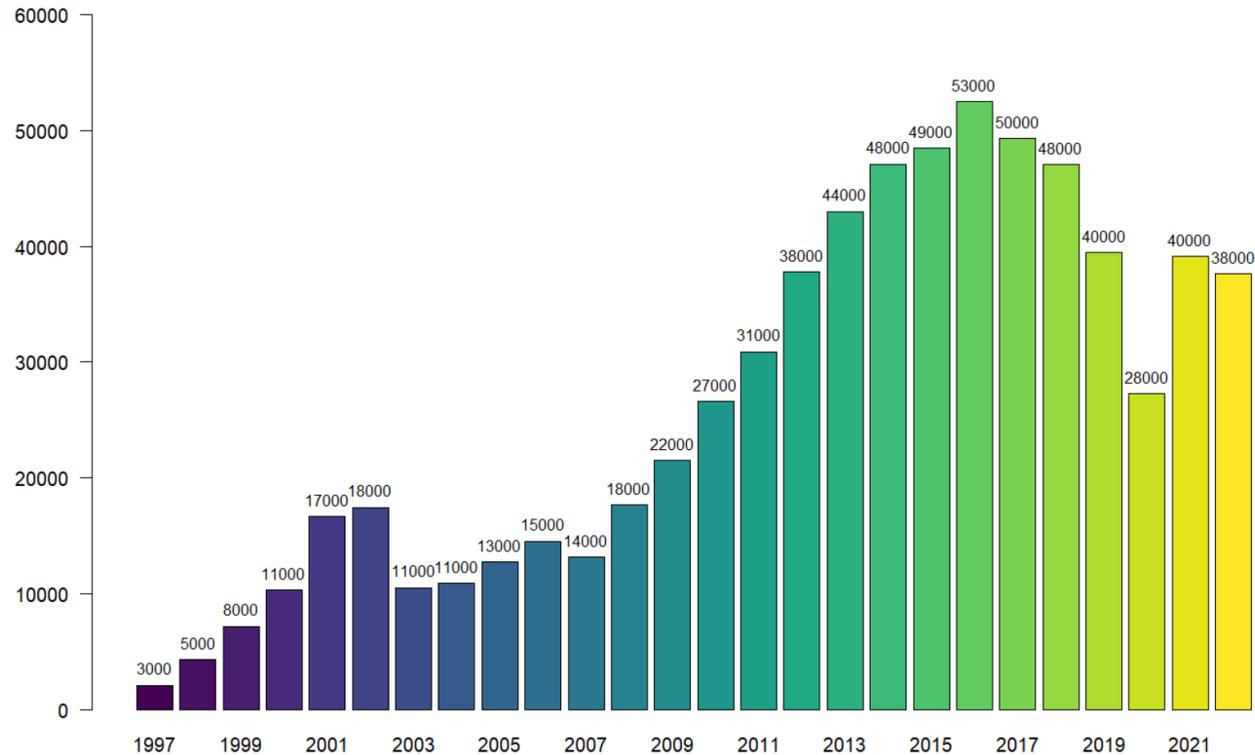
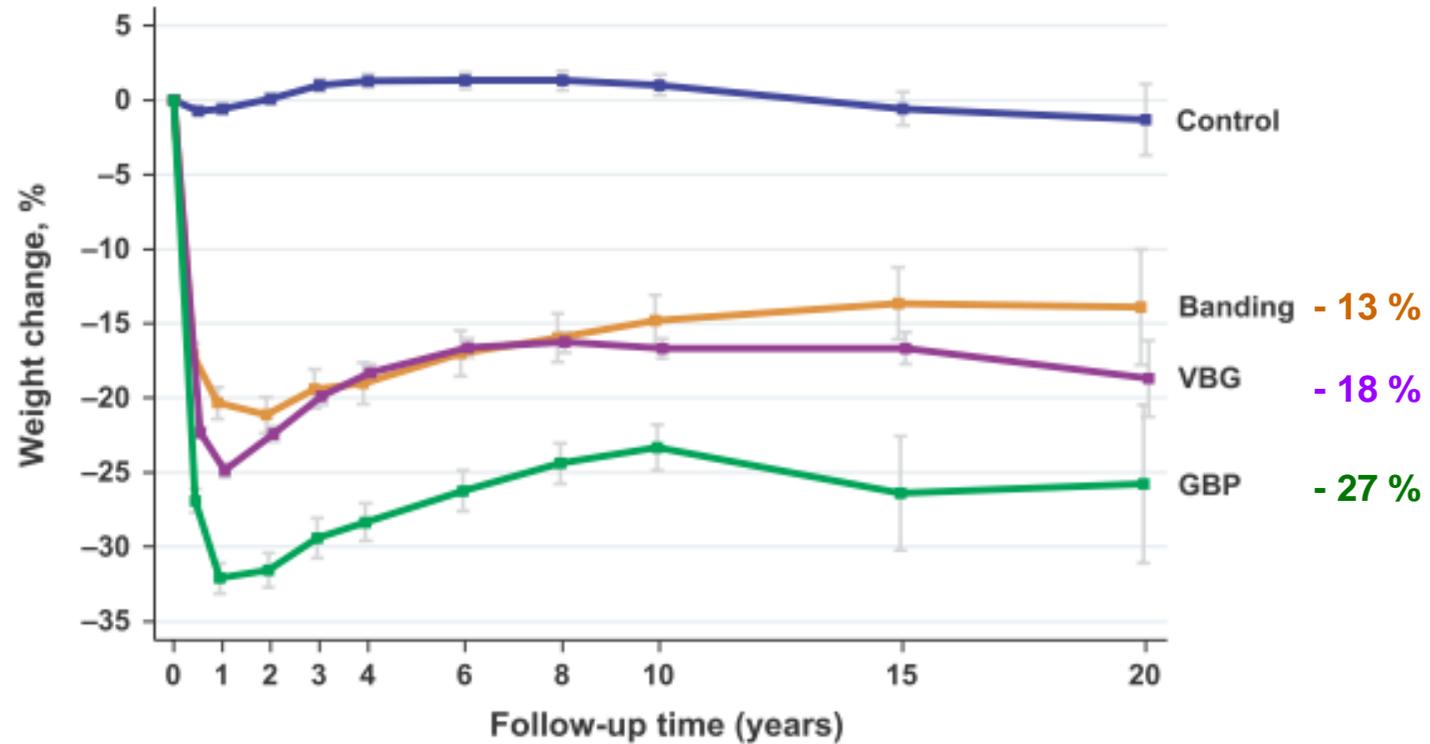


Prévalence de la chirurgie bariatrique en France

Actes bariatriques en France, 1997-2022



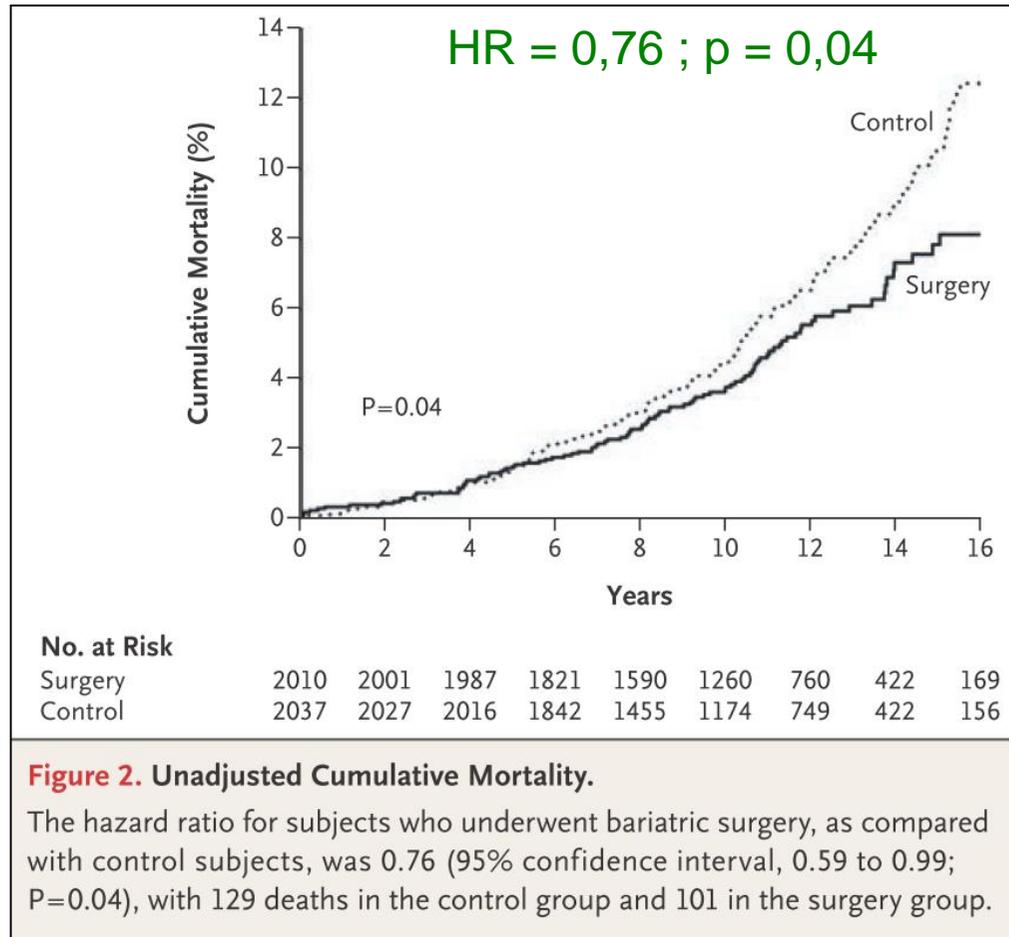
SOS Study : résultats pondéraux à long terme



No. examined						
Control	2037	1490	1242	1267	556	176
Banding	376	333	284	284	150	50
VBG	1369	1086	987	1007	489	82
GBP	265	209	184	180	37	13

SOS Study : mortalité

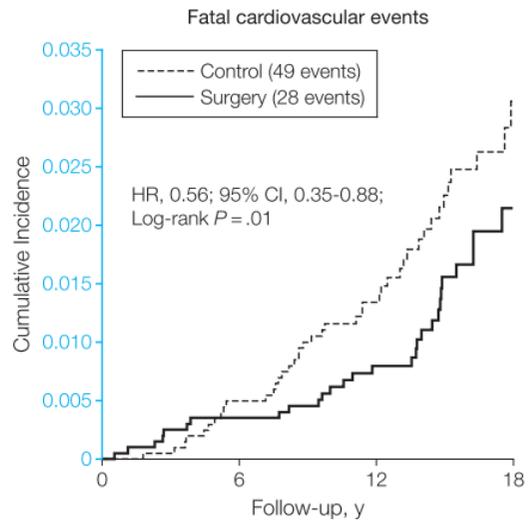
- étude prospective, suède, 4047 obèses (CB. : 2010 ; contrôles appariés : 2037)
- suivi moyen : 10,9 ans
- critères suivis : poids, mortalité + co-morbidités



↓ MCV : 0,65 % vs 1,22 %
↓ cancer : 1,44 % vs 2,30 %

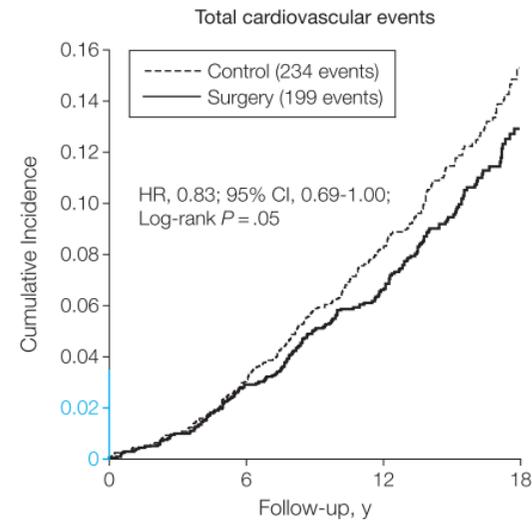
SOS Study : Morbi-mortalité Cardio-Vasculaire

- étude prospective, suède, 4047 obèses, IMC ~ 40 kg/m², âge : 47 ans, ♀ : 71 %, CB. : 2010 vs contrôles appariés : 2037 ; suivi moyen : 14,7 ans
- critères suivis : poids, mortalité + co-morbidités CV : IDM + AVC



No. at risk				
Control	2037	1993	1423	405
Surgery	2010	1970	1557	412

Adjusted HR : 0,47 [0,29 – 0,76] ; p = 0,002



No. at risk				
Control	2037	1945	1326	361
Surgery	2010	1921	1468	375

Adjusted HR : 0,67 [0,54 – 0,83] ; p < 0,001

IDM mortels

Adjusted HR : 0,52 [0,31 – 0,89] ; p = 0,02

IDM non mortels

Adjusted HR : 0,71 [0,54 – 0,94] ; p = 0,02

AVC mortels

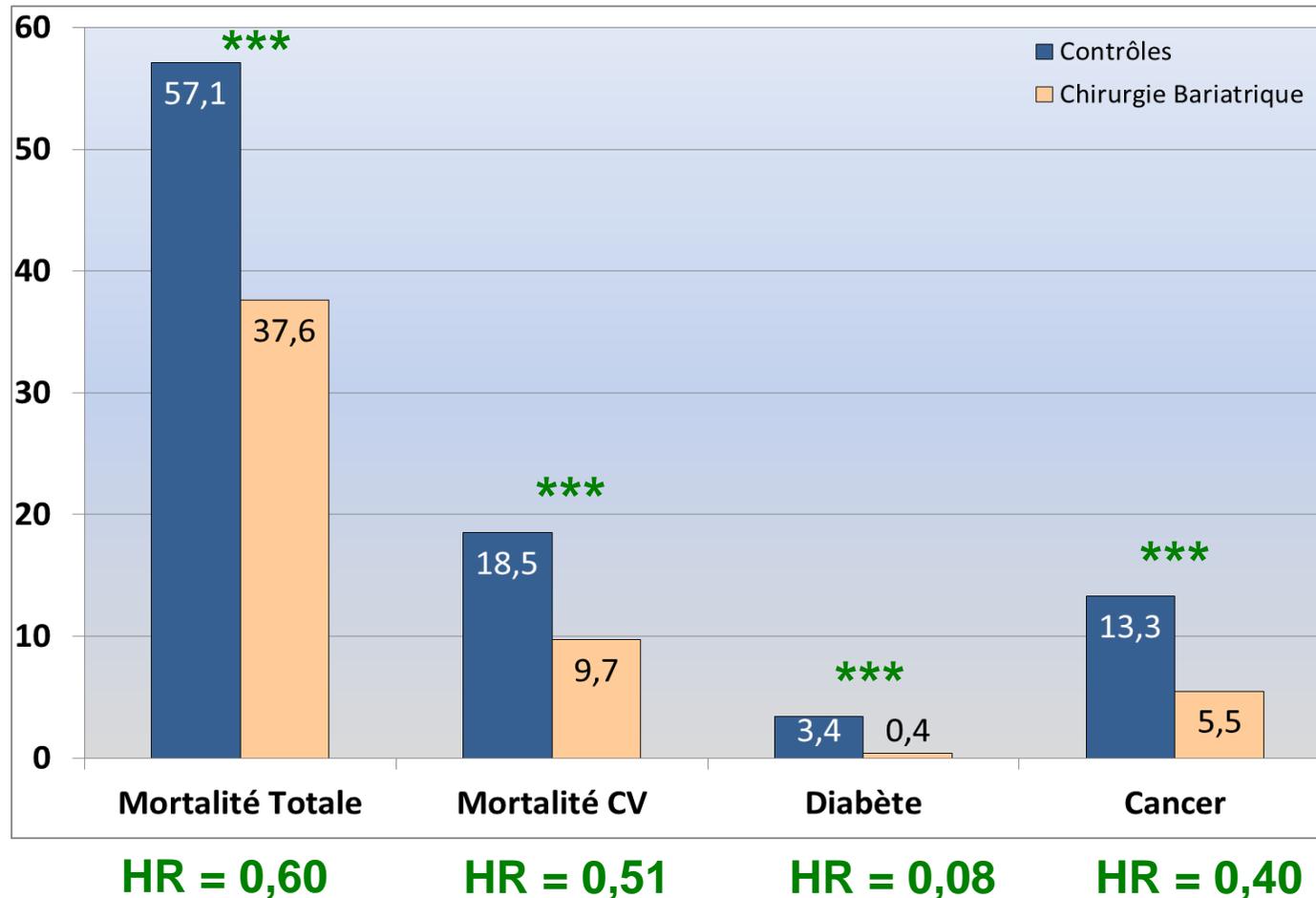
Adjusted HR : 0,34 [0,12 – 1,00] ; p = 0,05

AVC non mortels

Adjusted HR : 0,66 [0,49 – 0,90] ; p = 0,008

Chirurgie bariatrique et mortalité

- 7925 RYGB (Utah) vs 7925 obèses morbides appariés (âge, sexe, IMC)
- suivi moyen de 7,1 ans



SIMPLES AGONISTES

a-GLP-1 : impacts la glycémie et sur la prise alimentaire

Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonism

Central Nervous System

- ↑ Satiety
- ↓ Food Intake
- ↑ Nausea
- ↓ Body Weight

Pancreas

- ↑ Insulin
- ↓ Glucagon

Stomach

- ↓ Gastric Emptying

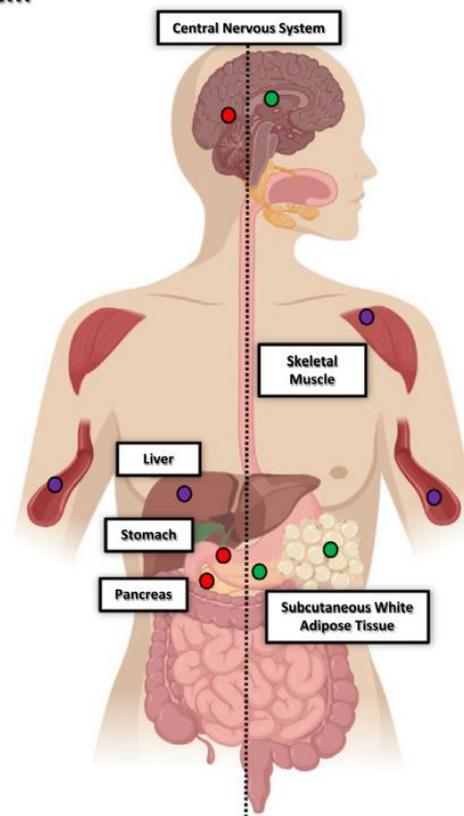
Systemic

- ↓ Hyperglycemia

Liver

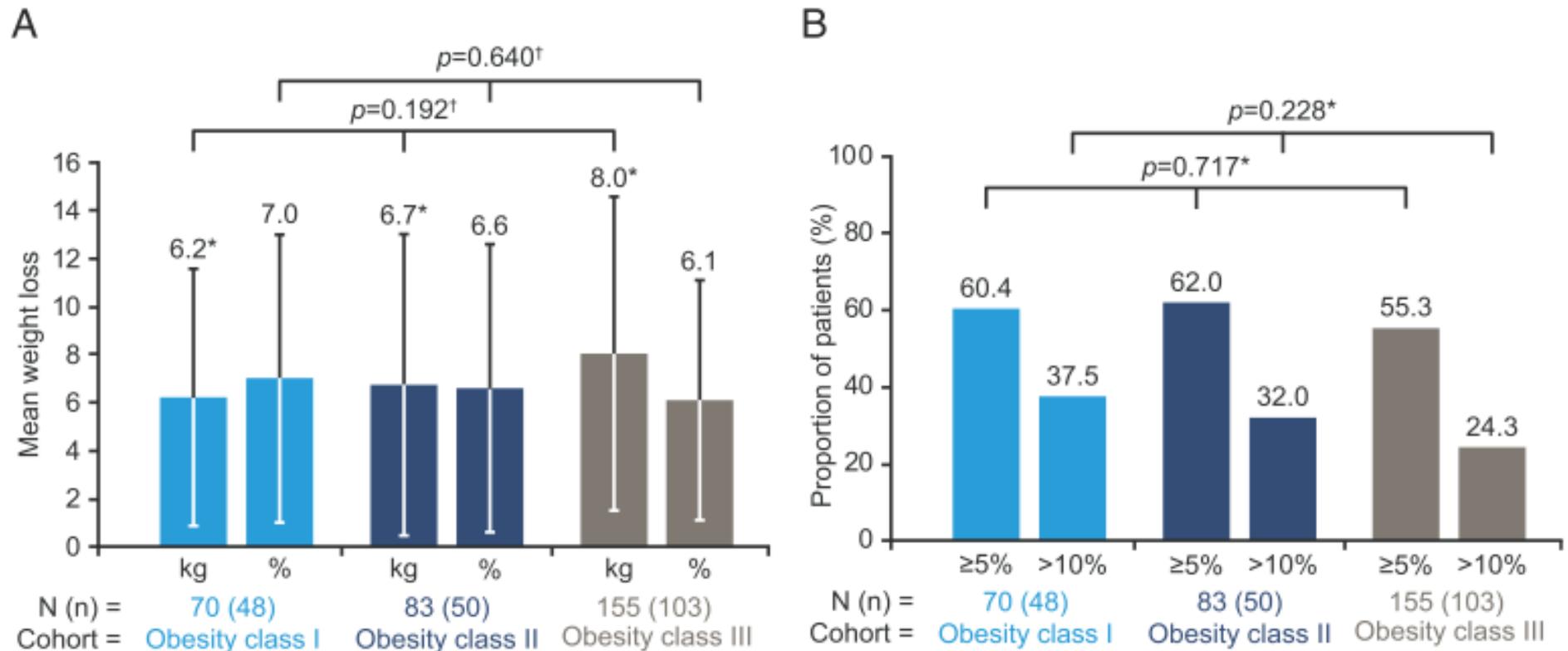
- ↑ Insulin Sensitivity
- ↓ Hepatic Glucose Production
- ↓ Ectopic Lipid Accumulation

- Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide Receptor Agonism
- Glucagon-like Peptide 1 Receptor Agonism
- Indirect Action



Liraglutide 3,0 mg/j et perte de poids

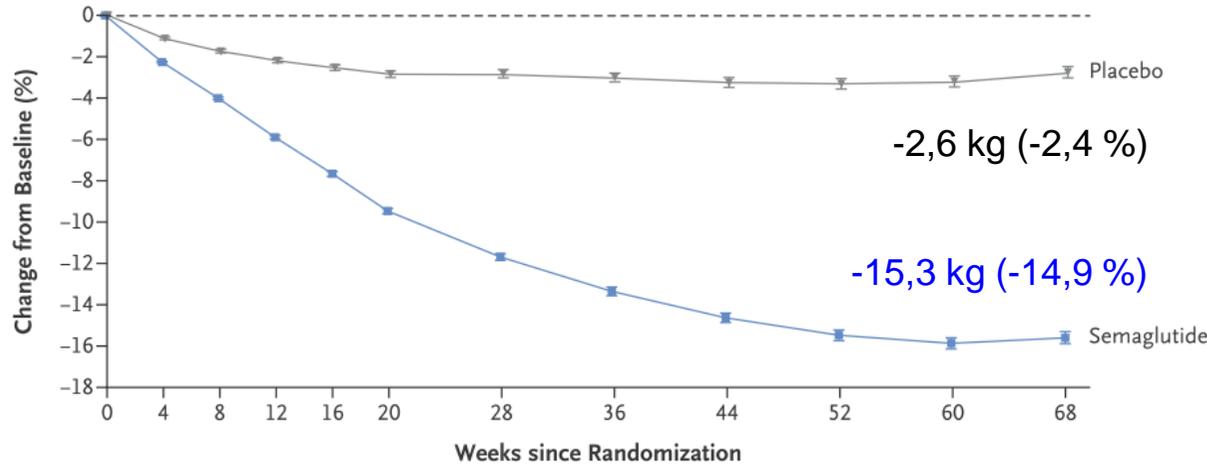
- étude rétrospective, multicentrique, 308 patients obèses ; âge : 50 ans ; IMC : 38,8 kg/m²
- Liraglutide 3,0 mg/j ; 6 mois ; Canada
- End point : Δ poids, perte de poids $\geq 5\%$, 10 %



STEP – 1 : Semaglutide vs Placebo – patients obèses

- RCT, randomisé, multicentrique, 1961 non DT2 ; âge : 46 ans ; IMC : 38,0 kg/m²
- Phase 3 ; Semaglutide : 2,4 mg/sem vs Pbo (2:1) ; 68 sem
- End point : Δ poids, perte de poids $\geq 5\%$, $\geq 10\%$, $\geq 15\%$, $\geq 20\%$

A Body Weight Change from Baseline by Week, Observed In-Trial Data



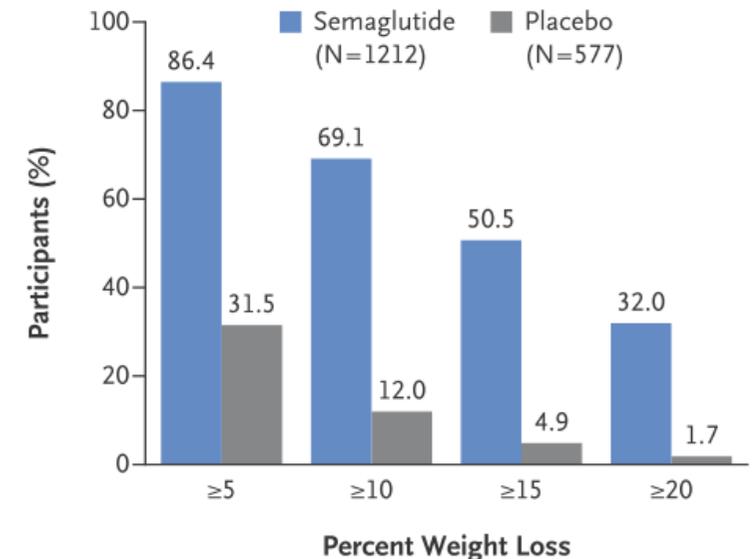
No. at Risk	0	4	8	12	16	20	28	36	44	52	60	68
Placebo	655	649	641	619	615	603	592	571	554	549	540	577
Semaglutide	1306	1290	1281	1262	1252	1248	1232	1228	1207	1203	1190	1212

↑ signes digestifs :

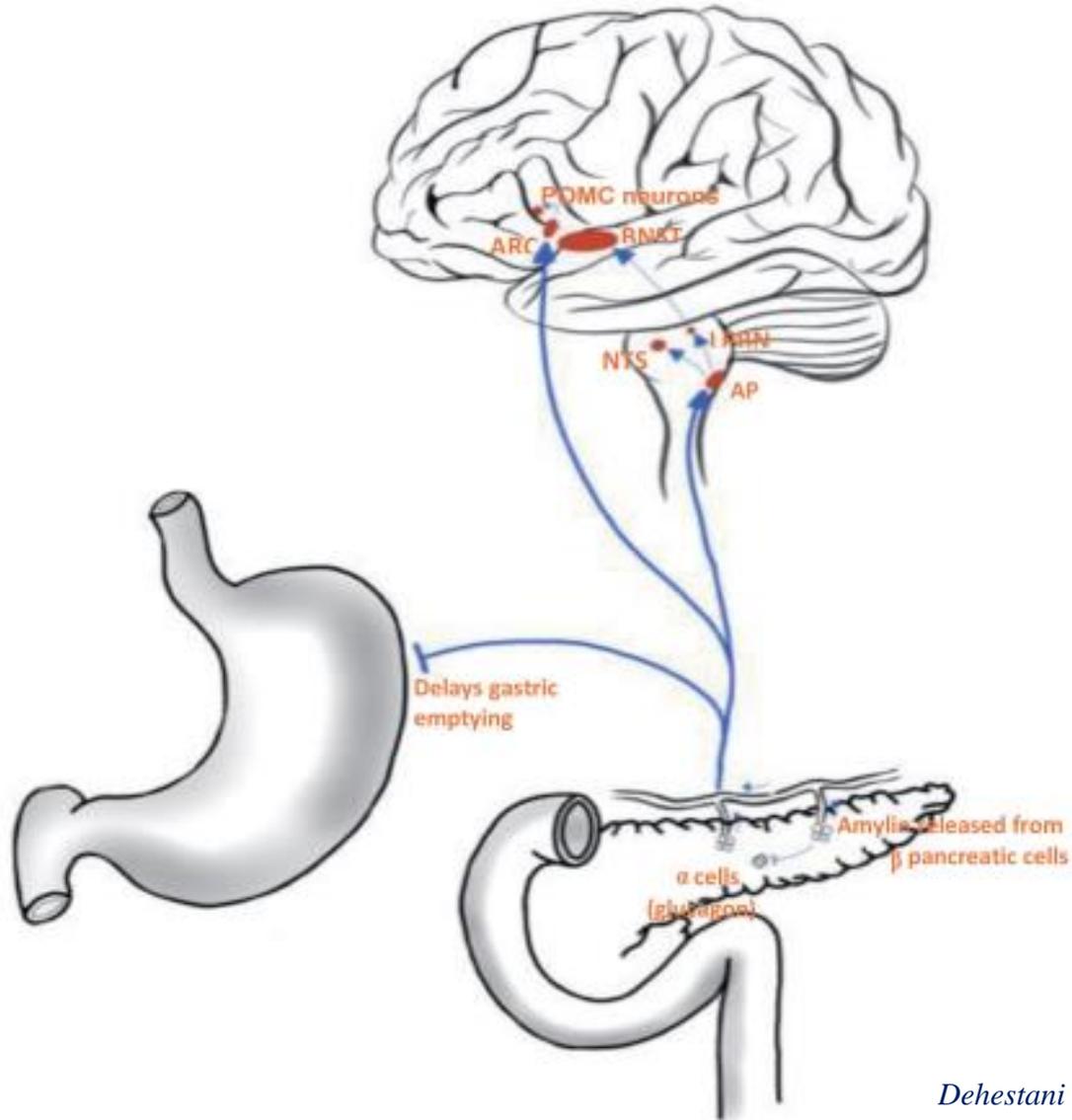
- nausées (~ 44,2 % vs 17,4 %)
- diarrhées (~ 31,5% vs 15,9 %), constipation (~ 23,4 % vs 9,5 %)

arrêt traitement (~ 7 % vs 3,1 %)

C In-Trial Data at Wk 68

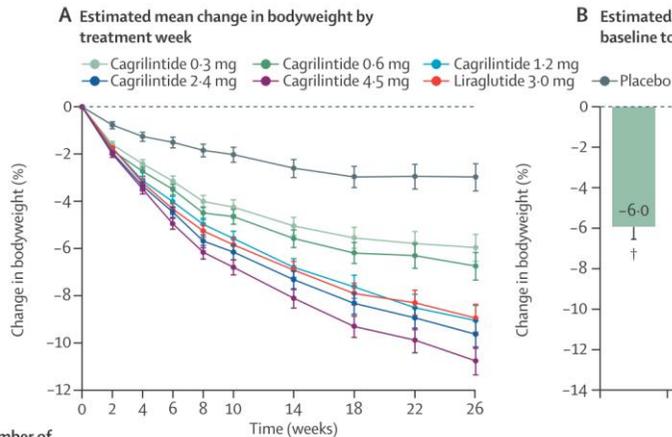


Amyline : hormone satiétogène

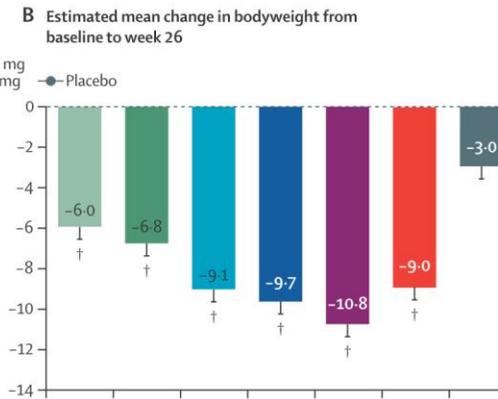


Cagrilintide vs Liraglutide – obésité

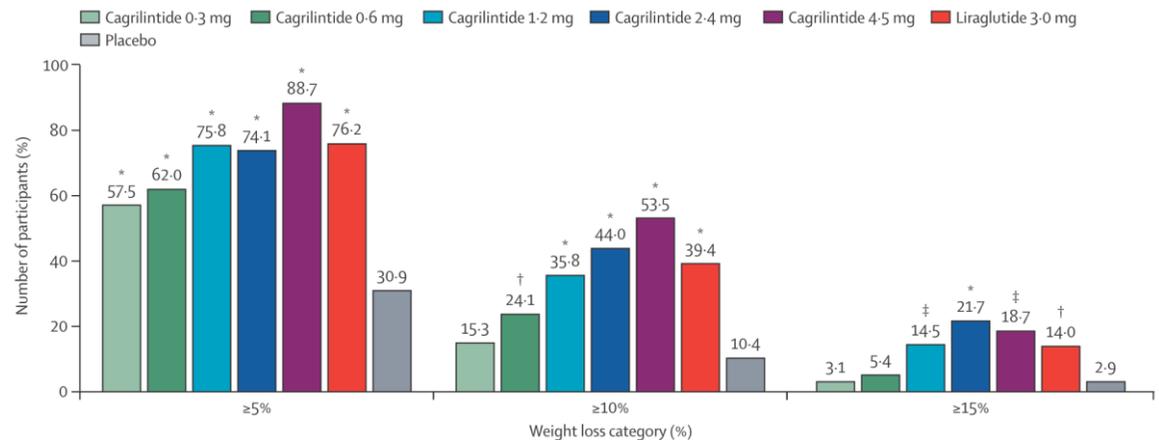
- RCT, randomisé, multicentrique, 906 patients obèses ; âge : 52,3 ans ; IMC : 37,8 kg/m²
- Phase 2 : Cagrilintide 0,3 à 4,5 mg/sem / Liraglutide 3,0 mg/sem ; 26 sem
- End point : Δ poids 26 sem vs Baseline, perte de poids ≥ 5%



Number of participants	0	2	4	6	8	10	14	18	22	26
Cagrilintide 0.3 mg	101	100	97	100	98	99	98	98	98	96
Cagrilintide 0.6 mg	100	99	98	96	98	97	97	94	95	97
Cagrilintide 1.2 mg	102	101	98	96	99	100	98	96	95	98
Cagrilintide 2.4 mg	102	101	100	99	100	99	99	98	97	99
Cagrilintide 4.5 mg	101	100	99	99	97	97	96	94	93	97
Liraglutide 3.0 mg	99	99	99	98	97	95	94	96	93	95
Placebo	101	101	100	95	97	94	94	91	90	95



Amélioration :
- tour de taille
- PAS, PAD



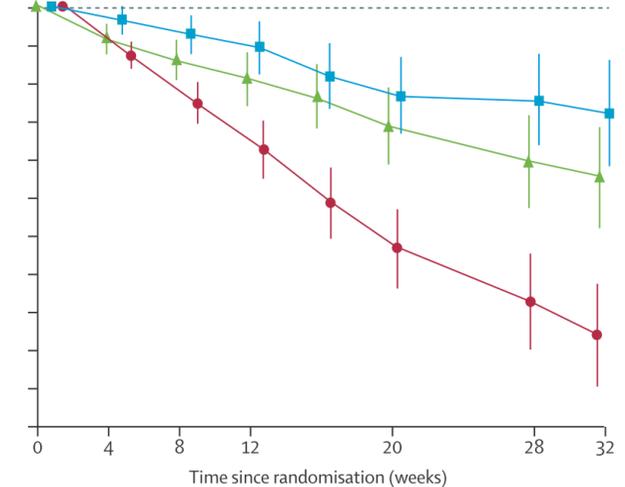
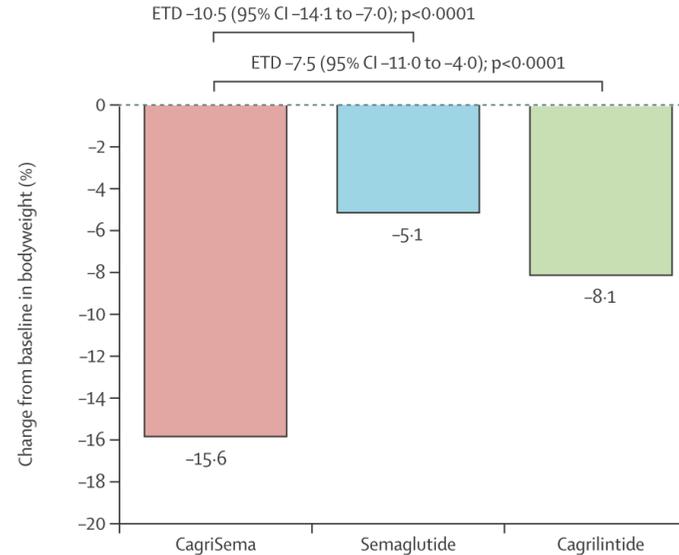
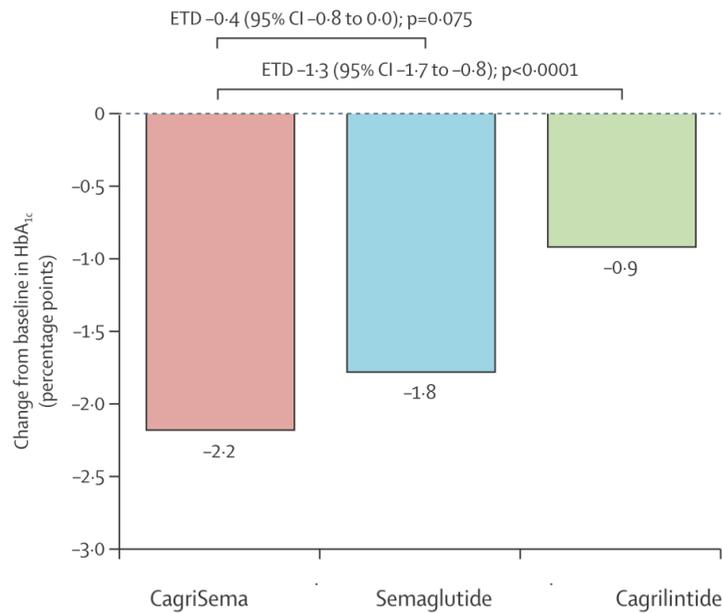
↑ signes digestifs :

- nausées (~ 30%), vomissements
- diarrhées (~ 15%), constipation (~ 15%)
- arrêt traitement (~ 2 à 7 %)

DOUBLES AGONISTES

CagriSema : DT2

- RCT, randomisé, multicentrique, 92 ♂ DT2 ; âge : 58 ans ; IMC : 35,5 kg/m²
- Phase 2 : GagriSema / Cagri / Sema : 2,4 mg/sem; 32 sem
- End point : Δ HbA_{1c}, Δ poids 32 sem vs Baseline



- ↑ signes digestifs :
- nausées (~ 16 à 30%)
 - diarrhées (~ 6 à 13%), constipation (~ 13 à 16 %)

arrêt traitement (~ 0 à 3 %)

a-GLP-1 + a-GIP : impacts sur la prise alimentaire

Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonism

Central Nervous System

- ↑ Satiety
- ↓ Food Intake
- ↑ Nausea
- ↓ Body Weight

Pancreas

- ↑ Insulin
- ↓ Glucagon

Stomach

- ↓ Gastric Emptying

Systemic

- ↓ Hyperglycemia

Liver

- ↑ Insulin Sensitivity
- ↓ Hepatic Glucose Production
- ↓ Ectopic Lipid Accumulation

Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide Receptor Agonism

Central Nervous System

- ↓ Food Intake
- ↓ Nausea
- ↓ Body Weight

Pancreas

- ↑ Insulin
- ↑ Glucagon

Subcutaneous White Adipose Tissue

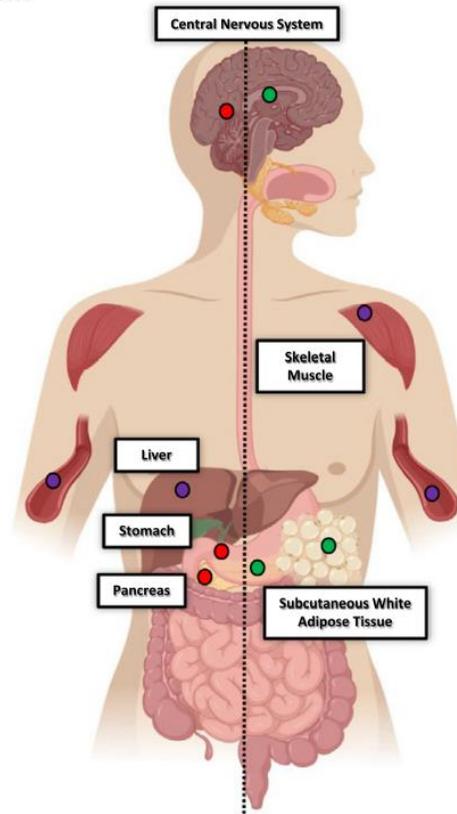
- ↑ Insulin Sensitivity
- ↑ Lipid Buffering Capacity
- ↑ Blood Flow
- ↑ Storage Capacity
- ↓ Proinflammatory Immune Cell Infiltration

Systemic

- ↓ Hyperglycemia
- ↓ Dietary Triglyceride

Skeletal Muscle

- ↑ Insulin Sensitivity
- ↑ Metabolic Flexibility
- ↓ Ectopic Lipid Accumulation



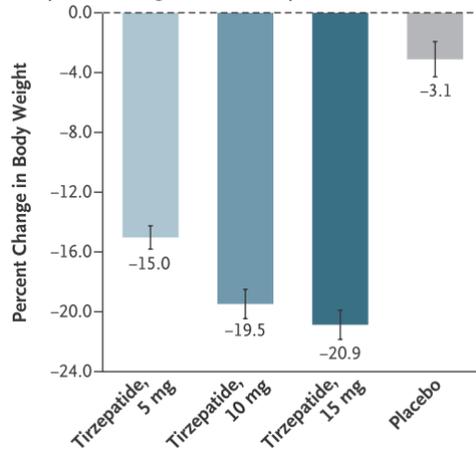
- Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide Receptor Agonism
- Glucagon-like Peptide 1 Receptor Agonism
- Indirect Action

SURMOUNT – 1 : Tirzepatide vs Placebo – Obèses

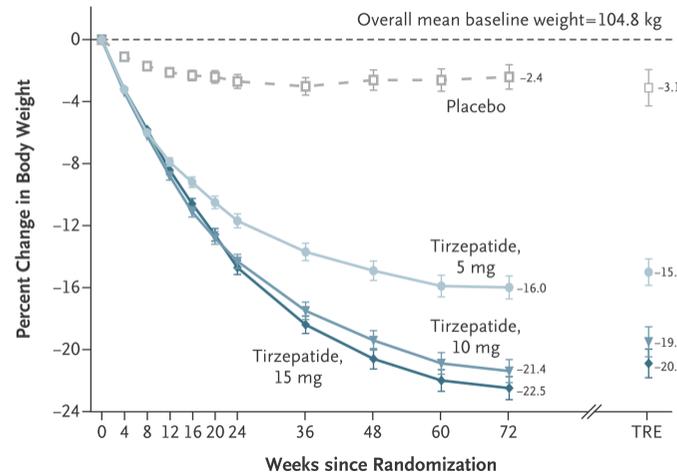
- RCT, randomisé, multicentrique, 2539 ; âge : 45 ans ; IMC : 38,0 kg/m²
- Phase 3 ; Tirzepatide : 5, 10, 15 mg/sem vs Pbo ; 72 sem
- End point : Δ poids, perte de poids $\geq 5\%$

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

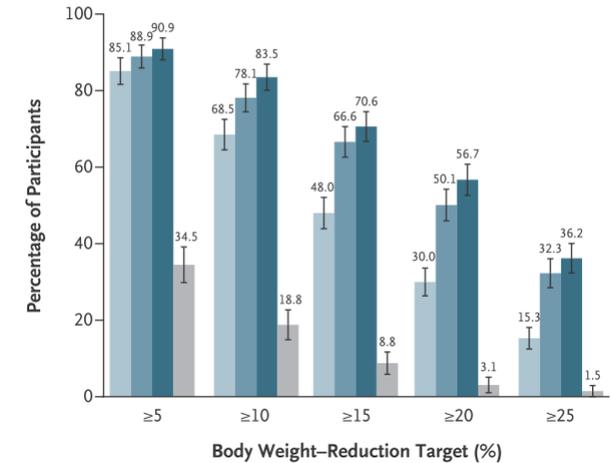
A Overall Percent Change in Body Weight from Baseline (treatment-regimen estimand)



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



C Participants Who Met Weight-Reduction Targets (treatment-regimen estimand)



↑ signes digestifs :

- nausées (~ 24 à 31%)
- diarrhées (~ 18 à 23%), constipation (~ 11 à 17 %)

arrêt traitement (~ 4 à 7 %)

QUID DES CVOT ?

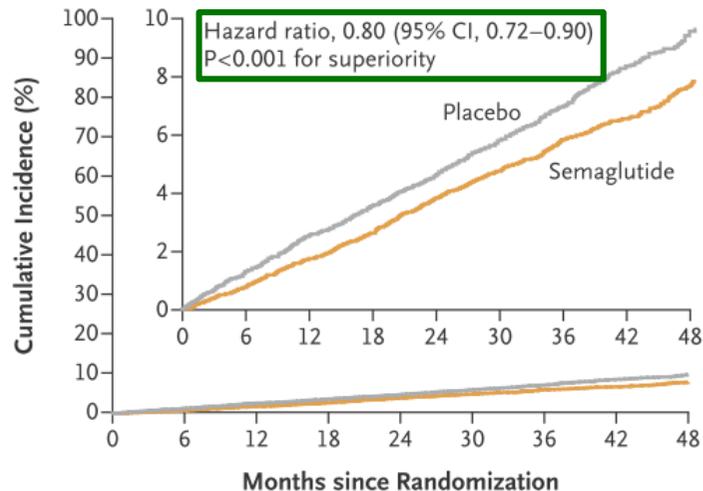
SELECT Study – Semaglutide 2,4 mg

- RCT, randomisé, multicentrique, 17 604 patients ; âge : 61 ans ; IMC : 33,3 kg/m² ; non diabétiques ; P II^{re}
- Phase 3 : Semaglutide : 2,4 mg/sem vs Pbo
- suivi : 39 mois
- End point : Δ poids, MACE-3 (mort CV, IDM-nf, AVC-nf)

Δ poids : - 8,5 % vs Pbo

Δ T Taille : - 6,5 cm vs Pbo

A Primary Cardiovascular Composite End Point



No. at Risk

	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Placebo	8801	8652	8487	8326	8164	7101	5660	4015	1672
Semaglutide	8803	8695	8561	8427	8254	7229	5777	4126	1734

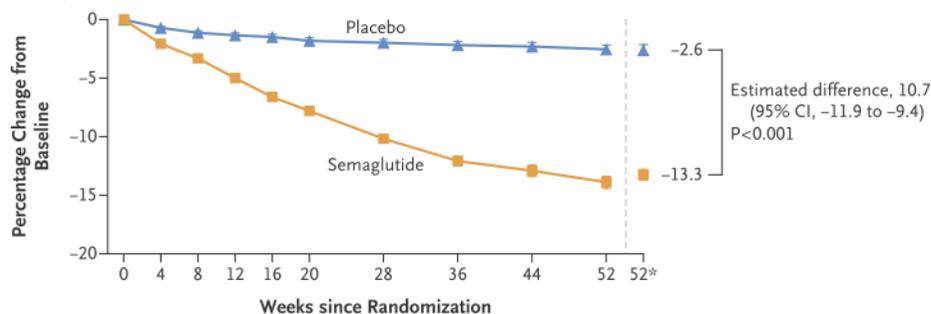
Table 2. Primary and Secondary Time-to-First-Event Efficacy End Points.*

End Point	Semaglutide (N=8803)	Placebo (N=8801)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	number of patients (percent)			
Primary cardiovascular composite end point†	569 (6.5)	701 (8.0)	0.80 (0.72 to 0.90)	<0.001
Confirmatory secondary end points‡				
Death from cardiovascular causes	223 (2.5)	262 (3.0)	0.85 (0.71 to 1.01)	0.07
Heart failure composite end point§	300 (3.4)	361 (4.1)	0.82 (0.71 to 0.96)	NA
Death from any cause	375 (4.3)	458 (5.2)	0.81 (0.71 to 0.93)	NA
Supportive secondary end points¶				
Cardiovascular expanded composite end point	873 (9.9)	1074 (12.2)	0.80 (0.73 to 0.87)	NA
Cardiovascular composite end point with death from any cause**	710 (8.1)	877 (10.0)	0.80 (0.72 to 0.88)	NA
Nonfatal myocardial infarction	234 (2.7)	322 (3.7)	0.72 (0.61 to 0.85)	NA
Nonfatal stroke	154 (1.7)	165 (1.9)	0.93 (0.74 to 1.15)	NA
Hospitalization or urgent medical visit for heart failure	97 (1.1)	122 (1.4)	0.79 (0.60 to 1.03)	NA
Coronary revascularization	473 (5.4)	608 (6.9)	0.77 (0.68 to 0.87)	NA
Unstable angina leading to hospitalization	109 (1.2)	124 (1.4)	0.87 (0.67 to 1.13)	NA
Glycated hemoglobin level ≥6.5%††	306 (3.5)	1059 (12.0)	0.27 (0.24 to 0.31)	NA
Nephropathy composite end point‡‡	155 (1.8)	198 (2.2)	0.78 (0.63 to 0.96)	NA
Glycated hemoglobin level ≥5.7% among patients with baseline glycated hemoglobin <5.7%§§	623 (21.3)	1501 (50.4)	0.33 (0.30 to 0.36)	NA

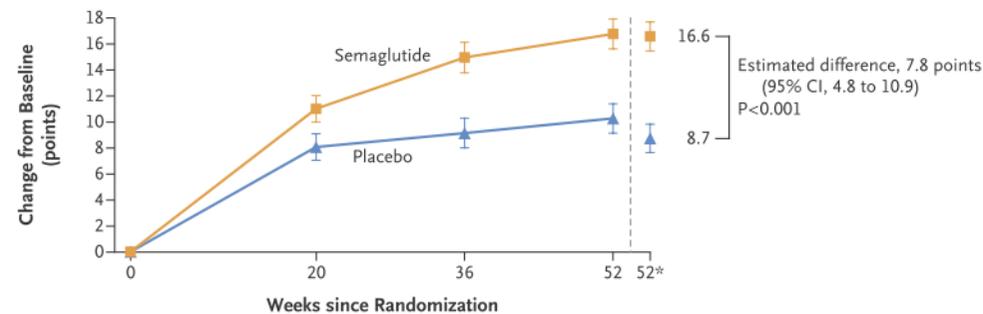
STEP-HFpEF Trial Study – Semaglutide 2,4 mg (1)

- RCT, randomisé, multicentrique, 529 patients ; âge : 69 ans ; IMC : 37,0 kg/m² ; FeVG moy : 57 % ; pas diabète
- Phase 3 : Semaglutide : 2,4 mg/sem vs Pbo
- suivi : 52 sem
- End point : Δ poids, Δ KCCQ-CSS, marche 6 min

Change in Body Weight



Change in KCCQ-CSS



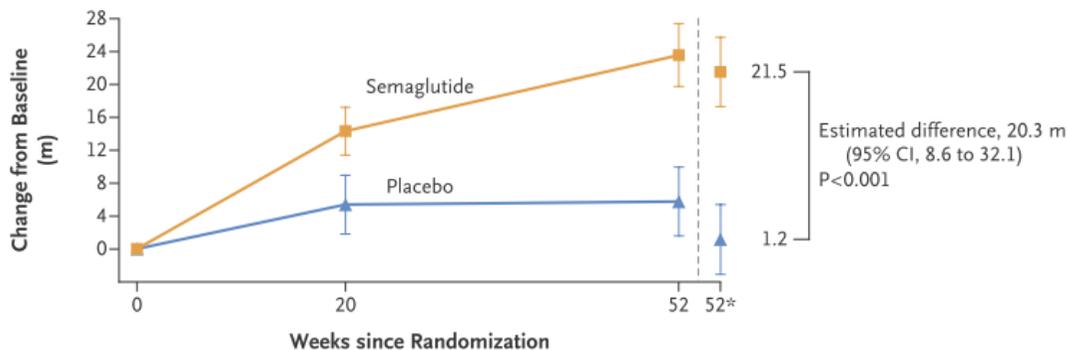
No. of Participants

Semaglutide	263	255	254	250	246	252	239	243	240	246	263
Placebo	266	259	249	250	243	246	243	239	233	242	266

No. of Participants

Semaglutide	263	249	225	243	263
Placebo	266	242	217	237	266

Change in 6-Minute Walk Distance



No. of Participants

Semaglutide	263	245	240	263
Placebo	266	232	225	266

Δ poids semaglutide vs Pbo

Δ poids (52 sem) : -13,3 % vs 2,6 %

Δ poids \geq 10 % : 65,9 % vs 9,5 %

Δ poids \geq 20 % : 23,6 % vs 0,4 %

Effets pléiotropes des analogues du GLP-1

• Les récepteurs au GLP-1 sont ubiquitaires

▶ ↓ poids

- ↓ appétit (SNC) + ↓ vidange estomac
- MG : ↓ TAV => ↓ inflammation bas grade

▶ paroi vasculaire :

- endothélium (↑ NO), muscle lisse,
- ↓ PAS (- 4 à 5 mmHg)

▶ cœur :

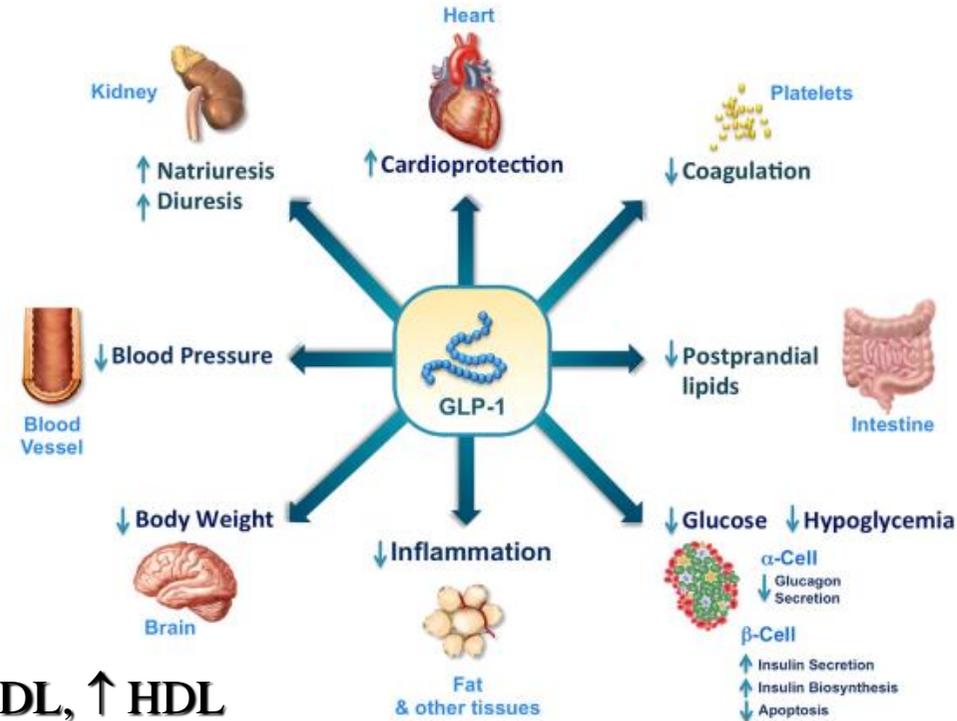
- ↑ Facteur Atrial Natriurétique
- ↓ apoptose
- limite taille IDM (ischémie – reperfusion)

▶ lipides :

- ↓ TG (à jeun et surtout en PP), ↓ modeste LDL, ↑ HDL

▶ effets anti-inflammatoires :

- ↓ TNF- α , ↓ IL-1 β , ↓ VCAM-1

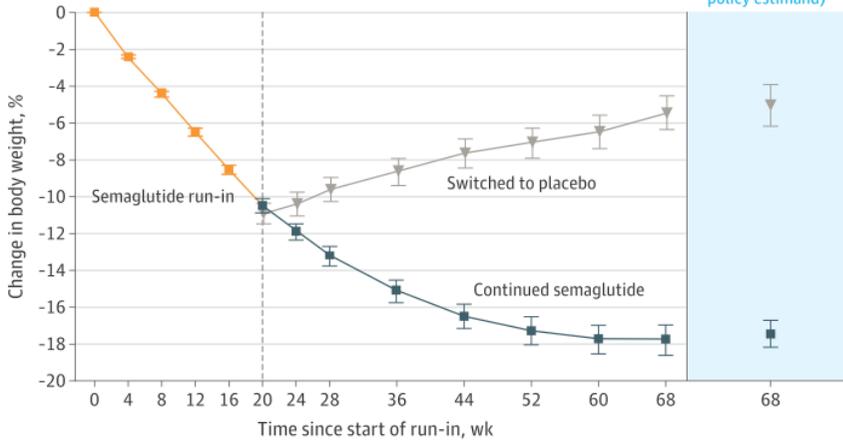


STEP – 4 : Semaglutide et maintien du poids – patients obèses

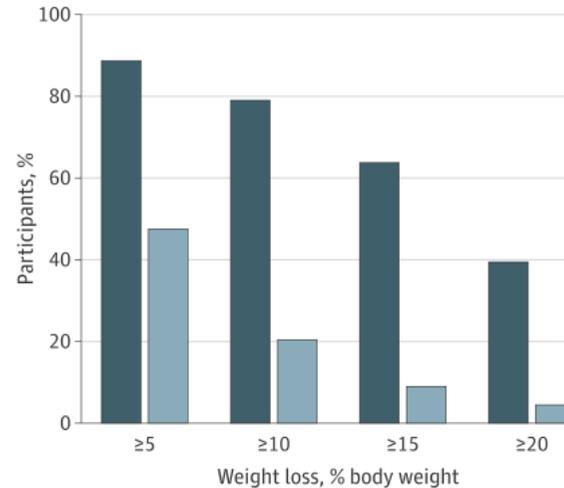
- RCT, randomisé, multicentrique, 803 non DT2 ; âge : 46 ans ; IMC : 38,4 kg/m²
- Semaglutide : 2,4 mg/sem pdt 16 sem – maintien 4 sem – switch Pbo à 20 sem (1:2) ; 68 sem
- End point : Δ poids, perte de poids $\geq 5\%$ après arrêt semaG vs continuité semaG

C Mean percent change in body weight during the entire trial (weeks 0-68; observed in-trial data)

Estimated mean change from week 0 to week 68 (treatment policy estimand)

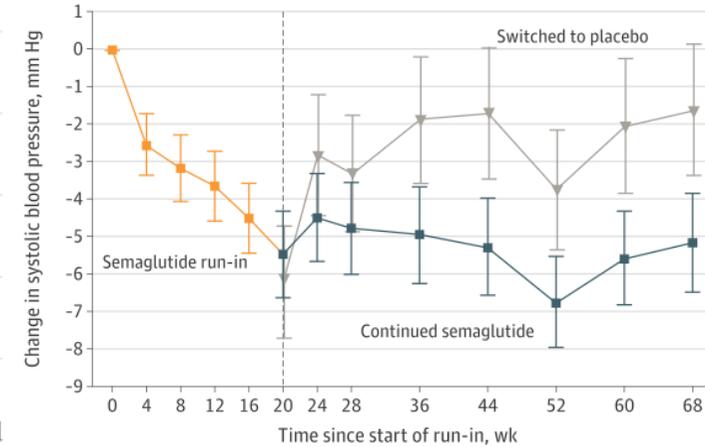


D Proportion of participants achieving thresholds of weight loss during the entire trial (weeks 0-68; observed in-trial data)



20 weeks of semaglutide run-in + 48 weeks of continued semaglutide, 2.4 mg/wk (n=520)
 20 weeks of semaglutide run-in + 48 weeks of placebo (n=250)

B Mean change in systolic blood pressure during the entire trial (weeks 0-68; observed in-trial data)



↑ signes digestifs :

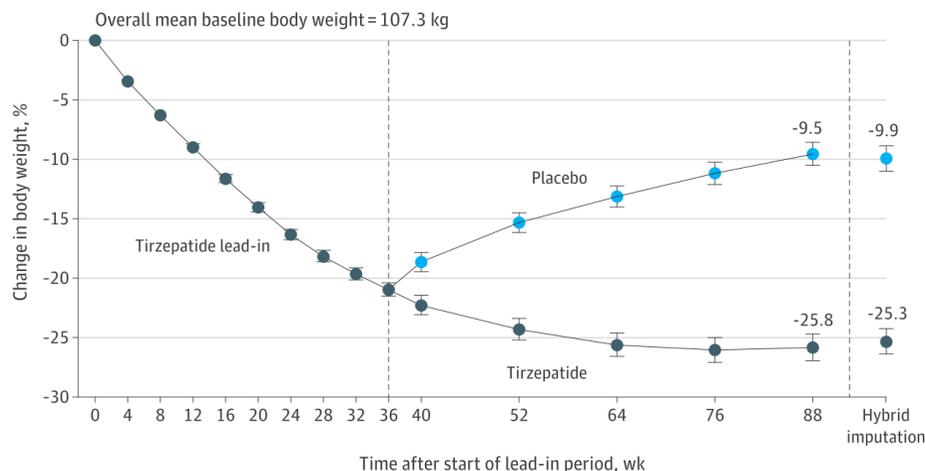
- nausées (~ 14 % vs 4,9 %)
- diarrhées (~ 14,4% vs 7,1 %), constipation (~ 11,6 % vs 6,3 %)

arrêt traitement (~ 2,4 % vs 2,2 %)

SURMOUNT – 4 : Tirzepatide et maintien du poids

- RCT, randomisé, multicentrique, 670 ; âge : 48 ans ; IMC : 38,4 kg/m²
- Phase 3 ; 36 sem ouvert Tirzepatide : 10, 15 mg/sem, puis randomisation TZP vs Pbo 52 sem
- End point : Δ poids entre 36 sem et EOS ; % patients maintiennent ≥ 80 % poids perdu

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



No. at risk

Tirzepatide lead-in	670	666	669	668	667	667	669	663	659	670				
Tirzepatide							335	333		328	317	310	310	335
Placebo							335	330		317	303	292	289	335

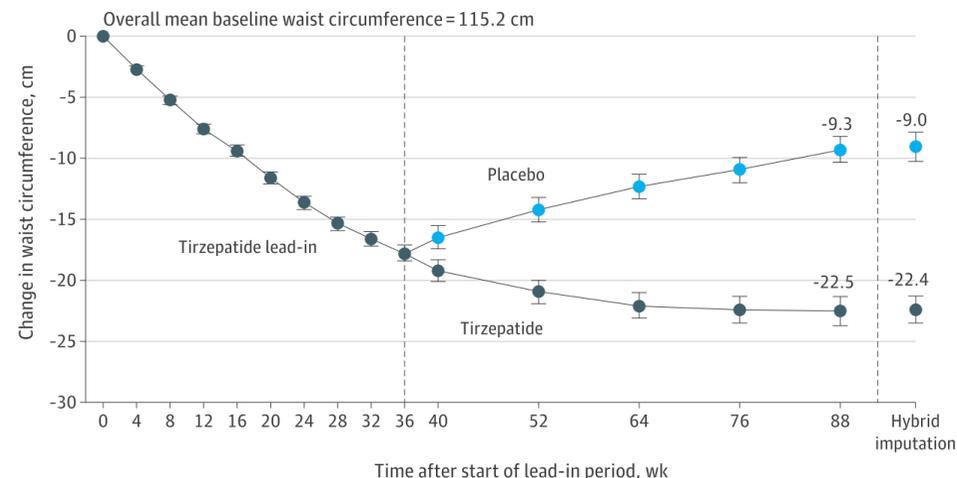
Δ poids entre sem 36 et 88

- TZP : - 5,5 %
- Pbo : + 14 %

maintient ≥ 80 % Δ poids entre sem 36 et 88

- TZP : 89,5 %
- Pbo : 16,6 %

B Change in waist circumference (week 0-88)



No. at risk

Tirzepatide lead-in	670	666	669	668	666	667	669	663	659	670				
Tirzepatide							335	333		328	317	310	310	335
Placebo							335	328		318	303	292	289	335

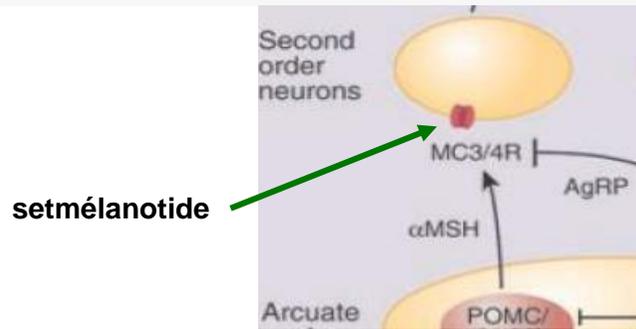
↑ signes digestifs :

- nausées : 8 %
- diarrhées : 0,7%
- arrêts traitement : 1,8 %

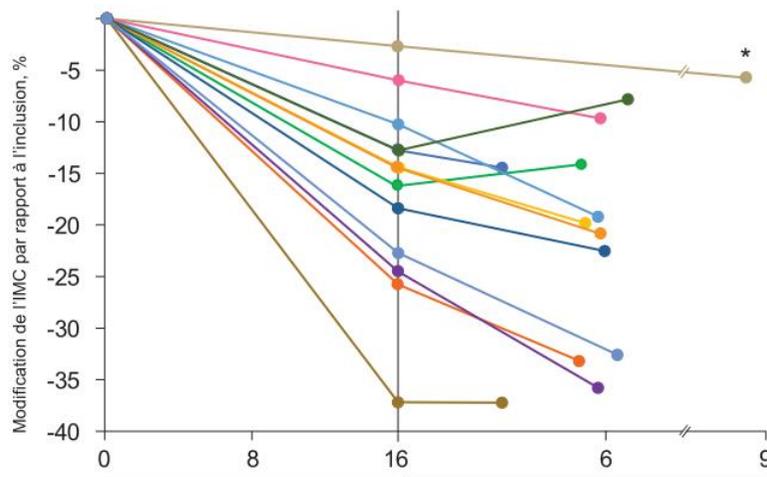
PROBLÉMATIQUE DES OBÉSITÉS CENTRALES

Setmélanotide – Obésité Hypothalamique Lésionnelle

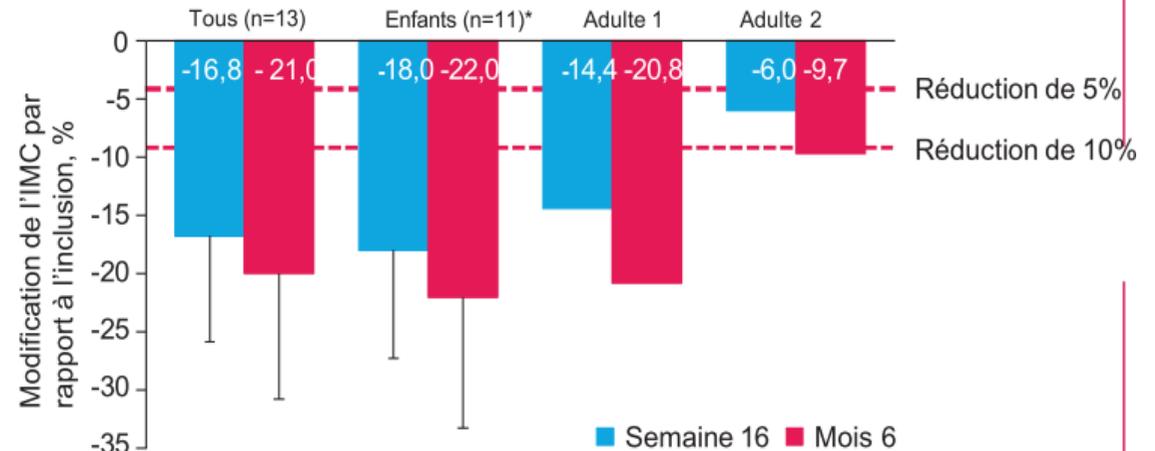
- Obésité Hypothalamique Lésionnelle => altération de la voie leptine – mélanocortine => obésités réfractaires aux PEC habituelles
- setmélanotide = analogue de l' α -MSH => action sur MC4R
- setmélanotide : 16 sem min jusqu'à 6 mois de traitement ; phase 2 ; ouvert ; dose max : 3,0 mg/j SC
- 17 patients : 6 à 40 ans ; crâniopharyngiome (14), hamartome (2), astrocytome (1)



Δ IMC : 6 mois vs T0 : -21,0 %



Δ IMC à 6 mois



Effets secondaires

- nausées (8)
- hyperpigmentation de la peau (6)
- douleurs point injection (3)

Conclusions - Efficacité (1)

- Agonistes du GLP-1 / amyline efficaces pour faire perdre du poids aux patients obèses :
 - ▶ Δ poids : jusqu'à -15 % ; Δ poids \geq 5 % : jusqu'à 86,4 %
 - ▶ semaglutide / cagrilintide >>> liraglutide
- Doubles agonistes sont plus efficaces :
 - ▶ tirzepatide (a-GLP-1 + a-GIP) : Δ poids : jusqu'à -20,9 % ; Δ poids \geq 5 % : jusqu'à 90,9 %
 - ▶ cagri-sema (a-GLP-1 + a-amyline) : Δ poids : -15,6 %
 - ▶ survodutide (a-GLP-1 + a-glucagon) : Δ poids : -14,9 % ; Δ poids \geq 5 % : 82,8 %
 - ▶ molécules en développement :
 - a-GLP-1 + antagoniste GIP
 - triples agonistes : a-GLP-1 + a-GIP + a-Glucagon
- Setmélanotide : analogue α -MSH et agoniste MC4R :
 - ▶ efficace pour l'amaigrissement des patients avec OHL ou obésités syndromiques (BBS, Alström) ou obésité génétiques (LEPR, POMC, PCSK1, SRC1)

Conclusions - CVOT (2)

- **Sémaglutide 2,4 mg/sem efficace pour réduire les comorbidités liées à la surcharge pondérale :**
 - ▶ MACE-3 : morts CV + nf-IDM + nf-AVC
 - ▶ insuffisance cardiaque chez les diabétiques ou non diabétiques
 - ▶ pas d'amélioration mortalité (totale ou CV) :
 - perte de poids moins importante vs chirurgie bariatrique
 - suivi plus court vs études de chirurgie bariatrique => études de suivi plus long
- **D'autres études CVOT en cours chez les patients obèses avec des doubles analogues :**
 - ▶ SURMOUNT – MMO pour le tirzepatide (α-GIP + α-GLP-1)
 - ▶ REDEFINE 3 pour le CagriSema (α-amylin + α-GLP-1)

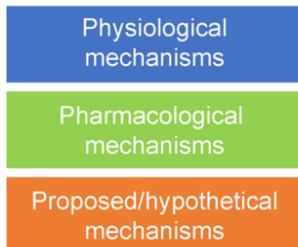
Conclusions – place dans la PEC de l'obésité (3)

- **Médicaments de l'obésité actuellement disponibles : non remboursés**
 - ▶ Saxenda® (liraglutide 3,0 mg/j) ; Wegovy® (semaglutide) ; Munjaro® (tirzepatide)
 - ▶ avis ANSM (12 septembre 2024) : indication et prescription
 - IMC ≥ 35 kg/m² et ≤ 65 ans après échec MTMV + perte de poids < 5 % en au moins 6 mois
 - initiation : médecins EDN ou DESC Nutrition ou FST Nutrition Appliquée
 - renouvellement non limité
- **Positionnement futur de ces traitements dans la PEC de l'obésité ?**
 - ▶ alternative à la chirurgie bariatrique ? (patients très fragiles)
 - ▶ préparation à la chirurgie bariatrique ? (obésité massive)
 - ▶ échec à la chirurgie bariatrique ?
 - ▶ traitement continu ? séquentiel ? rythme arrêt / reprise ?
 - ▶ tolérance au long cours ? observance ?
 - ▶ dépendra du remboursement par l'Assurance Maladie (études CVOT en cours) et des effets secondaires observés

MERCI DE VOTRE ATTENTION

Glucagon et homéostasie énergétique

Key:



†Species dependent

