

# Comment appliquer les lignes directrices canadiennes de pratique clinique sur l'obésité aux personnes atteintes de diabète de type 2

Sue D. Pedersen, M.D., FRCPC, DABOM

## À propos de l'auteure



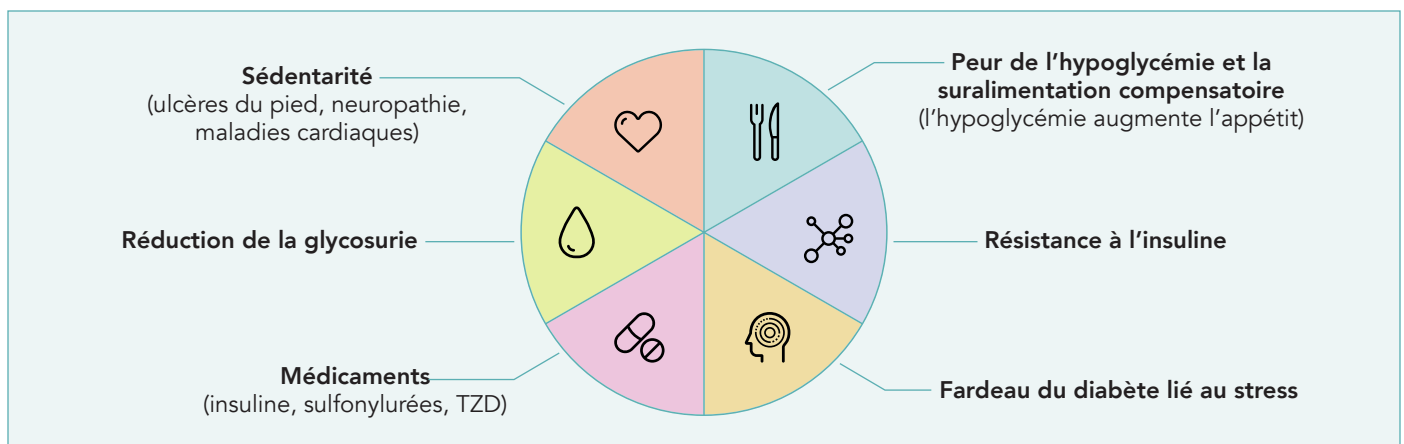
La Dre Pedersen est spécialisée en endocrinologie et métabolisme, et diplomate certifiée de l'ABOM (Conseil américain en médecine de l'obésité). Elle a accompli sa formation d'endocrinologue à l'Université de Calgary en 2005 et gère une vaste clientèle dans son cabinet d'endocrinologie à la clinique C-ENDO (diabète et endocrinologie) à Calgary. Elle est l'auteure principale du chapitre traitant de la pharmacothérapie dans les lignes directrices canadiennes de pratique clinique sur l'obésité de 2020 et 2022. Elle est également membre du comité d'experts chargé des lignes directrices de pratique clinique 2018 de Diabète Canada et a participé à la rédaction du chapitre sur la gestion du poids. Elle est chercheuse principale de plusieurs études sur la pharmacothérapie du diabète et de l'obésité, et co-auteure de nombreuses publications y afférentes. Elle possède un site Web de renseignements publics sur l'obésité et le diabète, destiné aux professionnels de la santé et aux patients ([www.dr.sue.ca](http://www.dr.sue.ca)).

### Affiliations

C-ENDO Diabetes & Endocrinology Clinic

Environ 90 % des personnes atteintes de diabète de type 2 (DT2) sont en surpoids ou obèses. La gestion du poids est donc une problématique clinique très pertinente dans cette population de patients. Toutefois, les études sur le traitement de l'obésité chez les personnes atteintes de DT2 montrent systématiquement que ces personnes perdent moins de poids que les non-

diabétiques. Les raisons pour lesquelles les personnes diabétiques ont plus de difficulté à perdre du poids sont nombreuses. Certains médicaments peuvent entraîner une prise de poids, tout comme une prise de poids peut survenir en raison de l'arrêt de la glycosurie associée à l'hyperglycémie après l'obtention d'un bon contrôle glycémique. Les complications du diabète

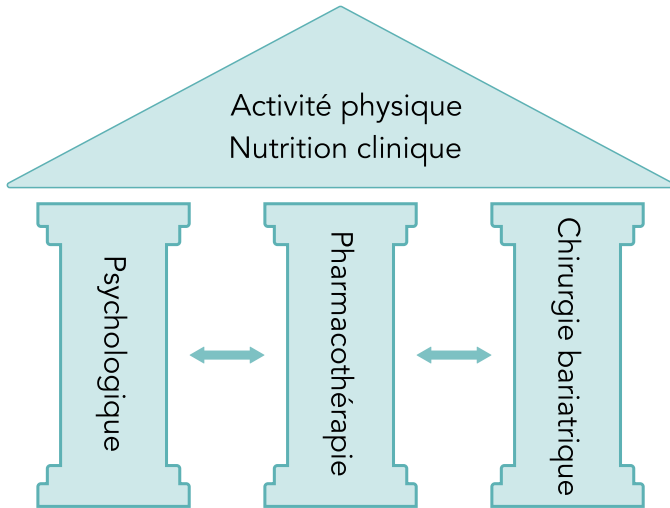


**Figure 1** : Raisons pour lesquelles la perte de poids peut être plus difficile chez les personnes atteintes de diabète.<sup>1,2,3,4</sup> TZD : thiazolidinédione

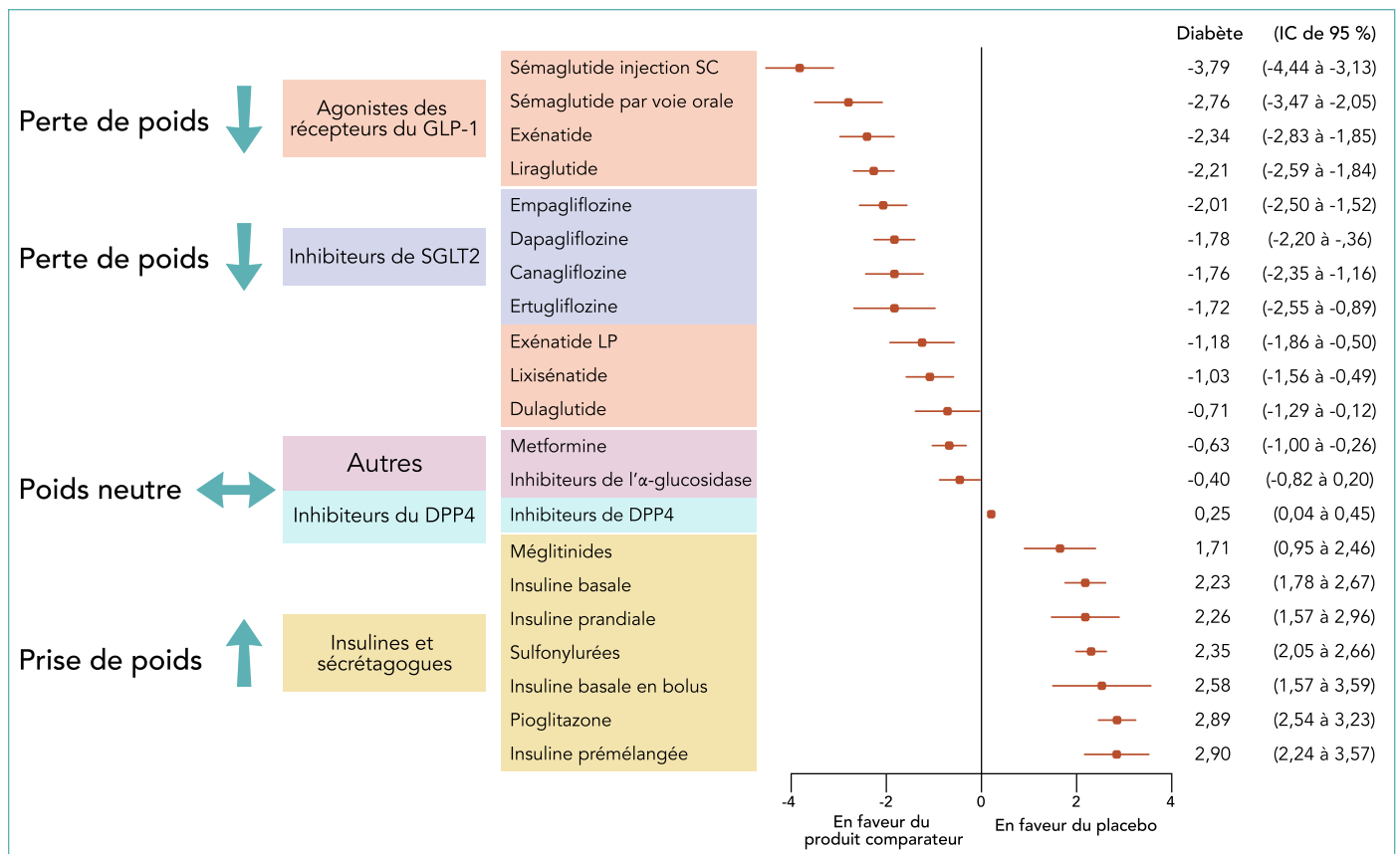
peuvent limiter l'activité physique. L'hypoglycémie peut mener à une prise de poids, non seulement parce qu'un traitement de l'hypoglycémie nécessite l'ingestion de glucides, mais aussi parce que certains patients peuvent consommer plus de calories que nécessaire pour

prévenir une hypoglycémie (« grignotage préventif ») ou consommer plus d'aliments pour compenser la crainte d'une hypoglycémie. Le stress et le fardeau du diabète peuvent également conduire à une alimentation émotionnelle. La résistance à l'insuline est en outre souvent mentionnée comme un facteur susceptible d'entraver la perte de poids, bien que les mécanismes qui entrent en jeu soient mal compris.

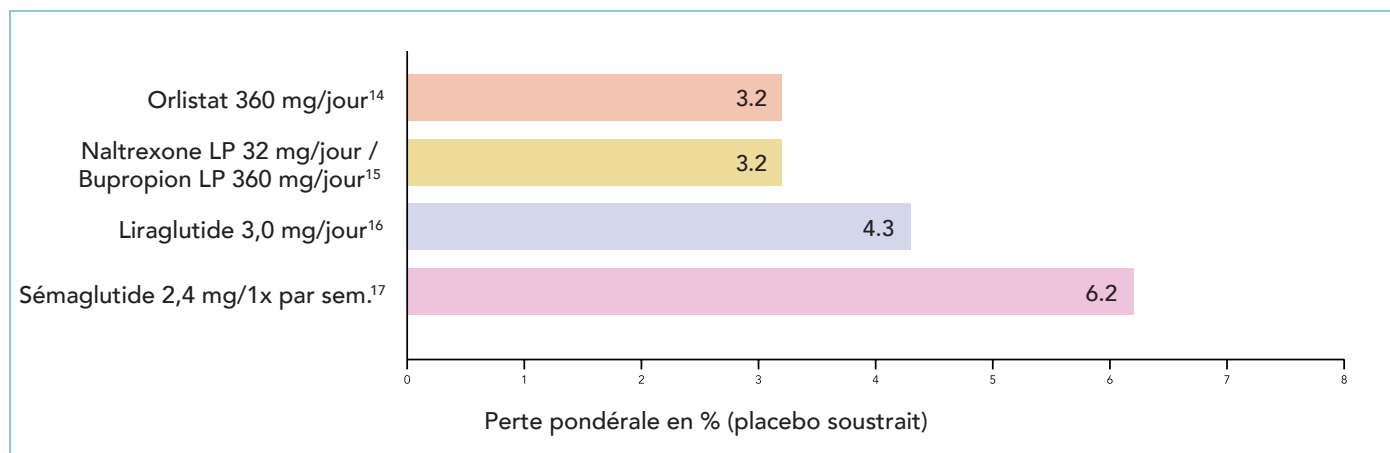
Une perte de poids est associée à une amélioration de diverses comorbidités liées à l'obésité, notamment la glycémie. Chez les personnes présentant un prédiabète, une perte pondérale d'un seul kilo est associée à une réduction de 16 % du risque relatif de développement d'un DT2.<sup>5</sup> Une perte pondérale d'environ 15 % par rapport au poids initial, obtenue à l'aide d'une intervention sur le mode de vie, peut permettre la rémission du DT2,<sup>6</sup> en particulier lorsque celui-ci est de courte durée. Quoique ces données relatives aux interventions sur le mode de vie soient encourageantes, la grande majorité des personnes qui perdent du poids grâce à ces interventions ne sont pas capables de maintenir durablement cette perte pondérale en raison de la biologie naturelle, qui favorise une reprise de poids par une augmentation de la ghréline, une réduction de la sécrétion des hormones de satiété et



**Figure 2 :** Les trois piliers de la prise en charge de l'obésité sur lesquels s'appuient la nutrition clinique et l'activité physique.



**Figure 3 :** Effets des agents hypoglycémisants sur le poids corporel : méta-analyse en réseau de 394 études. Adaptée de Kakotrichi P et al.<sup>13</sup>



**Figure 4 :** Efficacité de la pharmacothérapie approuvée contre l'obésité chez les personnes atteintes de diabète de type 2. Toutes les différences de traitement concernant la pharmacothérapie de l'obésité étaient significatives,  $p < 0,001$  par rapport au placebo.<sup>14,15,16,17</sup> LP : libération prolongée

une diminution des dépenses énergétiques au repos.<sup>7</sup> Un autre obstacle est la difficulté potentielle de mise en œuvre de ces interventions dans le cadre de la pratique clinique réelle.

### Que recommandent donc les lignes directrices canadiennes sur l'obésité pour les personnes atteintes de DT2?

Les trois piliers de la prise en charge de l'obésité sur lesquels s'appuient la nutrition clinique et l'activité physique sont le soutien psychologique, la pharmacothérapie et/ou la chirurgie bariatrique (Figure 2).

Les lignes directrices canadiennes sur l'obésité recommandent de choisir un traitement parmi ces piliers en fonction des besoins de chaque patient. Les approches reposant sur le mode de vie, qui comprennent la nutrition clinique et l'activité physique, ne sont pas suffisantes en tant que telles; au contraire, les piliers thérapeutiques facilitent l'adhésion à des modes de vie plus sains.<sup>8</sup>

### Nutrition clinique

Il existe de nombreuses approches nutritionnelles qui peuvent améliorer la glycémie avec ou sans une légère perte de poids.<sup>9</sup> Ces approches sont notamment le régime alimentaire méditerranéen, une alimentation végétarienne, la consommation d'aliments à faible index glycémique, le régime alimentaire DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) destiné à réduire l'hypertension artérielle, et l'intégration de légumineuses (par exemple, les haricots), de légumes et de noix dans la consommation nutritionnelle habituelle. Il est recommandé de personnaliser les

schémas nutritionnels afin de garantir qu'ils répondent aux valeurs et aux préférences individuelles, et qu'ils sont sécuritaires, efficaces et adéquats sur le plan nutritionnel, culturellement acceptables et abordables pour une adhérence à long terme. Il est recommandé d'envisager des interventions intensives sur le mode de vie qui ciblent une perte de poids de 7 à 15 % afin d'augmenter la probabilité de rémission du DT2.<sup>9</sup>

### Activité physique

Les méta-analyses montrent invariablement des améliorations des taux d'hémoglobine A1C (HbA1c) après une activité physique structurée ou supervisée, constituée d'exercices aérobiques et/ou d'endurance chez les personnes atteintes de DT2, même en l'absence d'une perte pondérale.<sup>10</sup> De nombreuses études ont démontré que l'exercice, associé ou non à des interventions diététiques, peut réduire le risque de DT2 de 38 à 58 % chez les personnes présentant un prédiabète.<sup>11</sup>

### Pharmacothérapie

Selon les lignes directrices canadiennes sur l'obésité, il faut tenir compte de l'effet d'une pharmacothérapie hypoglycémiant sur le poids lors du choix des médicaments les plus appropriés pour le contrôle de la glycémie.<sup>12</sup> Outre leur effet sur l'amélioration du contrôle de la glycémie, les agonistes des récepteurs du GLP-1 et les inhibiteurs du co-transporteur de sodium-glucose de type 2 (SGLT2) sont associés à une perte pondérale. D'autres agents tels que la metformine, les inhibiteurs de DPP-4 et l'acarbose n'entraînent généralement pas de perte de poids. L'insuline, les

sécrétagogues de l'insuline et les thiazolidinédiones (TZD) sont associés à une prise de poids. Comme les agonistes des récepteurs du GLP-1 et les inhibiteurs du SGLT2 visent les objectifs concomitants de perte pondérale, de contrôle de la glycémie et de protection cardio-rénale, ils devraient être une priorité pour le traitement du DT2.

Lorsqu'elle est utilisée dans le cadre d'un changement comportemental visant à améliorer la santé, la pharmacothérapie de l'obésité peut faciliter la gestion du poids, améliorer le contrôle de la glycémie et réduire le besoin d'administrer d'autres médicaments hypoglycémisants chez les personnes présentant à la fois un DT2 et un IMC  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup>.<sup>12</sup>

La Figure 4 illustre l'efficacité des pharmacothérapies approuvées contre l'obésité pour parvenir à perdre du poids chez les personnes atteintes de DT2 (après avoir soustrait les résultats du groupe sous placebo). Cette représentation montre une comparaison indirecte des traitements et n'est pas issue d'études comparatives. Les lecteurs doivent noter que les patients diffèrent sur le plan du traitement de fond hypoglycémiant, de la durée du DT2, et d'autres facteurs démographiques et morbides importants.

L'orlistat est un inhibiteur de la lipase pancréatique qui inhibe l'absorption des graisses ingérées, et de ce fait, entraîne une perte calorique. Une méta-analyse portant sur des patients obèses atteints de DT2 a montré que les patients traités par 120 mg d'orlistat 3 fois par jour pendant 6 ou 12 mois présentaient une réduction significativement plus importante des taux d'HbA1c par rapport aux patients sous placebo (0,74 % par rapport à 0,31 %, respectivement).<sup>18</sup> La perte de poids moyenne dans le groupe recevant l'orlistat était de 3,8 kg, par rapport à une perte de 1,4 kg chez les patients du groupe sous placebo. La raison principale de l'amélioration du contrôle glycémique obtenue avec l'orlistat est la perte de poids.

Le liraglutide est un agoniste des récepteurs du GLP-1 qui agit sur le système nerveux central. Il déclenche la satiété et diminue la sensation de faim, tout en induisant un effet transitoire de ralentissement de la vidange gastrique.<sup>19,20</sup> Le liraglutide est approuvé pour le traitement du DT2 à une dose de 1,2 mg ou de 1,8 mg par jour, avec une efficacité quasi-maximale pour la réduction de l'HbA1c à la dose de 1,8 mg. Il est approuvé pour la prise en charge durable de l'obésité, à une dose de 3,0 mg par jour pour les personnes atteintes ou non de DT2. Chez les personnes obèses atteintes de DT2 traitées par 0 à 3 médicaments oraux, l'étude clinique à répartition aléatoire SCALE a démontré que le liraglutide à 3,0 mg, administré dans le cadre d'un changement comportemental visant à améliorer la santé, entraînait

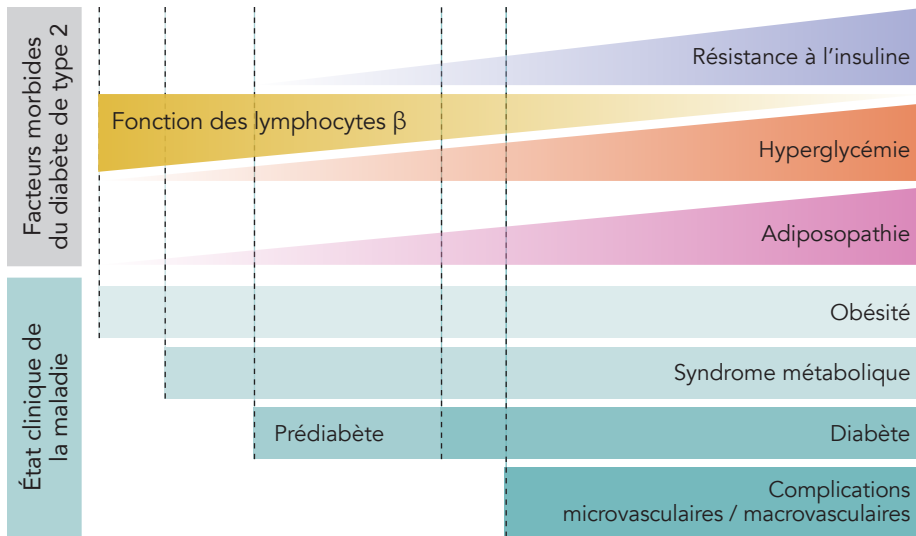
une réduction du poids correspondant à une perte pondérale de 6,0 %, par rapport à une perte de 4,7 % lors de l'utilisation de liraglutide à 1,8 mg et de 2,0 % chez les patients sous placebo à 56 semaines.<sup>21</sup> Les taux d'HbA1c ont été réduits de 1,3 % dans le groupe ayant reçu le liraglutide à 3,0 mg, de 1,1 % dans le groupe ayant reçu le liraglutide à 1,8 mg et de 0,3 % dans le groupe ayant reçu le placebo.

L'association naltrexone/bupropion est approuvée pour la prise en charge de l'obésité sous forme d'un comprimé contenant une combinaison des 2 médicaments. Agissant sur le système nerveux central, cette association induit la satiété et diminue les fringales.<sup>22</sup> Utilisée dans le cadre de changements comportementaux visant à améliorer la santé chez des adultes présentant un IMC de 27 à 45 kg/m<sup>2</sup> et un DT2 traité par des agents oraux ou un régime alimentaire, l'association naltrexone/bupropion a permis aux patients d'obtenir une réduction pondérale de 5 % par rapport au poids initial, contre 1,8 % pour le groupe sous placebo, et une réduction des taux d'HbA1c supérieure à 0,5 % par rapport au groupe sous placebo. La variation des taux d'HbA1c était corrélée à la variation du poids corporel.

Le sémaglutide est un agoniste des récepteurs du GLP-1 qui agit sur le système nerveux central pour induire la satiété et le rassasiement, réduire la sensation de faim et diminuer les fringales.<sup>23</sup> Le sémaglutide est approuvé pour le traitement du DT2 à une dose de 0,5 mg, de 1,0 mg ou de 2,0 mg par semaine et, à une dose de 1,0 mg, son efficacité thérapeutique est pratiquement maximale pour réduire les taux d'HbA1c. Le sémaglutide est approuvé au Canada pour la prise en charge durable de l'obésité, à une dose de 2,4 mg par semaine, chez les personnes atteintes ou non de DT2. Chez les personnes en surpoids ou obèses, dont le DT2 est uniquement traité par des agents oraux ou des interventions comportementales visant à améliorer la santé, le sémaglutide à 2,4 mg associé à un changement de comportement a entraîné une perte de poids supérieure à 9,6 % après 68 semaines, par rapport à une perte de 7,0 % avec la dose de 1,0 mg et de 3,4 % dans le groupe sous placebo. La réduction des taux d'HbA1c était de 1,6 % sous sémaglutide à 2,4 mg, de 1,5 % sous sémaglutide à 1,0 mg et de 0,4 % sous placebo.

## Chirurgie bariatrique

La chirurgie bariatrique combinée au meilleur traitement médical peut être envisagée chez les personnes présentant un IMC  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>, ou un IMC  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> associé à un DT2, pour induire un contrôle et une rémission du DT2, au lieu de proposer la



**Figure 5 :** La prise en charge de l'obésité perturbe la progression du DT2.<sup>28</sup>

meilleure prise en charge médicale seulement.<sup>24</sup> La chirurgie bariatrique doit également être envisagée chez les patients dont le DT2 est mal contrôlé et qui présentent une obésité de classe I (IMC entre 30 et 35 kg/m<sup>2</sup>)<sup>10</sup> malgré une prise en charge médicale optimale. Dans des groupes de patients ayant subi une dérivation gastrique de Roux-en-Y et une commutation duodénale (aussi appelée Switch duodénal), on a signalé des taux de rémission du diabète respectivement de 79 % et 95 % après trois ans par rapport à l'absence de réponse lors d'une intervention médicale seule. Selon les données à long terme d'une étude contrôlée à répartition aléatoire, 29 % des patients ayant subi une dérivation gastrique de Roux-en-Y et 23 % des patients ayant subi une gastrectomie partielle ont maintenu des taux d'HbA1c de 6,0 % ou moins au bout de 5 ans, avec ou sans prise de médicaments antidiabétiques, par rapport à 5 % des patients ayant uniquement reçu un traitement médical intensif.<sup>25</sup> Les facteurs prédictifs de la rémission du diabète sont notamment un taux sérique préopératoire de peptide C plus élevé, un âge plus jeune, une durée de diabète plus courte et aucun besoin d'une insulinothérapie

avant l'intervention.<sup>26</sup> Chez les personnes qui présentent une rémission du diabète, il est important d'effectuer un dépistage systématique de la maladie tout au long de leur vie, car une récurrence du diabète est fréquente.

### Le traitement précoce de l'obésité perturbe l'histoire naturelle du DT2

La prise de poids, l'adiposité centrale et la résistance à l'insuline, qui mènent finalement à l'hyperglycémie, sont généralement présentes des dizaines d'années avant le diagnostic d'un DT2. Comme le montre la Figure 5, le traitement dans les premières années de l'obésité offre la possibilité de prévenir les comorbidités liées à une adiposité excessive. Au stade du syndrome métabolique, le traitement de l'obésité vise à résoudre ce syndrome et à prévenir le prédiabète. Au stade de prédiabète, les objectifs potentiels de la prise en charge de l'obésité comprennent la rémission du prédiabète et la prévention du DT2, tandis que si la même intervention est réalisée après l'apparition du DT2, les objectifs du traitement ciblent le contrôle de la glycémie, voire la rémission du DT2.

Après la survenue de complications liées au diabète, l'objectif est de traiter ou de prévenir l'évolution de ces complications, en plus du contrôle de la glycémie.

Bien que le traitement de l'obésité présente des avantages à tous les stades, la prise en charge précoce de l'obésité permet de perturber l'histoire naturelle du DT2, et c'est pourquoi la gestion du poids doit commencer dès que possible dans le continuum des maladies métaboliques.

Puisque la plupart des patients atteints de diabète de type 2 bénéficieront d'une approche de la prise en charge du diabète qui cible le poids, les lignes directrices 2022 de l'American Diabetes Association (ADA) et de l'Association européenne pour l'étude du diabète (EASD) ont été actualisées afin de privilégier la gestion du poids, le contrôle de la glycémie et la protection cardio-rénale dans leur algorithme pharmacothérapeutique du diabète<sup>27</sup> — un ajout important au paradigme de traitement!

### Perles cliniques

- Lorsqu'une modalité thérapeutique de gestion du poids est adoptée chez une personne atteinte du DT2, il est important d'envisager toute réduction nécessaire de l'insuline ou des sécrétagogues permettant d'éviter une hypoglycémie.
- Au fur et à mesure que le poids diminue, il peut être nécessaire de réduire d'autres médicaments (p. ex., médicaments antihypertenseurs, hormonothérapie thyroïdienne pour l'hypothyroïdie), et ces paramètres doivent être surveillés.
- Chez tout patient qui bénéficie d'une rémission du diabète de type 2 ou du prédiabète, quelle que soit la modalité



de traitement, il est essentiel de réévaluer régulièrement le contrôle glycémique afin de dépister toute récurrence.

## Divulgations financières

**Honoraires :** Abbott, AstraZeneca, Bausch, Bayer, Boehringer, Dexcom, HLS, Janssen, Lilly, Novo Nordisk, Merck, Pfizer, Sanofi

**Conseils consultatifs :** Abbott, AstraZeneca, Bausch, Bayer, Boehringer, Dexcom, HLS, Janssen, Lilly, Novo Nordisk, Merck, Sanofi

**Soutien à la recherche clinique :** AstraZeneca, Boehringer, Lilly, Novo Nordisk, Pfizer, Prometic, Sanofi

## Références

- Russell-Jones D, Khan R. Insulin-associated weight gain in diabetes: causes, effects and coping strategies. *Diabetes Obes Metab.* 2007;9(6):799-812.
- Van Gaal L, Scheen A. Weight management in type 2 diabetes: current and emerging approaches to treatment. *Diabetes Care.* 2015;38(6):1161-72.
- Pi-Sunyer FX. Weight loss in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 2005;28(6):1526-7.
- Krenke J, Tan T, Bloom S. Treating the obese diabetic. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2013;6(2):171-83.
- Diabetes Prevention Program Research Group. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet.* 2009;374(9702):1677-86.
- Lean MEJ, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial. *Lancet.* 2018;391(10120):541-51.
- Lau DCW, Wharton S. Canadian adult obesity clinical practice guidelines: the science of obesity. *Obesity Canada.* 2020 Aug 4 [updated 2021 Mar 29]. <https://obesitycanada.ca/guidelines/science>.
- Wharton S, Lau DCW, Vallis M, et al. Obesity in adults: a clinical practice guideline. *CMAJ.* 2020;192(31):E875-91. Appendix 2, 2020 clinical practice guidelines: 5As framework for obesity management in adults.
- Brown J, Clarke C, Johnson Stoklossa C, Sievenpiper J. Canadian adult obesity clinical practice guidelines: medical nutrition therapy in obesity management. *Obesity Canada.* 2022 Oct 21.
- Umpierre D, Ribeiro PAB, Kramer CK, et al. Physical activity advice only or structured exercise training and association with HbA1c levels in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2011;305(17):1790-9.
- Boulé NG, Prud'homme D. Canadian adult obesity clinical practice guidelines: physical activity in obesity management. *Obesity Canada.* 2020 Aug 4 [updated 2021 Mar 29; accessed 2022 Oct 30]. <https://obesitycanada.ca/guidelines/physicalactivity>.
- Pedersen SD, Manjoo P, Wharton S. Canadian adult obesity clinical practice guidelines: pharmacotherapy for obesity management. *Obesity Canada.* 2022 Oct 21 [accessed 2022 Oct 30]. <https://obesitycanada.ca/guidelines/pharmacotherapy>.
- Kakotrichi P, Karagiannis T, Avgerinos I, Mantsiou C, Tousinas G, Manolopoulos A, et al. Comparative effects of medications for type 2 diabetes on body weight: a systematic review and network meta-analysis of 394 trials. Poster presented at: EASD 2020. 56th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes; 2020 Sept 21–25. Abstract 535.
- Berne C, et al. A randomized study of orlistat in combination with a weight management programme in obese patients with Type 2 diabetes treated with metformin. *Diabet Med.* 2005;22(5):612-8.
- Hollander P, Gupta AK, Plodkowski R, Greenway F, Bays H, Burns C, Klassen P, Fujioka K; COR-Diabetes Study Group. Effects of naltrexone sustained-release/bupropion sustained-release combination therapy on body weight and glycemic parameters in overweight and obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2013;36(12):4022-9.
- Garvey WT, Birkenfeld AL, Dicker D, Mingrone G, Pedersen SD, Satynganova A, et al. Efficacy and safety of liraglutide 3.0 mg in individuals with overweight or obesity and type 2 diabetes treated with basal insulin: the SCALE insulin randomized controlled trial. *Diabetes Care.* 2020;43(5):1085-93.
- Davies M, Færch L, Jeppesen OK, Pakseresht A, Pedersen SD, Perreault L, et al. Semaglutide 2.4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2021;397(10278):971-84.
- Jacob S, Rabbia M, Meier MK, Hauptman J. Orlistat 120 mg improves glycaemic control in type 2 diabetic patients with or without concurrent weight loss. *Diabetes Obes Metab.* 2009;11(4):361-71.
- Secher A, Jelsing J, Baquero AF, et al. The arcuate nucleus mediates GLP-1 receptor agonist liraglutide-dependent weight loss. *J Clin Invest.* 2014;124(10):4473-88.
- Jelsing J, Vrang N, Hansen G, Raun K, Knudsen LB. Liraglutide: short-lived effect on gastric emptying—long lasting effects on body weight. *Diabetes Obes Metab.* 2012;14(6):531-8.
- Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, et al. Efficacy of liraglutide for weight loss among patients with type 2 diabetes: the SCALE diabetes randomized clinical trial. *JAMA.* 2015;314(7):687-699.
- Greenway FL, Whitehouse MJ, Guttadauria M, et al. Rational Design of a Combination Medication for the Treatment of Obesity. *Obes (Silver Spring).* 2009;17(1):30-39.
- Friedrichsen M, Breitschaft A, Tadayon S, Wizert A, Skovgaard D. The effect of semaglutide 2.4 mg once weekly on energy intake, appetite, control of eating, and gastric emptying in adults with obesity. *Diabetes Obes Metab.* 2021;23(3):754-62.
- Biertho L, Hong D, Gagner M. Canadian adult obesity clinical practice guidelines: bariatric surgery: surgical options and outcomes. *Obesity Canada.* 2020 Aug 4 [updated 2021 Apr 14; accessed 2022 Aug 28]. <https://obesitycanada.ca/guidelines/surgeryoptions>.
- Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes: 5-year outcomes. *N Engl J Med.* 2017;376(7):641–651.
- Wharton S, Pedersen SD, Lau DCW, Sharma AM. Weight management in diabetes. *Can J Diabetes.* 2018;42 Suppl 1:S124-9.
- Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2022;45(11):2753-86.
- Lingvay I, Sumithran P, Cohen RV, le Roux CW. Obesity management as a primary treatment goal for type 2 diabetes: time to reframe the conversation. *Lancet.* 2022;399(10322):394-405.