

# Obésités plurielles : Un regard nuancé sur une pathologie physique et psycho-sociale

**Pr Anne-Laure Borel, PU-PH Nutrition**  
**CHU Grenoble Alpes, service d'endocrinologie, diabétologie, nutrition**  
**Laboratoire INSERM U1300, Université Grenoble Alpes**

# Les obésités, variabilité phénotypique et pronostique

# Définition et prévalence

L'obésité est une maladie car elle affecte le bien-être physique, psychologique et social des individus.

**Table 1.** World Health Organization Classification of Obesity

Classification	BMI, kg/m <sup>2</sup>
Underweight	<18.5
Normal weight	18.5–24.9
Overweight	25–29.9
Obese	
Class I	30–34.9
Class II	35–39.9
Class III	≥40

BMI indicates body mass index.

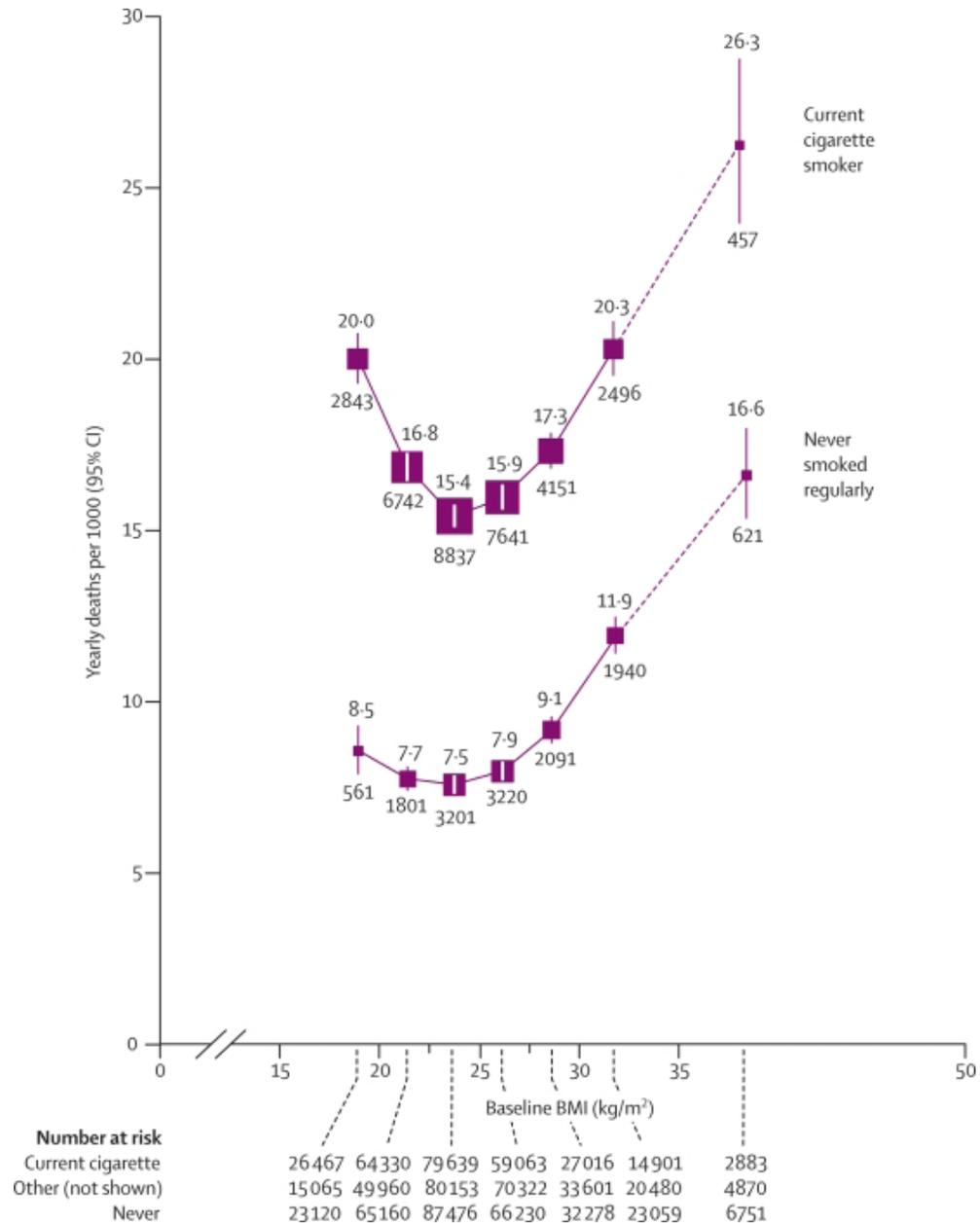
Prévalence en France : Etude ESTEBAN 2014-2016  
**Corpulence chez les adultes de 18 à 74 ans en 2015**  
54 % des ♂ et 44 % des ♀ sont en surpoids ou obèses (IMC ≥25).

Prévalence de l'obésité (IMC ≥30) = 17 % ♂ et ♀.

Entre ENNS-2006 et Esteban-2015 la prévalence du surpoids et de l'obésité est stable.

La prévalence ↗ avec l'âge et reste supérieure chez les personnes les moins diplômées.

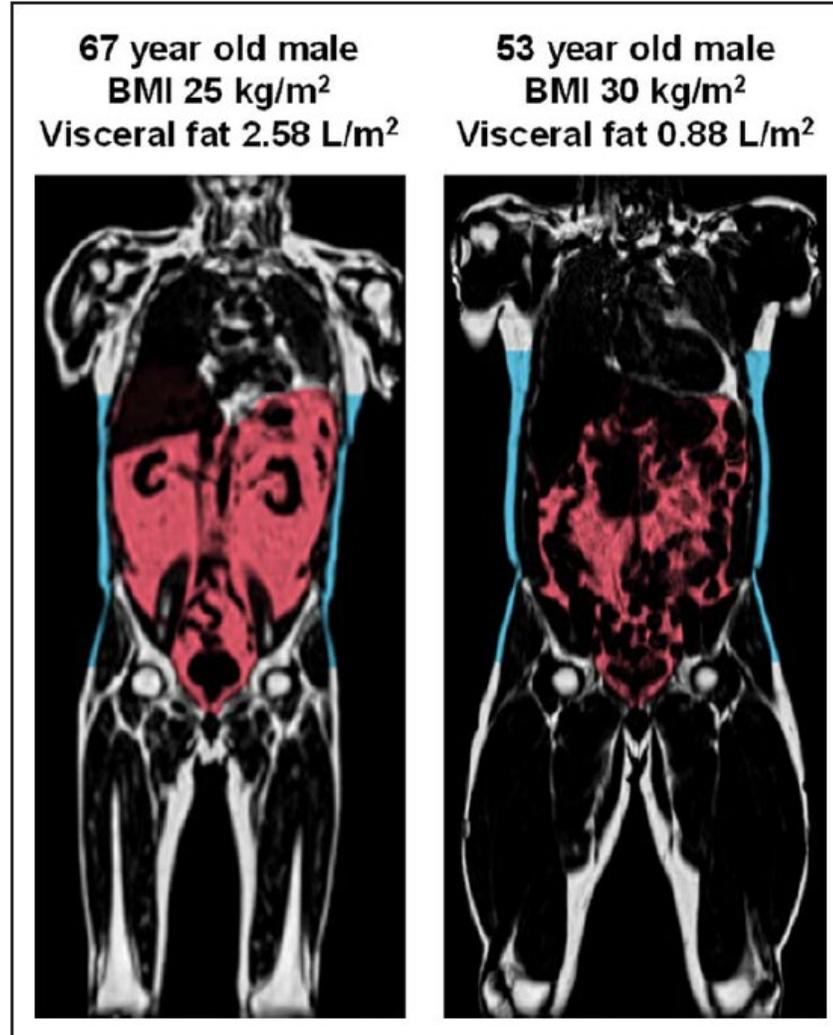
# Indice de masse corporelle et mortalité



**Métaanalyse**  
**57 études prospectives incluant**  
**894 576 participants**

# Les limites de l'indice de masse corporelle

Lequel de ses deux hommes présente le risque de santé le plus élevé ?



# Répartition des graisses et risque pour la santé

## Obésité périphérique ou sous-cutanée:

Obésité métaboliquement saine =  
51,8% ♀ ayant une obésité\*  
25,3 % ♂ ayant une obésité

La graisse sous-cutanée est  
NEGATIVEMENT corrélée avec :

- Le diabète de type 2, l'hypertension, la dyslipidémie (IIb)
- Les événements cardiovasculaires
- Cancers ? (résultats variables selon les études)



Lespugue's Venus



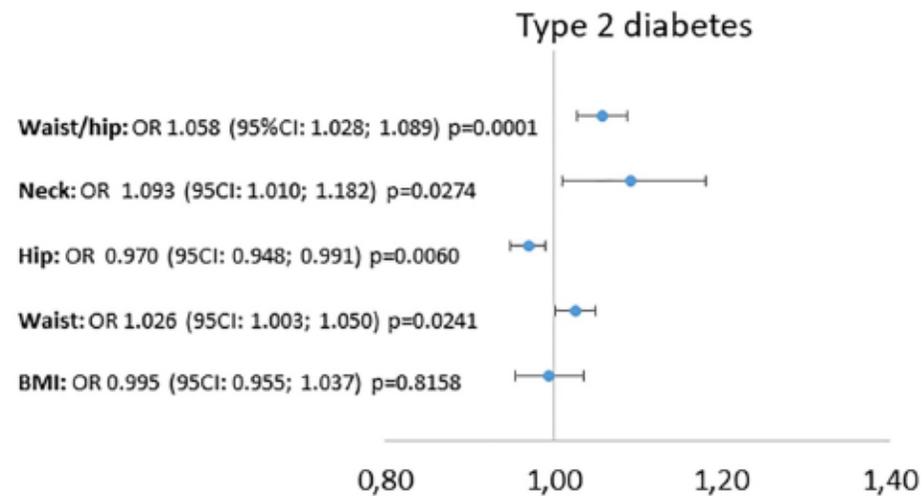
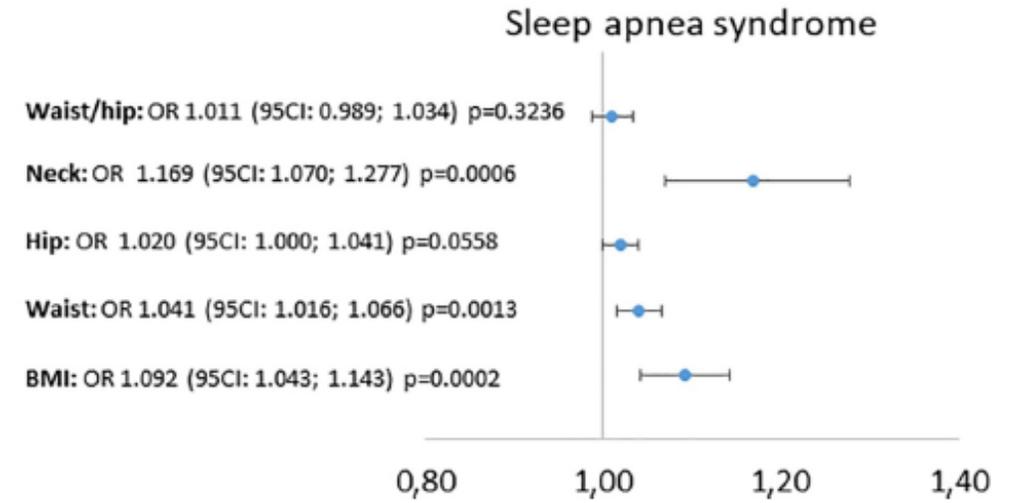
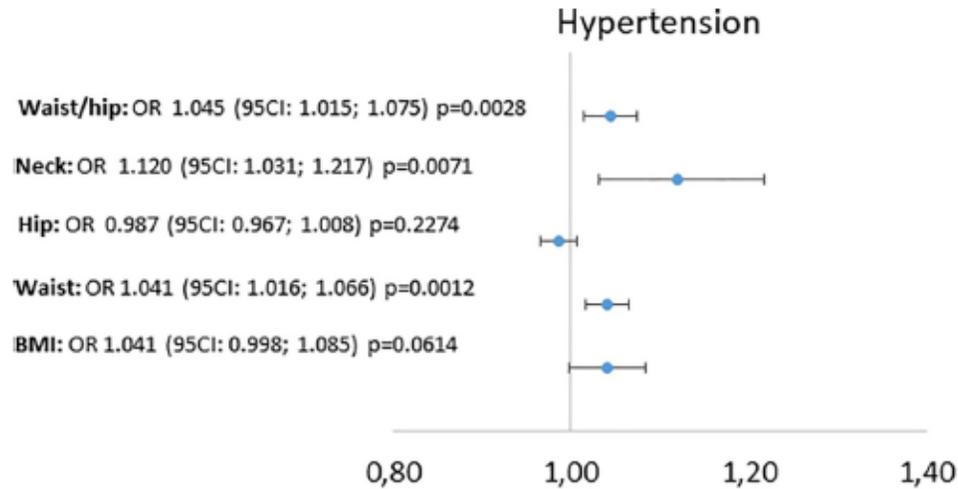
## Obésité centrale ou abdominale:

La graisse viscérale est POSITIVEMENT  
corrélée avec :

- Le diabète de type 2, l'hypertension, la dyslipidémie (IIb)
- Les événements cardiovasculaires
- Cancers

\*Cohorte française « Constances » (2013)

# Mesures anthropométriques et comorbidités



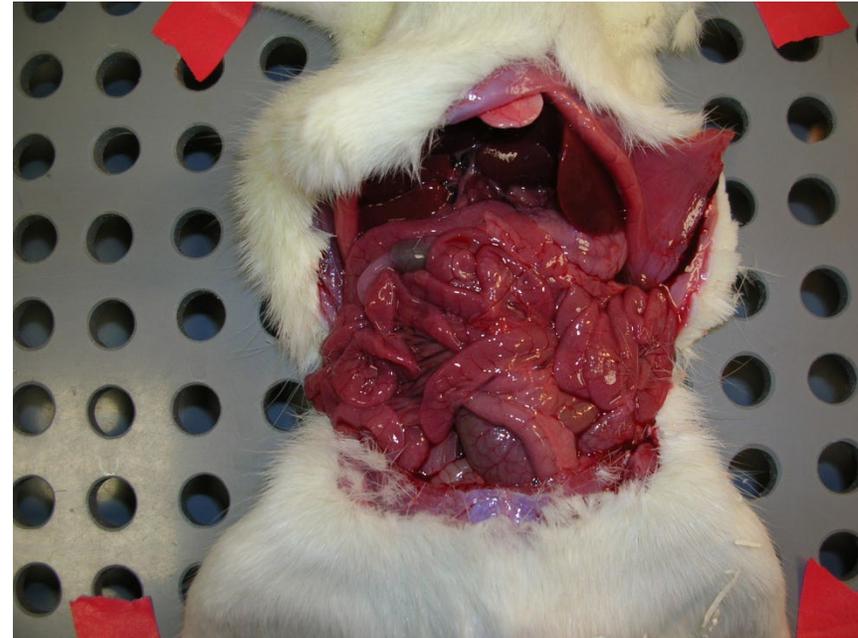
Severe Obesity Outcome Network (SOON) cohort

Adult patients volunteering for bariatric surgery

# Graisse viscérale ou graisse mésentérique

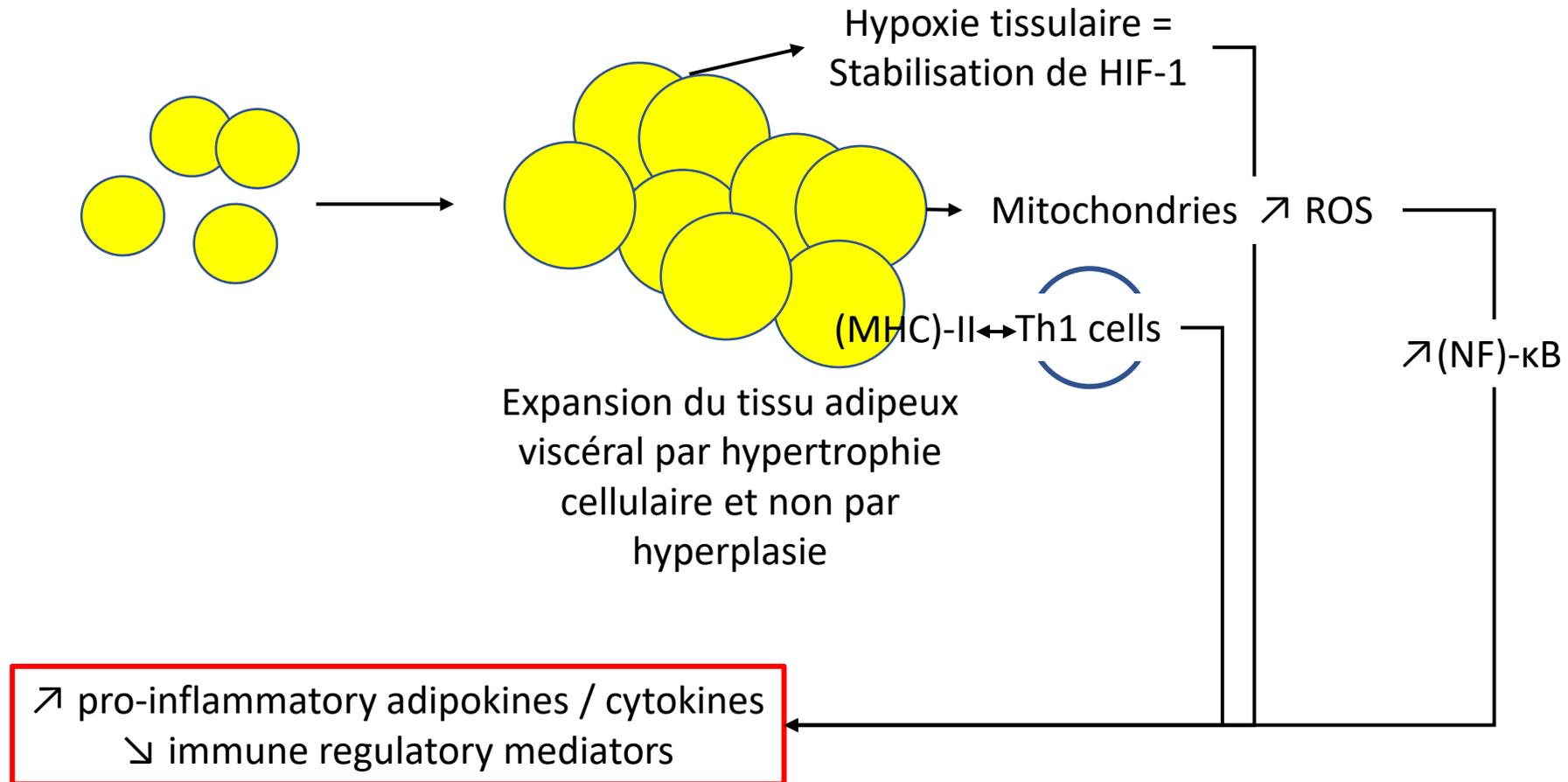


**Zucker rat**



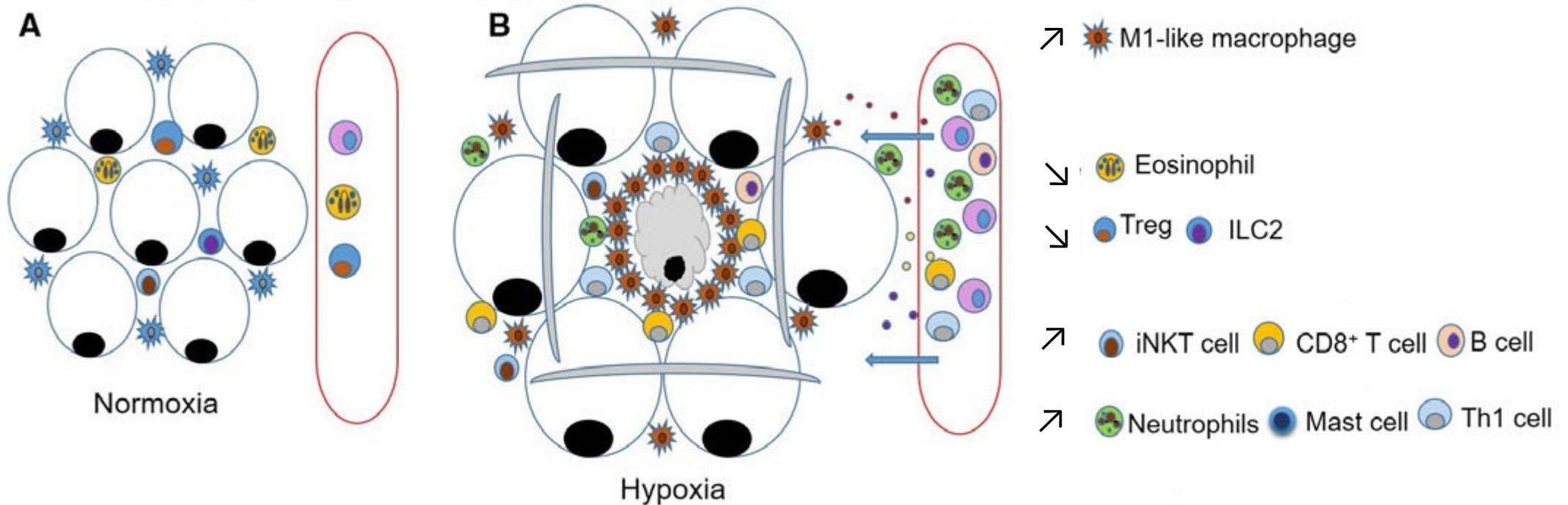
**Lou/C rat**

# De l'obésité à l'inflammation de bas grade



# De l'obésité à l'inflammation de bas grade

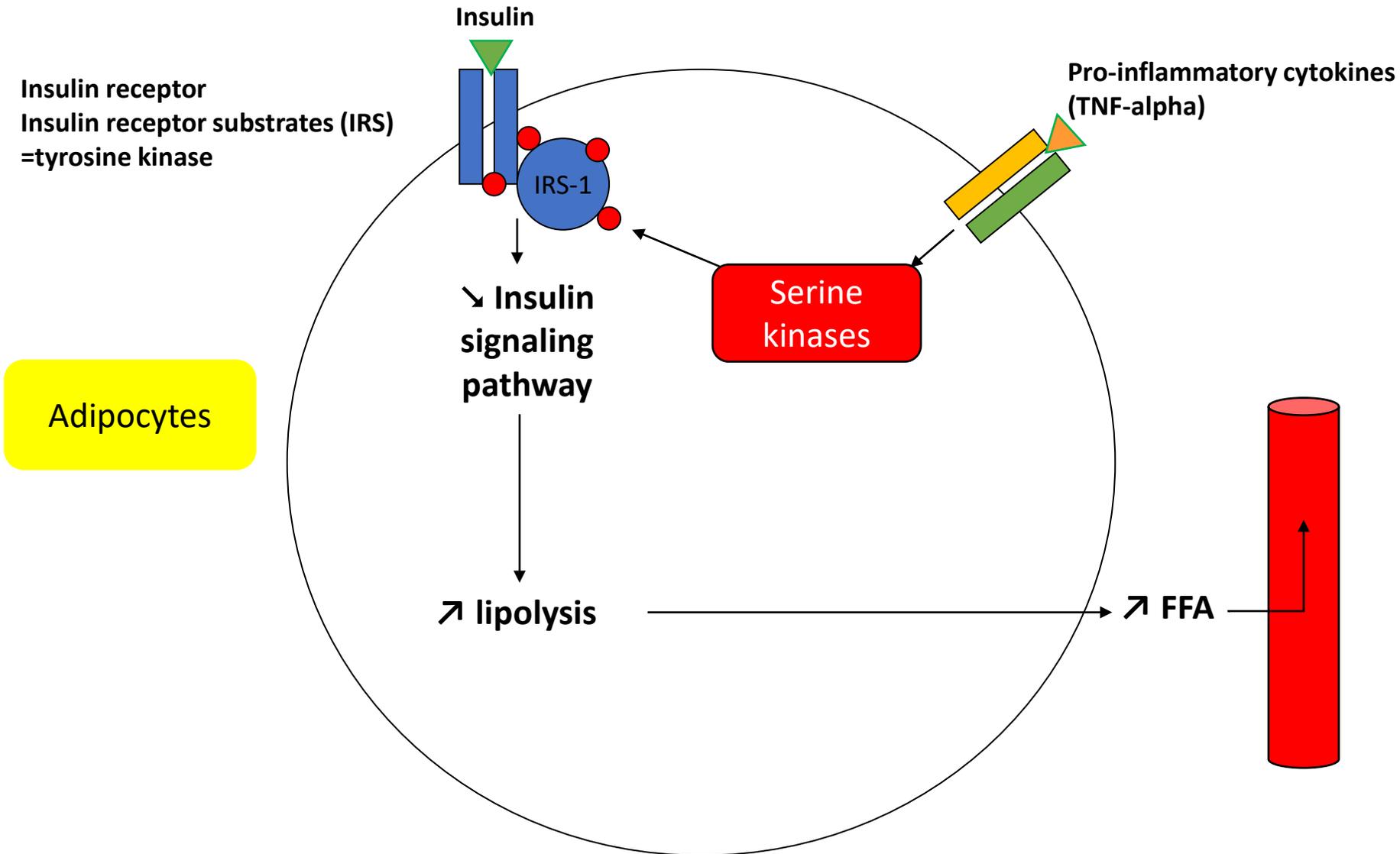
↗ pro-inflammatory adipokines / cytokines  
↘ immune regulatory mediators



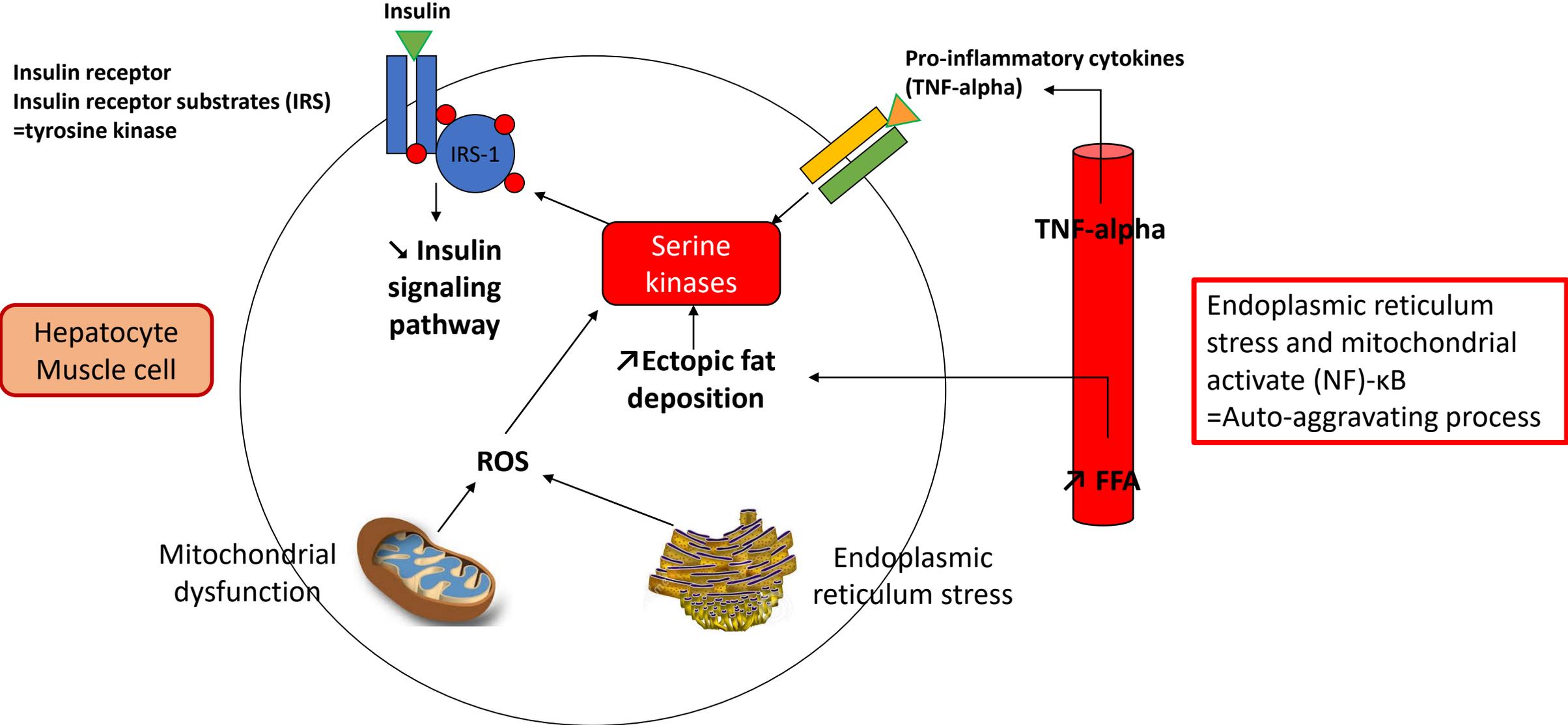
- ↘ M2-like macrophage
- ↗ M1-like macrophage
- ↘ Eosinophil
- ↘ Treg ILC2
- ↗ iNKT cell CD8+ T cell B cell
- ↗ Neutrophils Mast cell Th1 cell
- ↗ Fibrosis

Recruitments of inflammatory immune cells and AT inflammation

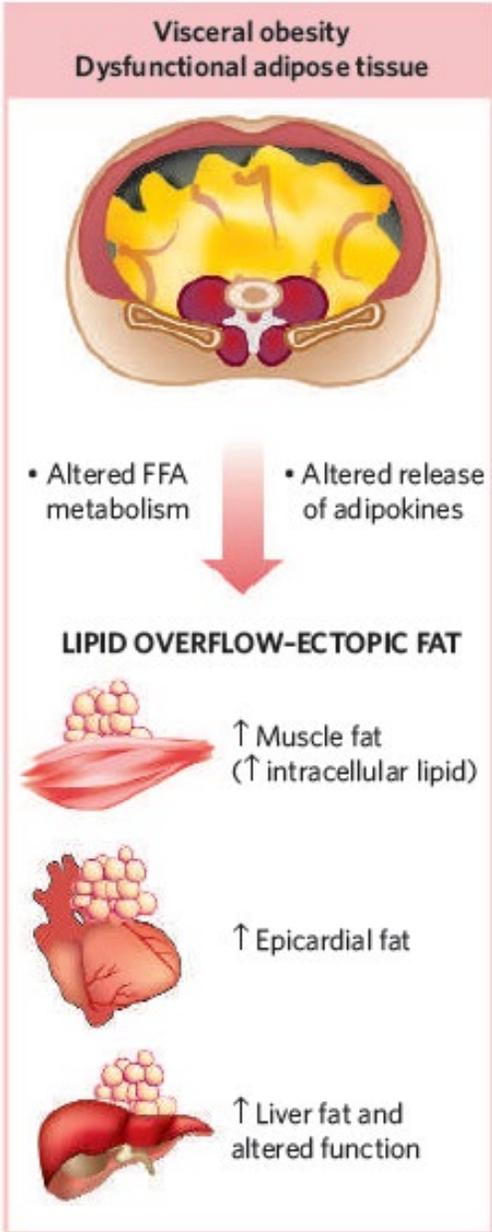
# From inflammation to insulin resistance



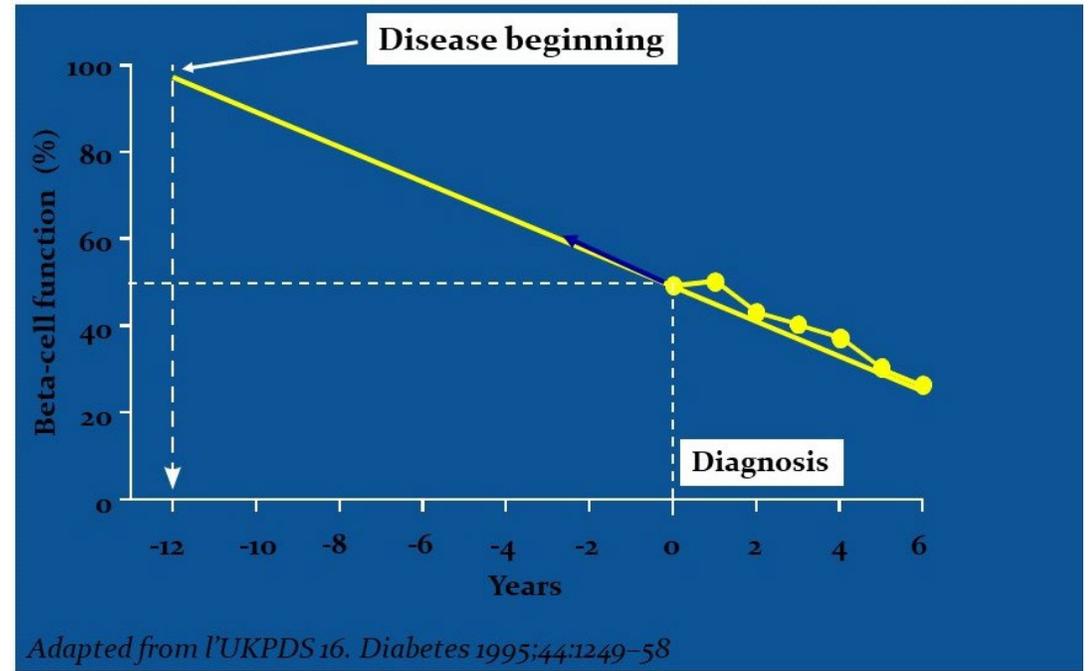
# From inflammation to insulin resistance



# De l'insulino-résistance au diabète de type 2



Acanthosis nigricans ou mélanodermie

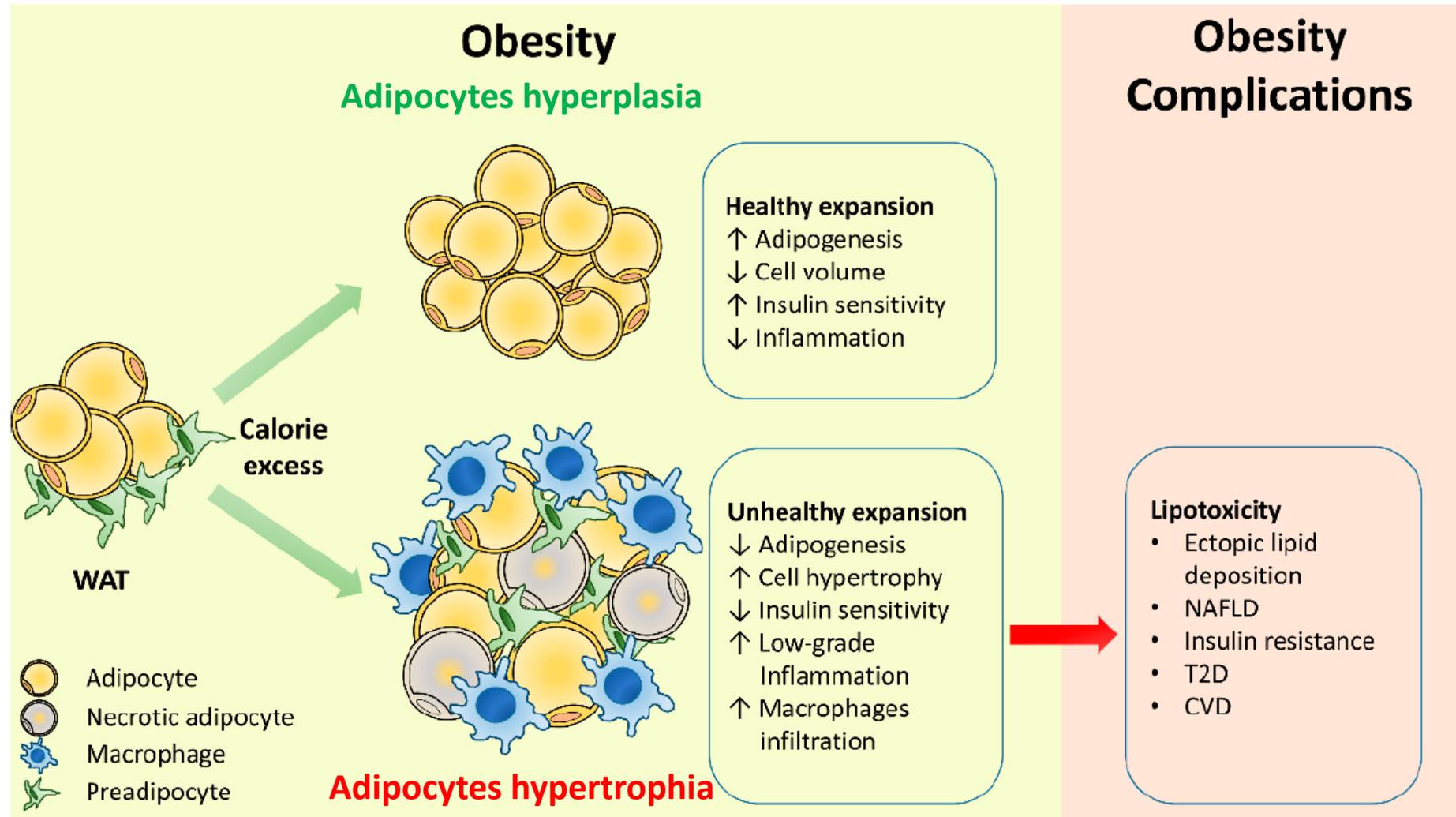


**Insulino-résistance**

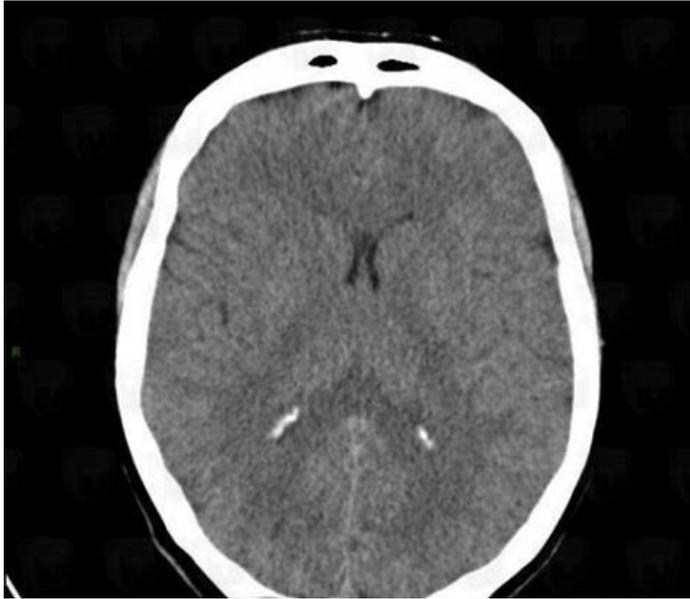
**+**

**Carence relative et progressive en insuline**

# Obésité métaboliquement saine ou non



# Complications « mécaniques de l'obésité »



Hypertension intra-crânienne bénigne



Lymphoedème du tablier abdominal

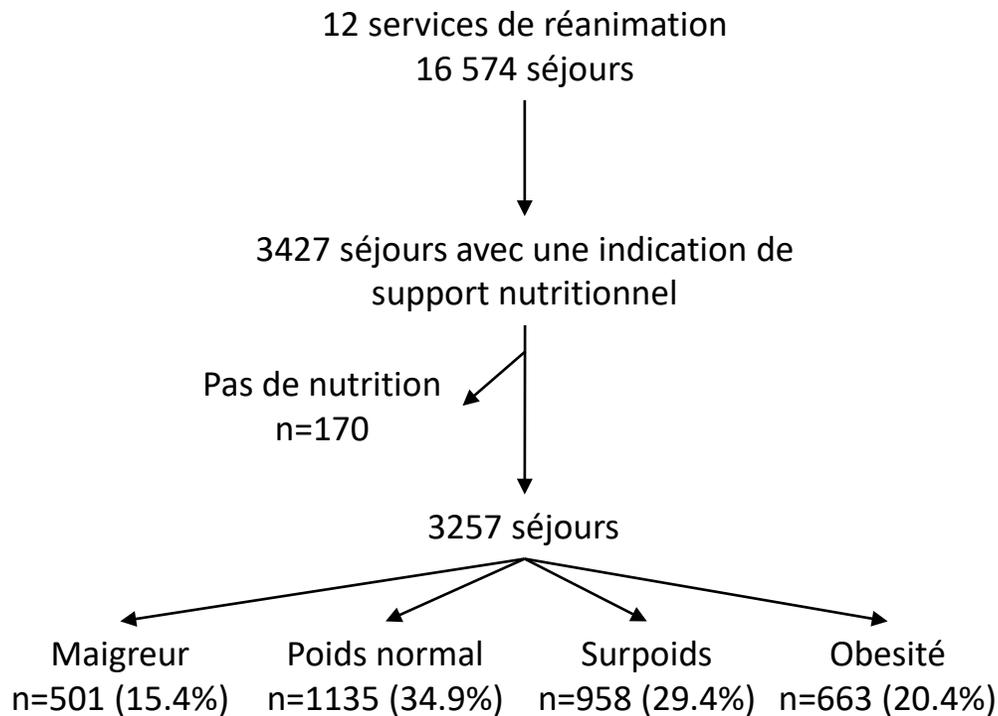
Asthme

Epine calcanéenne

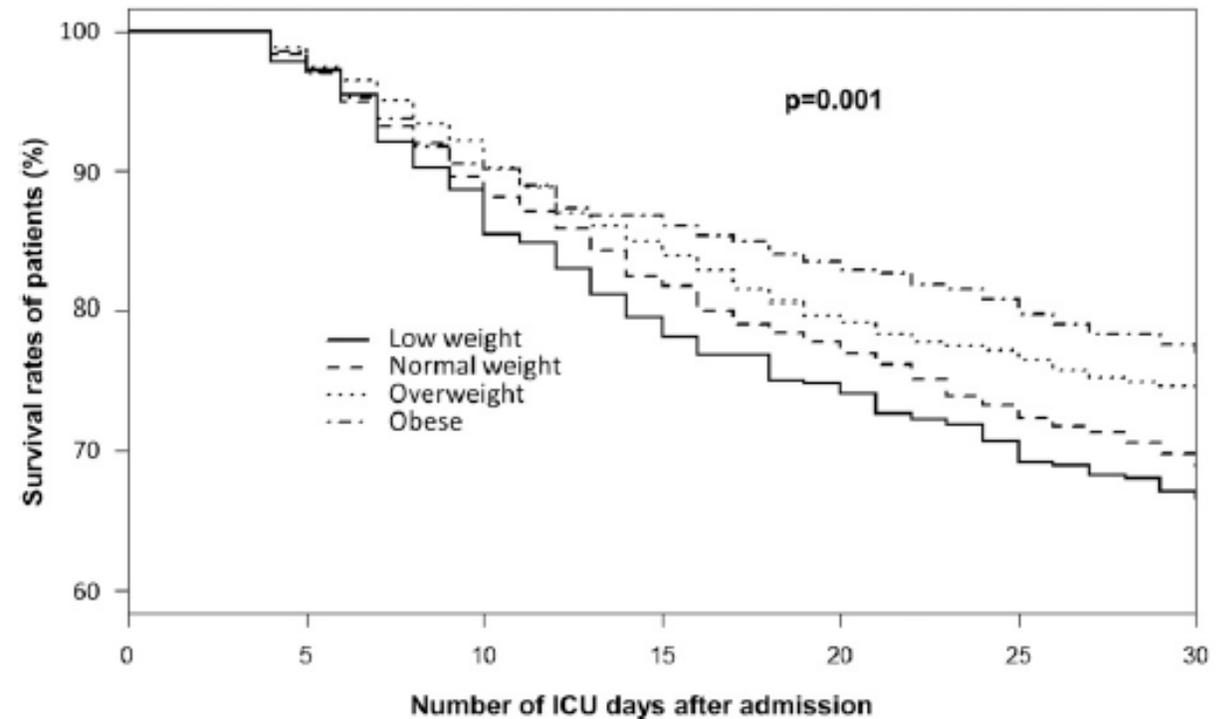
Douleurs articulaires des membres inférieurs

# « Obesity paradox » ou le paradoxe de l'obésité

L'obésité est associée à un risque de maladies métaboliques et cardiaques et à certains cancers. Cependant, chez des personnes ayant une maladie aiguë grave ou une maladie chronique, l'obésité confère un avantage pour la survie.

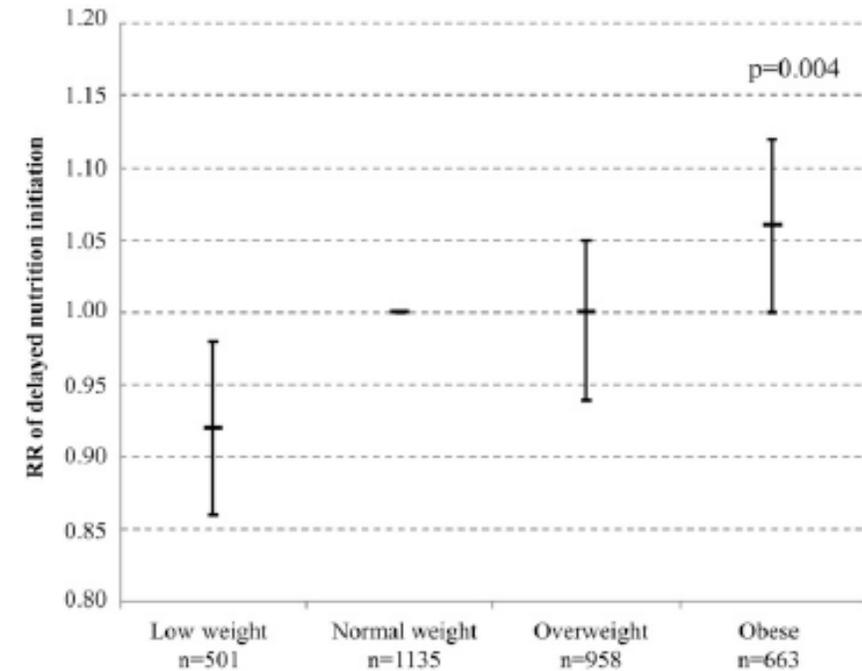
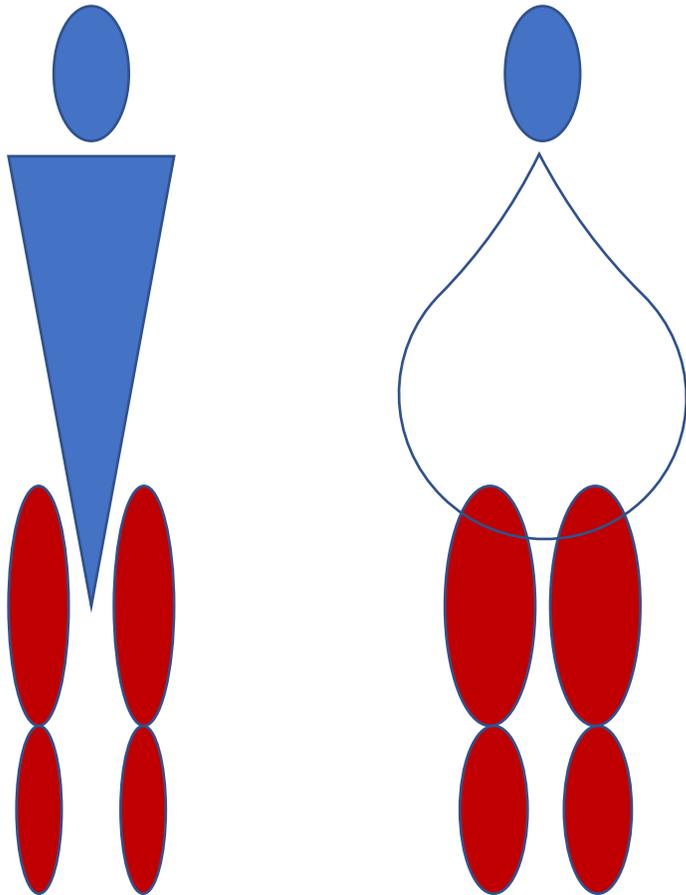


Cohorte OUTCOME-REA



Borel AL, *Am J Clin Nutr* 2014

# « Obesity paradox » ou le paradoxe de l'obésité



**FIGURE 3.** Adjusted RR associated with the delay of nutrition initiation according to patient BMI group. The *P* value reports the result of the nutritional status (defined by BMI groups) independent variable in a multivariate negative binomial model. The model was built by using all variables associated with the delay in nutrition initiation in a univariate regression with *P* < 0.2. Backward elimination was performed until all variables met the 5% threshold in the multivariate context.

# Obésité sarcopénique

Bonjour Anne Laure, je te sollicite à nouveau pour Mme X, 61 ans

Elle est donc toujours hospitalisée depuis six mois en convalescence, séjour entrecoupé par une hospitalisation pour un érysipèle à streptocoque.

Elle ne va pas trop mal. Elle pèse 147 kilos contre 190kg à son arrivée. La mobilité est toujours très limitée, elle est alitée une grande partie de la journée mais nous parvenons à l'asseoir au bord du lit. Elle est de plus en plus volontaire.

Nous envisageons, si tout va bien, un retour à domicile.

Cependant, j'aurais souhaité quelle puisse être à nouveau hospitalisée quelques jours pour refaire le point et avoir quelques avis. Les transferts sont difficiles et la faire venir en externe de son domicile pour des consultations me semble compliqué. La situation actuelle est la suivante :

- Son diabète est correctement équilibré
- Douleur genou droit à l'appui limitant le maintien en position debout (en sachant que la mobilité est aussi limitée par une polynévrite aux membres inférieurs et par son volumineux tablier abdominal). A mon avis arthrose invalidante justifiant peut-être une prothèse si anesthésie possible.
- Avis concernant son syndrome obésité-hypoventilation traité par ventilation non invasive

# Complications psychosociales de l'obésité

A partir du XVIe siècle  
Désapprobation de la  
grosseur chez la femme  
mais « embonpoint »  
chez l'homme

1930 : inversion sociale  
Obésité = marqueur des  
classes populaires

Préjugés culturels :

- Religieux : « péché de gourmandise »
- Moral : « prend plus que sa part »
- Médical : « met sa santé en danger »
- Santé publique : « lutter contre l'obésité = priorité »

Imprégnation  
inconsciente qui peut  
cohabiter avec la  
bienveillance

Discrimination =  
d'inconscient à  
inconscient

⇒ Culpabilité/honte  
⇒ disqualification  
⇒ dévalorisation  
intériorisée  
⇒ éloignement des  
facultés d'adaptation

# Grossophobie sociétale et médicale

1<sup>er</sup> extrait



2<sup>ème</sup> extrait

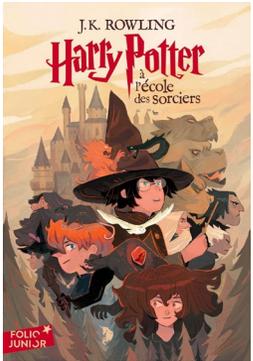
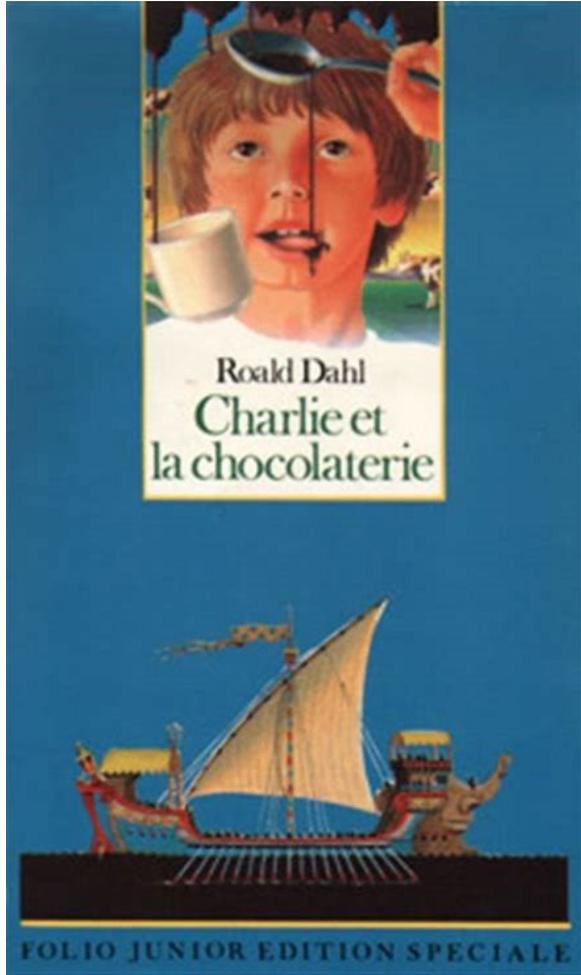


3<sup>ème</sup> extrait



The screenshot displays the Radio France website interface. At the top, there is a navigation bar with links for 'Radios', 'Podcasts', 'Catégories', 'Espace musique', the 'radiofrance' logo, 'Rechercher', 'Se connecter', and 'Votre avis'. Below this is a secondary navigation bar with 'france culture' highlighted and links for 'Grille des programmes', 'Podcasts', 'Fictions', 'Documentaires', 'Savoirs', and 'Arts et Création'. The main content area features a video player showing a person from behind on a beach. Text below the video identifies the series as 'Série « Place aux gros »' and the program as 'Tous grossophobes !', with a note that it was first broadcast on November 18, 2019. A purple button labeled 'ÉCOUTER (54 MIN)' is prominent, along with icons for bookmarking and sharing. At the bottom, a live broadcast player for 'Le Cours de l'histoire' is visible, showing the current time as 33:48 out of 58:45.

Grossophobie  
sociétale et  
médicale



<https://graspolitique.wordpress.com/liste-non-safe/>



## Liste Non Safe

**Pour contribuer à la liste, adressez vos témoignages à [graspolitique@gmail.com](mailto:graspolitique@gmail.com)**

Nous ne publierons pas les noms des autrices et auteurs des témoignages.

# Effet de la chirurgie bariatrique sur l'emploi

236 patients

8 perdus de vu

Exclusion des retraités

Exclusion invalidité pour causes non liée au poids  
(ex : trauma médullaire)

1 patient sur 2 sans emploi  
avant chirurgie a retrouvé un  
emploi après chirurgie

Table 2

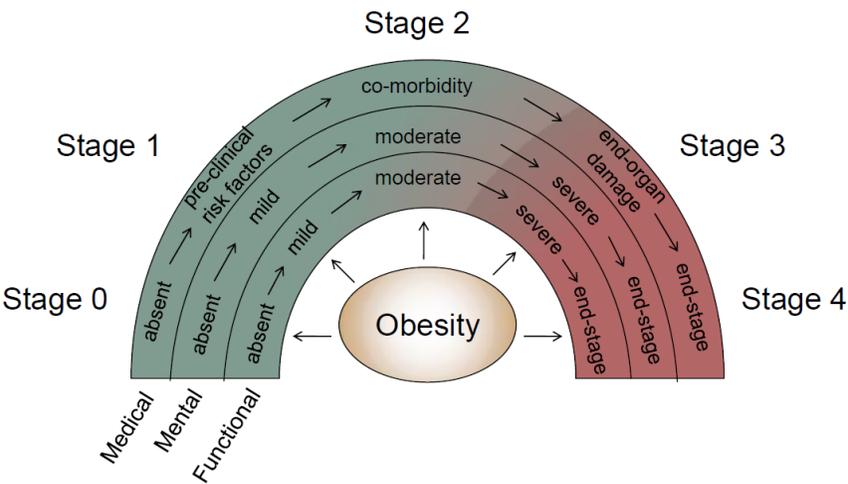
Results for employment rate before and after surgery

	Before	After	<i>P</i> value*
Full-time employment (n)			
Overall	158/238 (66.4%)	199/238 (83.6%)	< .0001
Sex			
Female	143/195 (73.3%)	176/195 (90.2%)	< .0001
Male	15/43(34.8%)	23/43 (53.5%)	0.008
Age			
20–29 yr	13/30	24/30	0.0009
30–39 yr	58/78	69/78	0.001
40–49 yr	60/84	75/84	< .0001
>50 yr	27/46	31/46	0.125
Procedure			
RYGB	104/154	136/154	< .0001
SG	54/84	63/84	0.004

RYGB = Roux-en-Y gastric bypass; SG = sleeve gastrectomy.

\* McNemar's  $\chi^2$  test for paired data.

# EOSS: EDMONTON OBESITY STAGING SYSTEM - Staging Tool



### STAGE 0

- **NO** sign of obesity-related risk factors
- **NO** physical symptoms
- **NO** psychological symptoms
- **NO** functional limitations

Case Example:  
Physically active female with a BMI of 32 kg/m<sup>2</sup>, no risk factors, no physical symptoms, no self-esteem issues, and no functional limitations.

*Class I, Stage 0 Obesity*

WHO Obesity Classification

### STAGE 1

- Patient has obesity-related **SUBCLINICAL** risk factors (borderline hypertension, impaired fasting glucose, elevated liver enzymes, etc.) - *OR* -
- **MILD** physical symptoms - patient currently not requiring medical treatment for comorbidities (dyspnea on moderate exertion, occasional aches/pains, fatigue, etc.) - *OR* -
- **MILD** obesity-related psychological symptoms and/or mild impairment of well-being (quality of life not impacted)

Case Example:  
38 year old female with a BMI of 59.2 kg/m<sup>2</sup>, borderline hypertension, mild lower back pain, and knee pain. Patient does not require any medical intervention.

*Class III, Stage 1 Obesity*

WHO CLASSIFICATION OF WEIGHT STATUS (BMI kg/m<sup>2</sup>)

Obese Class I	30 - 34.9
Obese Class II	35 - 39.9
Obese Class III	≥40

**Stage 0 / Stage 1 Obesity**

➔ Patient **does not meet clinical criteria for admission** at this time. Please refer to primary care for further preventative treatment options.

### STAGE 2

- Patient has **ESTABLISHED** obesity-related comorbidities requiring medical intervention (HTN, Type 2 Diabetes, sleep apnea, PCOS, osteoarthritis, reflux disease) - *OR* -
- **MODERATE** obesity-related psychological symptoms (depression, eating disorders, anxiety disorder) - *OR* -
- **MODERATE** functional limitations in daily activities (quality of life is beginning to be impacted)

Case Example:  
32 year old male with a BMI of 36 kg/m<sup>2</sup> who has primary hypertension and obstructive sleep apnea.

*Class II, Stage 2 Obesity*

### STAGE 3

- Patient has **significant** obesity-related end-organ damage (myocardial infarction, heart failure, diabetic complications, incapacitating osteoarthritis) - *OR* -
- **SIGNIFICANT** obesity-related psychological symptoms (major depression, suicide ideation) - *OR* -
- **SIGNIFICANT** functional limitations (eg: unable to work or complete routine activities, reduced mobility)
- **SIGNIFICANT** impairment of well-being (quality of life is significantly impacted)

Case Example:  
49 year old female with a BMI of 67 kg/m<sup>2</sup> diagnosed with sleep apnea, CV disease, GERD, and suffered from stroke. Patient's mobility is significantly limited due to osteoarthritis and gout.

*Class III, Stage 3 Obesity*

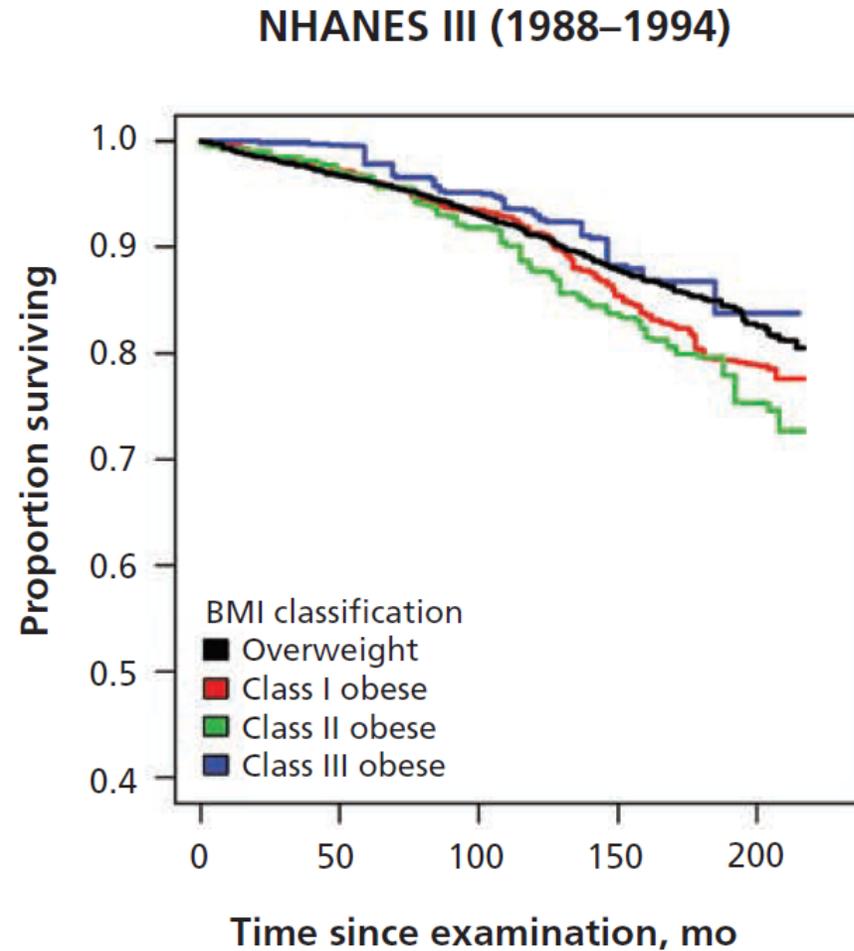
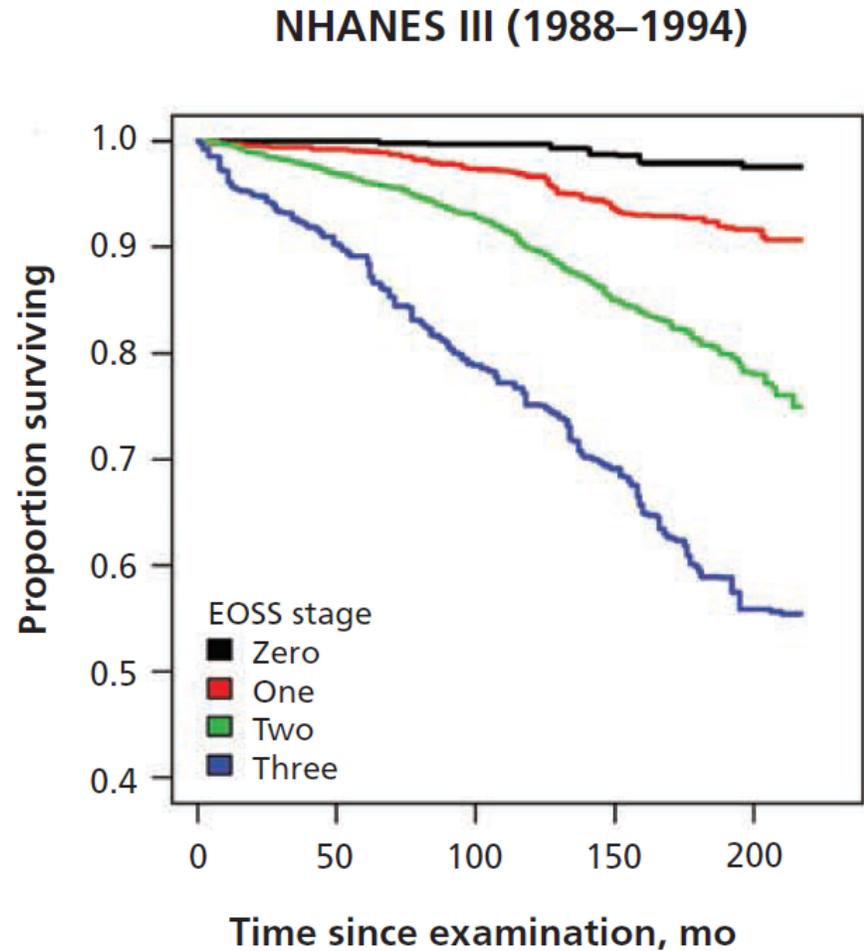
### STAGE 4

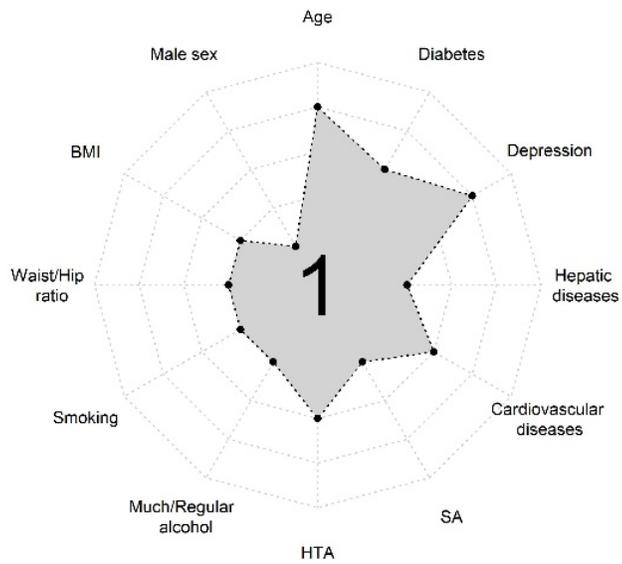
- **SEVERE** (potential end stage) from obesity-related comorbidities - *OR* -
- **SEVERELY** disabling psychological symptoms - *OR* -
- **SEVERE** functional limitations

Case Example:  
45 year old female with a BMI of 54 kg/m<sup>2</sup> who is in a wheel chair because of disabling arthritis, severe hyperpnea, and anxiety disorder.

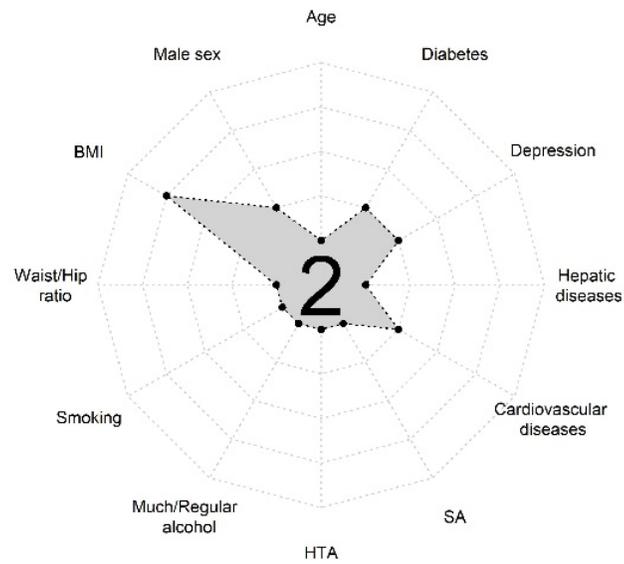
*Class III, Stage 4 Obesity*

# Classification d'Edmonton et mortalité

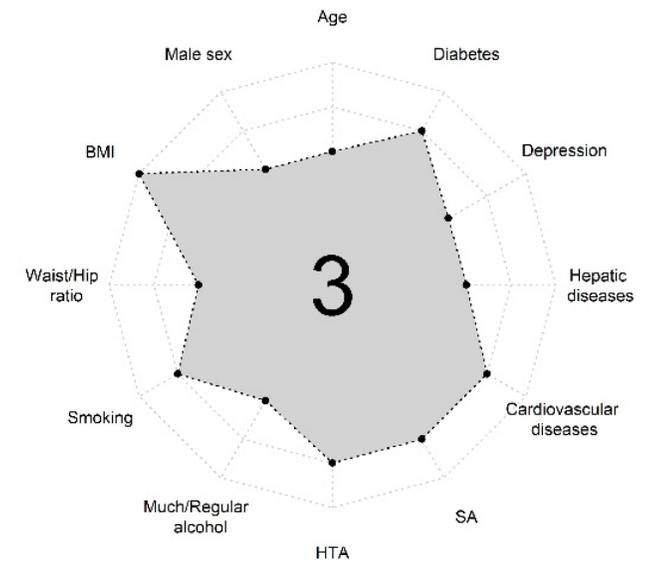




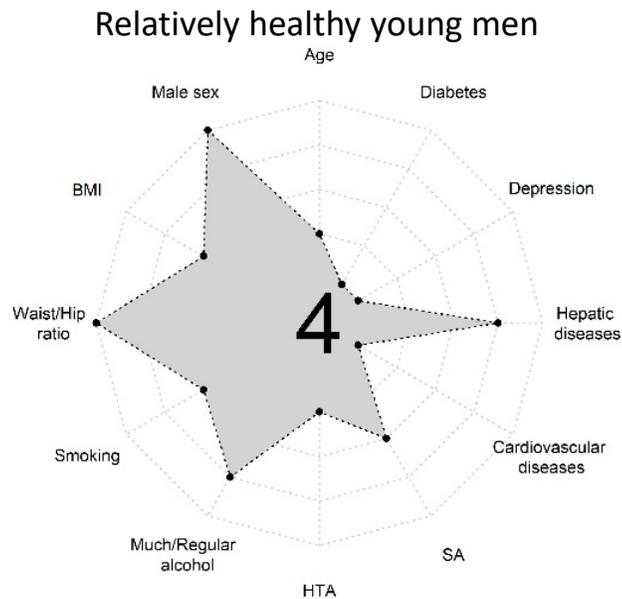
Middle-age women with some comorbidities



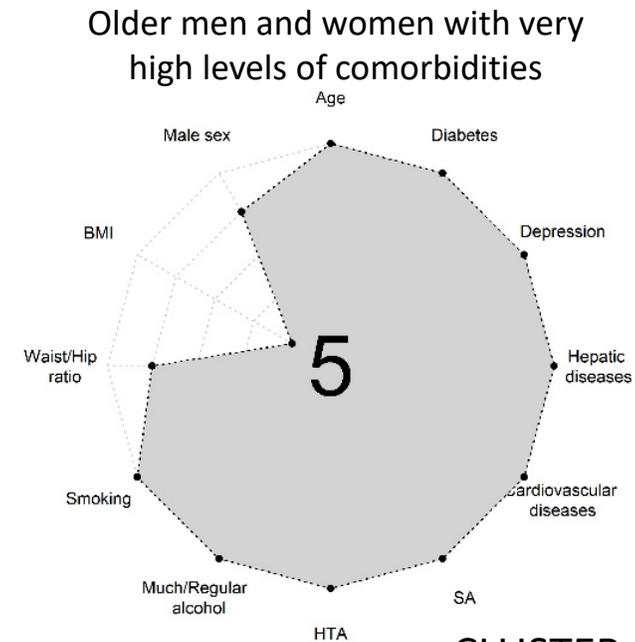
Healthy young women



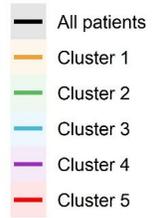
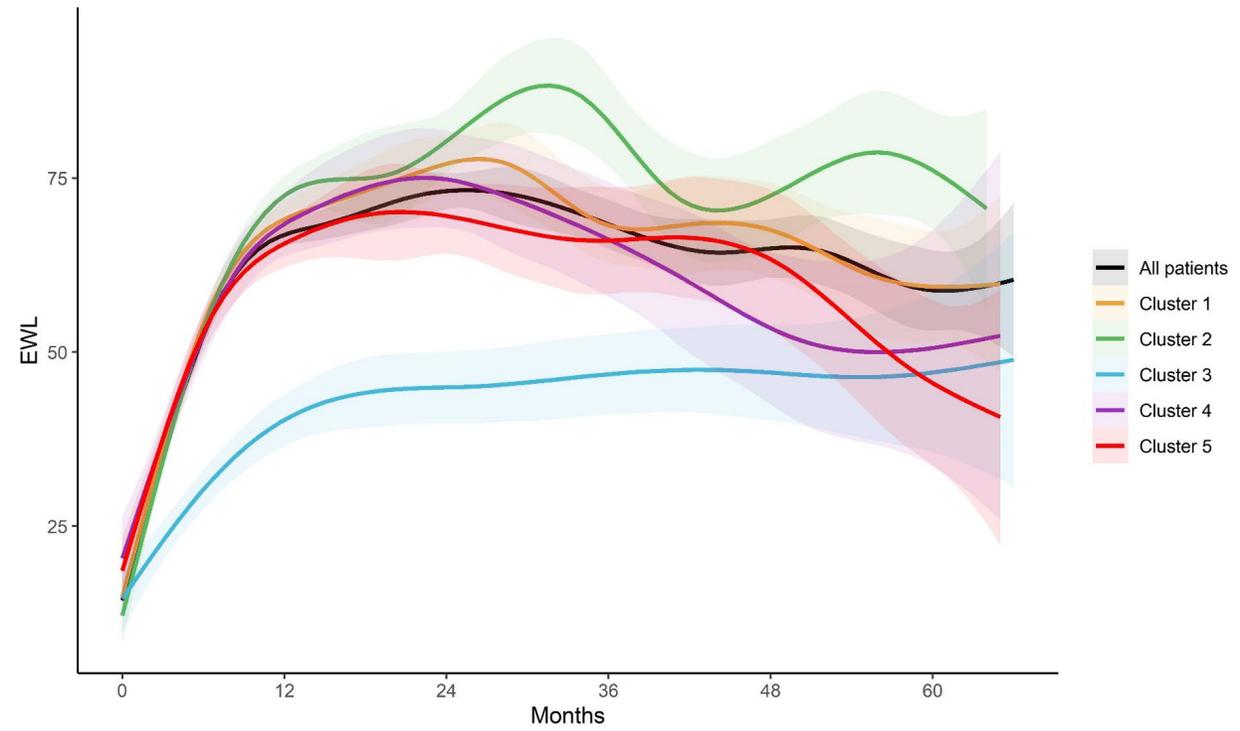
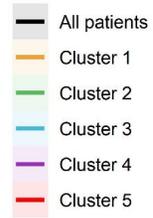
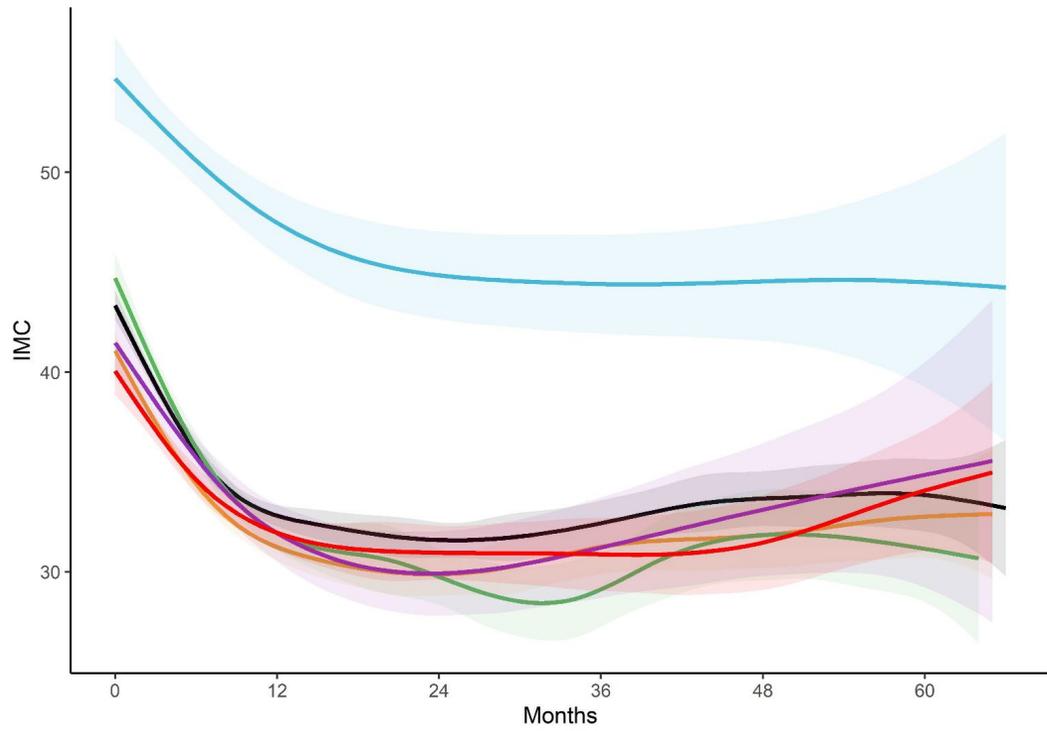
Men and women with the highest BMIs and frequent comorbidities



Relatively healthy young men



Older men and women with very high levels of comorbidities

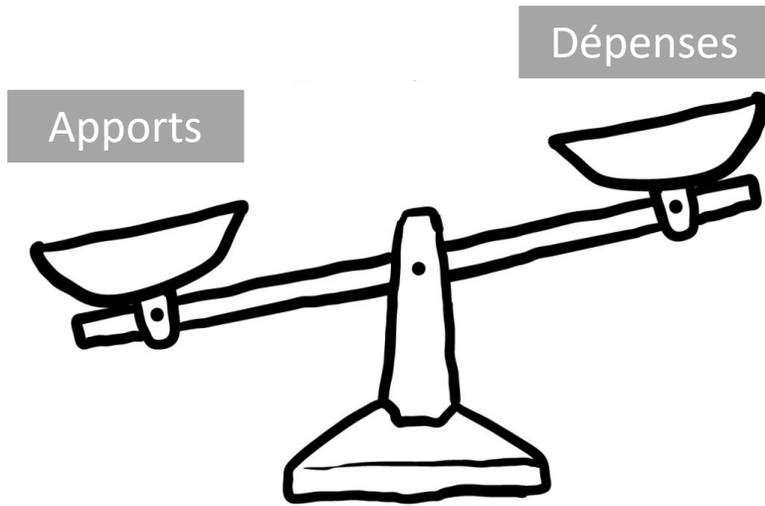


CLUSTER-SOON : écriture en cours

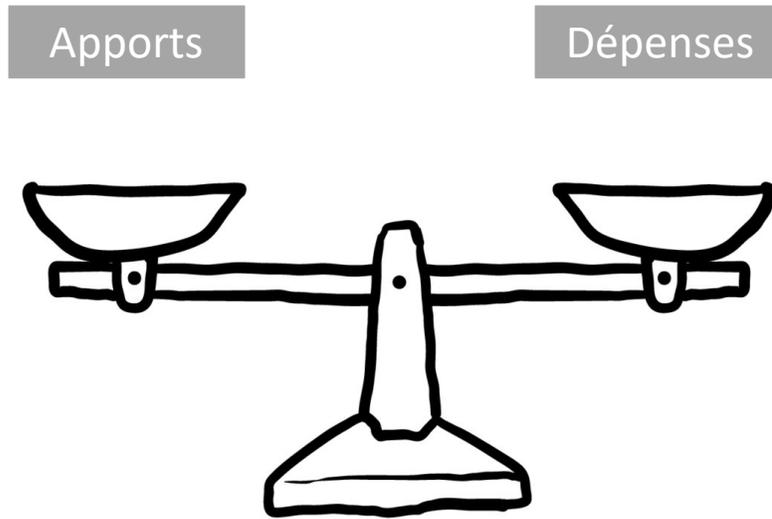
# Comment parvenir à perdre du poids ?



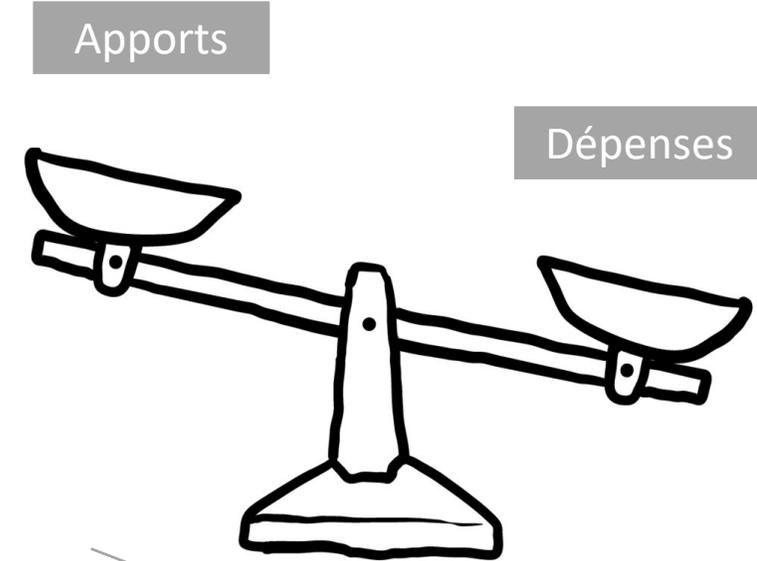
# Obésité et capacité à perdre du poids



Apports caloriques excessifs  
=Phase dynamique de la prise de poids



Apports caloriques équivalents aux dépenses  
=Alimentation normale  
= poids stable

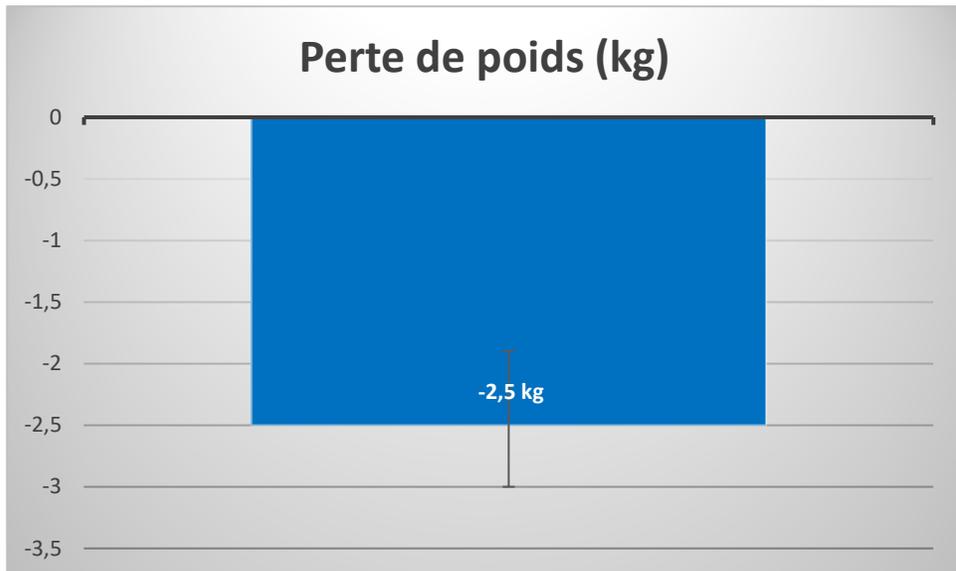


Apports caloriques inférieurs aux dépenses  
=Alimentation restrictive  
= poids en baisse

# Modifications des habitudes de vie

## Méta-analyse avec inclusion :

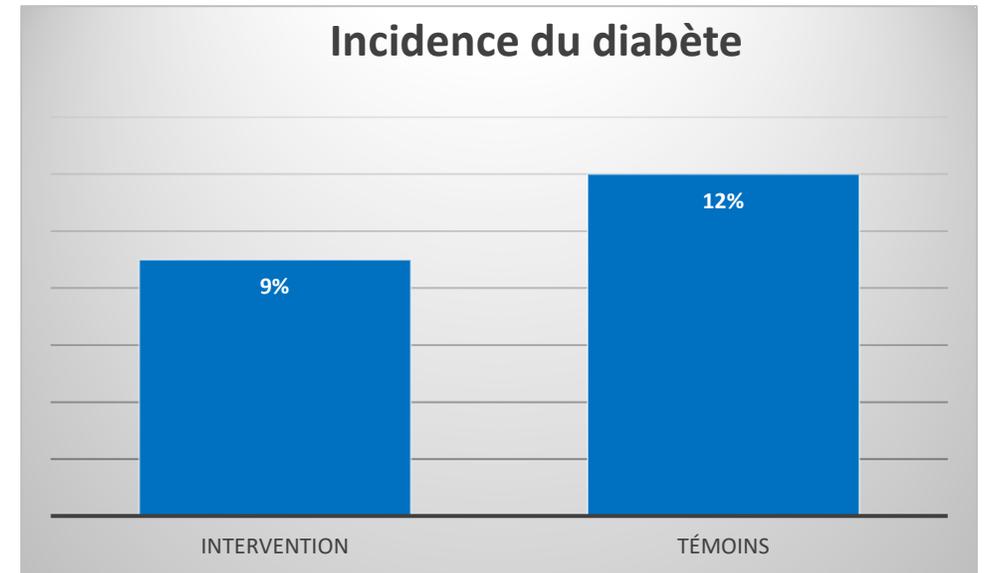
- 1) des études d'intervention
- 2) testant une stratégie de modification des habitudes de vie pour prévenir la survenue du diabète de type 2
- 3) s'adressant à des populations à haut risque (facteurs de risque de prédiabète ou de diabète)
- 4) rapportant les taux d'incidence du diabète de type 2



61 études aux résultats hétérogènes

Etudes contrôlées (n = 29)

Intervention = -1,5 kg [-2,2, -0,8] par rapport au témoin

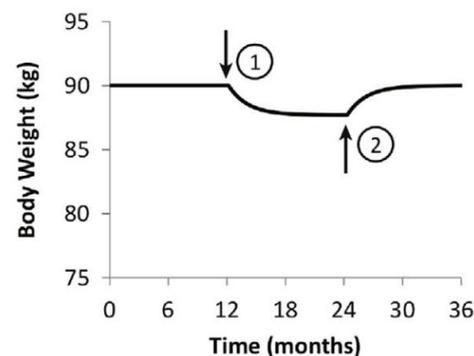
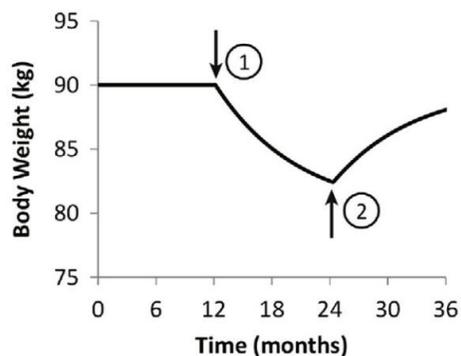
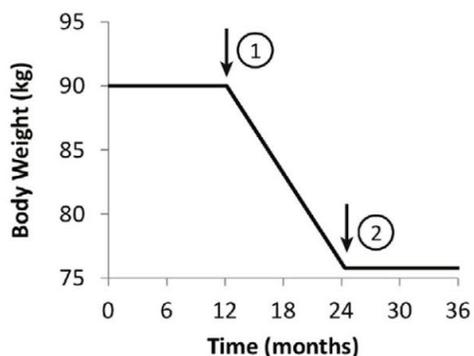
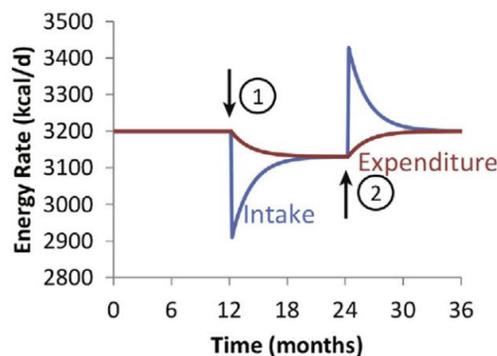
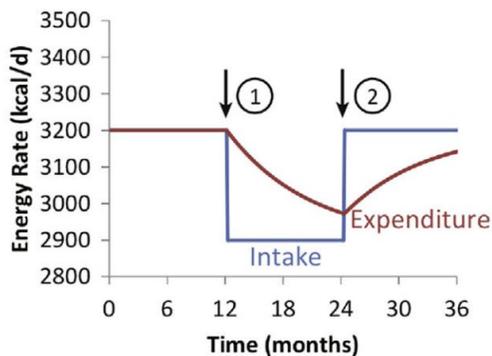
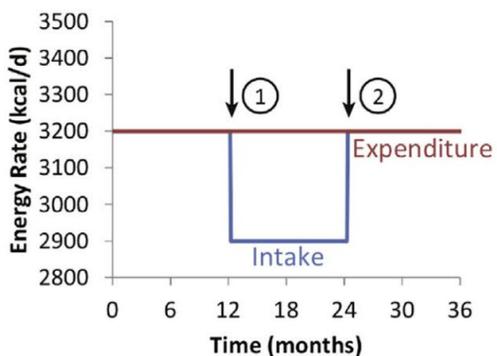
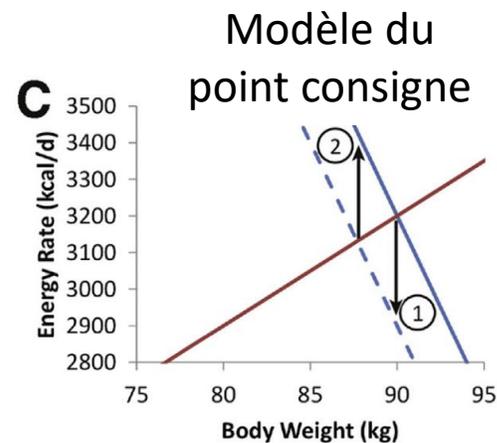
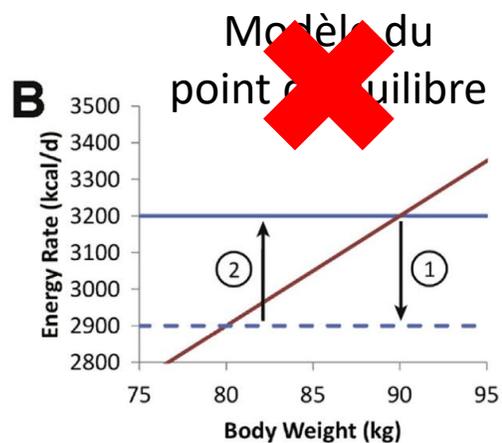
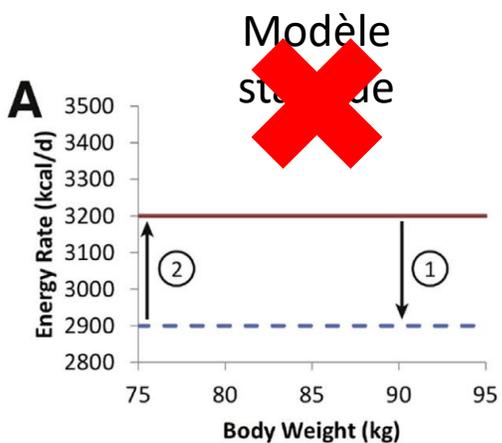


Etudes contrôlées (n = 7)

↘ du risque de diabète de 29 %

(RR 0,71 [IC à 95 % 0,58, 0,88] ; I<sup>2</sup> = 0 %).

# Pourquoi les interventions sur le mode de vie ne permettent pas de perdre de poids ? Le modèle du « set-point »



Les mécanismes homéostatiques s'opposent à la perte de poids :  
Exemple théorique d'un homme de 90kg qui ferait de 12 à 24 mois une intervention avec baisse de -300kCal/j pendant 12 mois, puis retour à l'alimentation antérieure.

La perte de poids est associée à une baisse de dépense énergétique et une augmentation des signaux favorisant la prise alimentaire.

# Régimes restrictifs et effet yoyo



« A force de faire des régimes, j'ai perdu une tonne ! »

# Quelles solutions ?



2

Baisse artificielle du set-point par induction  
d'une satiété précoce

1

« Normalisation » du rapport à l'alimentation  
et de l'activité physique

# La chirurgie bariatrique

## Indications :

IMC > 35 + complication de l'obésité  
IMC > 40  
IMC > 30 kg/m<sup>2</sup> et diabète de type 2 déséquilibré malgré 1 année de prise en charge pluri-disciplinaire

## Bénéfices :

+6,1 années d'espérance de vie sans diabète de type 2  
+9,3 années d'espérance de vie avec un diabète de type 2

## Risques :

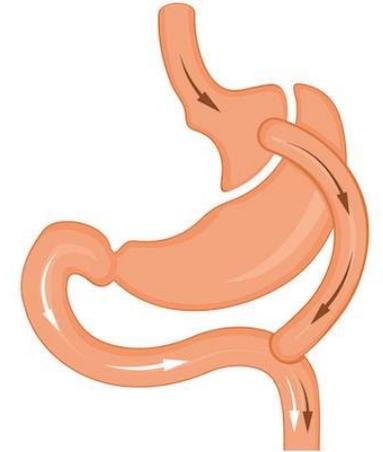
Complications chirurgicales 5%  
Hypoglycémies à près bypass en Y  
Ulcères de la jonction gastro-jéjunale  
Reflux gastro-oesophagien sévère  
Report d'addiction vers l'alcool  
Autres complications psychiatriques



Adjustable  
Gastric Band (**AGB**)



Vertical Sleeve  
Gastrectomy (**VSG**)



Roux-en-Y Gastric  
Bypass (**RYGB**)

Environ -30% de perte de poids

# ENDOSLEEVE

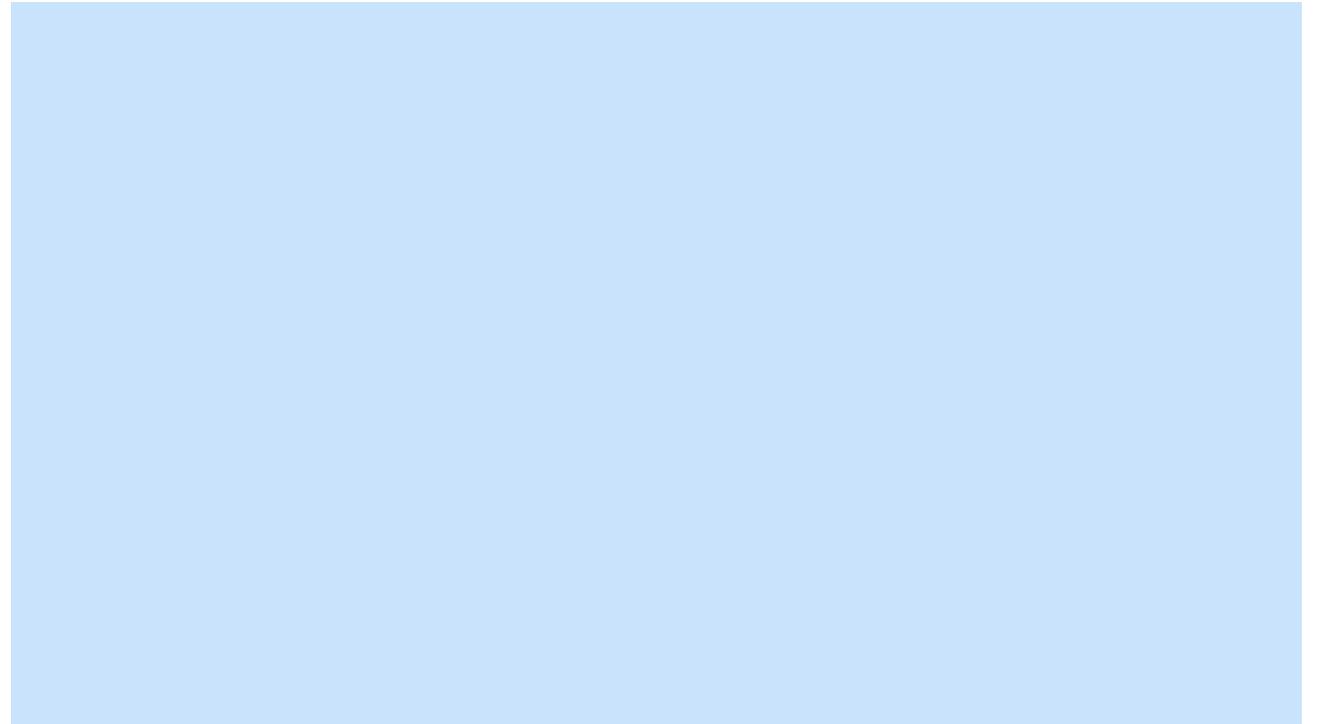
Endo Tools Therapeutics S.A.

Gosselies, Belgium,

Spin-off of Erasme Hospital,  
Brussels

Réduction de 50% du volume  
gastrique

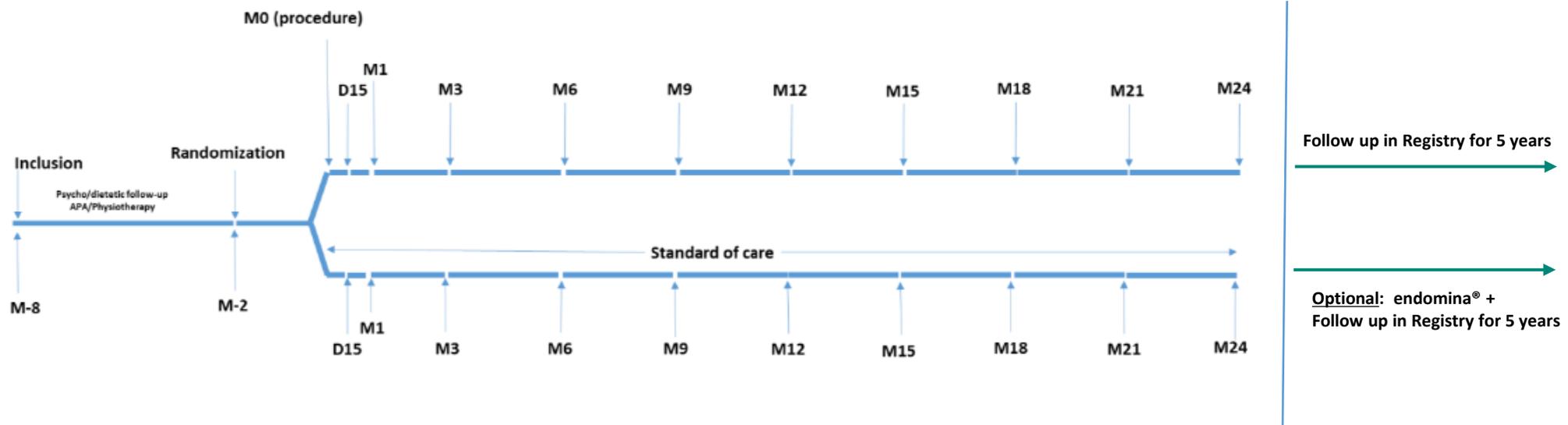
Perte de 10 à 15% du poids total



# Etude ESTIME : forfait innovation de l'HAS

## Primary Endpoint

- The remission of diabetes\* defined as
  - HbA1c < 6.5% without antidiabetic drug for at least 3 months, \*
  - evaluated at 24 months after intervention.



# Glucagon like peptid-1

GLP-1 is synthesized and secreted by:

Neurons in hindbrain



L-cells of the gut



GLP-1R is expressed in:

Brain



Lungs



Heart (AV node)



Pancreas



Kidney



GI tract



Muscle



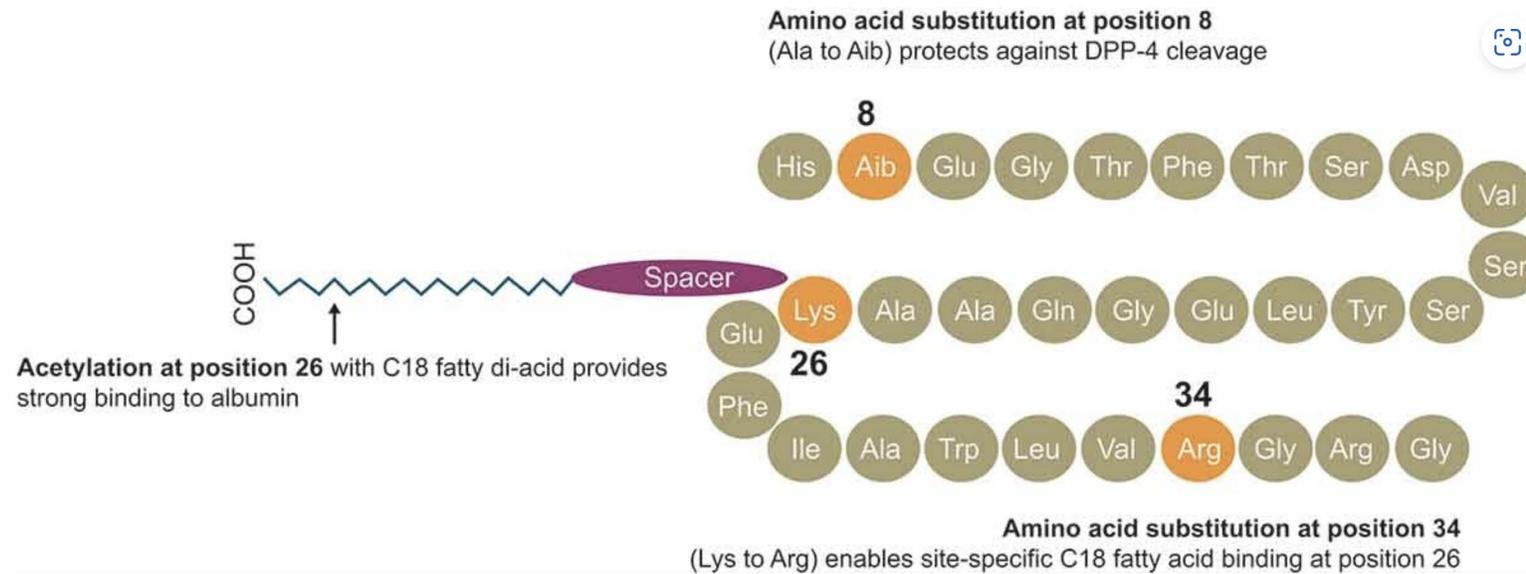
GLP-1R is not expressed in the liver



Le GLP-1 endogène a une courte demi-vie dans le plasma (1,5 à 2 minutes) en raison de sa dégradation rapide par l'enzyme dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4), c'est pourquoi les efforts de recherche se sont concentrés sur le développement de GLP-1RA à plus longue durée d'action

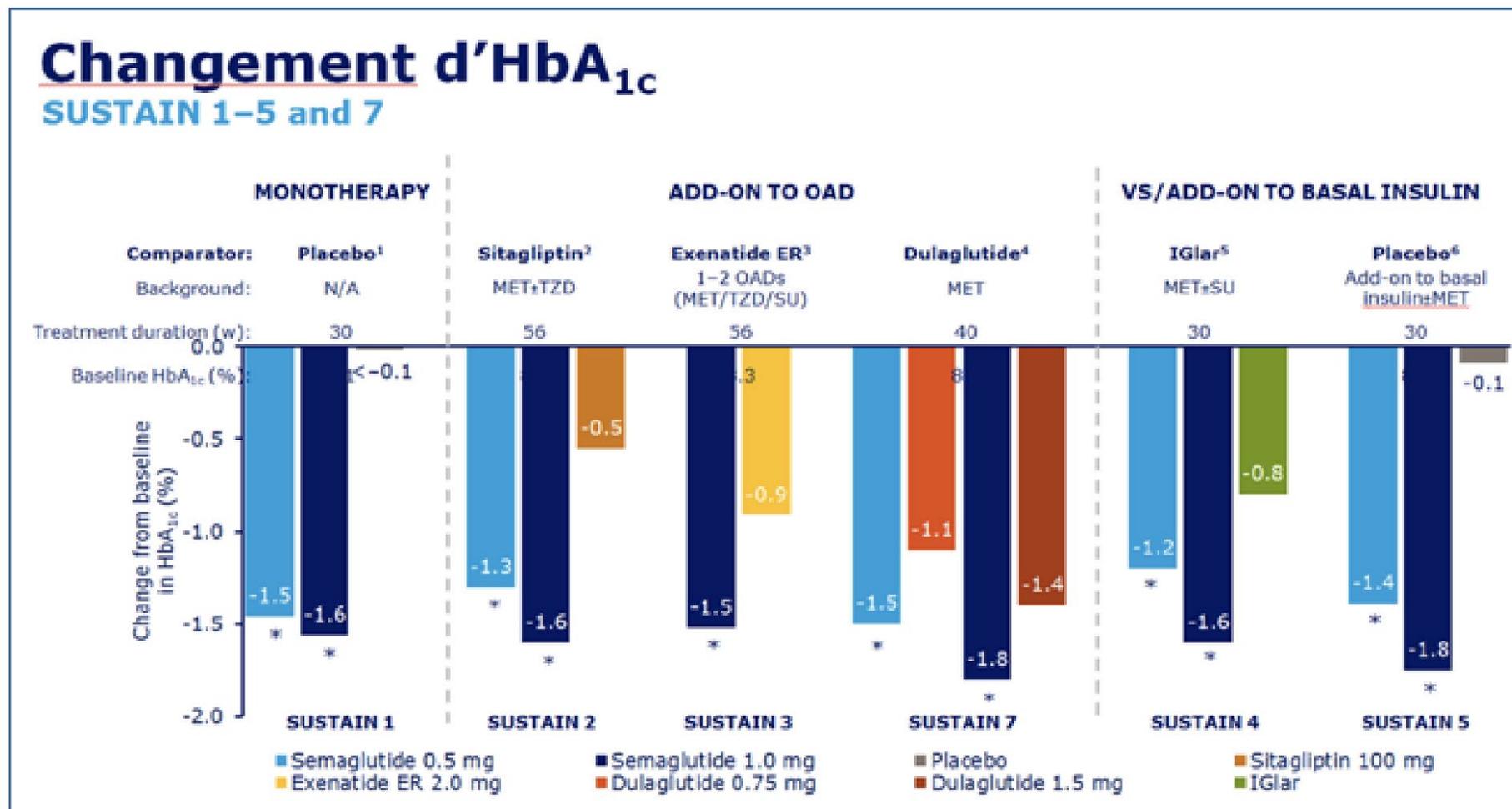
# SEMAGLUTIDE

Semaglutide is a close analog of native GLP-1, a 31-amino acid protein. Three important structural modifications have been made to the semaglutide molecule that extend its half-life to approximately 1 week [38–41]. DPP-4, dipeptidyl peptidase-4; GLP-1, glucagon-like peptide-1.



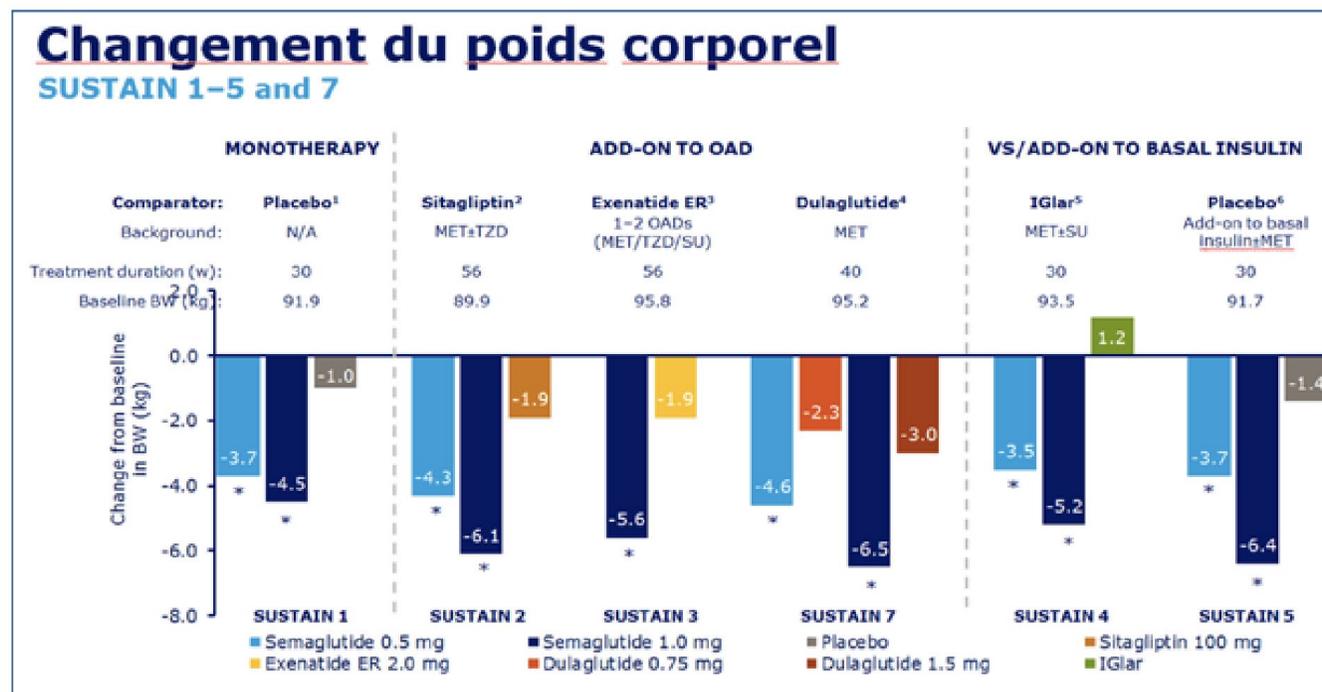
# Programme d'étude SUSTAIN (semaglutide) pour l'effet sur la glycémie

7 essais randomisés contrôlés de phase III menés chez 8500 patients avec un **diabète de type 2**



# Programme d'étude SUSTAIN (semaglutide)

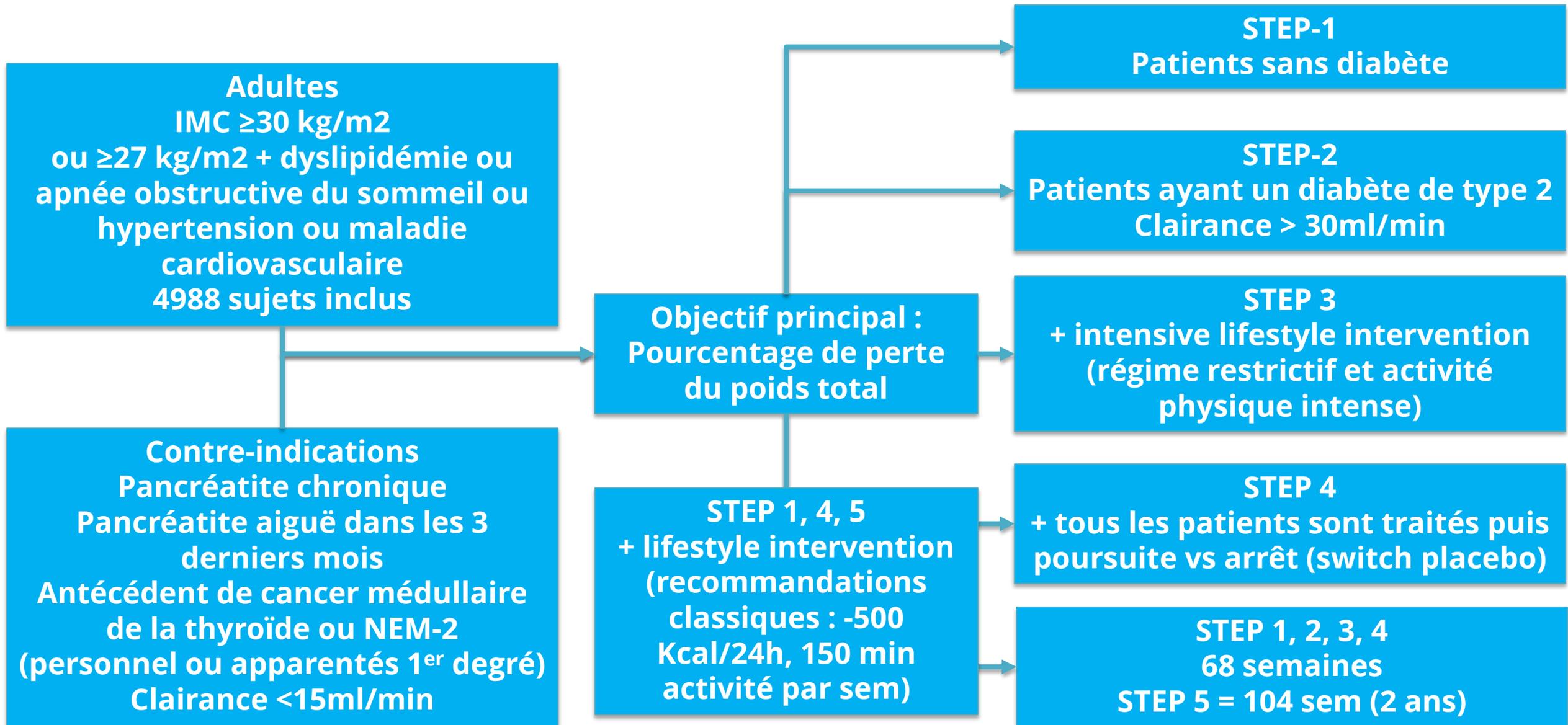
7 essais randomisés contrôlés de phase III menés chez 8500 patients avec un diabète de type 2



**Etude SUSTAIN 6 :** patients DT2 à risque CV élevé à l'inclusion : taux de mortalité CV, d'infarctus du myocarde non-fatal, ou d'AVC non-fatal  $\searrow$  sous SEMAGLUTIDE 0,5 mg ou 1,0 mg par rapport à un placebo, = non-infériorité en évaluation initiale et la supériorité en analyse post hoc du semaglutide en matière de sécurité CV

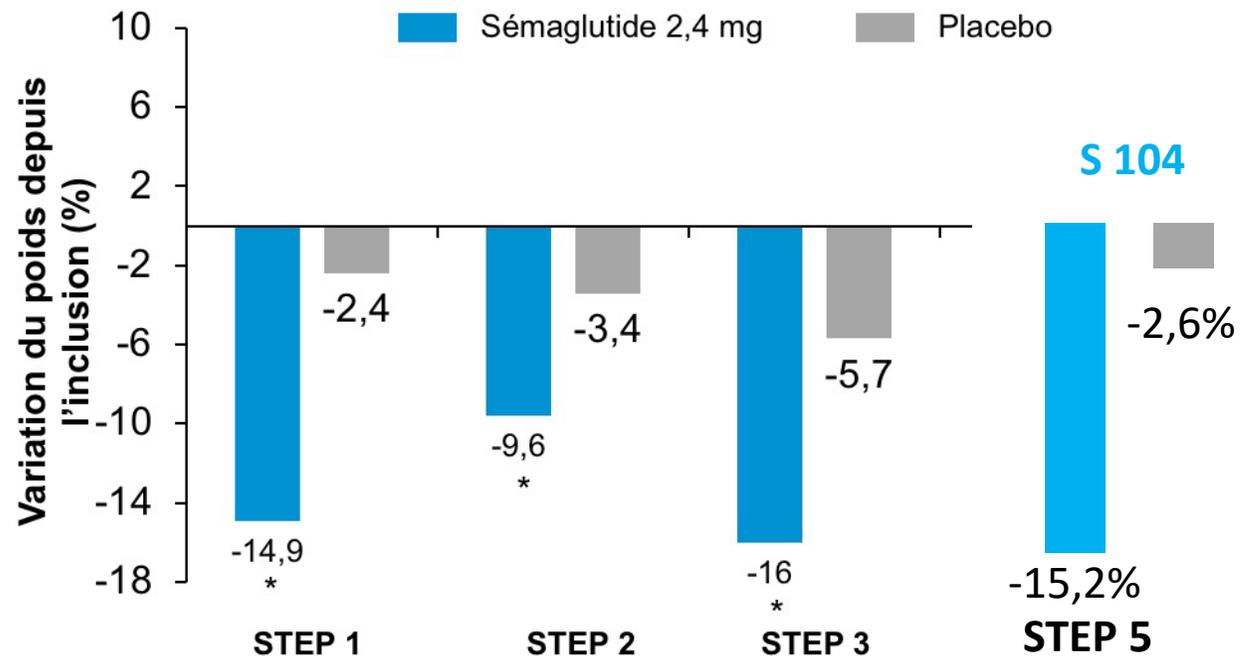
Attention : aggravation de la rétinopathie chez des patients ayant une rétinopathie instable et un fort déséquilibre du diabète par correction rapide de l'équilibre glycémique.

# Le programme des études STEPs (1 à 5)



# Résultats STEP 1, 2, 3, 4, 5

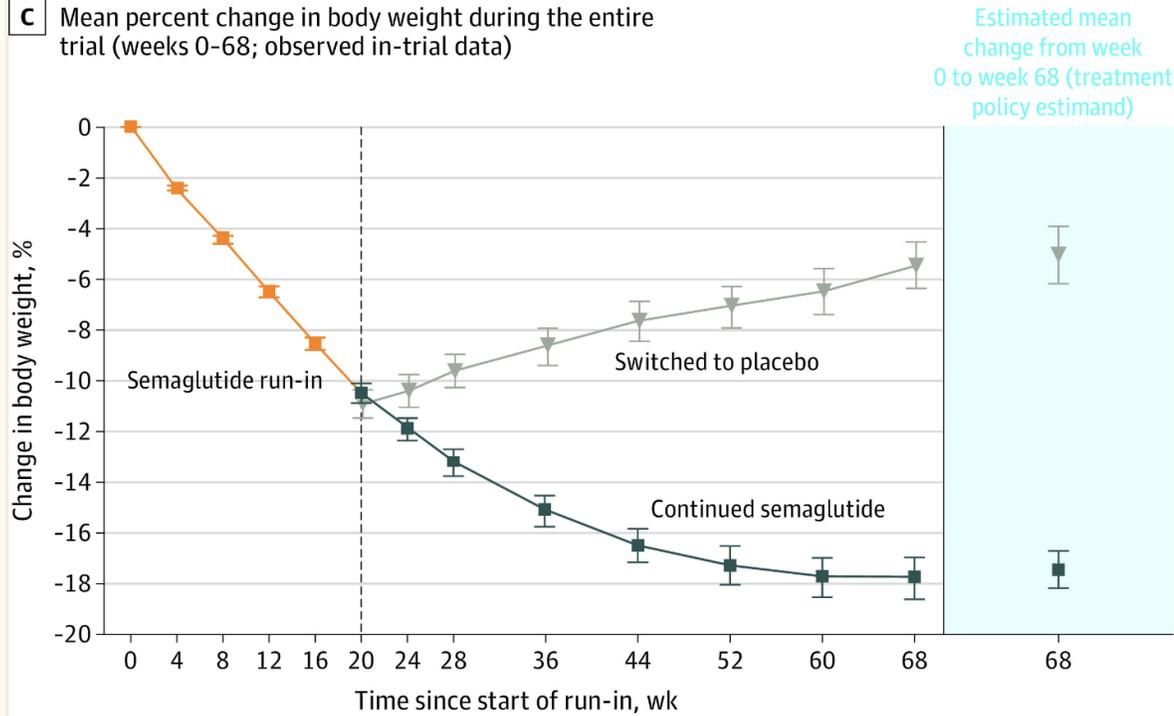
## Études STEP 1 à 4 – variation du poids entre S0 et S68



	STEP 1 Trait. vs placebo		STEP 2 Trait. 2,4mg vs 1mg vs placebo			STEP 3 Trait. vs placebo		STEP 4 Trait. vs placebo		STEP 5 Trait. vs placebo	
Participants with $\geq 5\%$ body weight loss <sup>g,h</sup> , %	86.4	31.5	68.8	57.1	28.5	86.6	47.6	88.7	47.6	77.1	34.4
Participants with $\geq 10\%$ body weight loss <sup>g,h</sup> , %	69.1	12.0	45.6	28.7	8.2	75.3	27.0	79.0	20.4	61.8	13.3

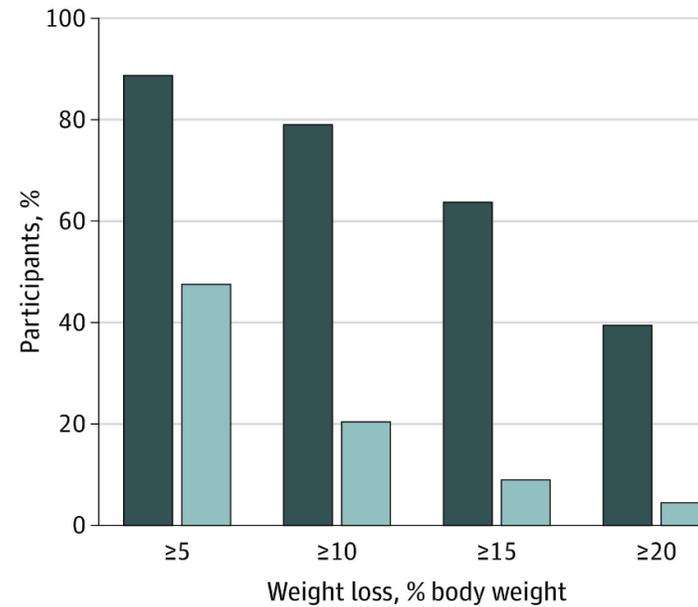
# STEP-4

**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)



No. of participants

Semaglutide run-in	803	803	803	802	801				
Continued semaglutide		535	527	531	525	523	521	516	520
Switched to placebo			268	267	265	258	260	254	246
									250
									268

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)

# Autres études STEPS

**STEP- 6 : East-Asian population**

**STEP- HFpEF : Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection normale**

**STEP- TEENS : chez l'adolescent**

**STEP- 8 : comparé au LIRAGLUTIDE**

**BARI-STEP: après chirurgie bariatrique avec faible perte de poids  
<20% du poids total sans cause technique ou psychologique  
Etude en cours**

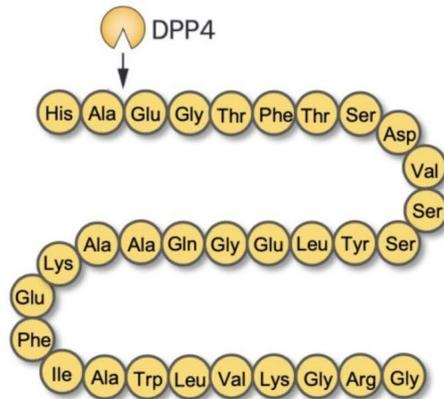
# Etude SEMAGLUTIDE et risque cardio-vasculaire dans l'obésité

- **L'essai SELECT**
  - **Etude randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, contrôlée par placebo**
  - **Objectif principal** : efficacité du semaglutide 2,4 mg pour la prévention des MACE
  - **Population** : sujet avec un antécédent cardio-vasculaires établies, avec surpoids ou d'obésité, sans antécédents de diabète.
  - **Critères d'inclusion** : âge  $\geq 45$  ans, IMC  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup>.
  - **Critère de jugement principal** : incidence des trois points MACE (décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde non mortel ou accident vasculaire cérébral non mortel).
  - **Objectifs secondaires** : mortalité, facteurs de risque cardiovasculaire, métabolisme du glucose, poids corporel, fonction rénale.
  - **17 604 adultes** dans 41 pays sur plus de 800 sites d'investigation.
  - L'étude SELECT a été **lancée en 2018**
- **Résultats attendus pour novembre 2023 mais annonce dans l'été d'une réduction de 20% des événements dans le groupe SEMAGLUTIDE**

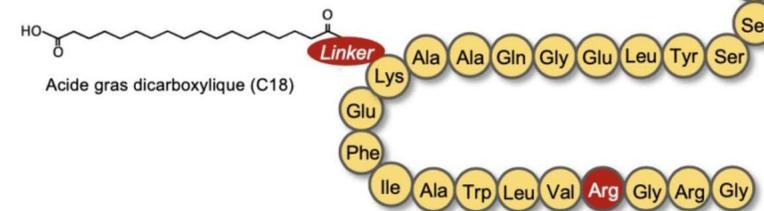
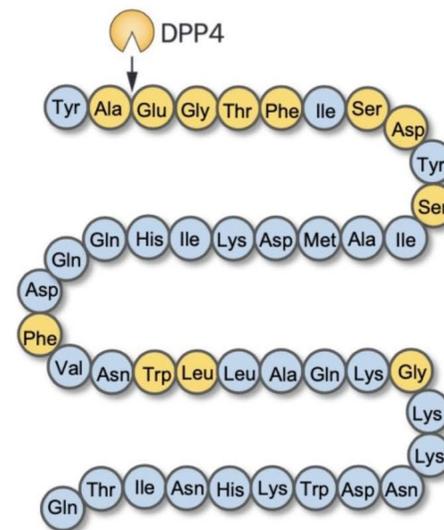
# TIRZEPATIDE : double-agoniste GIP-GLP1



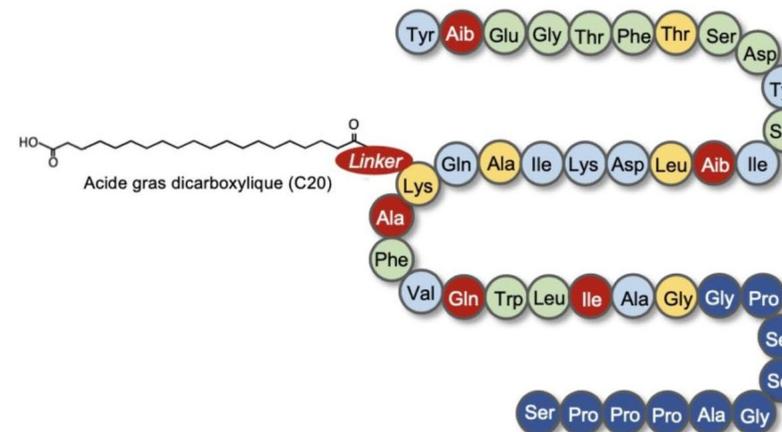
GLP-1  
(1-2 min)



GIP  
(1-2 min)



Semaglutide  
(165 h)



Tirzepatide  
(120 h)

Jaune = GLP-1

Bleu clair : spécifique du GIP

Vert : origine commune GIP-GLP-1

Bleu foncé : idem EXENATIDE

Ajout pour résistance au DPP-4 et lien albumine

# TIRZEPATIDE : double-agoniste GIP-GLP1

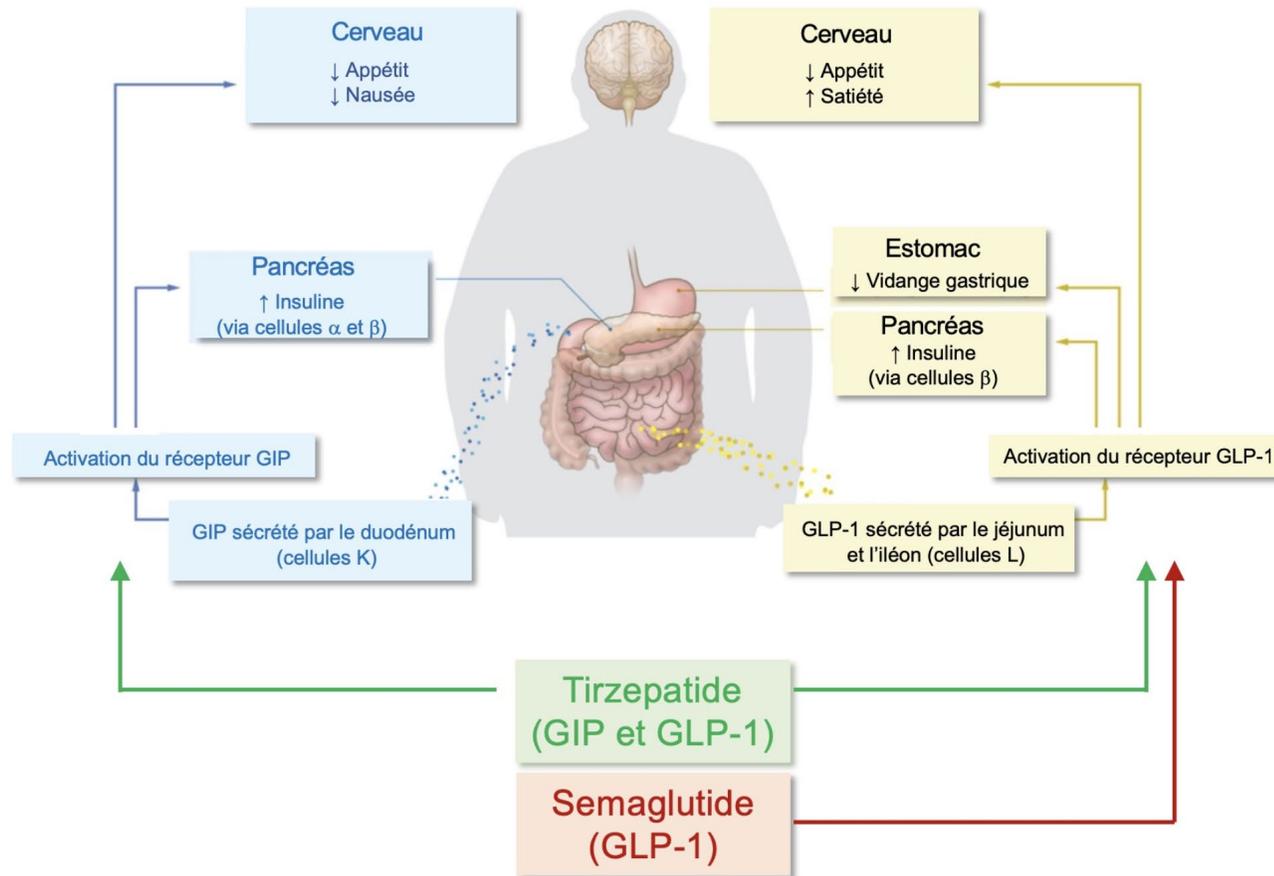


Figure 3. Mécanismes d'action du GIP, du GLP-1 et de leurs agonistes. Adapté de Bass et coll. (2023).

Adultes avec un diabète de type 2  
 Objectif principal : Contrôle glycémique (HbA1c)

**Table 1. Study details of the SURPASS-1 to -5, -Japan-mono, and -Japan-combo studies**

	SURPASS 1	SURPASS 2	SURPASS 3	SURPASS 4	SURPASS 5	SURPASSJapan Mono	SURPASS Japan Combo
Comparator treatment	Placebo	Semaglutide 1 mg	Insulin degludec	Insulin glargine	Placebo	Dulaglutide 0.75 mg	N/A
Concomitant medications	N/A	MET	MET ± SGLT2i	Any combination of MET/ SGLT-2i/SU	Insulin glargine ± MET	N/A	Any of the following: SU, biguanides, α-GIs, TZD, glinides, or SGLT-2i
Trial participants (n = 7342)	478	1878	1437	1995	475	636	443
TZP-treated participants (n = 5119)	363	1409	1077	995	355	477	443
Study duration, wk	40	40	52	52	40	52	52

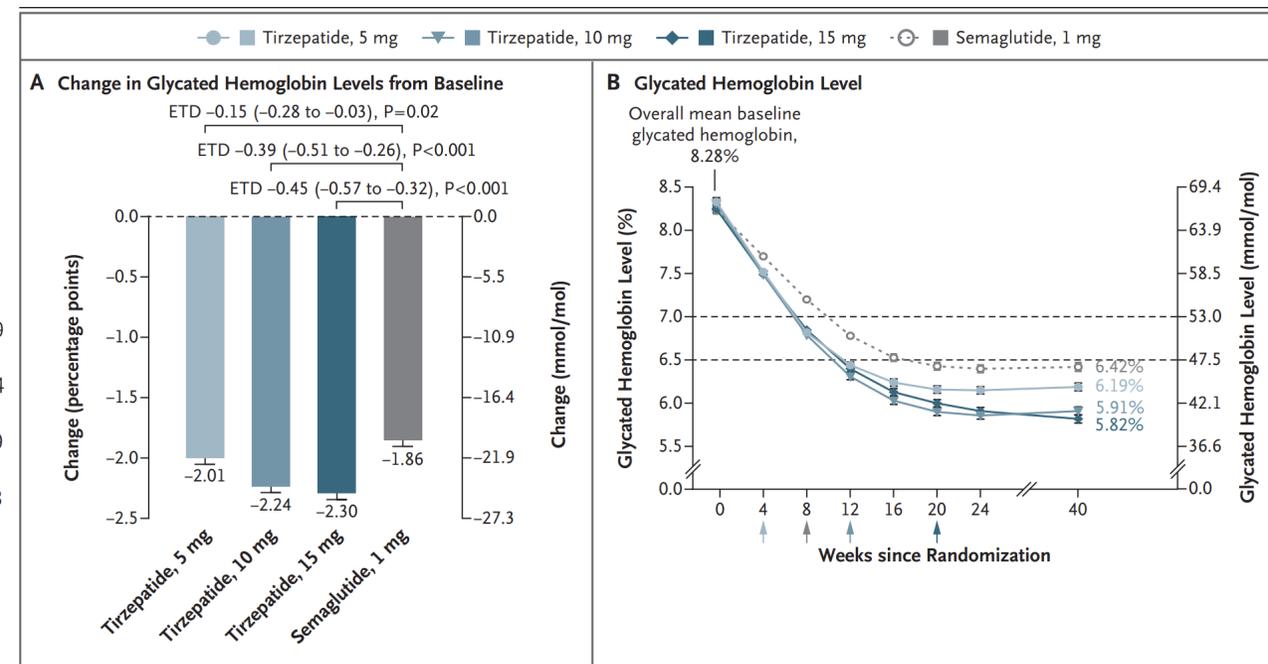
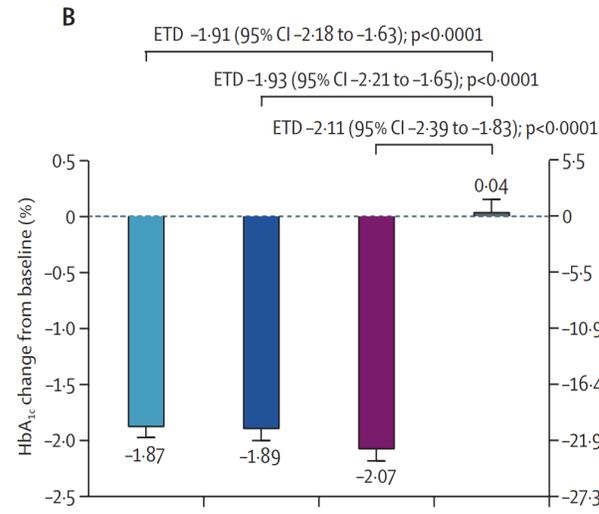
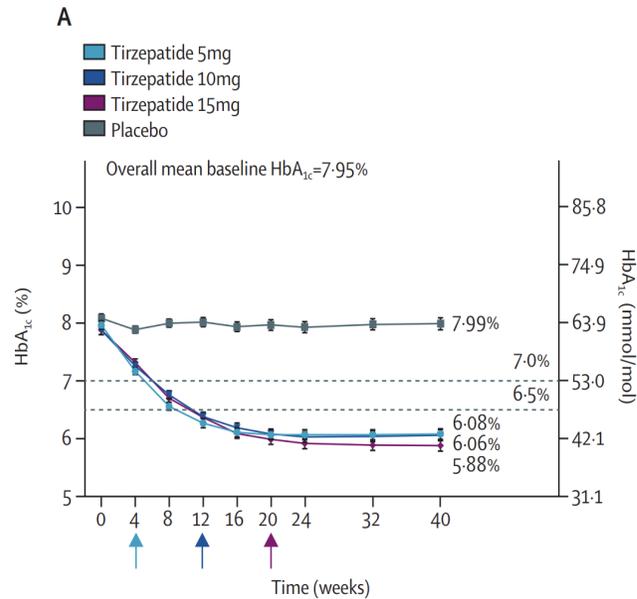
Abbreviations: α-GIs, α-glucosidase inhibitors; MET, metformin; N/A, not available; SGLT-2i, sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor; SU, sulfonylurea; TZD, thiazolidinedione; TZP, tirzepatide.

# SURPASS trials

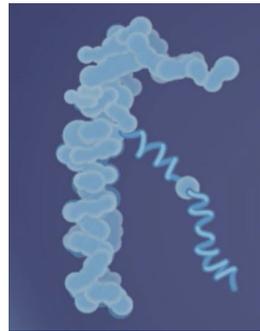
Adultes avec un diabète de type 2  
 Objectif principal : Contrôle glycémique (HbA1c)

**SURPASS-2**  
 40 sem  
 5-10-15mg vs SEMAGLUTIDE 1mg/sem  
 HbA1c 7 à 10,5%  
 Sous METFORMINE  
 BMI >25

**SURPASS-1**  
 40 sem  
 5-10-15mg vs placebo  
 HbA1c 7 à 9,5%  
 Sans traitement injectable  
 BMI > 23



# Dans un avenir proche : les doubles agonistes GIP-GLP-1



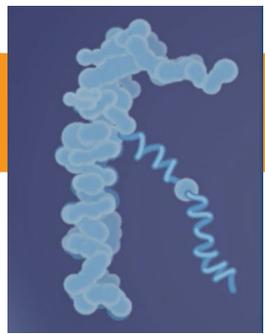
**SURMOUNT 1**  
Patients avec surpoids ou obésité SANS diabète de type 2  
72 semaines

**SURMOUNT 2**  
Patients avec surpoids ou obésité AVEC diabète de type 2  
72 semaines

**Programme d'études SURMOUNT**  
Essais randomisés contrôlés  
TIRZEPATIDE vs placebo  
Objectif principal : perte de poids en % du poids total

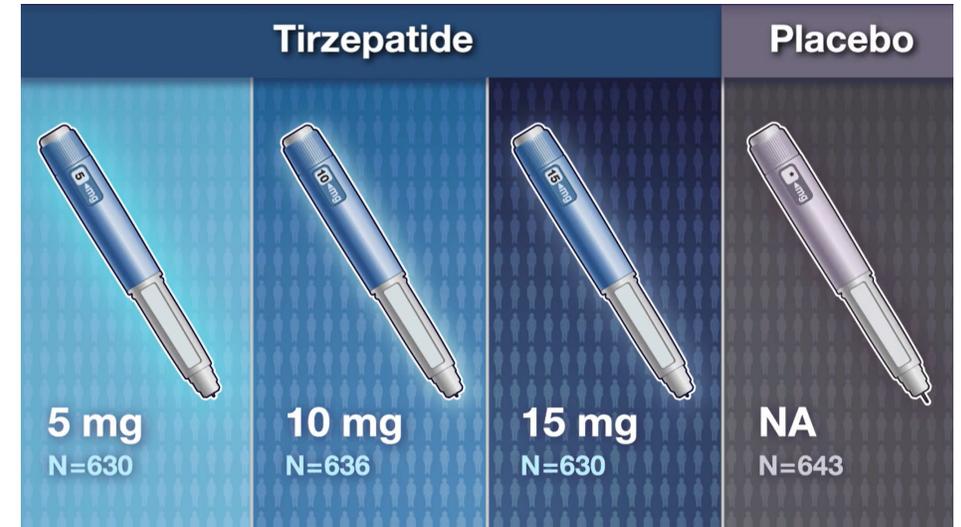
**SURMOUNT 3**  
Patients avec surpoids ou obésité SANS diabète de type 2  
En plus d'une intervention « intensive » sur le mode de vie  
72 semaines

**SURMOUNT 4**  
Patients avec surpoids ou obésité SANS diabète de type 2  
Effet de continuer le traitement vs changer pour un placebo  
88 semaines



## SURMOUNT-1 Trial

- International
- Phase 3
- Double-blind, randomized
- 2539 adults
- Obese, or overweight plus weight-related complication
- Without diabetes



+ intervention sur le mode de vie

Body-mass index category — no. (%)

Body-mass index category	5 mg (N=630)	10 mg (N=636)	15 mg (N=630)	Placebo (N=643)
<30	38 (6.0)	38 (6.0)	40 (6.3)	24 (3.7)
≥30 to <35	241 (38.3)	209 (32.9)	199 (31.6)	227 (35.3)
≥35 to <40	174 (27.6)	187 (29.4)	179 (28.4)	180 (28.0)
≥40	177 (28.1)	202 (31.8)	212 (33.7)	212 (33.0)

# TIRZEPATIDE-SURMOUNT 1

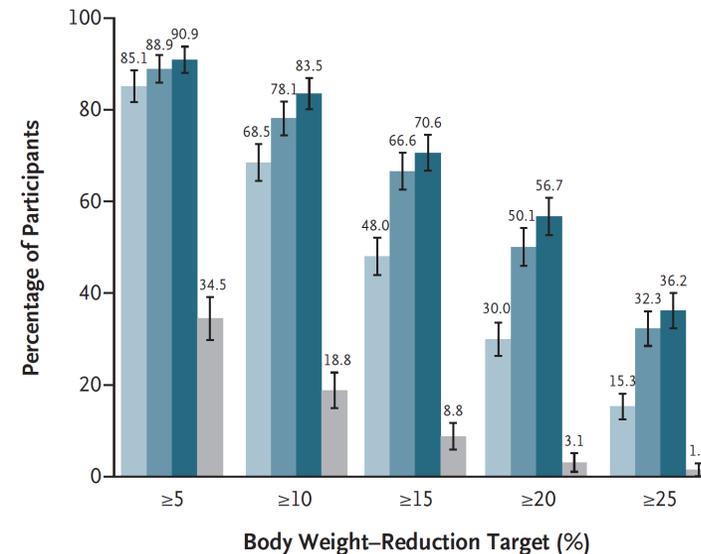


## Mean Weight Change at 72 Weeks

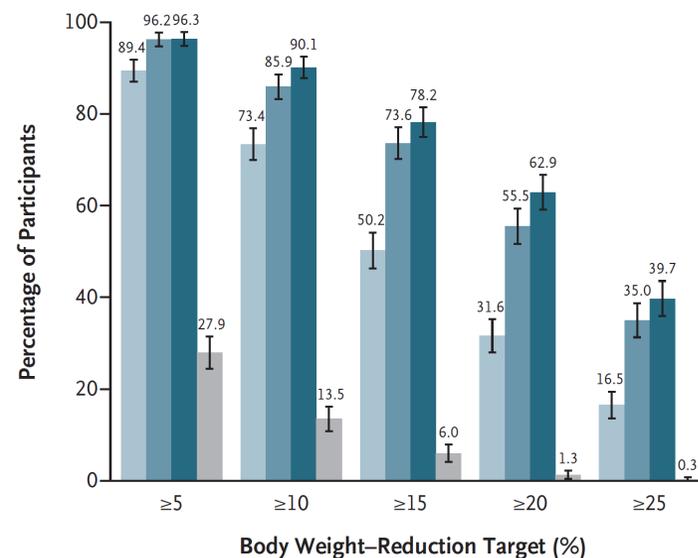
Tirzepatide Placebo



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



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

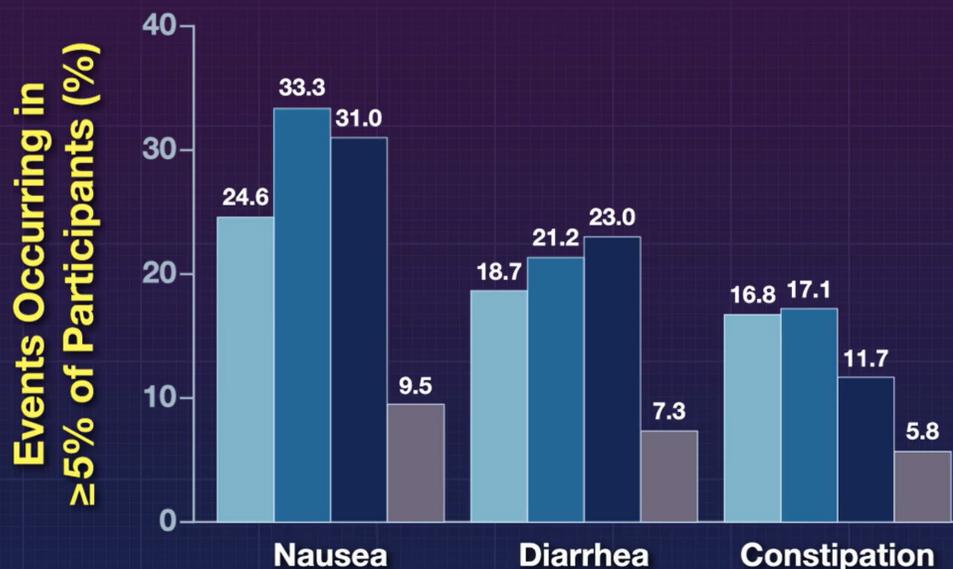


# TIRZEPATIDE-SURMOUNT 1



## Adverse Events

Tirzepatide 5 mg 10 mg 15 mg Placebo



Arrêt du Traitement pour effets secondaires :

4,3 % sous TIR 5mg

7,1 % sous TIR 10mg

6,2 % sous TIR 15 mg

2,6 % sous placebo

Environ 18 % de perdus de vus

4 pancréatites dans tous les groupes, y compris placebo

Aucun cas n'a été jugé grave.

0 cancer médullaire de la thyroïde

Lithiases : pas de différence

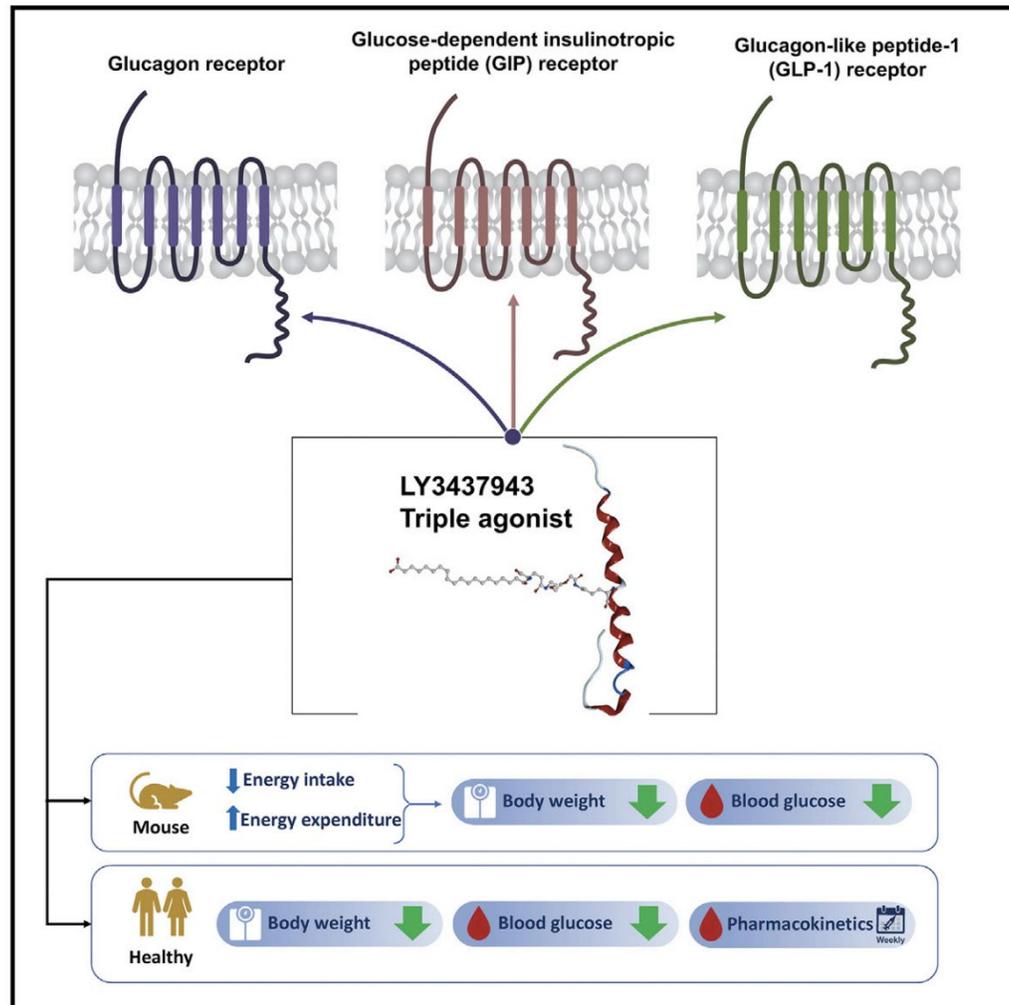
La cholécystite et la cholécystite aiguë (0,6 %) vs 0% sous placebo

Pas de dénutrition.

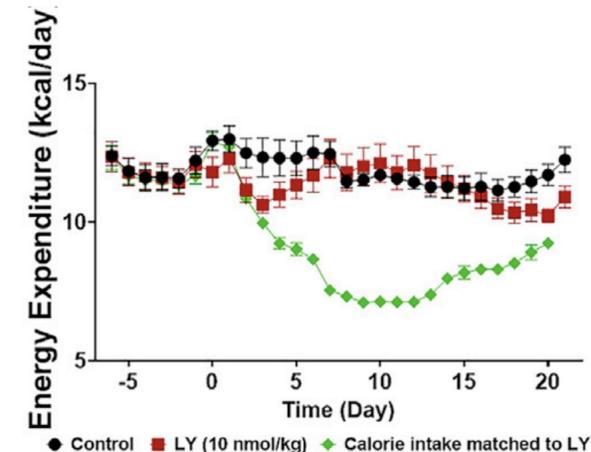
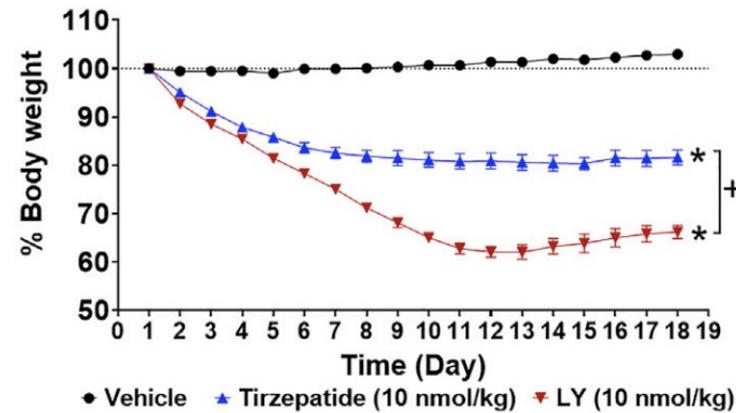
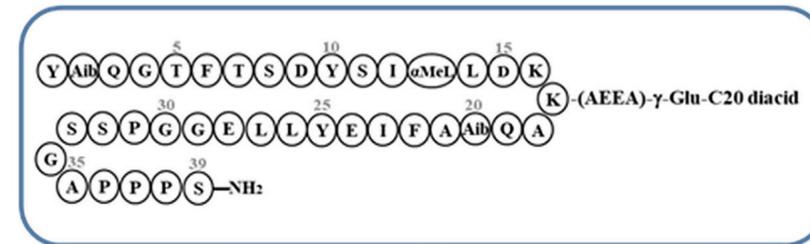
Pas d'hypoglycémie

# Triple agoniste GLP-1 GIP Glucagon : Retatrutide

## Graphical abstract



Peptide unique de 39 acides aminés conçu à partir d'un squelette peptidique de GIP pour obtenir une triple activité agoniste au niveau du GCGR, du GIPR et du GLP-1R.



# RETATRUTIDE, triple agoniste, essai de phase II : contrôle glycémique

Adultes 18 à 75 ans

Avec diabète de type 2 sans traitement ou sous METFORMINE

HbA1c) de 7-0-10-5%

IMC de 25-50 kg/m<sup>2</sup>

Objectif principal : baisse de l'HbA1c à 24 semaines

Placebo,

Dulaglutide 1,5 mg

Retatrutide 0,5 mg

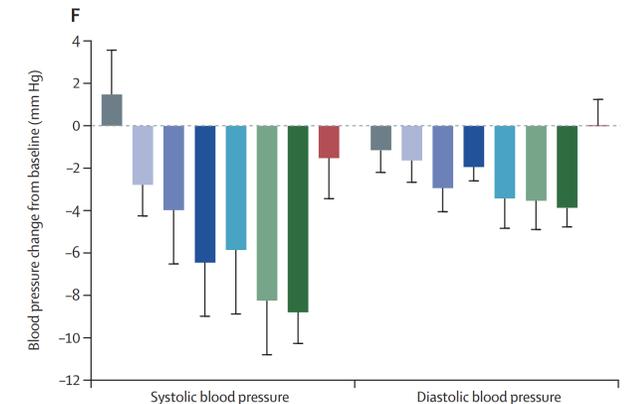
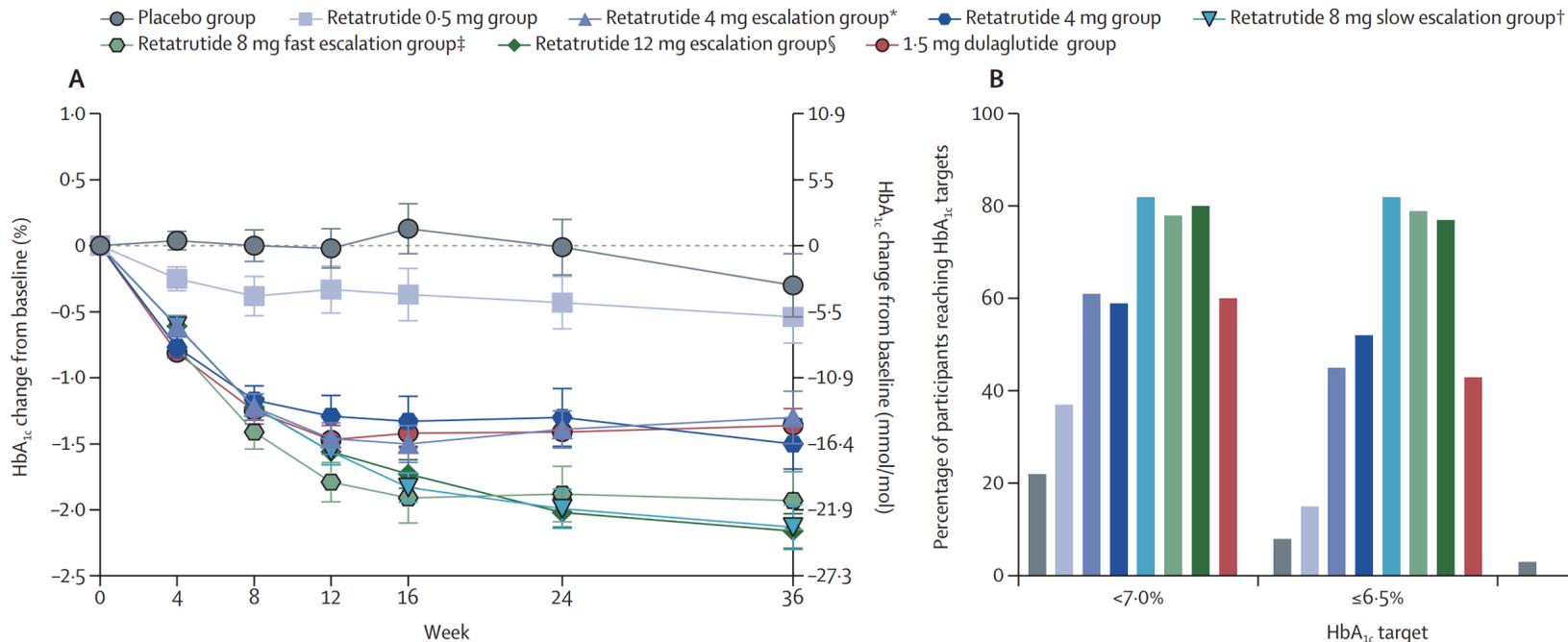
Retatrutide 4 mg (dose initiale de 2 mg)

Retatrutide 4 mg (pas d'augmentation)

Retatrutide 8 mg (dose initiale de 2 mg)

Retatrutide 8 mg (dose initiale de 4 mg)

Retatrutide 12 mg (dose initiale de 2 mg)

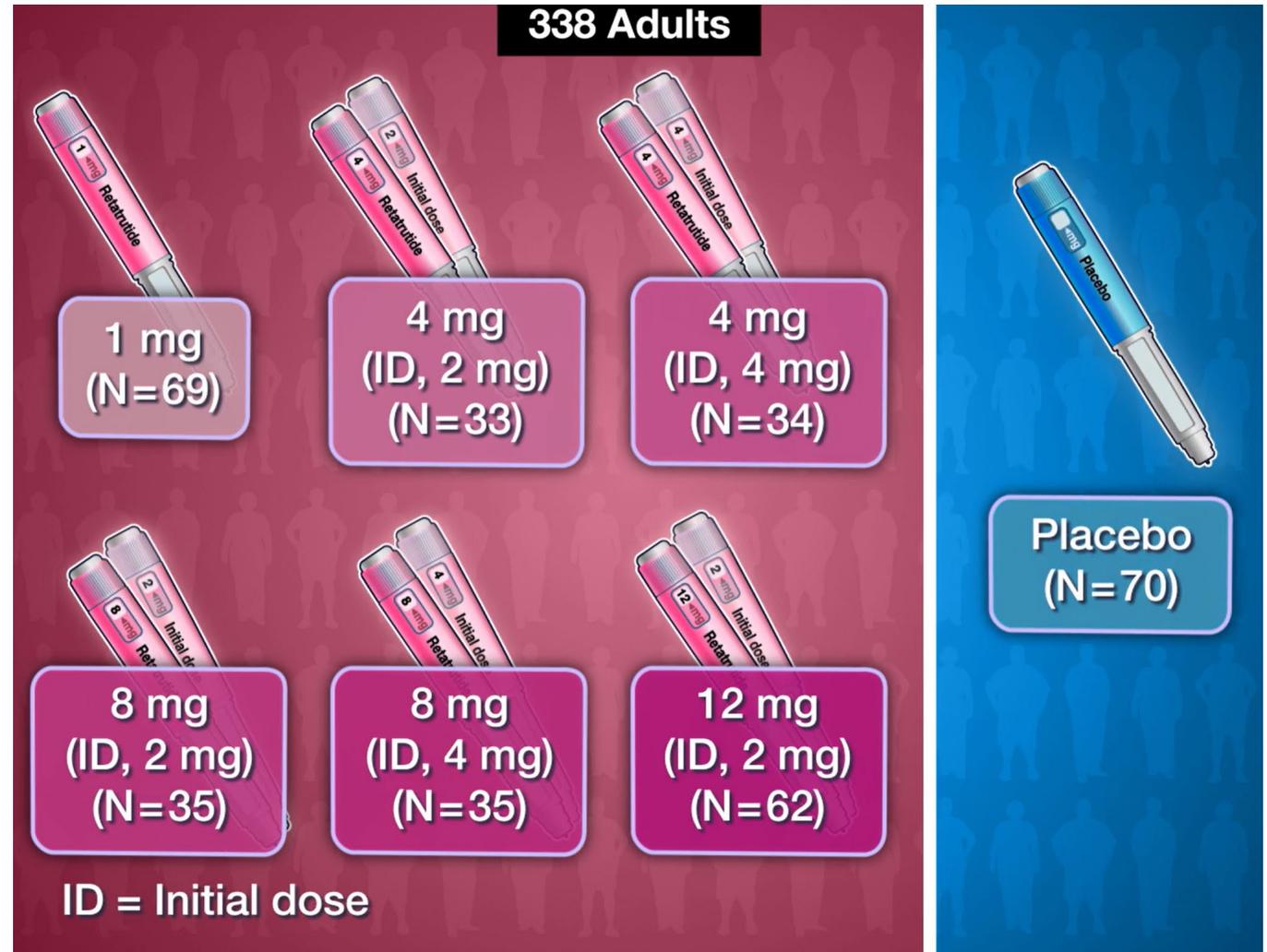


# RETATRUTIDE, triple agoniste, essai de phase II : perte de poids

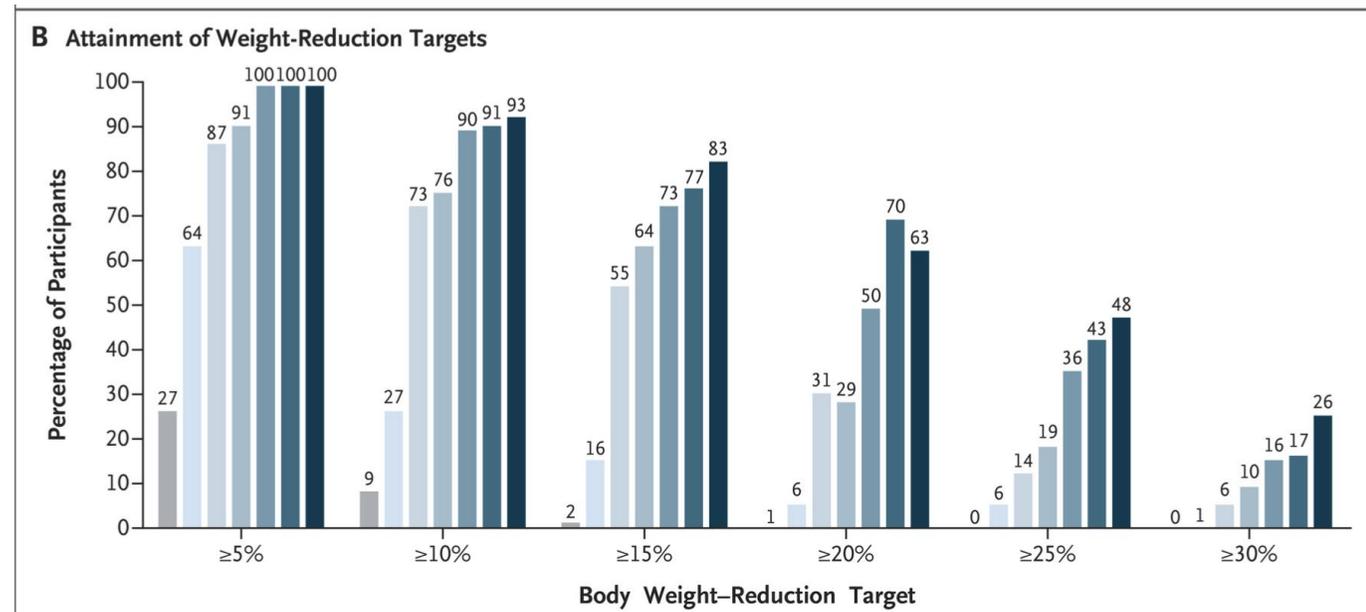
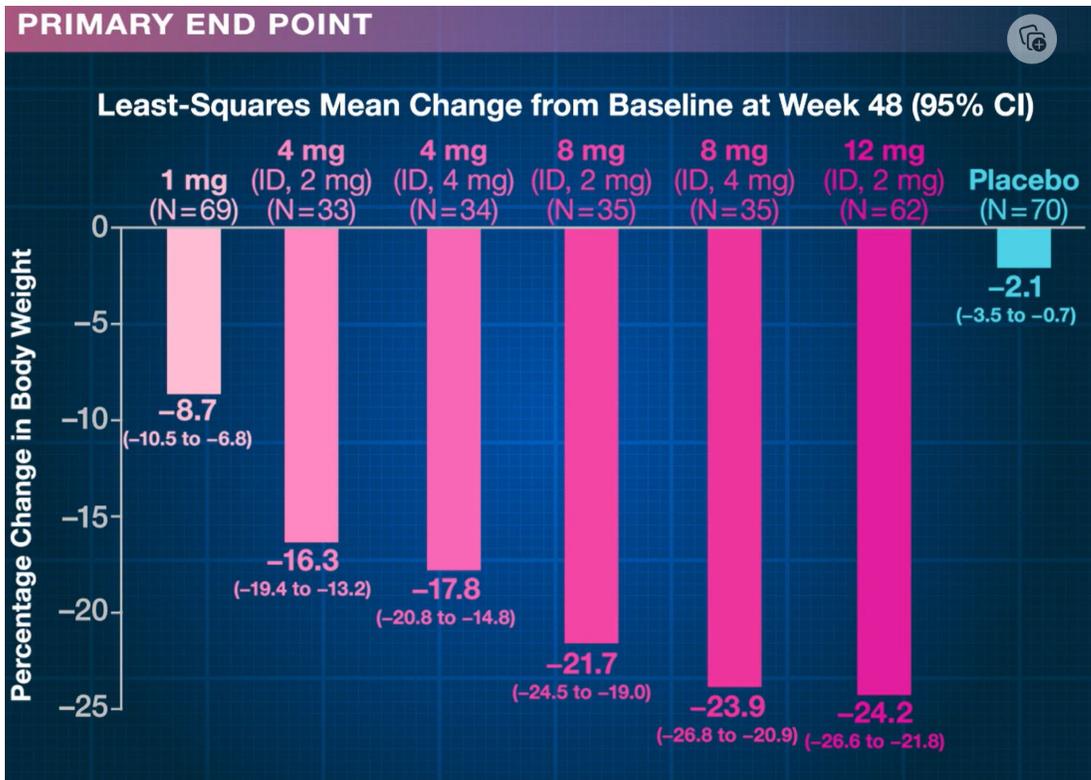
## 338 Adults

- 324 adults with obesity
- 14 adults with overweight plus at least one weight-related condition

48 semaines avec lifestyle intervention  
Objectif principal : % perte de poids total

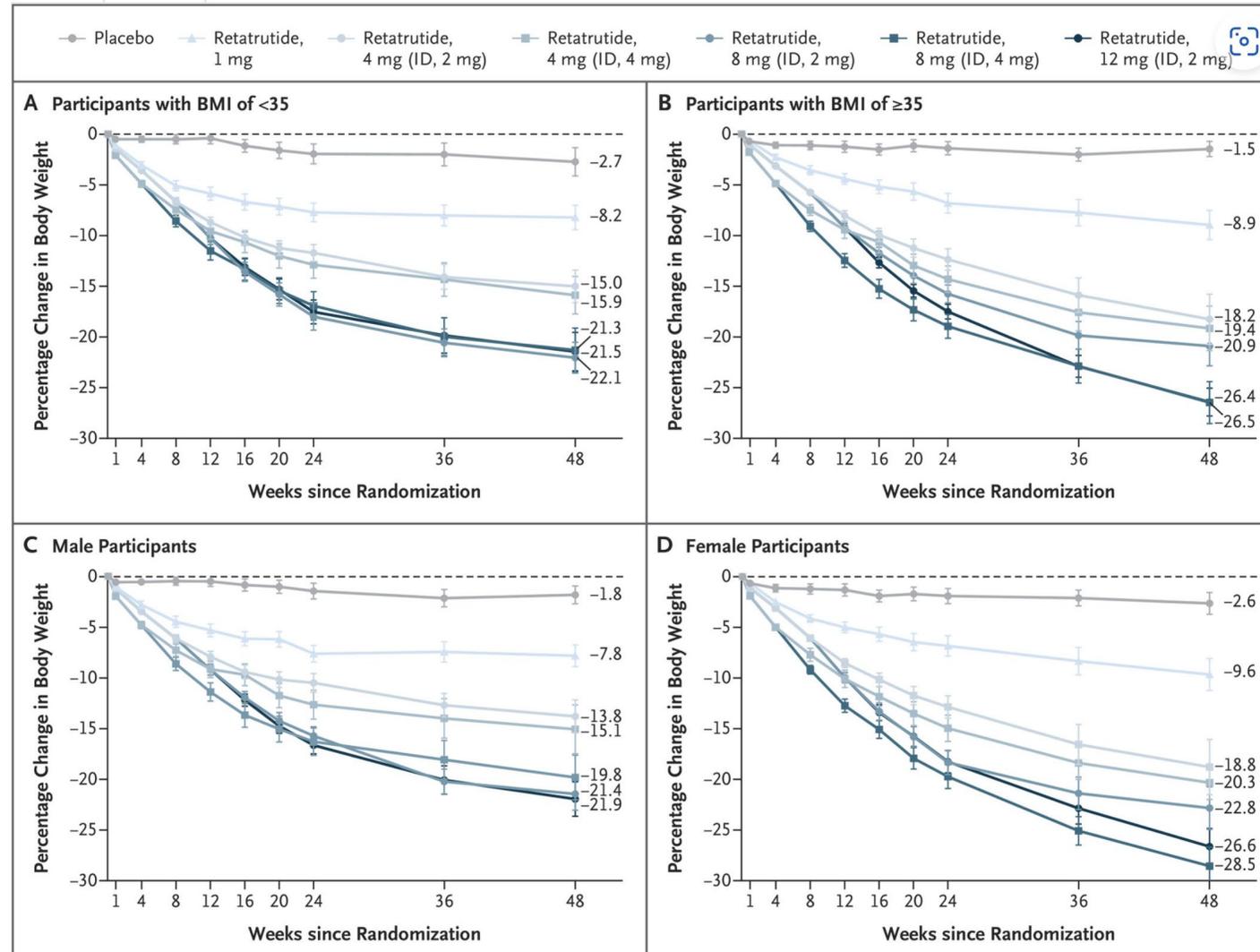


# RETATRUTIDE, triple agoniste, essai de phase II : contrôle glycémique

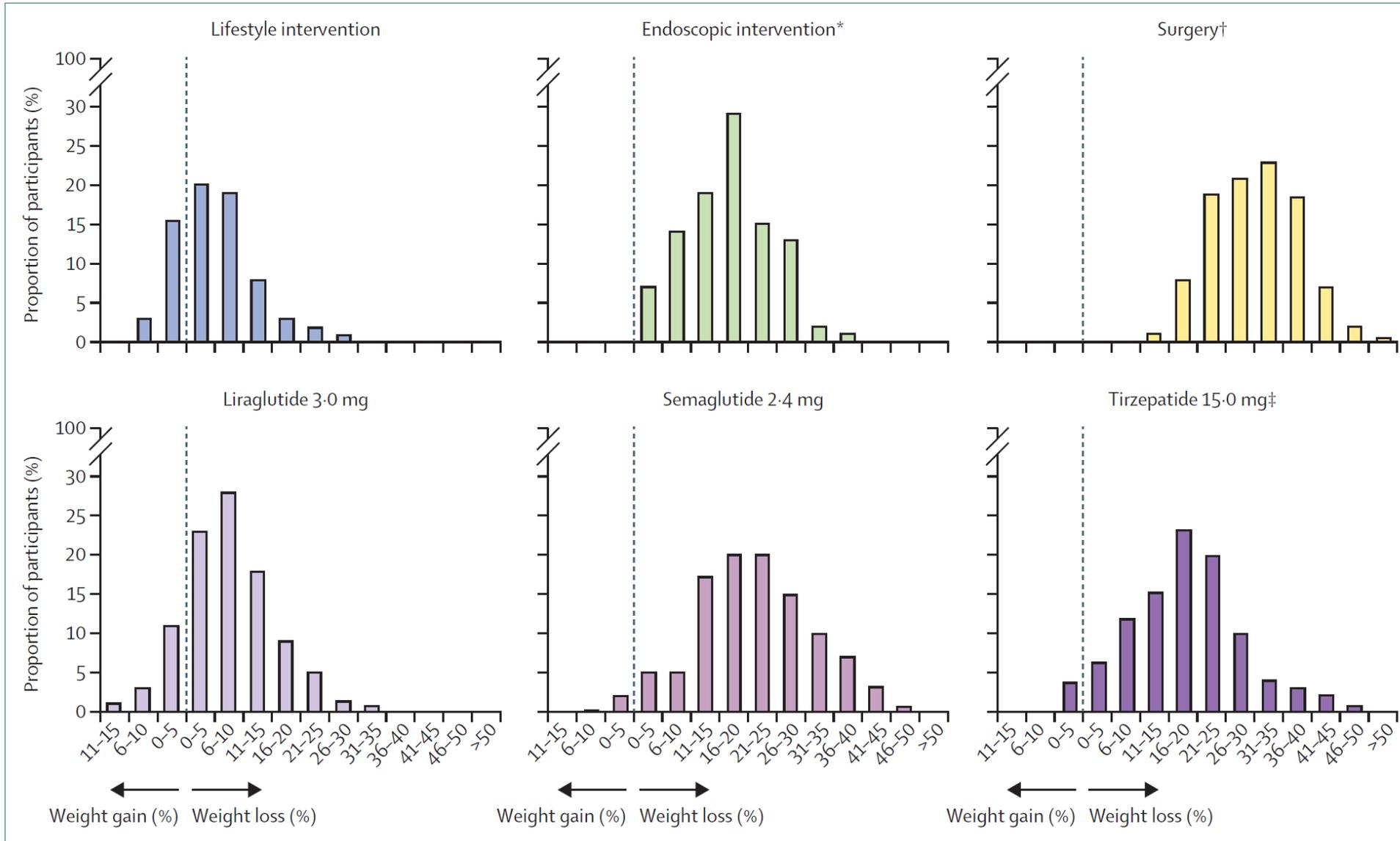


L'abandon du retatrutide ou du placebo en raison d'effets indésirables est survenu chez 6 à 16 % des participants ayant reçu le retatrutide et chez aucun des participants ayant reçu le placebo.

# RETATRUTIDE, triple agoniste, essai de phase II : contrôle glycémique



# Comparaison des différents leviers de perte de poids



# Conclusion

- Beaucoup d'espoir avec de nouveaux traitements efficaces et avec un profil de tolérance et de danger acceptables
- Problème du remboursement de ces traitements qui représente un espoir pour 17% de la population française
- Leviers d'aide à la perte de poids complémentaires : vers des approches ciblées selon les profils de patients

# Merci

