Prise en charge de l'obésité : thérapie médicale moderne et approche chirurgicale

Isabelle Labonté, interniste IUCPQ-UL, chef du service de médecine interne

25 novembre 2017, Université Laval

Prise en charge de l'obésité : thérapie médicale moderne et approche chirurgicale

- Objectifs :
- Connaître les indications et l'approche thérapeutique de la perte de poids par méthode pharmacologique au Québec.
- Connaître l'approche clinique des patients admissibles à la chirurgie bariatrique au Québec

Conflits d'intérêts

- Honoraires de conférencière Novo Nordisk Canada, Janssen Canada
- Honoraires pour frais de consultation Novo Nordisk Canada
- Fonds de recherche de Novo Nordisk Canada
- Toutes les informations contenues dans cette présentation sont présentées selon les données scientifiques et l'expérience clinique

L'obésité est reconnue comme étant une maladie chronique

« L'obésité est une maladie chronique, qui existe dans les pays développés comme dans les pays en développement et qui touche les enfants comme les adultes[1]. »

« Le fait de reconnaître l'obésité comme une maladie aidera à changer la façon dont les médecins abordent ce problème complexe qui se présente chez environ le tiers de la population américaine[2]. » (*traduction libre*)

« L'obésité est une maladie chronique et souvent progressive, comme le sont le diabète et l'hypertension. »[4] *(traduction libre)*

October 2015

« Il importe que les fournisseurs de soins reconnaissent l'obésité comme une maladie si nous voulons que des mesures de prévention soient mises en place et que les patients reçoivent des traitements appropriés[3]. »

1. OMS, Série de rapports techniques 894. Obésité : prévention et prise en charge de l'épidémie mondiale. 2000. 2. Énoncé de position de l'AMA. Accessible à l'adresse : http://www.ama-assn.org/. 3. Communiqué de presse de l'AMC (octobre 2015). Accessible à l'adresse : https://www.cma.ca/fr/Pages/cma-recognizes-obesity-as-a-disease.aspx. 4. Réseau canadien en obésité. *5As of Obesity Management*. Version anglaise téléchargée sur www.obesitynetwork.ca le 11 novembre 2015.

Dommage !

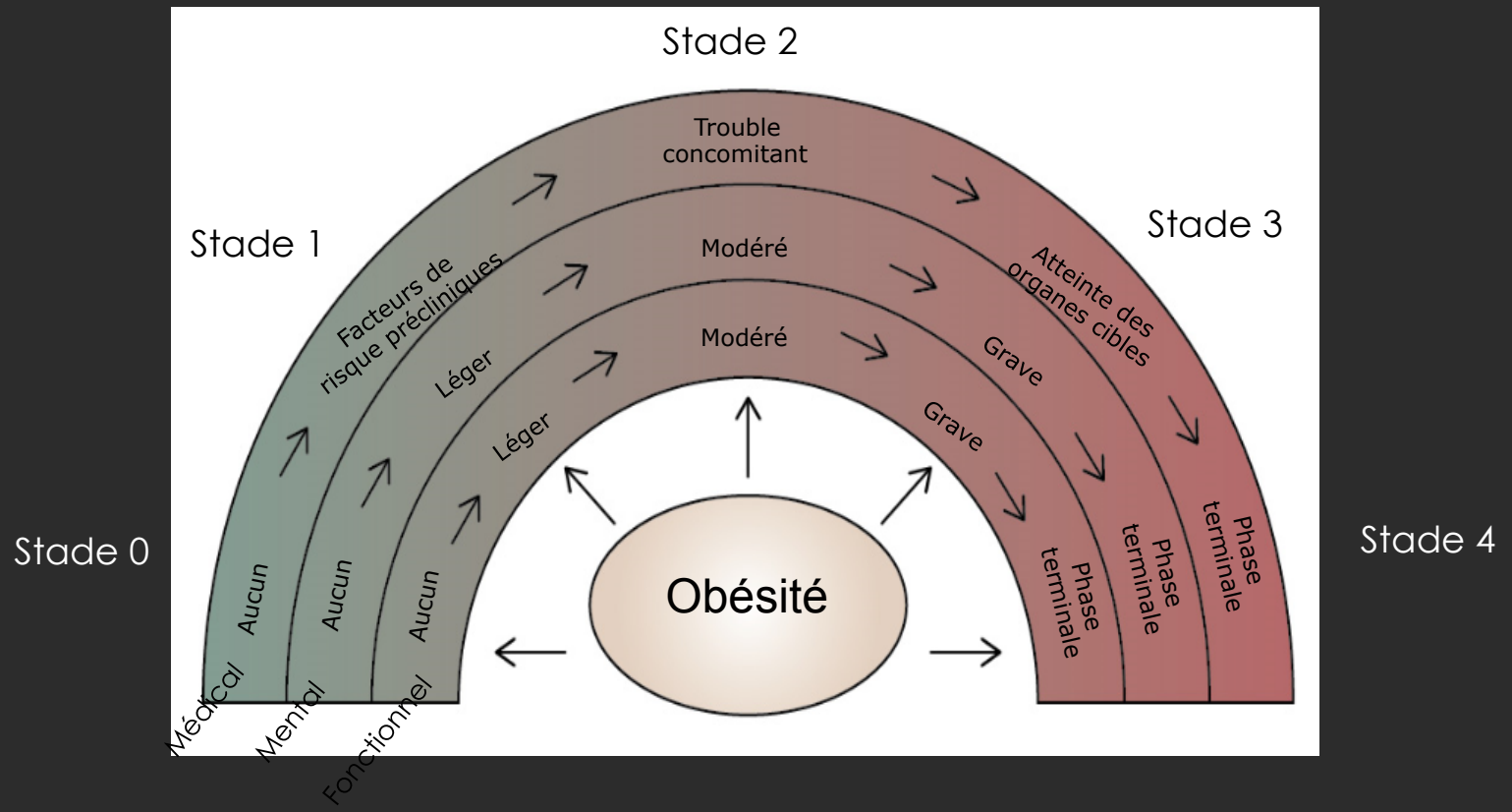
- Depuis que la déclaration a été publiée, aucun des gouvernements provinciaux ou territoriaux n'a officiellement reconnu l'obésité comme une maladie chronique.
- Santé Canada n'a pas non plus reconnu officiellement l'obésité comme une maladie chronique et continue à la considérer comme un facteur de risque lié au mode de vie. Il n'existe aucune directive de Santé Canada sur le traitement et la prise en charge de l'obésité chez les adultes

Pourquoi l'obésité est-elle considérée comme une maladie chronique ?

- Elle diminue l'espérance de vie
- Elle nuit au fonctionnement normal de l'organisme
- Elle peut être attribuable à des facteurs génétiques

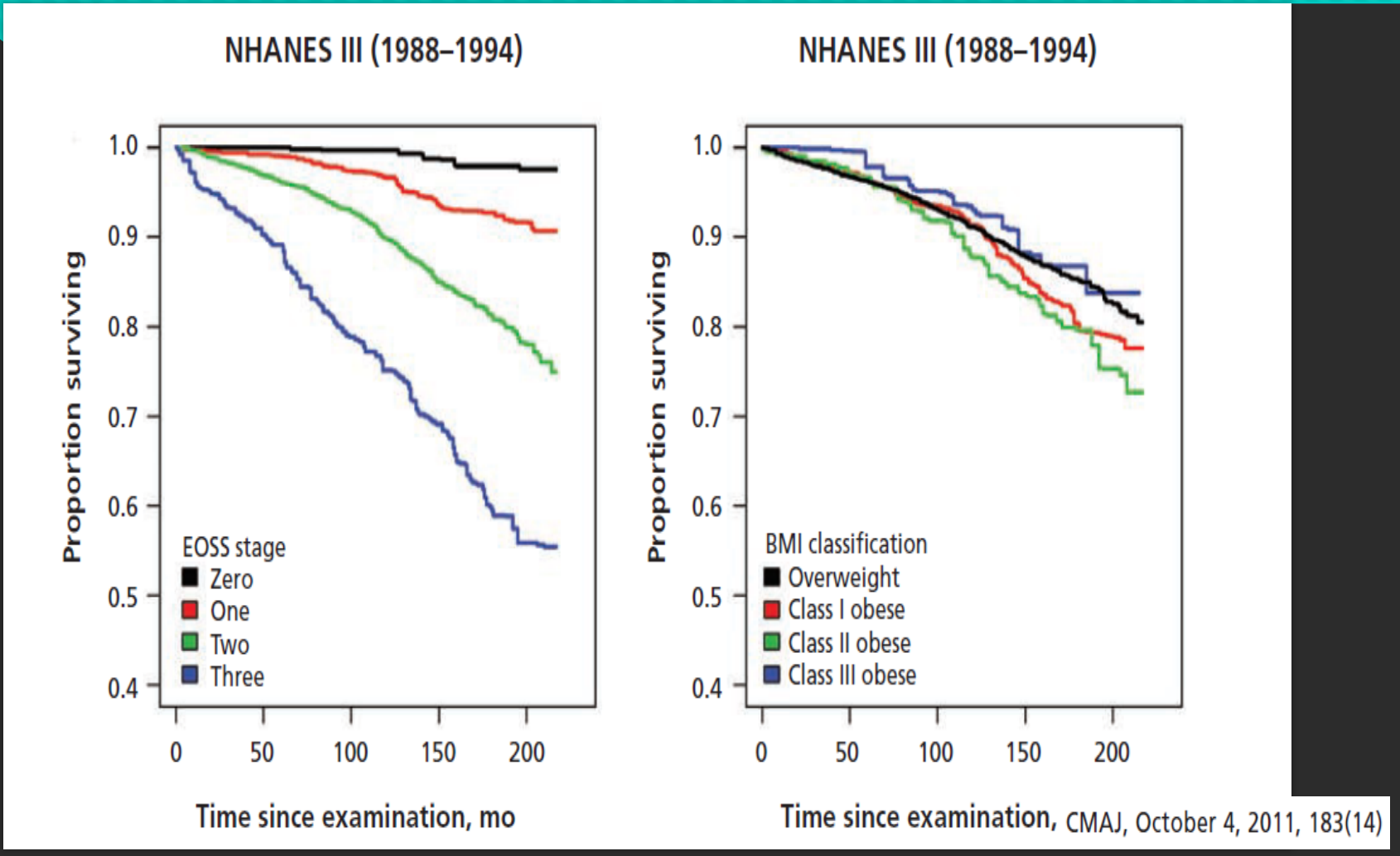
Système EOSS
(*Edmonton Obesity Staging System*)

- Évaluation générale de la santé d'une personne
- Mesure l'impact de l'obésité sur la santé physique et mentale et sur le fonctionnement



Sharma AM, Kushner RF. *Int J Obes* (Lond). 2009;33:289-95.

Stade EOSS prédit mieux la mortalité que l'IMC seul



CMAJ, October 4, 2011, 183(14)

L'espérance de vie et le nombre d'années en bonne santé diminuent à mesure que l'IMC augmente

*En comparaison avec une **femme** de 20 à 39 ans dont l'IMC est normal :*

Espérance de vie prévue :

- **de 5,6 ANS** en présence d'obésité de classe 1
- **de 6,1 ANS** en présence d'obésité de classe 2 ou 3

Nombre d'années en bonne santé :

- **de 14,6 ANS** en présence d'obésité de classe 1
- **de 19,1 ANS** en présence d'obésité de classe 2 ou 3

*En comparaison avec un **homme** de 20 à 39 ans dont l'IMC est normal :*

Espérance de vie prévue :

- **de 5,9 ANS** en présence d'obésité de classe 1
- **de 8,4 ANS** en présence d'obésité de classe 2 ou 3

Nombre d'années en bonne santé :

- **de 11,8 ANS** en présence d'obésité de classe 1
- **de 18,8 ANS** en présence d'obésité de classe 2 ou 3

IMC normal : < 25 kg/m²; obésité de classe I : IMC de 30 à 34,9 kg/m²; obésité de classe II : IMC de 35 à 39,9 kg/m²; obésité de classe III : IMC ≥ 40 kg/m²

1. Grover SA et coll. Years of life lost and healthy life-years lost from diabetes and cardiovascular disease in overweight and obese people: a modelling study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. Publié en ligne le 5 décembre 2014.

Conséquences de l'obésité sur la santé

Dépression

Apnée du sommeil

Maladie coronarienne

Stéatose hépatique

Cholélithiase

Incontinence

Intertrigo

Arthrose

Goutte

Pseudotumor cerebri

Insuffisance cardiaque

Reflux gastro-oesophagien

Diabète

Hypertension

Cancer

Infertilité

Thromboses

Lignes directrices canadiennes

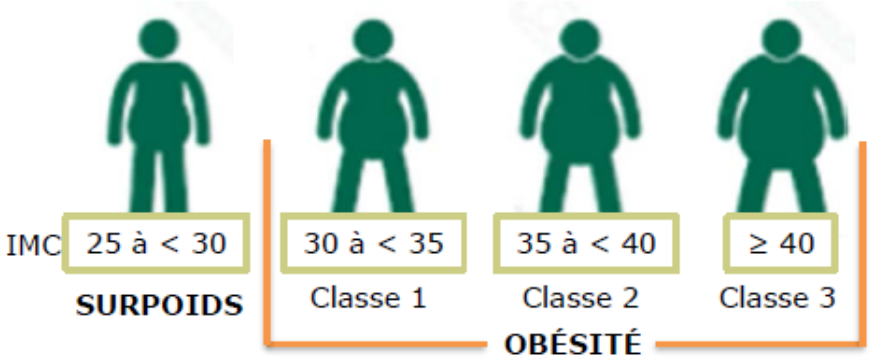
- Réceptivité et obstacles
- Mesure taille et poids
- Calcul de l'IMC
- Mesure du tour de taille
- Examen complet (recherche des causes secondaires et complications)
- Mesure de la glycémie, bilan lipidique, enzymes hépatiques et analyse d'urine
- Recherche d'apnée PRN
- Recherche de sx de dépression ou troubles alimentaires

Qu'est-ce que l'obésité?
Évaluer l'obésité et les risques liés au poids

1 **Définition de l'obésité :**

Mesurer la **taille**
Mesurer le **poids**
Calculer l'**IMC**

IMC = kg/m²



2 **Adiposité abdominale :**

Mesurer le **tour de taille***

* Si l'IMC est > 25 et ≤ 35 kg/m²

Europe, Afrique subsaharienne, Méditerranée orientale, Moyen-Orient

♂ **94 cm** | ♀ **80 cm**

Asie du Sud, Chine, Japon, Amérique du Sud et Centrale

♂ **90 cm** | ♀ **80 cm**

3 **Autres risques et troubles concomitants liés au poids :**

Évaluer les **risques liés à l'obésité**

Diabète : **glycémie à jeun, HbA_{1c}**
Hypertension : **pression artérielle**
Dyslipidémie : **bilan lipidique**
Stéatose hépatique non alcoolique : **ALT**
Autres troubles concomitants liés au poids

ALT = alanine aminotransférase; IMC = indice de masse corporelle

Adaptation de Jensen MD et coll. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2985-3023; Lau DCW et coll. *CMAJ* 2007;176:1103-6; Lignes directrices de l'ACD. *Can J Diabetes* 2013;37(suppl.1):S1-212.

Lignes directrices canadiennes

Recommandent :

- Une intervention globale pour faire adopter un mode de vie sain par les adultes présentant de l'obésité par un mélange de
  - Thérapie cognitivo-comportementale
  - Augmentation de l'activité physique
  - Counselling nutritionnel
- Une collaboration des professionnels de la santé des soins primaires avec d'autres fournisseurs de soins à l'élaboration de programmes de gestion du poids complets pour adultes présentant un surpoids ou de l'obésité afin de favoriser et de maintenir la perte de poids
- Exempt de jugement

Lignes directrices canadiennes pour la prise en charge clinique de l'obésité

Traitement	IMC (kg/m²)				
	≥ 25	≥ 27	≥ 30	≥ 35	≥ 40
Modification du mode de vie Alimentation, activité physique et thérapie cognitivo-comportementale	Avec troubles concomitants	Avec troubles concomitants	✓	✓	✓
Pharmacothérapie En association aux modifications du mode de vie À considérer si le patient n'a pas perdu 0,5 kg par semaine 3 à 6 mois après la modification du mode de vie		Avec troubles concomitants	✓	✓	✓
Chirurgie bariatrique À considérer si les autres modalités ont échoué Exige un suivi médical à vie				Avec troubles concomitants	✓

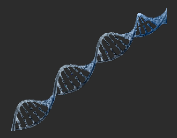
✓ signifie que le traitement est recommandé chez les sujets de cette catégorie d'IMC

Lau et coll. *CMAJ* 2007;176(8 suppl):en ligne-1–117

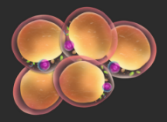
De nombreux facteurs modifiables et non modifiables contribuent à l'obésité

Apport énergétique

Dépense énergétique



Génétique



Tissu adipeux

Intestins

Médicaments

Stimulus hédoniques

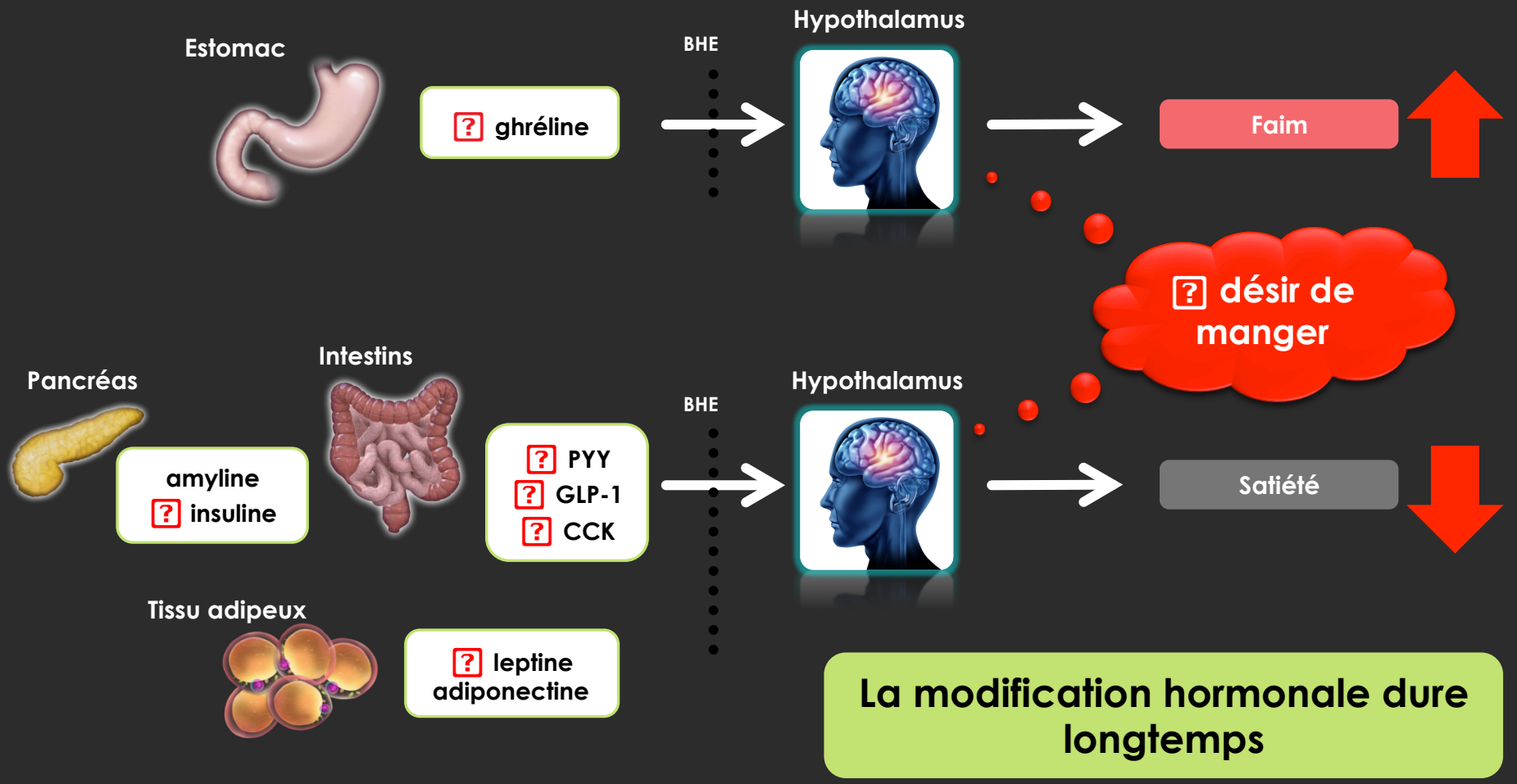
Palatabilité ou plaisirs ressentis

Milieu favorisant l'obésité

Consommation d'aliments très savoureux à forte teneur énergétique; mode de vie sédentaire

1. Woods SC et coll. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26 Suppl 4:S8–S10. 2. Ludwig DS. *JAMA*. 2014;311:2167–2168. 3. Speliotes EK et coll. *Nat Genet* 2010;42:937–948. 4. Garvey WT et coll. *Endocr Pract*. 2014;20:977–989. 5. Bray GA and Ryan DH. *Ann NY Acad Sci* 2014;1311:1-13.

La réponse physiologique et métabolique à la perte de poids favorise la reprise de poids



Suzuki K et coll. *Exp Diabetes Res* 2012;2012:824305. Schwartz A & Doucet É. *Obes Rev* 2010;11:531–47. Sumithran P et coll. *N Engl J Med* 2011;365:1597–604. Rosenbaum M et coll. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003;285:R183–R92.

Lignes directrices canadiennes pour la prise en charge clinique de l'obésité

Traitement	IMC (kg/m²)				
	≥ 25	≥ 27	≥ 30	≥ 35	≥ 40
Modification du mode de vie	Avec troubles concomitants	Avec troubles concomitants	?	?	?
Pharmacothérapie En association aux modifications du mode de vie À considérer si le patient n'a pas perdu 0,5 kg par semaine 3 à 6 mois après la modification du mode de vie		Avec troubles concomitants	?	?	?
Chirurgie bariatrique				Avec troubles concomitants	?

ü signifie que le traitement est recommandé chez les sujets de cette catégorie d'IMC

Lau et coll. *CMAJ* 2007;176(8 suppl):en ligne-1–117

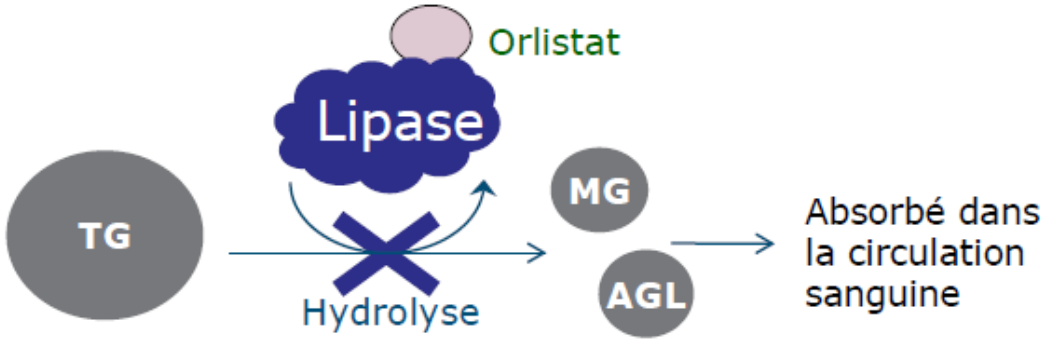
Pharmacothérapie disponible au Canada

Propriétés	Orlistat (Xenical®)	Liraglutide (Saxenda®)
Classe	Inhibiteur de la lipase gastrique et pancréatique	Agoniste des récepteurs du GLP-1
Indication	**≥ 30 kg/m²** ou **≥ 27 kg/m²** + trouble concomitant	**≥ 30 kg/m²** ou **≥ 27 kg/m²** + trouble concomitant
Contre-indications	• Syndrome de malabsorption chronique • Cholestase	• Syndrome de néoplasie endocrinienne multiple, cancer médullaire de la thyroïde • Grossesse et allaitement
Effets indésirables les plus courants	• Taches, selles ou évacuation huileuses • Flatulence avec écoulement fécal • Défécation impérieuse ou accrue	• Nausée, vomissement, dyspepsie • Diarrhée, constipation • Douleur abdominale

Monographie de l'orlistat. Hoffman-La Roche limitée, janvier 2012. Monographie du liraglutide. Novo Nordisk Canada Inc., juin 2015.

Mode d'action de l'orlistat

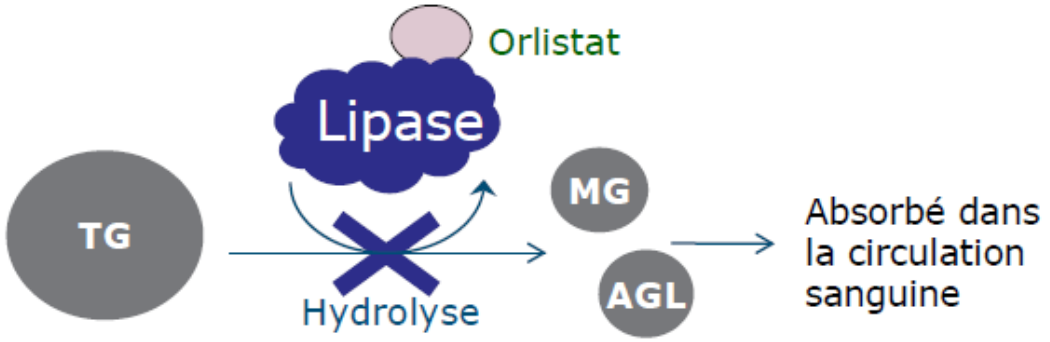
- Inhibiteur réversible des lipases
- L'orlistat exerce son activité thérapeutique non systémique dans la lumière de l'estomac et de l'intestin grêle afin d'inhiber l'hydrolisation des graisses alimentaires par les lipases
- Les triglycérides non digérés ne sont pas absorbés → le déficit calorique qui en résulte entraîne une perte de poids
  - À la dose recommandée, il inhibe environ 30 % de l'absorption des graisses alimentaires



AGL = acide gras libre; MG = monoglycérides; TG = triglycérides
Monographie de l'orlistat. Hoffman-La Roche limitée, janvier 2012.

Mode d'action de l'orlistat

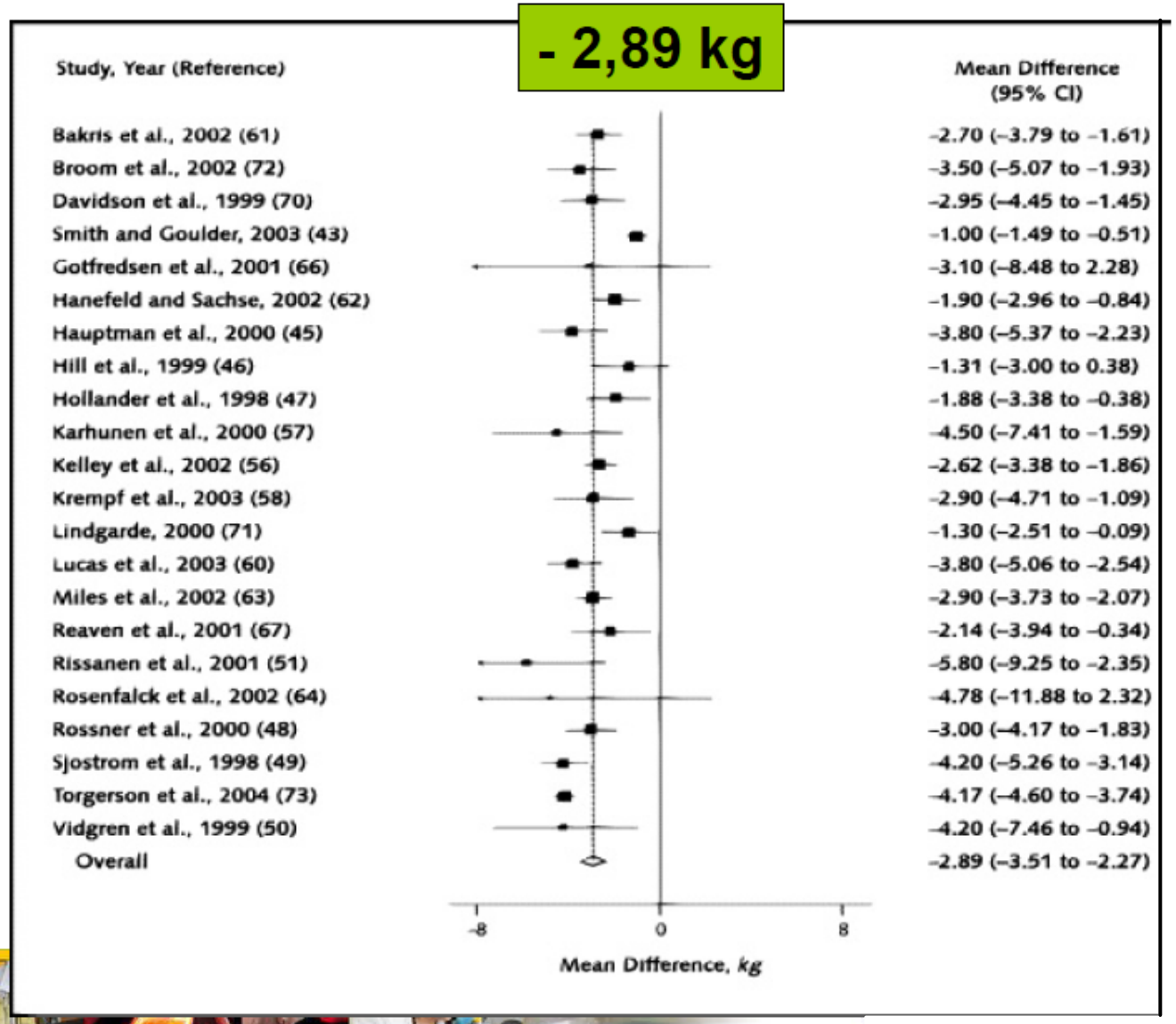
- Inhibiteur réversible des lipases
- L'orlistat exerce son activité thérapeutique non systémique dans la lumière de l'estomac et de l'intestin grêle afin d'inhiber l'hydrolisation des graisses alimentaires par les lipases
- Les triglycérides non digérés ne sont pas absorbés → le déficit calorique qui en résulte entraîne une perte de poids
  - À la dose recommandée, il inhibe environ 30 % de l'absorption des graisses alimentaires



AGL = acide gras libre; MG = monoglycérides; TG = triglycérides
Monographie de l'orlistat. Hoffman-La Roche limitée, janvier 2012.

Orlistat Efficacité (120 mg TID)

- 2,89 kg

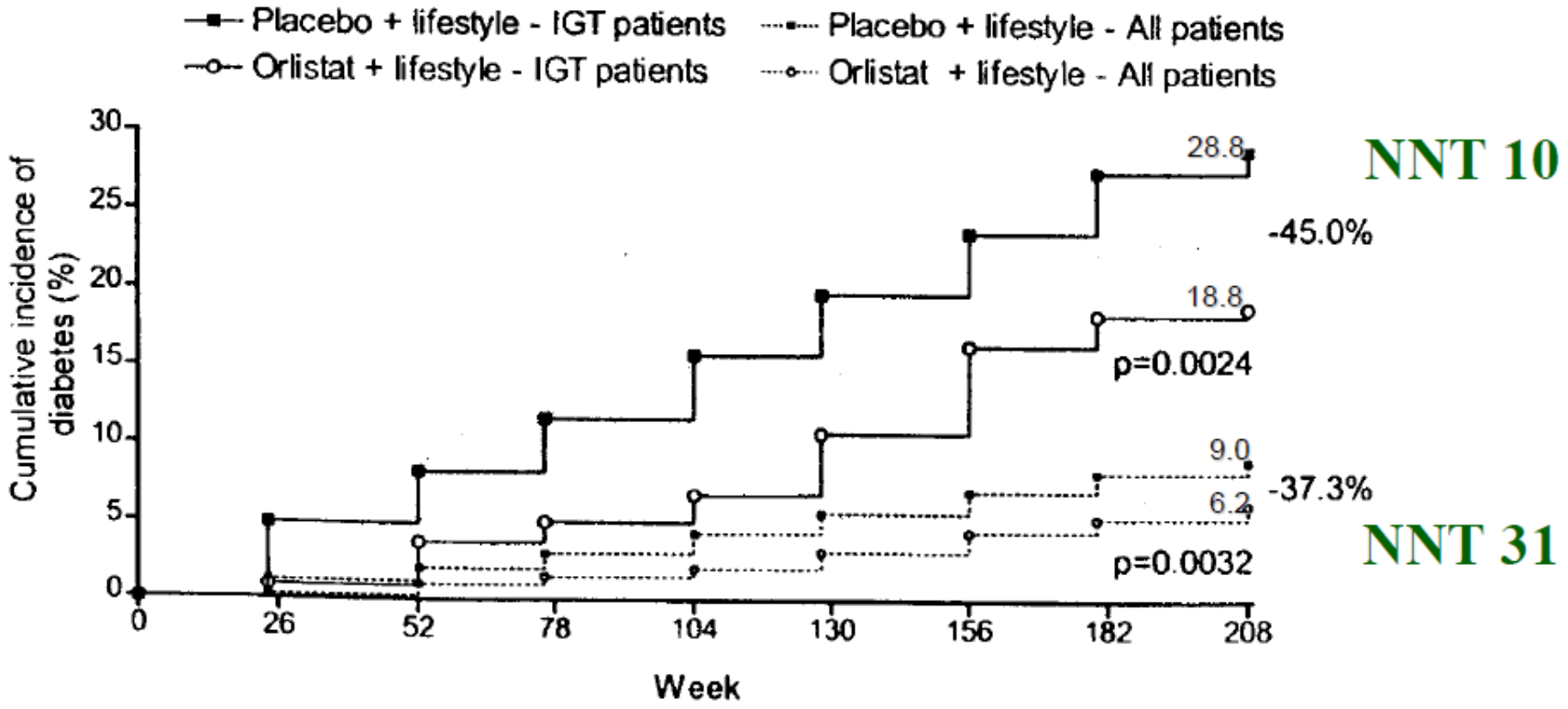


Ann Intern Med, Volume 142(7).April 5, 2005.532-546

XENDOS – Prévention du diabète

N= 3305

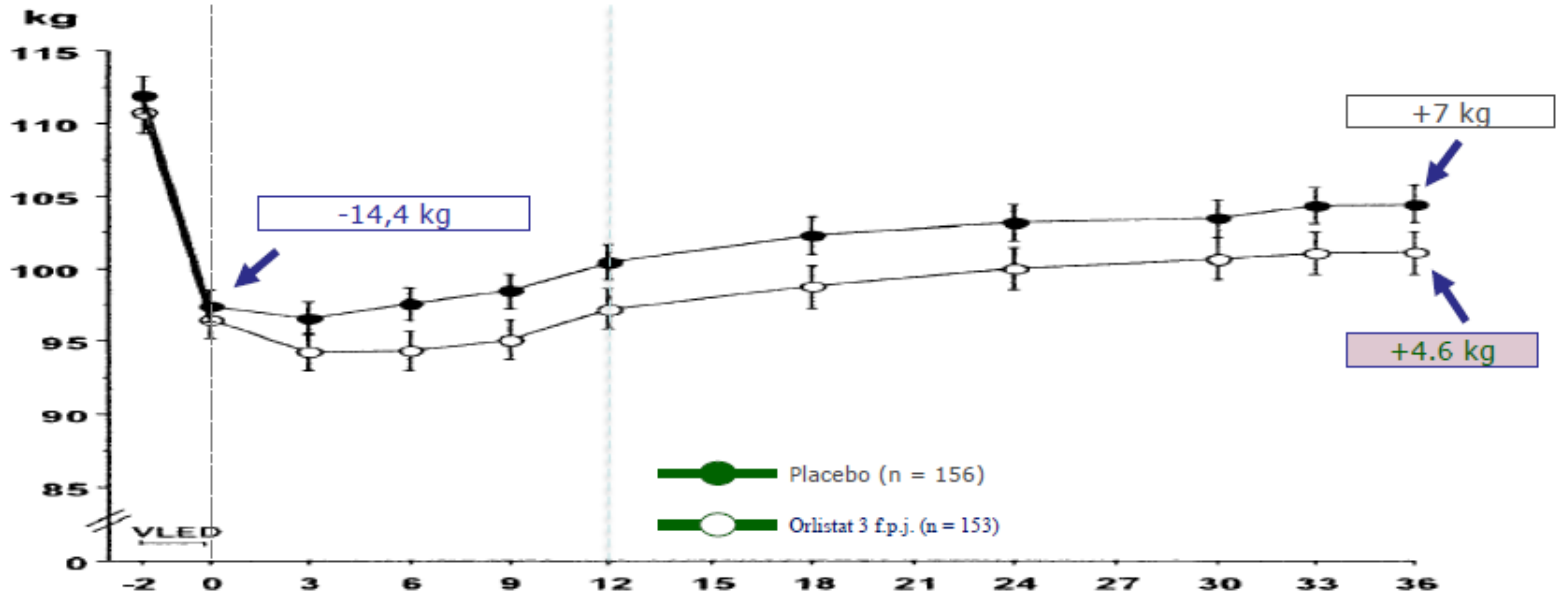
À 1 an: -11.4 kg vs -7.5 kg
À 4 ans: -6.9 kg vs -4.1 kg



Torgerson JS et al, Diabetes Care 2004; 27: 155-161

Maintien de la perte de poids : Orlistat

(après un régime très hypocalorique [600 à 800 kcal/jour])



N = 309

Mois

	Orlistat	Placebo	
% des patients ayant conservé la perte de poids ≥ 5 % après 1 an	85 %	72 %	$p < 0,001$
% des patients ayant conservé la perte de poids ≥ 5 % après 3 ans	67 %	56 %	$p < 0,05$
% des patients ayant conservé la perte de poids ≥ 5 % après 3 ans et **ayant perdu ≥ 5 % de plus** (≥ 10 % au total)	34 %	29 %	p = NS

Rickelsen B et coll. *Diabetes Care* 2007;30(1):27–32.

Conseils pratiques pour instaurer la pharmacothérapie : Orlistat

Posologie :

- **Une capsule de 120 mg 3 f.p.j.** avec chaque repas

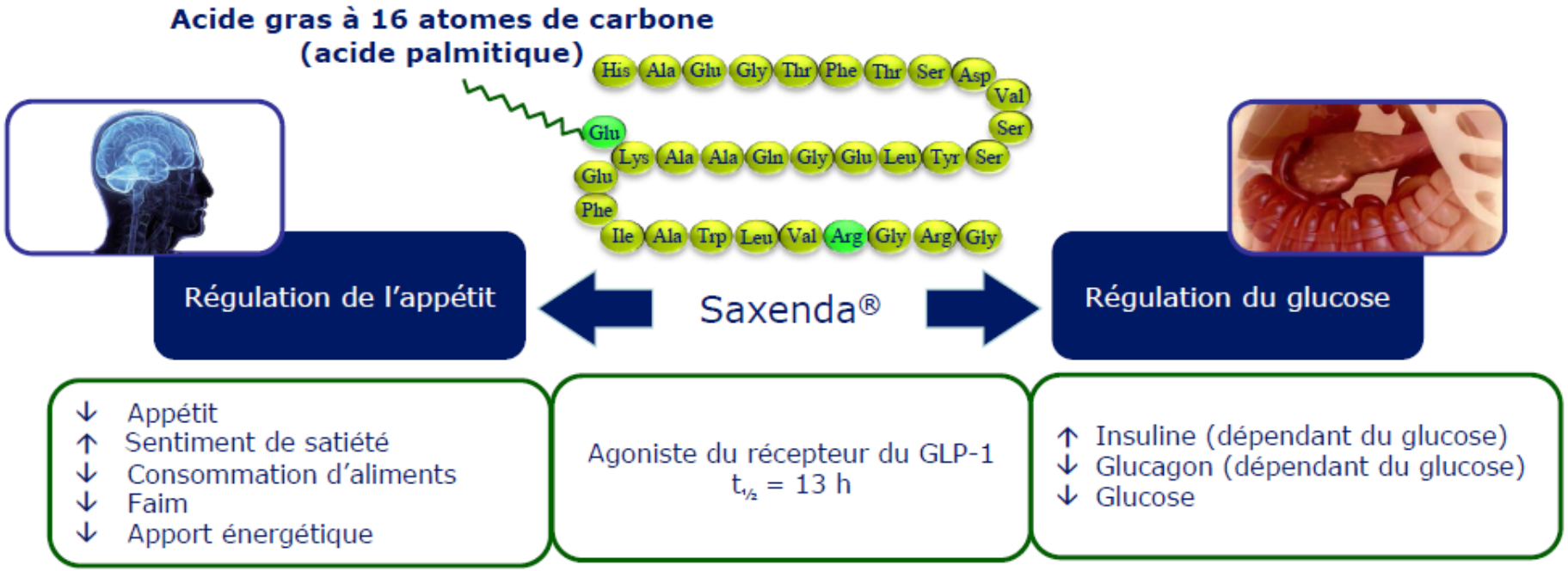
Adopter un **régime équilibré et légèrement hypocalorique**

- Répartir l'apport quotidien en gras, en glucides et en protéines entre les trois repas principaux
- Prendre une **multivitamine** au coucher (quelque temps après la prise de l'orlistat) qui comprend des vitamines liposolubles et du bêtacarotène pour assurer une nutrition adéquate

Réduire les effets indésirables :

- ≤ 30 % des calories doivent provenir des lipides

Mode d'action du liraglutide
Analogue du GLP-1

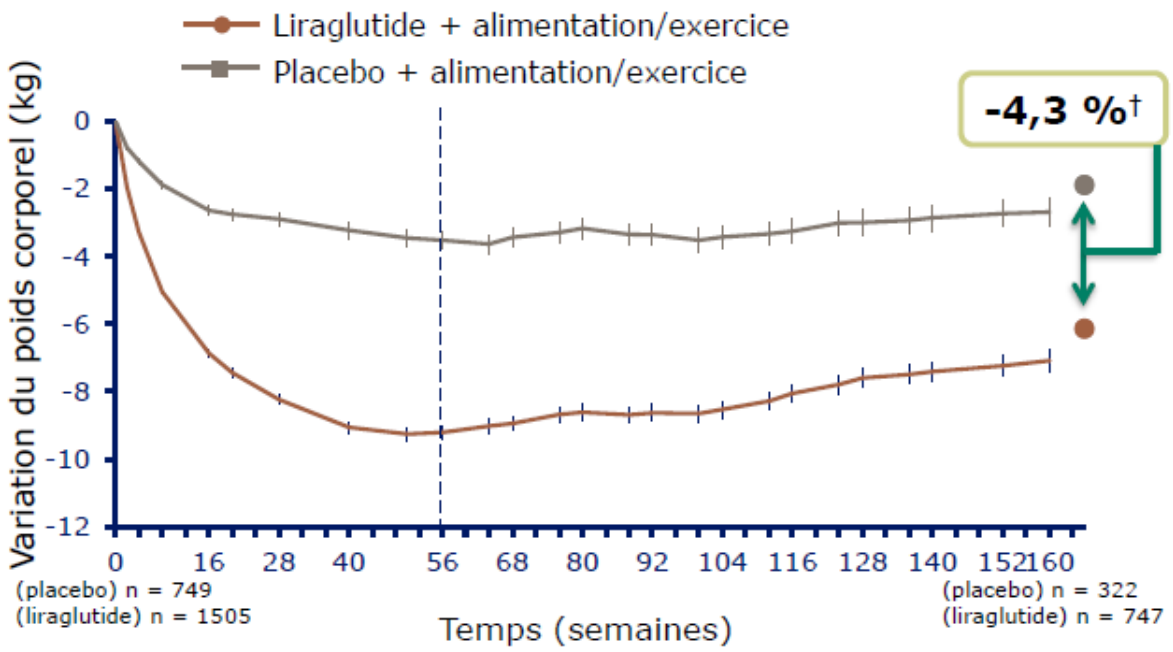


GLP-1 = peptide-1 apparenté au glucagon

Monographie de Saxenda® (liraglutide), Novo Nordisk Canada Inc, juin 2015.

Perte de poids associée à la pharmacothérapie : Essai SCALE[MC] sur le liraglutide, l'obésité et le prédiabète

LIRAGLUTIDE 3 mg 1 f.p.j.



AN 1[1]

Patients avec et sans prédiabète (N = 3731)‡

106,2 kg

-9,2 %

p/r 3,5 %* (patients ayant terminé l'étude)

Perte de poids de ≥ 5 %
63,2 %
p/r 27,1 %*

Perte de poids de > 10 %
33,1 %
p/r 10,6 %*

AN 3[2]

Patients avec prédiabète (N = 2254)

107,5 à 107,9 kg

-7,1 %

p/r -2,7 %§ (patients ayant terminé l'étude)

Perte de poids de ≥ 5 %
49,6 %
p/r 23,7 %#

Perte de poids de > 10 %
24,8 %
p/r 9,9 %#

Tour de taille -8.2 vs -3.9 cm à 1 an

* $p < 0,001$; † $p < 0,0001$ selon l'analyse du LOCF (report en aval de la dernière observation); # $p < 0,0001$; § Valeur de p non disponible.
‡ La perte de poids était semblable peu importe la présence de prédiabète[1]

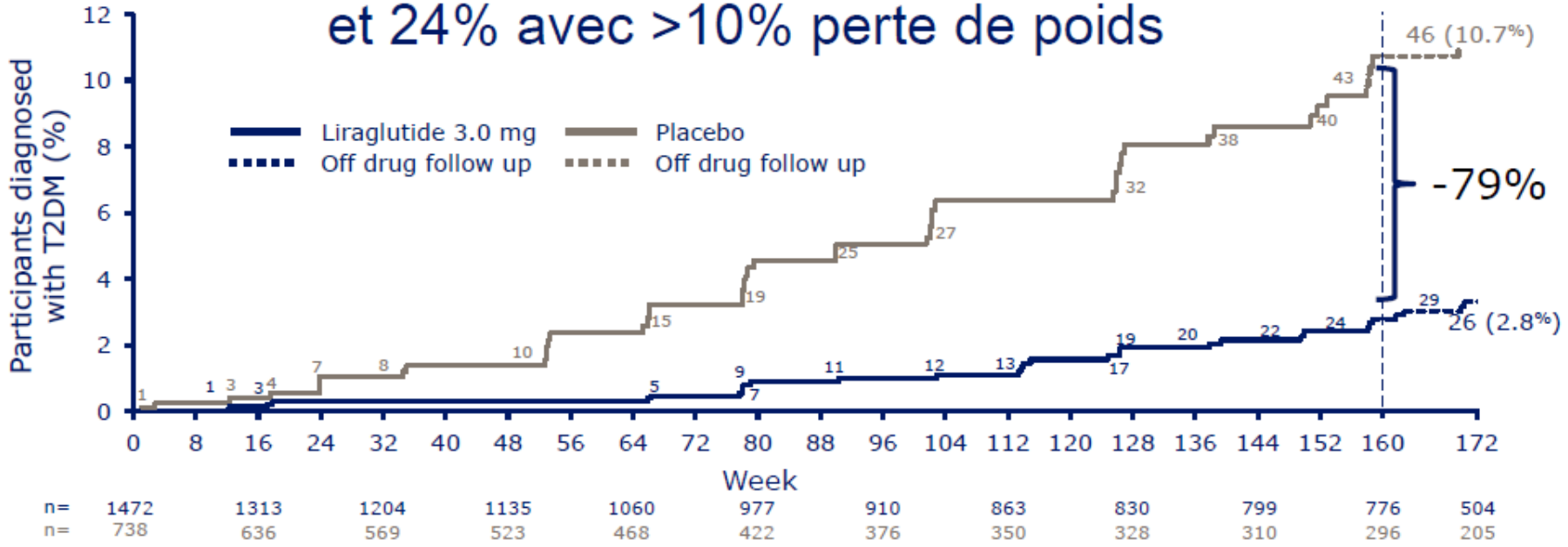
1. Pi-Sunyer et coll. *NEJM* 2015;373(1):11-22. 2. Le Roux C et coll. Affiche T-P-LB-3843 Obesity Week 2015.

SCALE Obesity and Pre-Diabetes
Évolution vers le diabète de type 2

Baseline to week 172

À 3 ans: -6.1% vs -1.9% poids,
50% des sujets avec >5% perte poids
et 24% avec >10% perte de poids

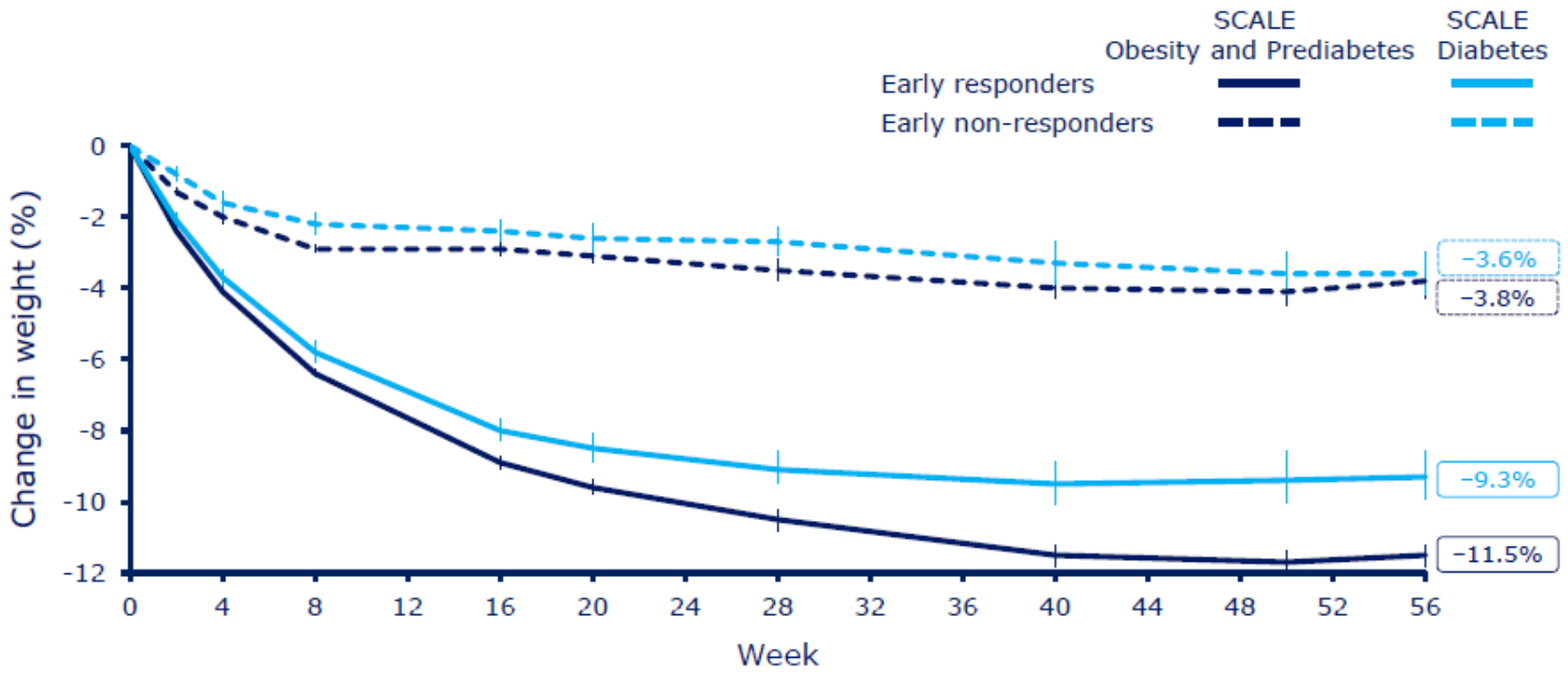
NNT 13



Full analysis set. The figure shows the cumulative probability of a diagnosis of T2DM over time that takes censoring into account. Numbers in the figure correspond to the accumulated number of diagnosed subjects. T2DM diagnosed according to ADA 2010 criteria.
ADA, American Diabetes Association; T2DM, type 2 diabetes mellitus

le Roux *et al.* Obesity Week 2015, 2–6 November 2015, Poster T-P-LB-3843

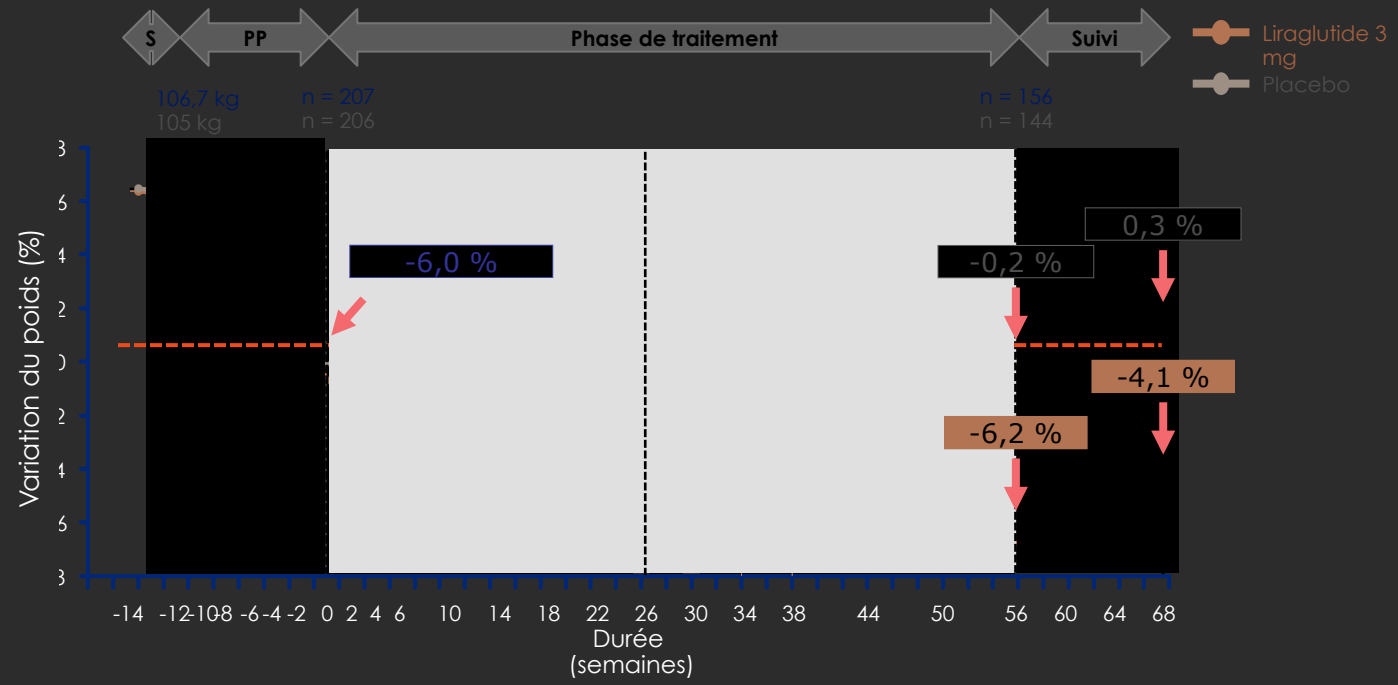
Identifier les répondeurs pour optimiser la réponse thérapeutique



Early responders, individuals who achieved ≥5% weight loss from baseline at 16 weeks; early non-responders, individuals who achieved <5% weight loss from baseline at 16 weeks
Week 56 completers, FAS, fasting visit data only. Line graphs are observed means (±95% CI). CI, confidence interval; FAS, full analysis set

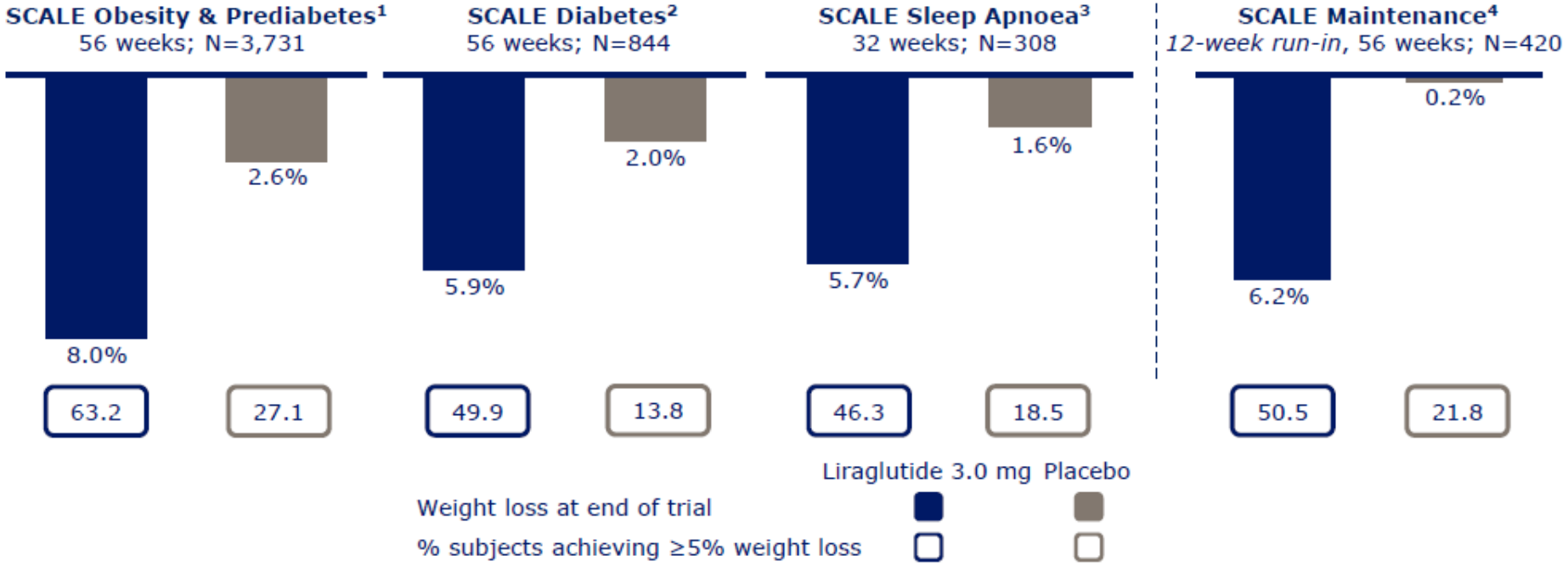
Blüher *et al.* IDF 2015. 30 November–4 December 2015, Vancouver, Canada. Poster 0208-P

SCALE maintenance randomized study (Liraglutide après un régime très hypocalorique [1200 à 1400 kcal/jour])



	Liraglutide	Placebo	
% des patients ayant conservé la perte de poids ≥ 5 % après 1 an	81,4 %	48,9 %	$p < 0,0001$
% des patients ayant conservé la perte de poids ≥ 5 % après 1 an et **ayant perdu ≥ 5 % de plus** (≥ 10 % au total)	50,5 %	21,8 %	$p < 0,0001$

Liraglutide – Programme SCALE



Data are observed means; LOCF at end of trial

Amélioration A1c, lipides, TA

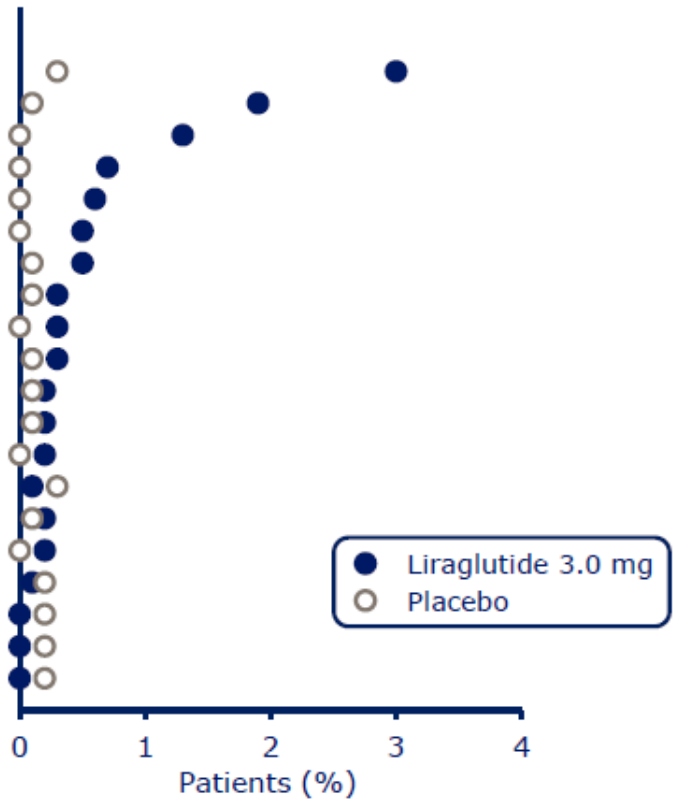
1. Pi-Sunyer *et al. NEJM* 2015;373(1):11-22; 2. Davies *et al. Diabetologia* 2014;57(Suppl. 1):Abstract 39-OR;
3. Blackman *et al. Diabetologia* 2014;57(Suppl. 1):Abstract 184-OR; 4. Wadden *et al. Int J Obes (Lond)* 2013;37:1443–51

Effets secondaires amenant au retrait de l'étude

For ≥0.2% patients in either group

	Liraglutide 3.0 mg			Placebo		
	%	R	E	%	R	E
Nausea	3.0	3.4	75	0.3	0.4	4
Vomiting	1.9	2.1	47	0.1	0.1	1
Diarrhea	1.3	1.5	33	0.0	0.0	0
Abdominal pain	0.7	0.8	18	0.0	0.0	0
Constipation	0.6	0.6	14	0.0	0.0	0
Fatigue	0.5	0.6	13	0.0	0.0	0
Dizziness	0.5	0.5	12	0.1	0.1	1
Abdominal pain upper	0.3	0.4	8	0.1	0.1	1
Gastroesophageal reflux disease	0.3	0.3	7	0.0	0.0	0
Lipase increased	0.3	0.3	7	0.1	0.1	1
Dyspepsia	0.2	0.3	6	0.1	0.1	1
Headache	0.2	0.2	5	0.1	0.1	1
Pancreatitis acute	0.2	0.2	5	0.0	0.0	0
Depression	0.1	0.1	4	0.3	0.4	4
Abdominal distension	0.2	0.2	4	0.1	0.1	1
Injection site reaction	0.2	0.2	4	0.0	0.0	0
Injection site rash	0.1	<0.1	2	0.2	0.2	2
Injection site rash hematoma	0.0	0.0	5	0.2	0.2	2
Injection site hemorrhage	0.0	0.0	5	0.2	0.2	2
Injection site pain	0.0	0.0	4	0.2	0.2	2

Observed mean AEs leading to discontinuation in the SAS group up to week 56.
%, percentage of patients reporting the event, E, number of events, R the event rate per 100 exposure years



Pi-Sunyer *et al. NEJM* 2015;373:11-22

Conseils pratiques pour instaurer la pharmacothérapie : Liraglutide

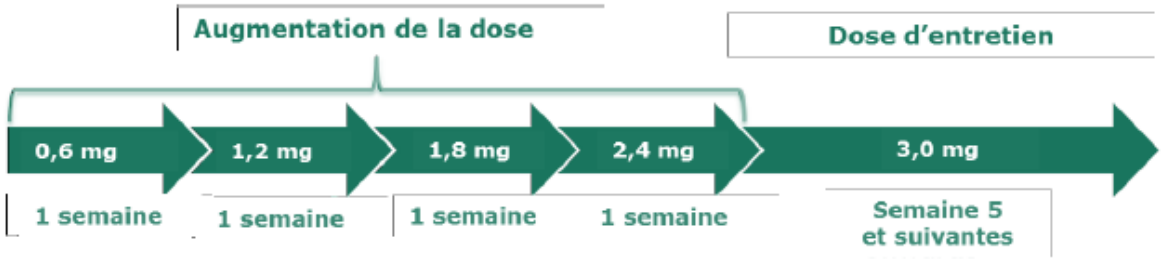
Commencer par 0,6 mg/jour, augmenter graduellement jusqu'à l'atteinte de la dose d'entretien de **3 mg/jour**

ARRÊT

Arrêter le traitement si le patient n'a pas perdu ≥ 5 % de son poids initial après 12 semaines à la dose de 3 mg/jour

Réduire les effets indésirables :

- Les effets indésirables GI sont généralement légers ou modérés et passagers
- Conseiller les patients :
  - Manger de plus petits repas
  - Arrêter de manger quand ils n'ont plus faim
  - Éviter les aliments qui les dérangent
  - Reporter l'augmentation de la dose d'au plus sept jours :
    - Les doses de 0,6 à 2,4 mg visent à atténuer les symptômes GI durant l'augmentation de la dose



Le liraglutide 3 mg ne doit pas être administré avec de l'insuline (aucune étude menée sur cet emploi) ni avec d'autres agonistes des récepteurs du GLP-1.

Monographie de Saxenda® (liraglutide). Novo Nordisk Canada Inc., juin 2015.

Indications et usage de CONTRAVE® aux États-Unis[1]

CONTRAVE est une association médicamenteuse composée de naltrexone, un antagoniste opioïde, et du bupropion, un antidépresseur , indiquée comme traitement d'appoint à un régime hypocalorique et à une augmentation de l'activité physique pour la gestion du surpoids à long terme chez les adultes ayant un indice de masse corporelle (IMC) de :

- 30 kg/m^2 ou plus (obèses) ou
- 27 kg/m^2 ou plus (surpoids) en présence de ≥ comorbidités

Limite d'utilisation

L'effet de CONTRAVE sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires n'a pas été établi. L'innocuité et l'efficacité de CONTRAVE en association avec d'autres produits amaigrissants, y compris les médicaments d'ordonnance, les médicaments en vente libre et les plantes médicinales, n'ont pas été établies.

1. Renseignements posologiques de Contrave. La Jolla, CA: Orexigen Therapeutics, Inc.; 2016

Action synergique des agents pour activer les neurones à POMC du centre hypothalamique de la faim, ce qui entraîne une suppression de l'appétit[1]

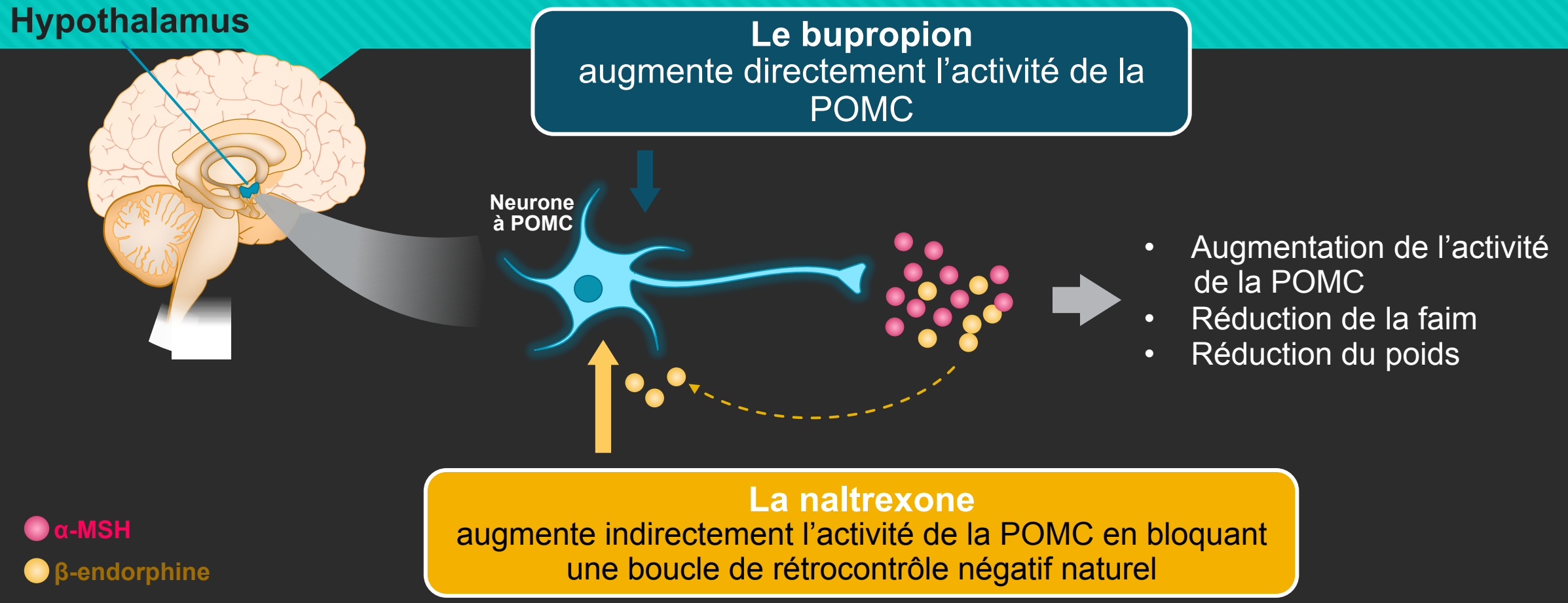
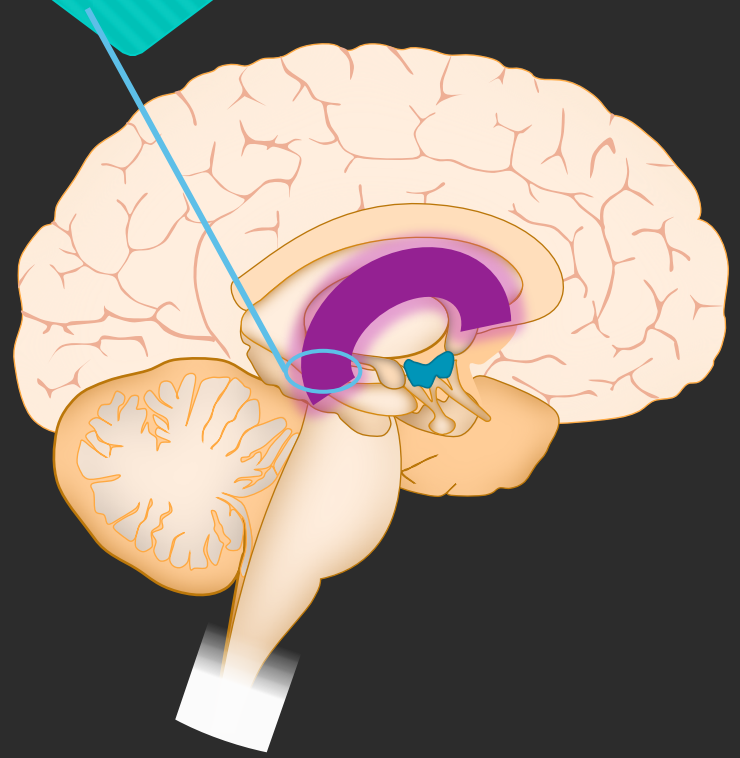


Figure adaptée de Billes *et al*,[1] © 2014, avec l'autorisation d' Elsevier.
α-MSH = hormone stimulatrice des mélanocytes de type α; POMC = proopiomélanocortine.

1. Billes SK *et al*. *Pharmacol Res*. 2014;84:1-11.

La naltrexone et le bupropion ont réduit de façon synergique la prise alimentaire chez des souris à qui on a administré l'association dans le système de récompense mésolimbique[1]

Aire tegmentale ventrale (ATV) du système de récompense mésolimbique



Chez des souris à jeun, l'injection de l'association naltrexone et bupropion dans l'ATV a entraîné une réduction importante de la prise alimentaire sur une période d'une heure[a]

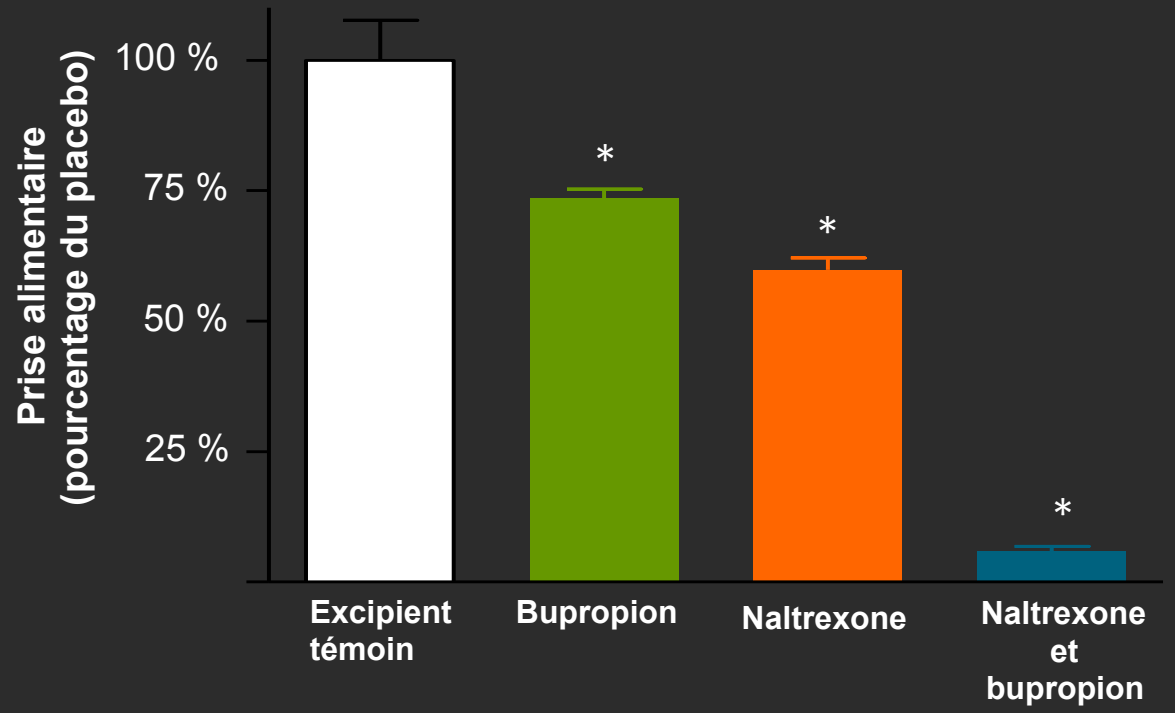
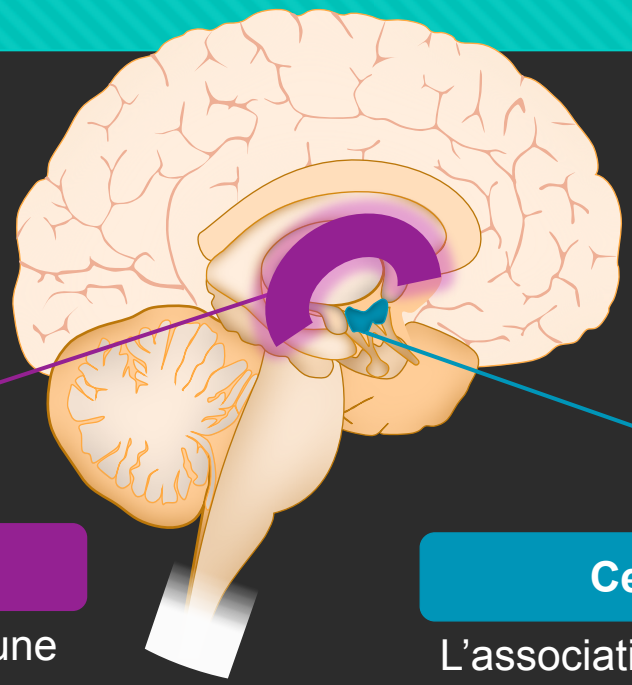


Figure à droite d'après Billes *et al*,[1] © 2014, avec l'autorisation d'Elsevier.
* $p < 0{,}01$ par rapport à l'excipient. [a] Prise alimentaire sur une période d'une heure après l'injection de 1 µg de naltrexone et de 1 µg de bupropion, ou de l'association naltrexone et bupropion (1 µg/1 µg) chez des souris maintenues à jeun pendant 16 heures (n = 8/groupe).
Les données présentées sont des moyennes (écart type).

1. Billes SK *et al*. *Pharmacol Res*. 2014;84:1-11.

Les études précliniques laissent entrevoir que CONTRAVE® agit à la fois sur le centre hypothalamique de la faim et sur le système de récompense mésolimbique[1]

Les effets neurochimiques exacts de CONTRAVE entraînant une perte de poids ne sont pas totalement élucidés



Système de récompense mésolimbique[1]

L'association naltrexone et bupropion a entraîné une réduction de la prise alimentaire lorsqu'elle a été injectée directement dans l'ATV du circuit mésolimbique chez des souris, une région associée à la régulation des voies de récompense[1].

Centre hypothalamique de la faim[1]

L'association naltrexone et bupropion a entraîné une augmentation du taux de décharge des neurones à POMC *in vitro*, qui sont associés à la régulation de l'appétit[1].

ATV = aire tegmentale ventrale; POMC = proopiomélanocortine.

1. Renseignements posologique de Contrave, La Jolla, CA: Orexigen Therapeutics, Inc.; 2016.

L'efficacité et l'innocuité de CONTRAVE® ont été évaluées dans le cadre d'un programme complet de développement clinique de phase III[1]

Le programme de développement clinique comprenait quatre études de 56 semaines, contrôlées par placebo (n = 4536 sujets)

Modification du comportement | Diabète de type 2

	Étude COR-I[2] n = 1742	Étude COR-II[3] n = 1496	Étude COR-BMOD[4]	Étude COR-DM[5] n = 505
Méthodologie des études	Études de 56 semaines, contrôlées par placebo comportant une phase d'augmentation de la dose de trois semaines (étude COR-II: paramètre principal à 28 semaines)			
Population	IMC de 30 à 45 kg/m^2 IMC de 27 à 45 kg/m^2 (présence d'affections concomitantes)			Diabète de type 2, IMC de 27 à 45 kg/m^2
Régime et exercice	Counseling sur le régime et l'exercice		MODC intensive[a]	Counseling sur le régime et l'exercice
Dose et répartition aléatoire	NB16 et NB32 1:1:1	NB32 2:1	NB32 3:1	NB32 2:1

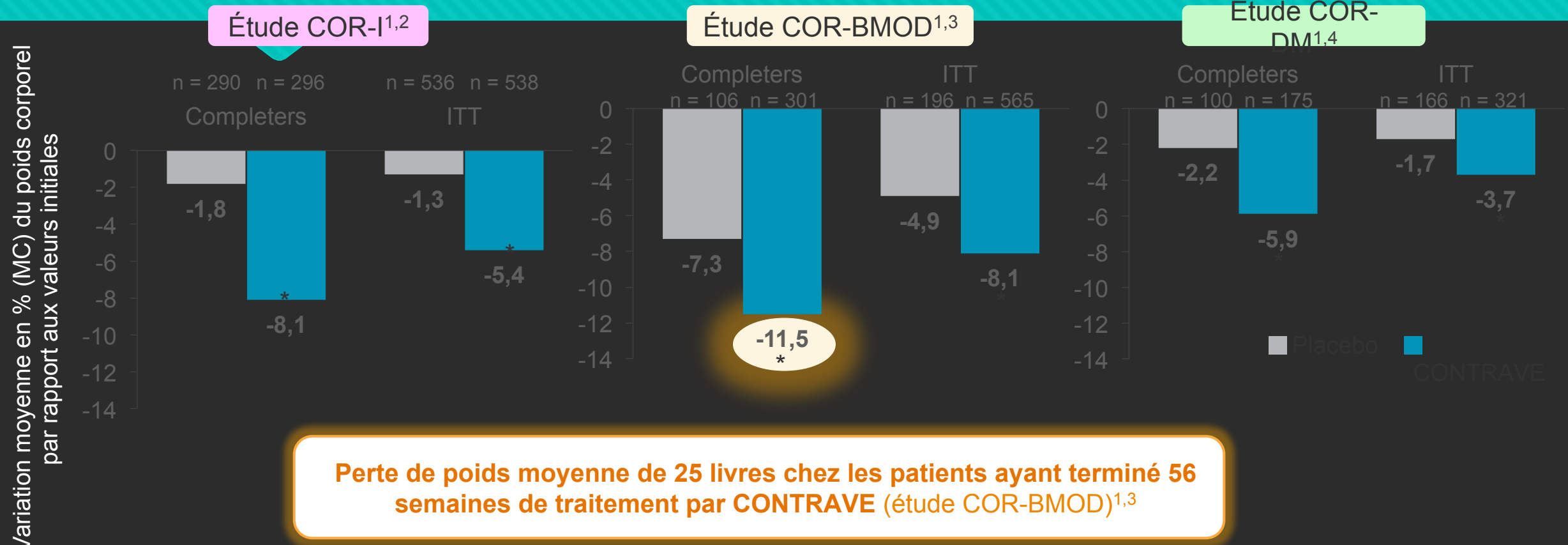
[a] La modification du comportement (MODC) consistait en séances de groupe animées par un diététiste, un psychologue ou un spécialiste de l'exercice visant à renseigner les sujets sur les techniques de contrôle du poids. En plus de suivre un régime hypocalorique personnalisé, les sujets étaient encouragés à faire passer le temps consacré à une activité physique modérément vigoureuse de 180 min/semaine à 360 min/semaine.

BMOD (*behavior modification*) = modification du comportement; DM (*diabetes mellitus*) = diabète sucré; IMC = indice de masse corporelle; NB16 = naltrexone à LP à 16 mg et bupropion à LP à 360 mg; NB32 = naltrexone à LP à 32 mg et bupropion à LP à 360 mg.

1. Renseignements posologiques de Contrave, La Jolla, CA: Orexigen Therapeutics, Inc.; 2016. **2.** Greenway FL *et al*. *Lancet*. 2010;376:595-605. **3.** Apovian CM *et al*. *Obesity*. 2013;21:935-943. **4.** Wadden TA *et al*. *Obesity*. 2011;19:110-120. **5.** Hollander P *et al*. *Diabetes Care*. 2013;36:4022-4029.

CONTRAVE® a été nettement plus efficace que le placebo dans les études de phase III[1-4]

Le traitement par CONTRAVE a entraîné une perte de poids importante à 56 semaines



Perte de poids moyenne de 25 livres chez les patients ayant terminé 56 semaines de traitement par CONTRAVE (étude COR-BMOD)[1,3]

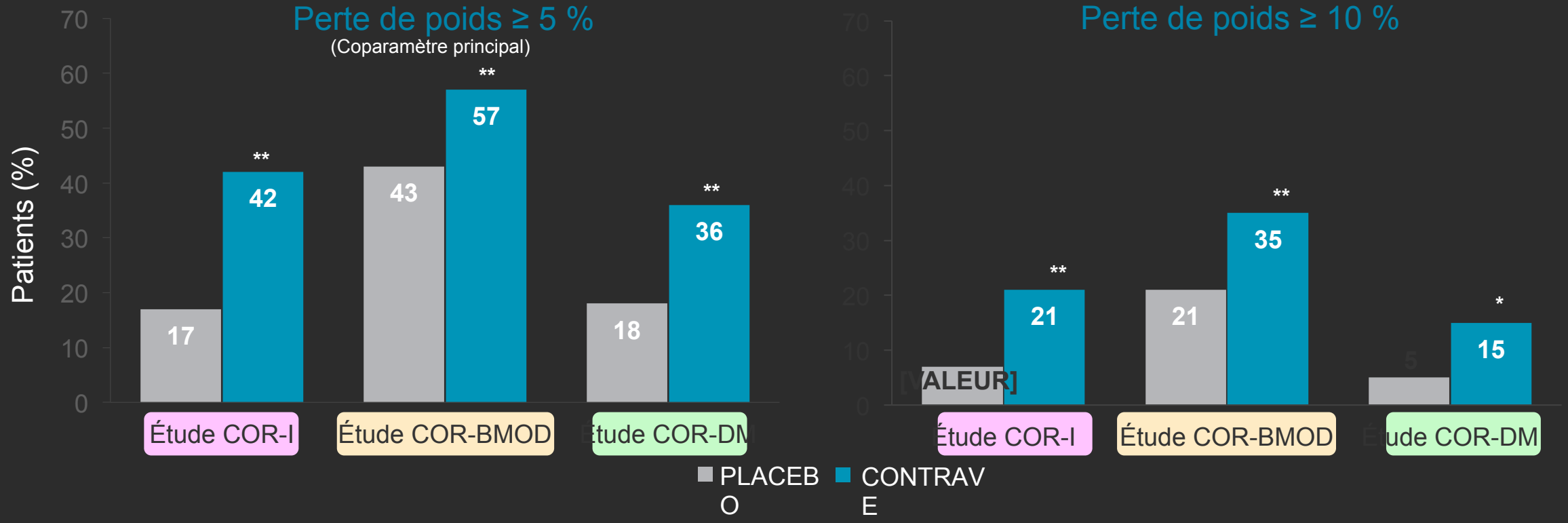
* $p < 0{,}001$ vs placebo.

BMOD (*behavior modification*) = modification du comportement; DM (*diabetes mellitus*) = diabète sucré; IT = population en intention de traiter; MC = moindres carrés.

1. Renseignements posologiques de Contrave, La Jolla, CA: Orexigen Therapeutics, Inc.; 2016. **2.** Greenway FL *et al*. *Lancet*. 2010;376:595-605. **3.** Wadden TA *et al*. *Obesity*. 2011;19:110-120. **4.** Hollander P *et al*. *Diabetes Care*. 2013;36:4022-4029.

Le pourcentage des sujets ayant obtenu une perte de poids ≥ 5 % ou ≥ 10 % était plus élevé dans le groupe traité par CONTRAVE® que dans celui recevant le placebo dans les études de phase III[1]

Un plus grand nombre de patients traités par CONTRAVE ont obtenu une perte de poids ≥ 5 % ou ≥ 10 % à 56 sem., par rapport au début de l'étude, que ceux recevant le placebo(analyse IT-RADO)



* $p < 0{,}01$ *vs* placebo; ** $p < 0{,}001$ *vs* placebo.
BMOD (*behavior modification*) = modification du comportement; DM (*diabetes mellitus*) = diabète sucré; ITT = population en intention de traiter; MC = moindres carrés; RADO = report en aval de la dernière observation.

1. Renseignements posologiques de Contrave, La Jolla, CA: Orexigen Therapeutics, Inc.; 2016.

Évaluation de l'innocuité dans cinq études contrôlées par placebo et à double insu, menées auprès de 4754 patients pendant une période allant jusqu'à 56 semaines[1,a]

Effets indésirables de **Contrave** signalés à une fréquence ≥ 5 % et > à celle observée avec le placebo :

Effet indésirable (EI)	CONTRAVE à 32 mg/360 mg n = 2545	Placebo n = 1515
Nausées	32,5 %	6,7 %
Constipation	19,2 %	7,2 %
Céphalées	17,6 %	10,4 %
Vomissements	10,7 %	2,9 %
Étourdissements	9,9 %	3,4 %
Insomnie	9,2 %	5,9 %
Sécheresse de la bouche	8,1 %	2,3 %
Diarrhée	7,1 %	5,2 %
Abandon en raison d'un EI	24 %	12 %

[a] 2545 patients ont reçu la dose quotidienne totale de CONTRAVE à 32 mg/360 mg; certains patients ont été traités à l'aide d'autres doses quotidiennes de l'association; 1515 patients ont reçu le placebo.

1. Renseignements posologiques de Contrave, La Jolla, CA: Orexigen Therapeutics, Inc.; 2016.

Posologie et administration de CONTRAVE®[1]

La dose quotidienne maximale recommandée de CONTRAVE est de deux comprimés deux fois par jour, soit une dose totale de 32 mg de chlorhydrate de naltrexone et de 360 mg de chlorhydrate de bupropion[1]

La posologie de CONTRAVE doit être augmentée progressivement sur une période de 4 semaines		
	Matin	Soir
Semaine 1		
Semaine 2		
Semaine 3		
À partir de la semaine 4		

La nécessité de poursuivre le traitement doit être évaluée après 16 semaines, puis réévaluée annuellement.

Administration

- Les comprimés doivent être avalés le matin et le soir et **ne doivent pas être coupés, mâchés ou écrasés**
- Dans les études cliniques, CONTRAVE était administré avec les repas. Cependant, CONTRAVE **ne doit pas être pris avec un repas riche en graisses** en raison de l'augmentation importante de l'exposition générale au bupropion et à la naltrexone qui en résulte.

1. Renseignements posologiques de Contrave, La Jolla, CA: Orexigen Therapeutics, Inc.; 2016

Posologie et administration de CONTRAVE®[1]

Évaluer la réponse au traitement à la semaine 16

La réponse au traitement doit être évaluée après 12 semaines à la dose d'entretien :

Perte de poids **< 5 %**

ARRÊTER LE TRAITEMENT PAR CONTRAVE si le patient n'a pas perdu au moins 5 % de son poids corporel initial, car il est improbable qu'il atteigne et maintienne une perte de poids importante sur le plan clinique en poursuivant le traitement

Perte de poids **≥ 5 %**

POURSUIVRE LE TRAITEMENT PAR CONTRAVE si le patient a perdu au moins 5 % de son poids corporel initial, car il est plus probable qu'il atteigne et maintienne une perte de poids importante sur le plan clinique en poursuivant le traitement

Une perte de poids importante sur le plan clinique a été définie comme une perte de poids ≥ 5 % à la semaine 56.

1. Renseignements posologiques de Contrave, La Jolla, CA: Orexigen Therapeutics, Inc.; 2016.

Contre-indications de CONTRAVE®[1]

- Hypertension artérielle non maîtrisée
- Trouble convulsif ou antécédents de convulsions
- Utilisation d'autres produits contenant du bupropion (comprenant, entre autres, Wellbutrin, Wellbutrin SR, Wellbutrin XL et Aplenzin)
- Boulimie ou anorexie mentale, qui augmentent le risque de convulsions
- Utilisation prolongée d'un opioïde, d'un agoniste des opiacés (méthadone) ou d'un agoniste partiel (buprénorphine), ou sevrage aigu des opiacés
- Patient faisant l'objet d'un arrêt brusque de l'alcool, d'une benzodiazépine, d'un barbiturique ou d'un antiépileptique
- Administration concomitante d'un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO)
- Allergie connue au bupropion, à la naltrexone ou à tout autre composant de CONTRAVE
- Grossesse

1. Renseignements posologiques de Contrave, La Jolla, CA: Orexigen Therapeutics, Inc.; 2016.

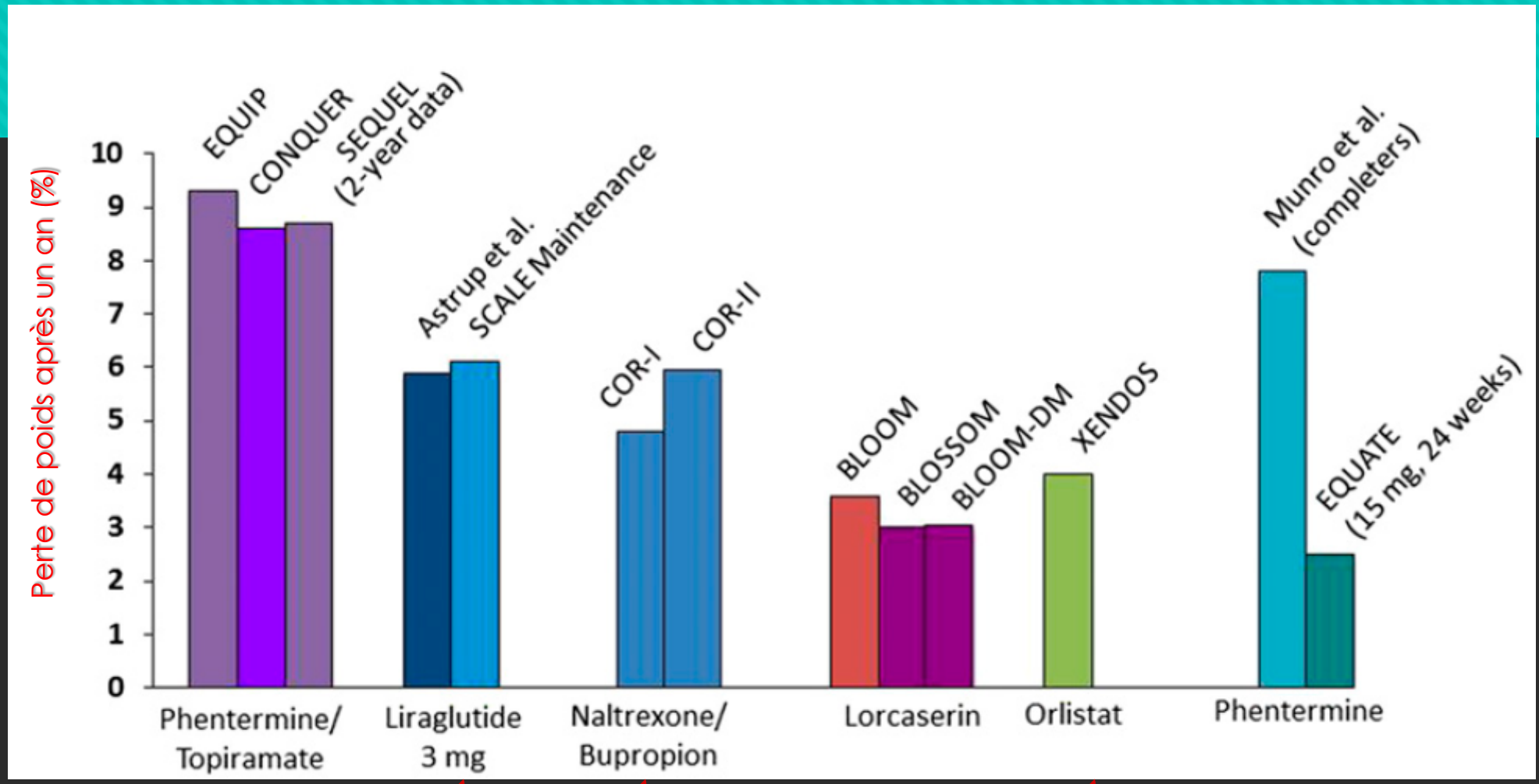
Efficacité et innocuité des agents antiobésité offerts au Canada

	Contrave (naltrexone et bupropion)	Xenical (orlistat)	Saxenda (liraglutide à 3,0 mg)
Commanditaire	Valeant	Roche	Novo Nordisk
Mode d'action	Deux voies du SNC : récompense (antagoniste des opioïdes; système mésolimbique) + satiété/ faim (inhibiteur de la recapture de la dopamine et de la noradrénaline; hypothalamus)	Inhibiteur réversible des lipases	Agoniste des récepteurs du GLP-1 : complexe vagal dorsal/hypothalamus
Voie et posologie	Par voie orale 2 comprimés, 2 f.p.j.	Par voie orale 3 f.p.j.	Par injection sous-cutanée 1 f.p.j.
Indication	(Proposée) IMC ≥ 30 kg/m^2 IMC ≥ 27 kg/m^2 + comorbidités	IMC ≥ 30 kg/m^2 IMC ≥ 27 kg/m^2 +comorbidités	IMC ≥ 30 kg/m^2 IMC ≥ 27 kg/m^2 +comorbidités
Efficacité (1 an)	5,4 kg avec Contrave *vs* 1,3 kg avec le placebo (Δ = 4,1 kg)	6,1 kg avec Xenical *vs* 2,6 kg avec le placebo (Δ = 3,5 kg)	7,9 kg avec Saxenda *vs* 3,2 kg avec le placebo (Δ = 4,7 kg)
Innocuité	Semblable à celle des agents administrés séparément: - nausées, vomissements, constipation, sécheresse de la bouche - céphalées, étourdissements, insomnie, anxiété	- Diarrhée grave (multivitamine à prescrire) - Flatulences, ballonnements, douleur abdominale et dyspepsie - Atteinte rénale aiguë	- Nausées (40 %) - Vomissements - Diarrhée
ÉPCV	Fin prématuré du programme d'ÉPCV Nouvelle étude post-commercialisation en cours; résultats prévus pour 2020		CHEF DE FILE : même molécule utilisée pour le traitement du diabète, Victoza (1,8 mg de liraglutide)

ÉPCV : étude sur les paramètres cardiovasculaires; f.p.j.: fois par jour

1. Renseignements posologiques de Contrave, La Jolla, CA: Orexigen Therapeutics, Inc.; 2016.
2. Monographie de Xenical, Hoffmann-La Roche Limitée, Canada, 2015.
3. Monograhie de Saxenda, Novo Nordisk Canada Inc, 2016.

Comparaison de l'efficacité des agents antiobésité



1. Cefalu *et al*. *Diabetes Care*. 2015; 38:1567-1582

Médicaments et obésité

Cardiovascular Medications

May increase body weight:

- Some beta-blockers
  - Propranolol
  - Atenolol
  - Metoprolol
- Dihydropyridine ("dipine") calcium channel blockers
  - Nifedipine
  - Amlodipine
  - Felodipine

Diabetes Mellitus Medications

May increase body weight:

- Most insulins
- Sulfonylureas
- Thiazolidinediones
- Meglitinides

May decrease body weight:

- Metformin
- Glucagon-like peptide-1 agonists
- Sodium glucose co-transporter 2 inhibitors
- Alpha glucosidase inhibitors

Anti-seizure Medications

May increase body weight:

- Carbamazepine
- Gabapentin
- Valproate

May decrease body weight:

- Lamotrigine
- Topiramate
- Zonisamide

Médicaments et obésité

Hormones

May increase body weight:
- Glucocorticoids
- Estrogens

Variable effects on body weight:
- Progestins
  - Injectable or implantable progestins may have greatest risk for weight gain
  - May be dependent upon the individual
- Testosterone
  - May reduce percent body fat and increase lean body mass, especially if used to replace testosterone deficiency in men

Mood Stabilizers

May increase body weight:
- Gabapentin
- Lithium
- Valproate
- Vigabatrin

Variable/neutral effects on body weight:
- Carbamazepine (sometimes reported to increase body weight)
- Lamotrigine (sometimes reported to decrease body weight)
- Oxcarbazepine

Migraine Medications

May increase body weight:
- Amitriptyline
- Gabapentin
- Paroxetine
- Valproic acid
- Some beta-blockers

May decrease body weight:
- Topiramate

Médicaments et obésité

Antipsychotics

May substantially increase body weight:

- Clozapine
- Olanzapine
- Zotepine

May somewhat increase body weight:

- Asenapine
- Chlorpromazine
- Iloperidone
- Paliperidone
- Quetiapine
- Risperidone
- Sertindole
- Lithium

Variable/neutral effects on body weight:

- Amisulpride
- Aripiprazole
- Haloperidol
- Lurasidone
- Ziprasidone

Hypnotics

May increase body weight:

- Diphenhydramine

May have limited effects on body weight:

- Benzodiazepines
- Melatonergic hypnotics
- Trazodone

Médicaments et obésité

Human Immunodeficiency Virus (HIV) Medications

May increase body weight:

- Some highly active antiretroviral therapies (HAART) protease inhibitors without HIV lipodystrophy

May decrease body weight:

- Some highly active antiretroviral therapies (HAART) protease inhibitors with HIV lipodystrophy

Chemotherapies

May increase body weight:

- Tamoxifen
- Cyclophosphamide
- Methotrexate
- 5-fluorouracil
- Aromatase inhibitors
- Corticosteroids

Médicaments et obésité

Antidepressants

May increase body weight:

- Some tricyclic antidepressants (tertiary amines)
  - Amitriptyline
  - Doxepin
  - Imipramine
- Some selective serotonin reuptake inhibitors (e.g. paroxetine)
- Some irreversible monoamine oxidase inhibitors
  - Isocarboxazid
  - Phenelzine
- Mirtazapine

May decrease body weight:

- Bupropion

Variable effects on body weight:

- Some tricyclic antidepressants (secondary amines)
  - Desipramine
  - Nortriptyline
  - Protriptyline
- Some selective serotonin reuptake inhibitors
  - Citalopram
  - Escitalopram
  - Fluoxetine
  - Sertraline
- Some serotonin and norepinephrine re-uptake inhibitors
  - Desvenlafaxine
  - Duloxetine
  - Venlafaxine
- Some irreversible monoamine oxidase inhibitors (i.e., tranylcypromine)

Lignes directrices canadiennes pour la prise en charge clinique de l'obésité

Traitement	IMC (kg/m²)				
	≥ 25	≥ 27	≥ 30	≥ 35	≥ 40
Modification du mode de vie Alimentation, activité physique et thérapie cognitivo-comportementale	Avec troubles concomitants	Avec troubles concomitants	✓	✓	✓
Pharmacothérapie En association aux modifications du mode de vie À considérer si le patient n'a pas perdu 0,5 kg par semaine 3 à 6 mois après la modification du mode de vie		Avec troubles concomitants	✓	✓	✓
Chirurgie bariatrique À considérer si les autres modalités ont échoué Exige un suivi médical à vie				Avec troubles concomitants	✓

✓ signifie que le traitement est recommandé chez les sujets de cette catégorie d'IMC

Lau et coll. *CMAJ* 2007;176(8 suppl):en ligne-1–117

Indications de la chirurgie bariatrique

- Selon les critères des National Institutes of Health (NIH) (1991)
  - Âgé de 18 à 70 ans
  - Médicalement apte à subir la chirurgie

- **IMC ≥ 35 kg/m² + ≥ 1 comorbidité relié à l'obésité** (DB 2, HTA, SAHS, NASH, RGO, pseudotumor cerebri, dyslipidémie, asthme, arthrose sévère, incontinence urinaire, qualité de vie sévèrement atteinte, insuffisance veineuse)
- **IMC ≥ 40kg/m²**
- Capable de modifier son régime alimentaire et ses habitudes de vie
- Échec aux tentatives antérieures de perte de poids
- Doit être considérée avec IMC 30-34.9 kg/m² qui ont un DM 2 non contrôlé malgré un Rx médical optimal incluant des HGO et de l'insuline.

(Pour les Asiatiques, le critère d'IMC doit être ↓ de 2.5 kg/m²)

Annals of Internal Medicine. 1991;115:956-961.

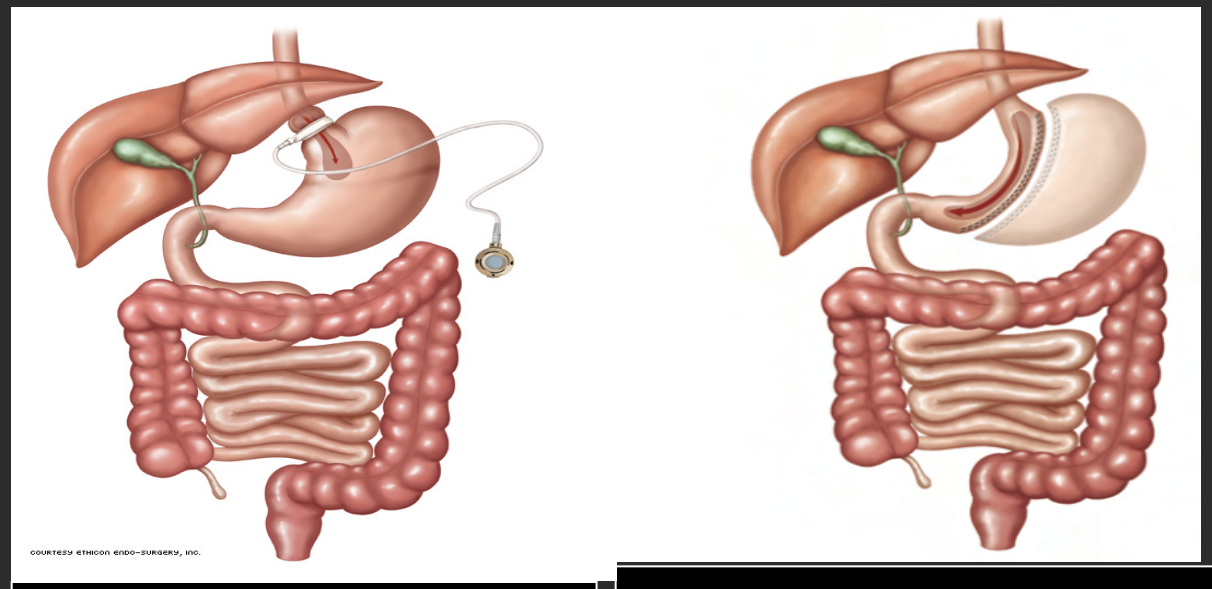
Contre-indications chirurgie bariatrique

- Conditions médicales sévères contre-indiquant une anesthésie ou une chirurgie
- Boulimie, hyperphagie boulimique (Binge eating disorder)
- Inaptitude à comprendre les risques et bénéfices de la chirurgie
- Incapacité à instaurer les changements d'habitudes de vie requis avant la chirurgie
- Maladie psychiatrique instable
- Toxicomanie
- Tabagisme actif (doit avoir cesser de fumer au moins 6 mois avant)
- Non-compliance médicamenteuse
- Incapacité financière à se procurer les suppléments vitaminiques
- Maladie de Crohn (CI relative à DBP/RYGB)
- Âge > 65 ans (CI relative)

Handbook of Obesity – Volume 2: Clinical Applications, Fourth Edition

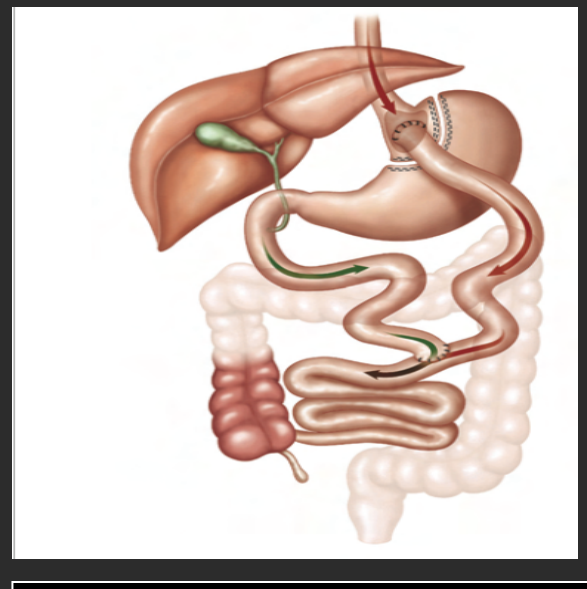
Procédures restrictives

Procédures mixtes (restrictives/malabsorptives)

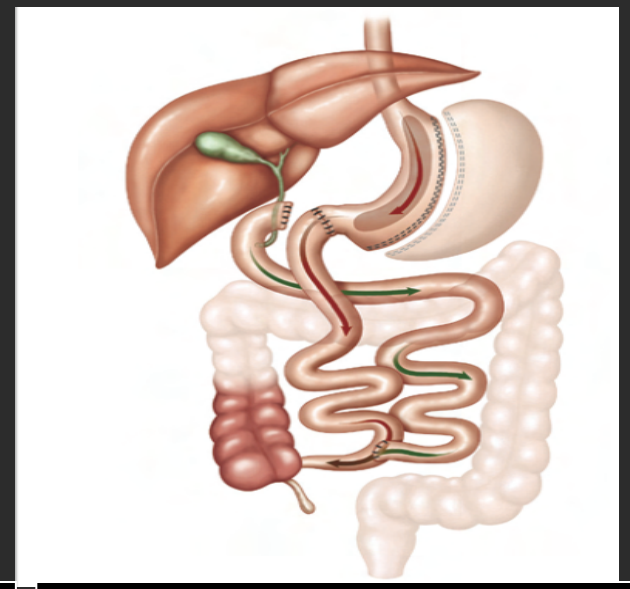


Bande gastrique

Gastrectomie longitudinale (sleeve)



Dérivation en Y de Roux (RYGB)



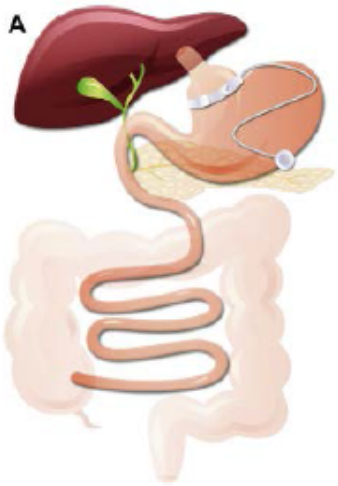
Dérivation biliopancréatique

Perte de poids et résolution des comorbidités

Déficiences nutritionnelles/changements hormonals

Interventions chirurgicales à considérer

A

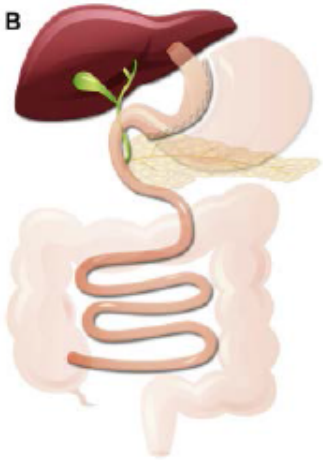


Pose d'un anneau gastrique par laparoscopie (restrictive)

Un anneau gonflable permet de créer un petit sac qui limite la consommation d'aliments

Perte de poids : 15 à 20 %

B

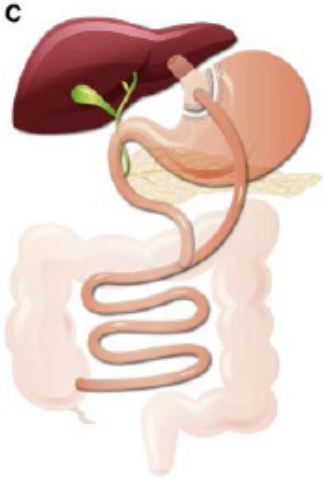


Gastrectomie en manchon (restrictive)

Résection permanente d'une grande partie de l'estomac, laissant un sac en forme de manchon; entraîne une ↓ du taux de ghréline (hormone de la faim)

Perte de poids : 25 à 30 %

C

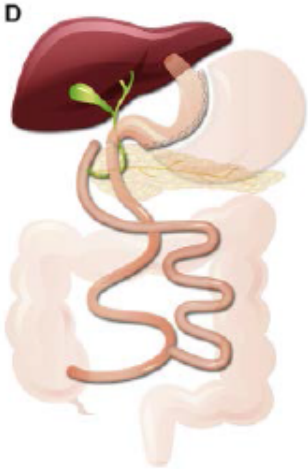


Dérivation de Roux en Y (restrictive et malabsorptive)

Réduction de la taille de l'estomac et contournement d'une partie des intestins, ce qui entraîne une ↑ du taux de GLP-1 (hormone de satiété)

Perte de poids : 27 à 33 %

D



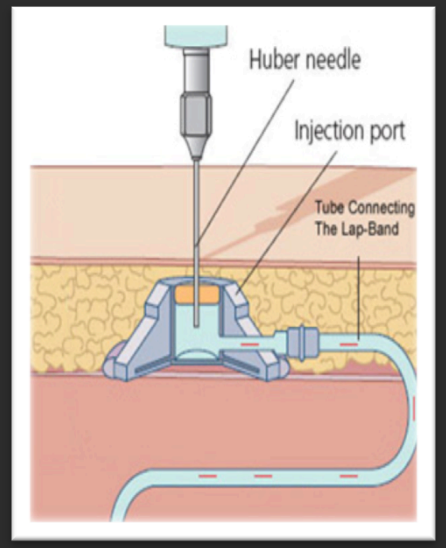
Dérivation biliopancréatique (restrictive et malabsorptive)

Semblable à la dérivation de Roux en Y; la dérivation biliopancréatique avec inversion duodénale conserve le pylore

Perte de poids : 34 %

Piche et coll. *Can J Cardio* 2015;31:153-166. ASMBS Bariatric Surgery Procedures 2014. Accessible à l'adresse : http://asmbs.org/patients/bariatric-surgery-procedures.

Bande gastrique



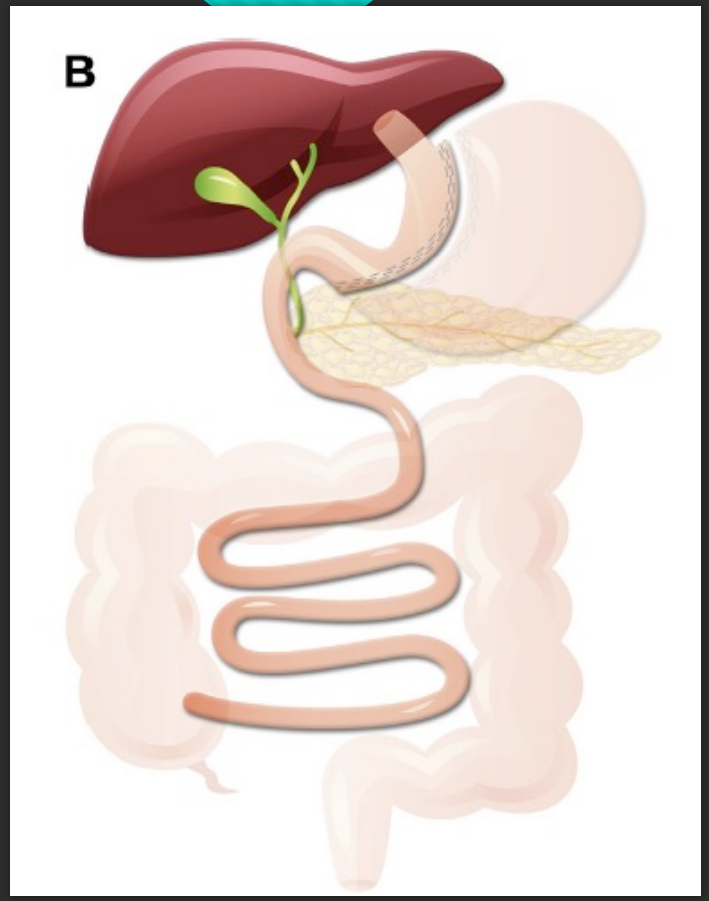
%EWL=[(poids pré-op-poids- po
post-op)/(poids préop-poids
idéal)]

Chirurgie restrictive

- Band à la partie supérieure de l'e rt est installé en sous-
- e en injectant du salin -cutané ce qui fait gonfler le naines après la chirurgie puis ement.
- perte de poids.
- %
- de poids +++
- on des comorbidités
- Ris de glissement de la bande et d' (No/Vo, RGO)
- 25-50% de it de la bande à 5 ans

Canadian Journal of Cardiology 31 (2015) 153–166

Gastrectomie (sleeve)

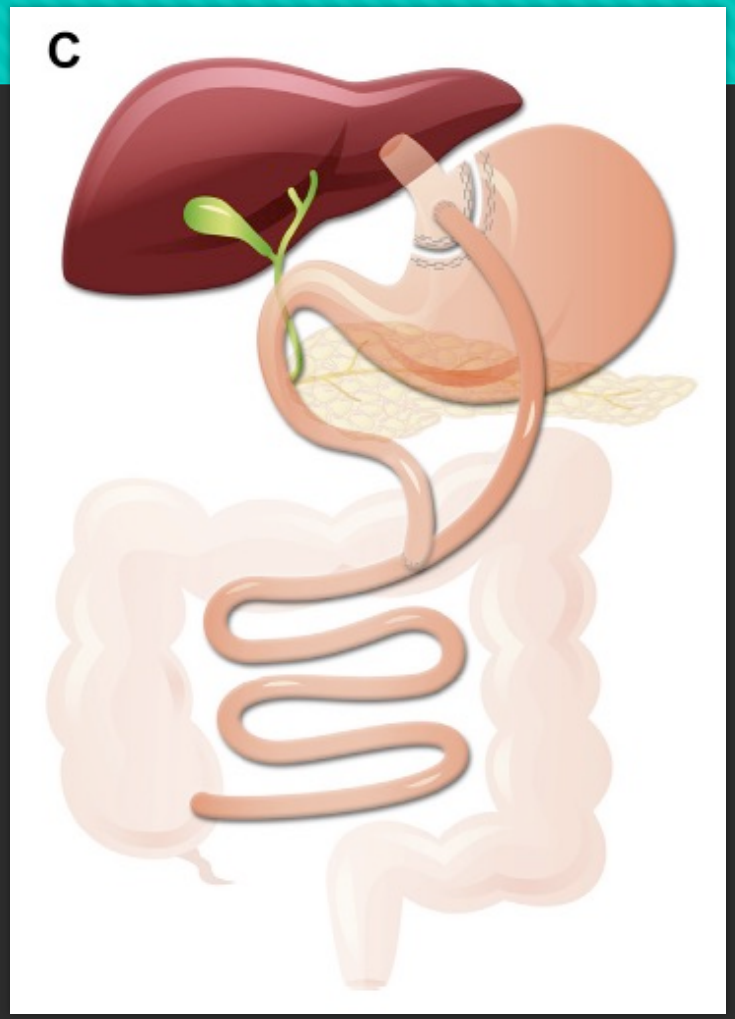


Chirurgie restrictive/métabolique

- Résection longitudinale de 75-80% de l'estomac.
- Préservation du pylore.
- Peut être fait chez ceux qui doivent prendre des AINS de façon chronique ou ceux qui ont une maladie inflammatoire intestinale
- Aucune malabsorption
- ↓Ghréline
- 20-30% perte de poids
- %EWL: 55-65%
- ↑RGO

Canadian Journal of Cardiology 31 (2015) 153–166

Roux-en-y gastric bypass

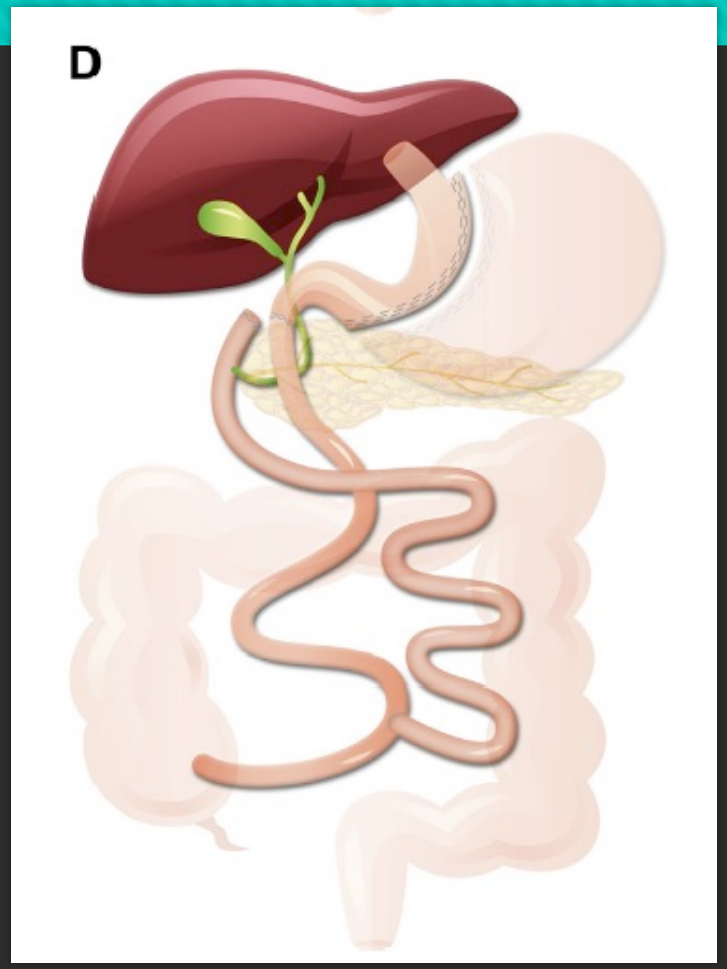


<u>Chirurgie restrictive/ malabsorptive/ métabolique</u>

- Poche autour de 15-30 cc.
- Anse alimentaire = 150 cm
- 2 anastomoses : gastro-jejunostomie et jejuno-jejunostomie.
- Changements métaboliques: ↓ ghréline, ↑GLP-1
- 30-35% perte de poids
- %EWL: 60-70%
- Meilleure chirurgie pour le RGO
- Risque de déficiences vitaminiques + dumping syndrome
- Bonne rémission des comorbidités

Canadian Journal of Cardiology 31 (2015) 153–166

Dérivation biliopancréatique/duodenal switch



Chirurgie restrictive/ malabsorptive/ métabolique

- Gastrectomie pariétale avec préservation du pylore.
- Transection du duodénum + duodéno-iléostomie + anse alimentaire = 250 cm
- Anse bilio-pancréatique + iléo-iléostomie
- Anse commune = 100 cm
- ↓ Ghréline
- ↑ GLP-1
- 35-50% de perte de poids
- %EWL = 70-80%
- Chirurgie la plus efficace en terme de perte de poids, de regain de poids et de rémission des comorbidités.
- Risque de déficiences vitaminiques, symptômes GI
- Malabsorption +++

Canadian Journal of Cardiology 31 (2015) 153–166

Complications de la chirurgie bariatrique à court et long terme

Court terme (< 30 jours)

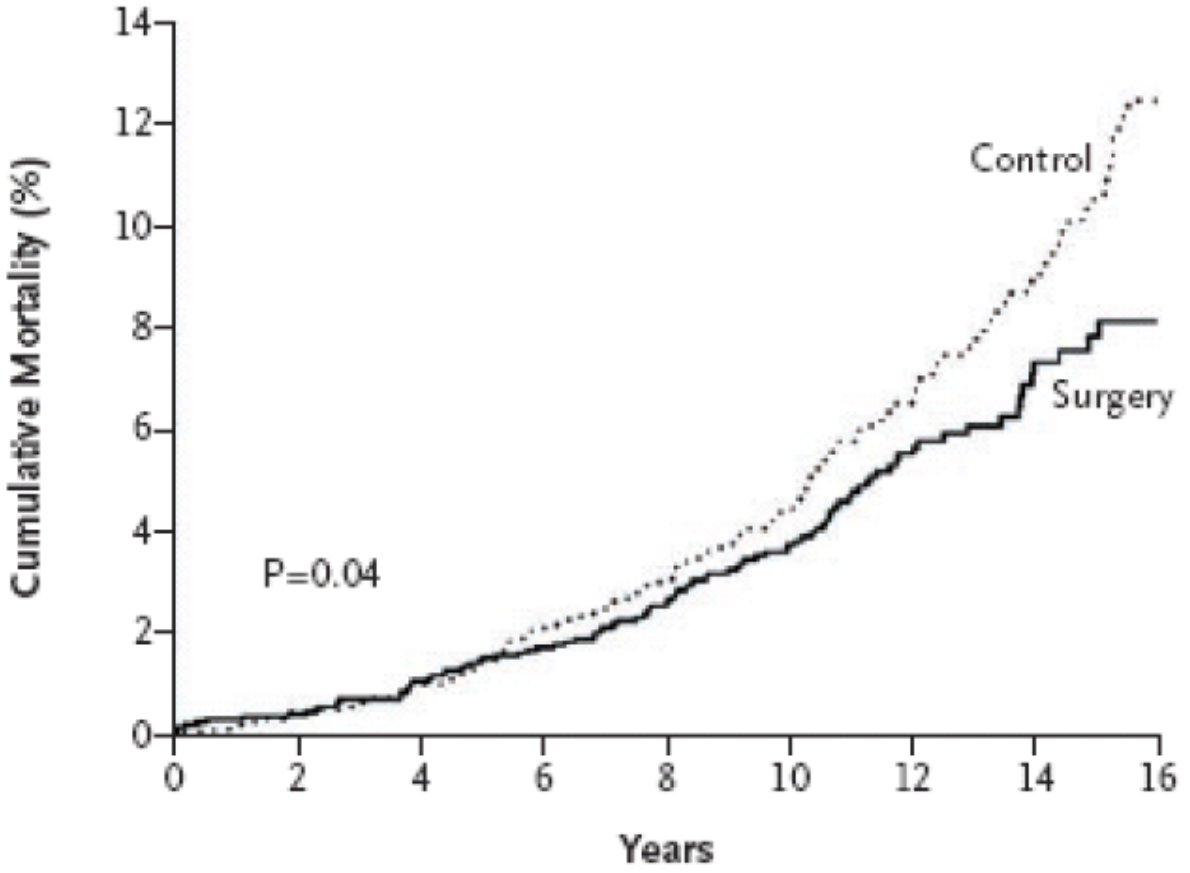
- Fuite dans l'abdomen et au site de l'anastomose (1,6 à 5,1 %)
- Saignement (0,5 à 3,5 %)
- Embolie pulmonaire (0,2 a 1 %)
- Décès (anneau : 0 à 0,1 %; manchon : 0,13 à 0,5 %; Roux : 0,15 à 1,15 %; biliopancréatique : 0,3 à 1,2 %)

Long terme (> 30 jours)

- Obstruction gastrique (les taux varient)
- Diarrhée accompagnée d'un syndrome de chasse, malabsorption, sels biliaires, carences nutritionnelles
- Complications graves : thromboembolie (1 %), insuffisance respiratoire (< 1 %), hémorragie (1 %), péritonite (1 %) et infection de la plaie (2 %)
- Après la pose d'un anneau : glissement de l'anneau (2 à 20 %), érosion (2 à 4 %)
- Après une dérivation de Roux : ulcère périphérique (0,6 à 25 %)

Piche et coll. *Can J Cardio* 2015;31:153-166. ASMBS Bariatric Surgery Procedures 2014. Accessible à l'adresse : http://asmbs.org/patients/bariatric-surgery-procedures. Freedhoff Y et Sharma AM. *Best weight: A Practical Guide to Office-Based Obesity Management*. Publié par le CON-RCO, 2010.

Chirurgie bariatrique - Mortalité

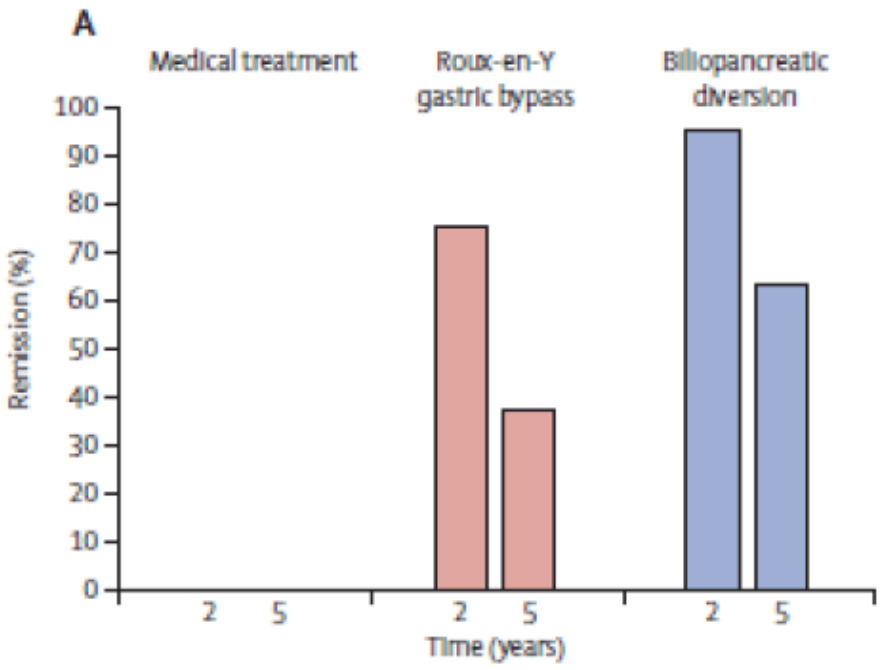


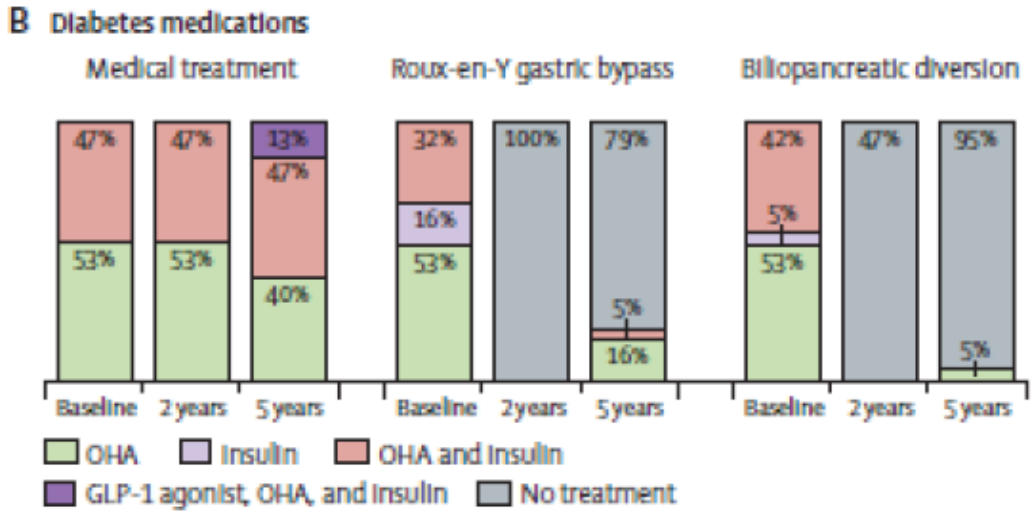
NNT 20

No. at Risk									
Surgery	2010	2001	1987	1821	1590	1260	760	422	169
Control	2037	2027	2016	1842	1455	1174	749	422	156

Sjostrom L, NEJM 2007, 357(8) : 741

Chirugie bariatrique et rémission du diabète





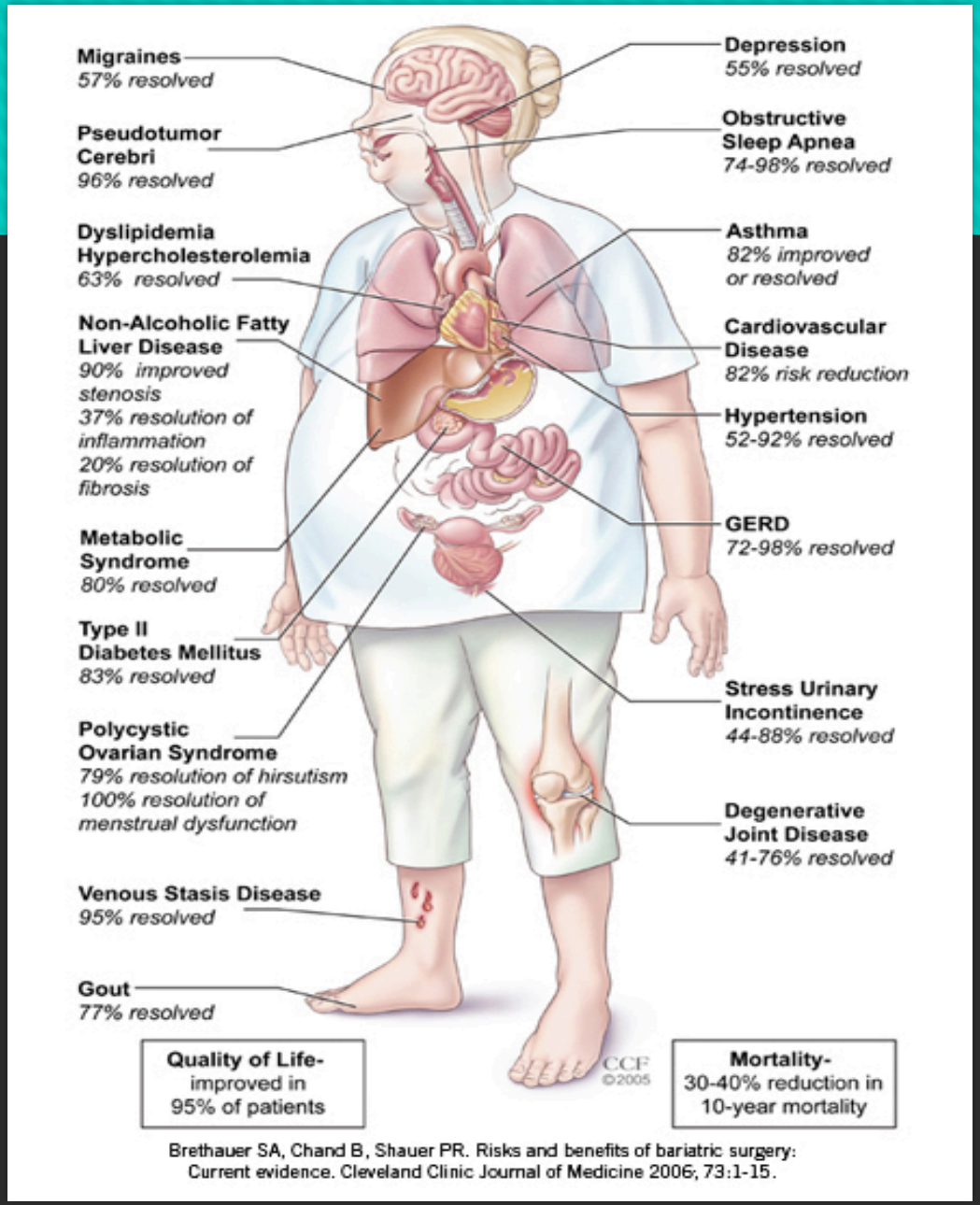
Number of OHA tablets

	Medical treatment	Roux-en-Y gastric bypass	Biliopancreatic diversion
Baseline	3 (0)	2·53 (1·12)	2·84 (0·69)
2 years	3 (0)	0 (0)	0 (0)
5 years	3 (0)	0·32 (0·67)	0·11 (0·46)

N=60, IMC initial 45, à 5 ans 42 vs 31 vs 30 kg/m^2

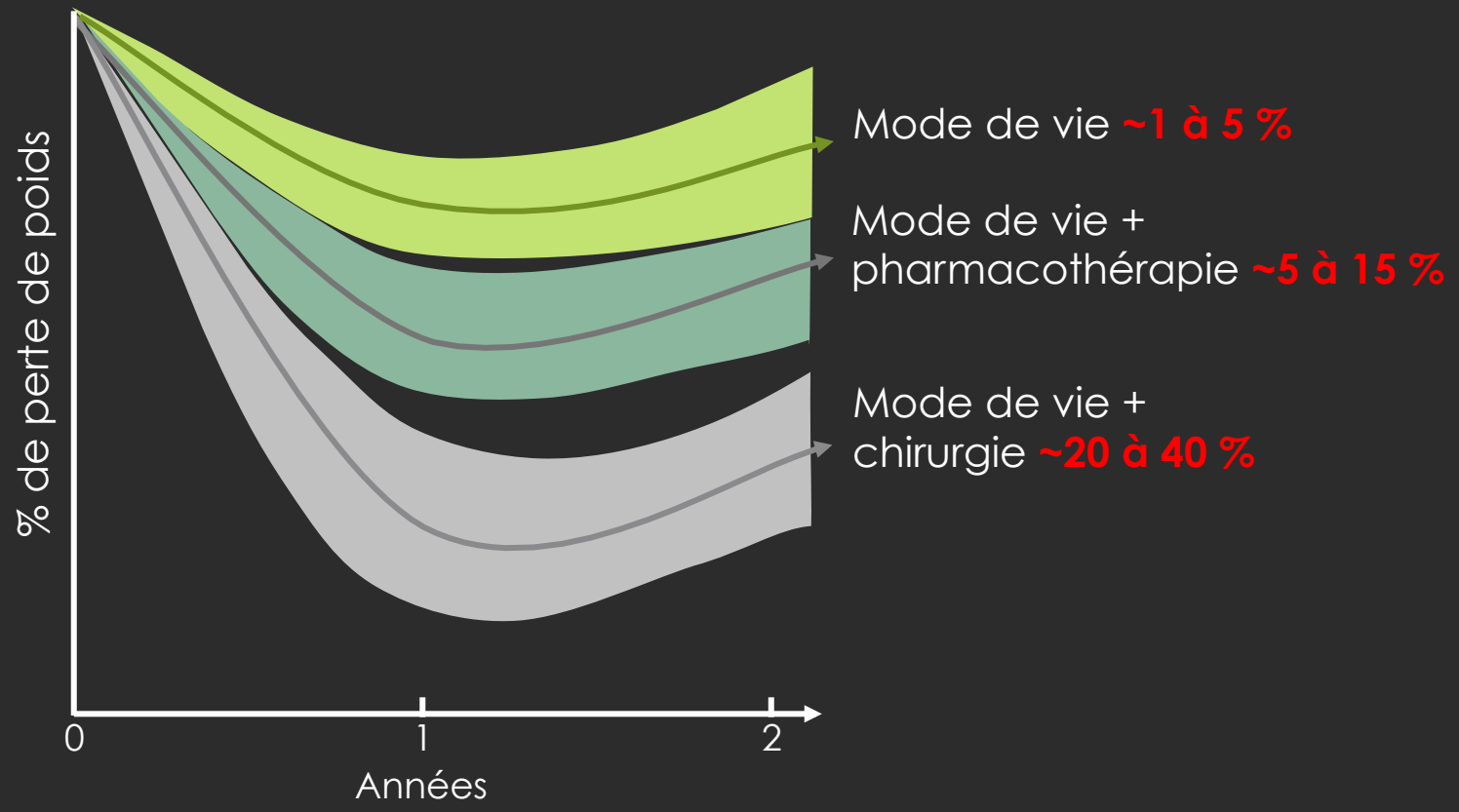
Mingrone G et al, Lancet 2015

Comorbidités et chx bariatrique



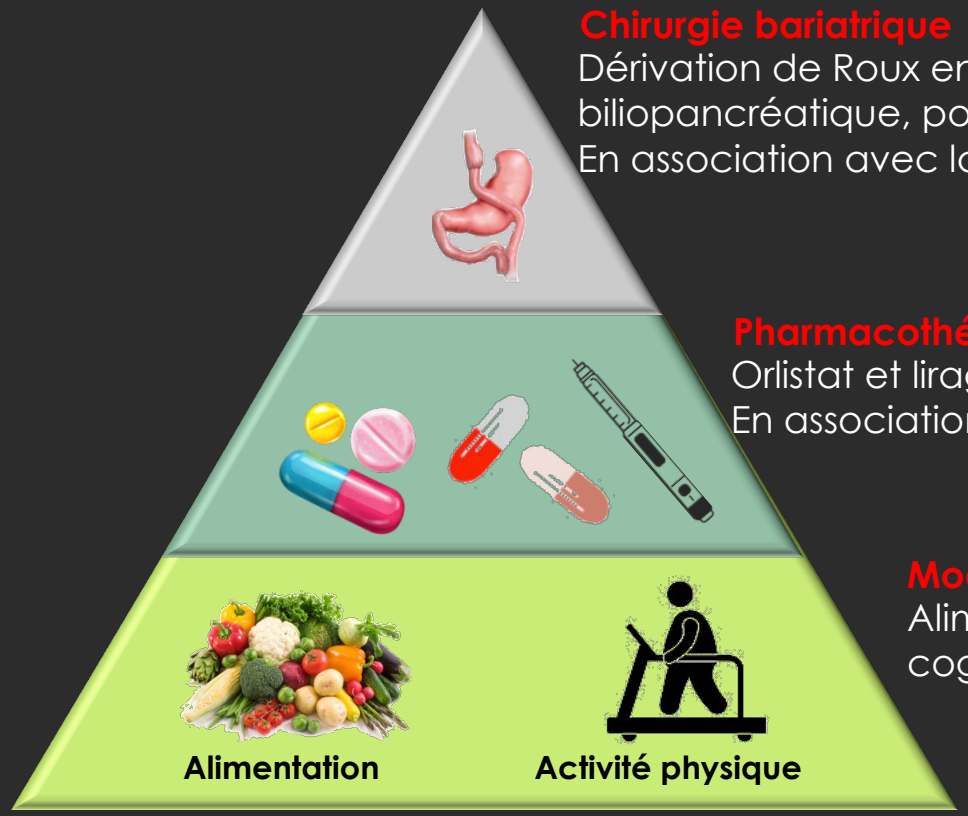
Brethauer SA, Chand B, Shauer PR. Risks and benefits of bariatric surgery: Current evidence. Cleveland Clinic Journal of Medicine 2006; 73:1-15.

Résumé : Perte de poids attendue de chaque traitement



Lau et coll. *CMAJ* 2007;176(8 suppl):en ligne-1–117.

Prise en charge de l'obésité



Chirurgie bariatrique
Dérivation de Roux en Y, gastrectomie en manchon, dérivation biliopancréatique, pose d'un anneau gastrique par laparoscopie
En association avec la modification du mode de vie

Pharmacothérapie
Orlistat et liraglutide et bientôt contrave
En association avec la modification du mode de vie

Modifications du mode de vie
Alimentation, activité physique et thérapie cognitive-comportementale, meal replacement

Le choix du traitement dépend du degré d'obésité du patient et du risque de troubles liés à l'obésité

Lau et coll. *CMAJ* 2007;176(8 suppl):en ligne-1–117.

Questions ?