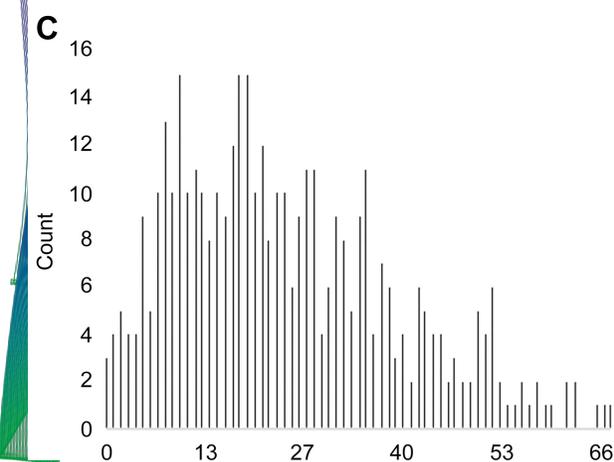
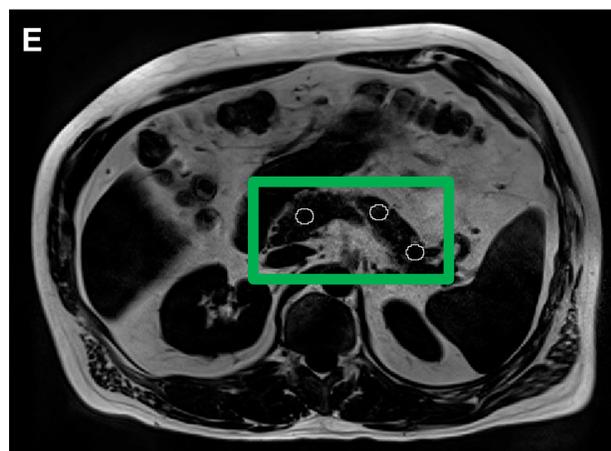
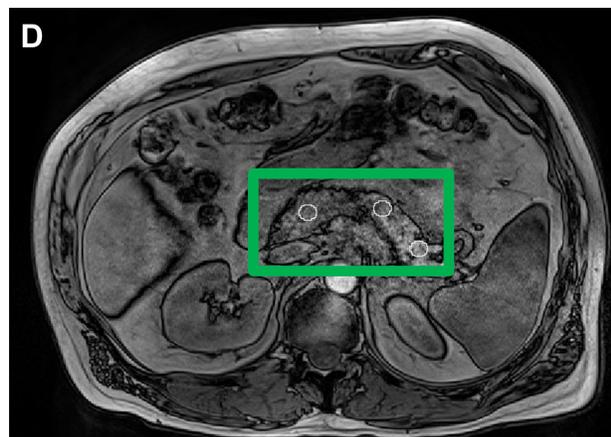
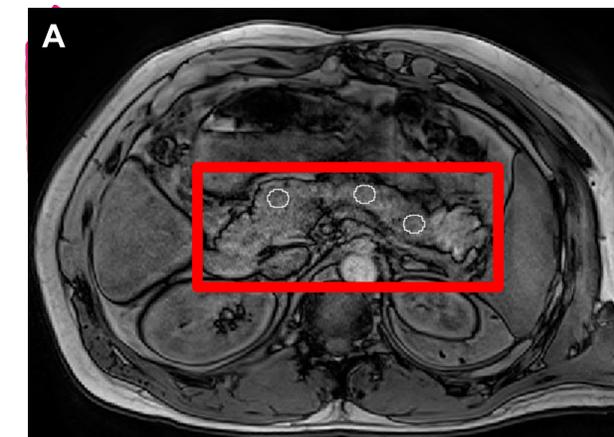
Healthy Liver



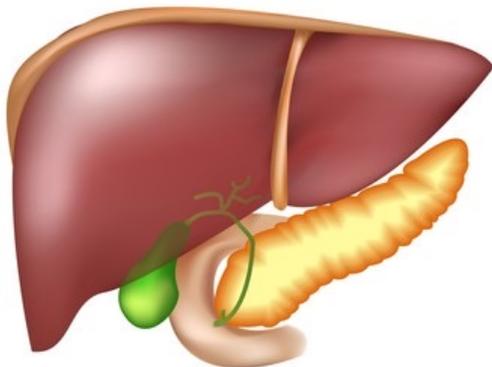
Fatty Liver

Aussi dans le pancréas

Mesure de la quantité de graisse dans le pancréas d'un **homme diabétique de 43 ans** (A-C) et d'un **homme non-diabétique de 44 ans** (D-F).



Les dépôts de graisse dans le foie et le pancréas sont responsables du diabète de type 2



Diabetologia (2011) 54:2506–2514
DOI 10.1007/s00125-011-2204-7

ARTICLE

Reversal of type 2 diabetes: normalisation of beta cell function in association with decreased pancreas and liver triacylglycerol

E. L. Lim • K. G. Hollingsworth • B. S. Aribisala •
M. J. Chen • J. C. Mathers • R. Taylor

Discussion

This study demonstrates that the twin defects of beta cell failure and insulin resistance that underlie type 2 diabetes can be reversed by acute negative energy balance alone. A hierarchy of response was observed, with a very early change in hepatic insulin sensitivity and a slower change in beta cell function. In the first 7 days of the reduced energy intake, fasting blood glucose and hepatic insulin sensitivity fell to normal, and intrahepatic lipid decreased by 30%. Over the 8 weeks of dietary energy restriction, beta cell function increased towards normal and pancreatic fat decreased. Following the intervention, participants gained 3.1 ± 1.0 kg body weight over 12 weeks, but their HbA_{1c} remained steady while the fat content of both pancreas and liver did not increase. The data are consistent with the hypothesis that the abnormalities of insulin secretion and insulin resistance that underlie type 2 diabetes have a single, common aetiology, i.e. excess lipid accumulation in the liver and pancreas [11]. This provides a unified hypothesis to explain a common disease that previously

“Les données sont cohérentes avec l'hypothèse selon laquelle les anomalies de la sécrétion d'insuline et de la résistance à l'insuline qui sous-tendent le diabète de type 2 ont une seule étiologie commune, c'est-à-dire une accumulation excessive de lipides dans le foie et le pancréas.”



Les patients atteints de diabète de type 2 doivent perdre du poids,

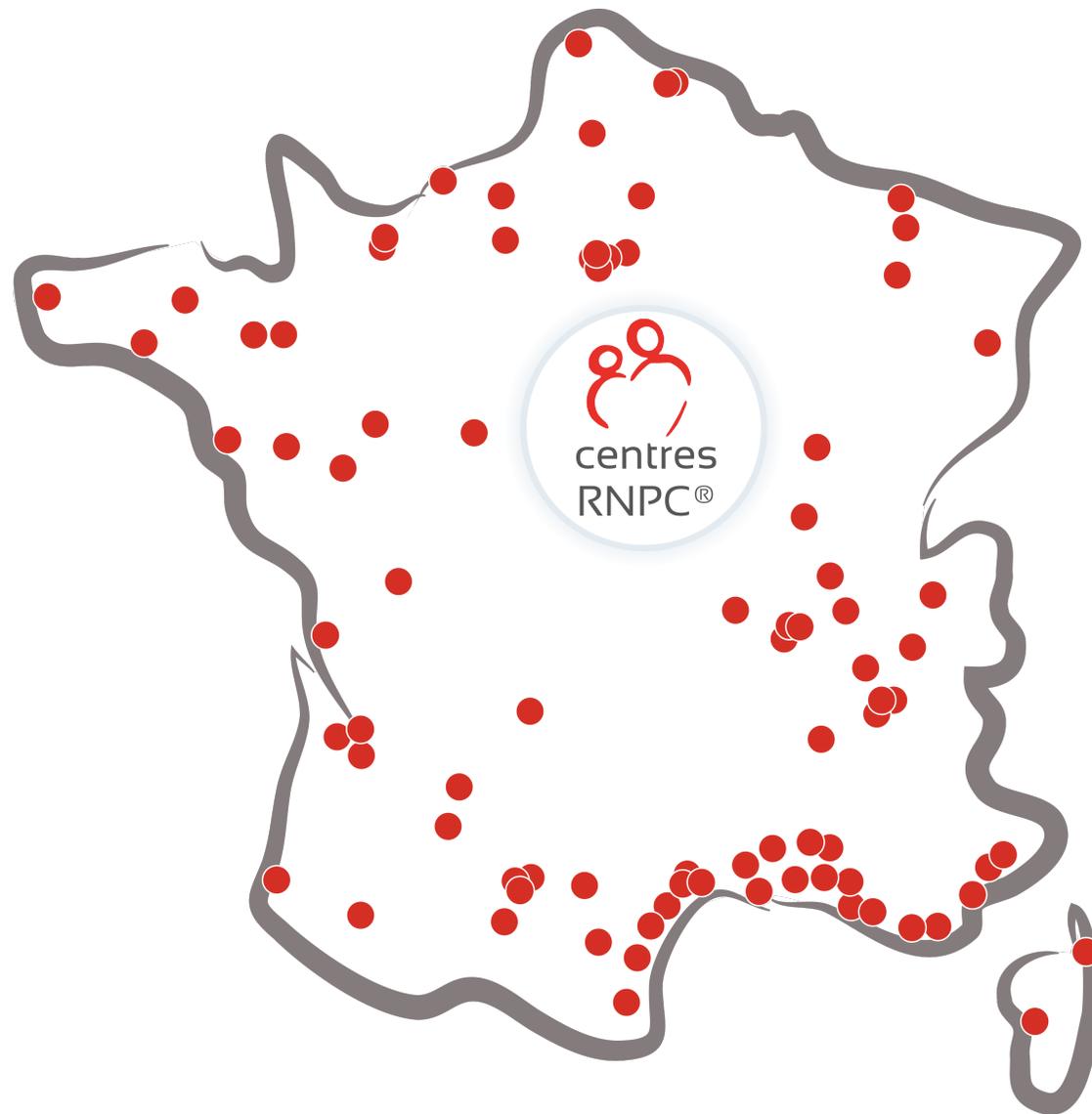
mais avant tout perdre la graisse accumulée dans les organes impliqués dans la régulation du métabolisme des glucides, notamment le foie et le pancréas.



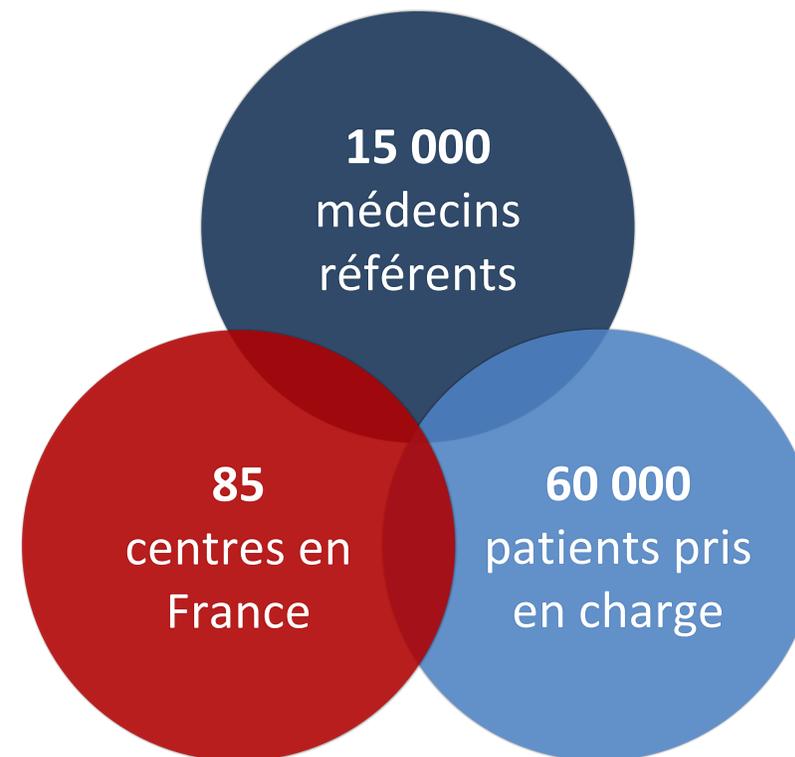
Peut-on appliquer le protocole de l'étude DiRECT
dans des conditions de vie réelle ?

Le réseau RNPC (Rééducation Nutritionnelle et Psycho-Comportementale)

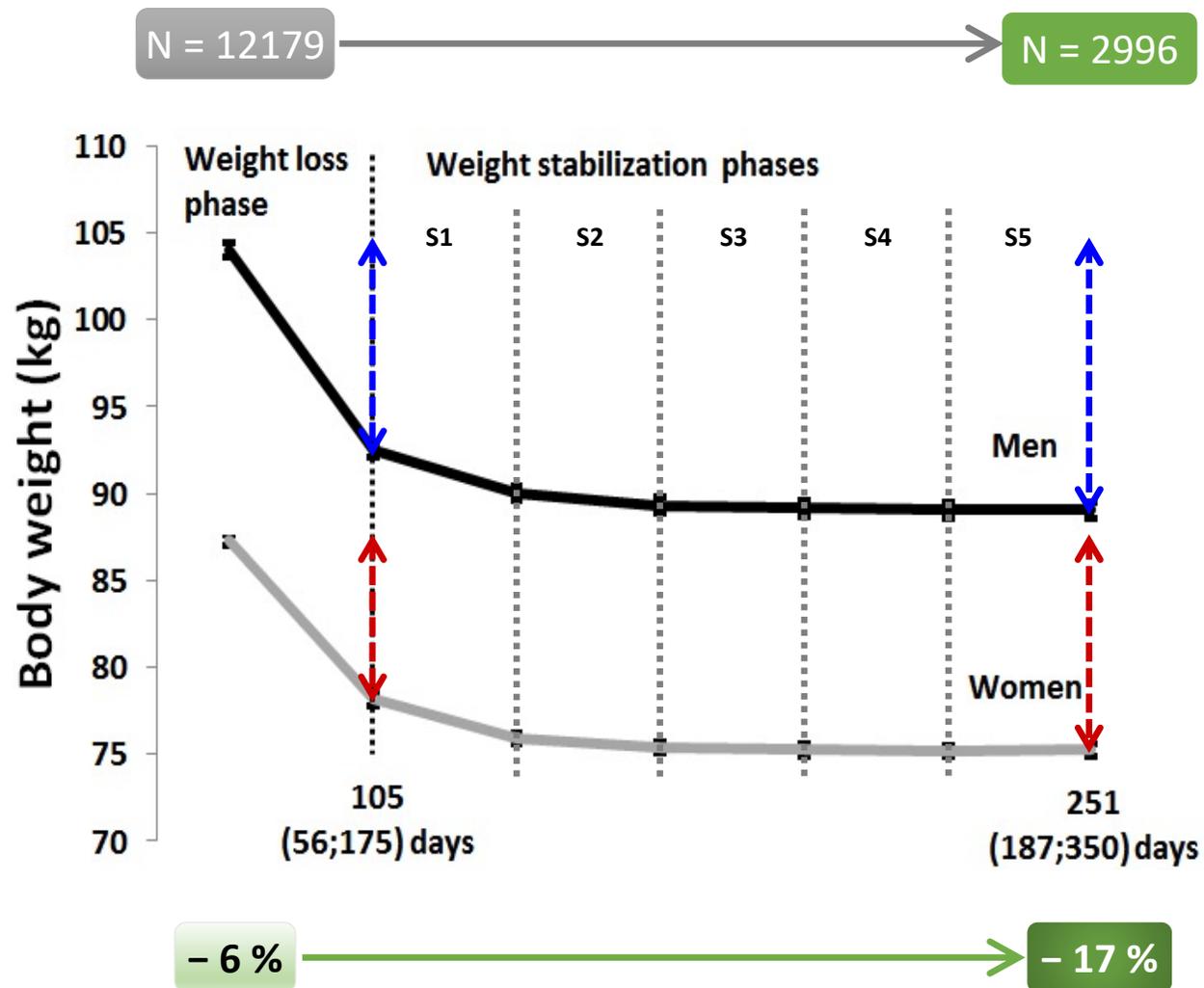
Premier réseau français de prise en charge de la surcharge pondérale en partenariat avec les médecins



Depuis 2006 :



Efficacité du Programme RNPC® sur la perte de poids à court et long terme



Poids moyen perdu pendant la phase d'amaigrissement :

Femmes 7,9 kg (10,6 % du poids initial)

Hommes 10,3 kg (11 %)

Poids moyen perdu pendant la phase de stabilisation :

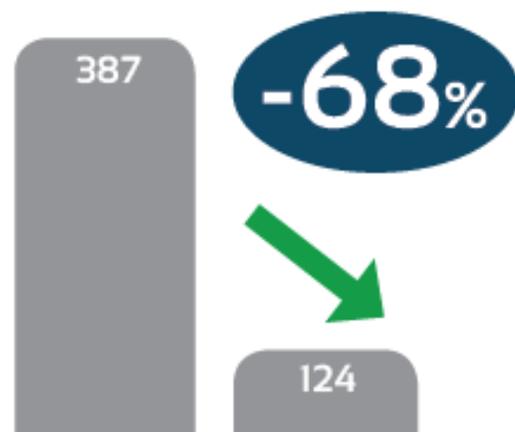
Femmes 12,2 kg (17,7 %)

Hommes 14,5 kg (16,9 %)

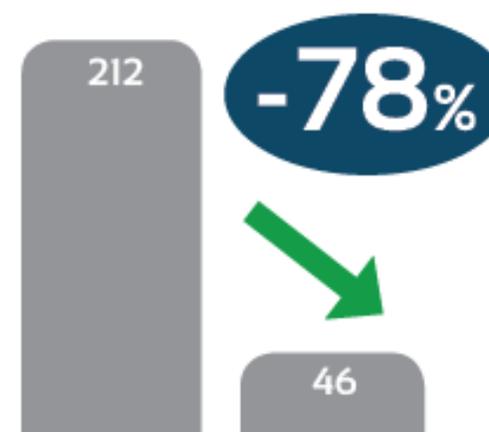
> 15 % de perte de poids !

Rémission des maladies métaboliques associées à la surcharge pondérale

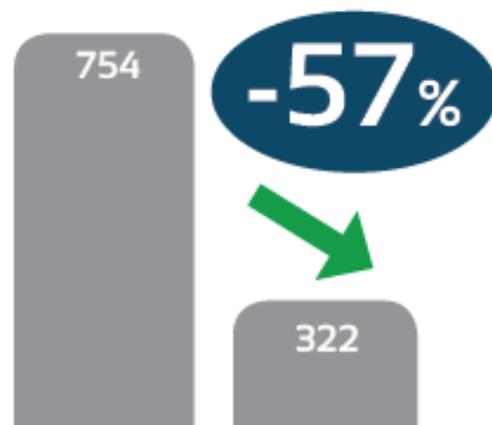
Réduction du nombre de patients atteints de syndrome métabolique



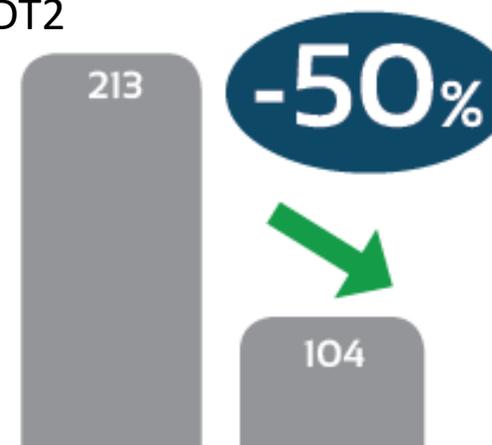
Réduction du nombre de patients à haut risque de stéatohépatite métabolique



Réduction du nombre de patients traités pour HTA



Réduction du nombre de patients traités pour DT2





Un protocole strict et intensif d'application des règles hygiéno-diététiques, tout comme proposé par les centres RNPC, est indispensable pour obtenir une perte de poids et une amélioration des pathologies associées à la surcharge pondérale, et ce en association ou pas avec les médicaments anti-obésité.

Merci pour votre attention