



Les analogues **GLP-1** pour la **perte de poids** chez les **enfants** et les **adolescents**, *une avenue thérapeutique?*

Par Noémy Gascon

2 juin 2023

CUMF Notre-Dame

Supervision par Dr. Karazivan





Conflit d'intérêt

Aucun conflit d'intérêt



Prévalence de l'obésité chez les jeunes canadiens

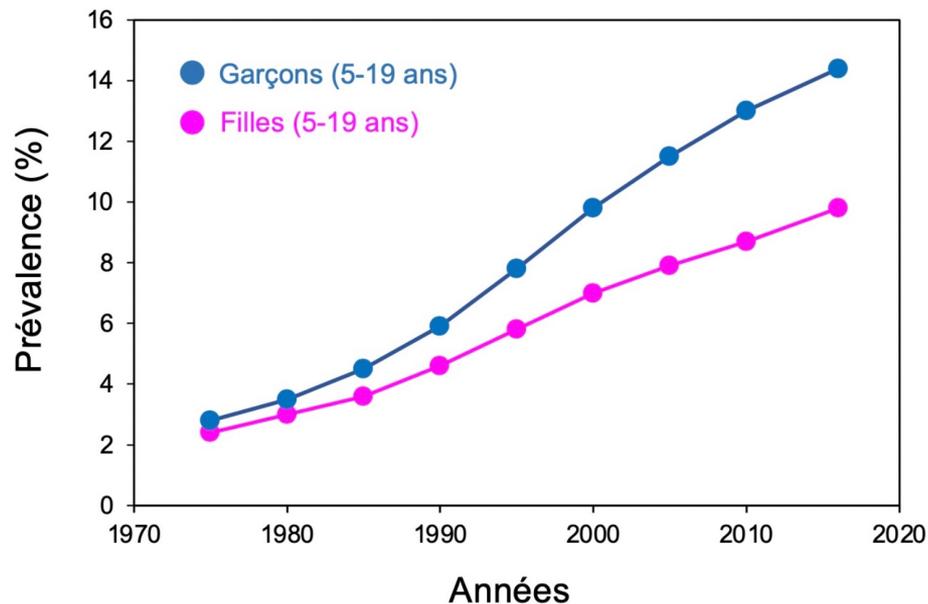


Figure 1. Augmentation de la prévalence de l'obésité chez les enfants canadiens au cours des 40 dernières années. Tiré de [NCD Risk Factor Collaboration \(2017\)](#).

- **Les taux d'obésité** chez les jeunes ont **plus que triplé** dans les 40 dernières années
- En 2016, l'obésité touche près de **14% des garçons** et **10% des filles**
- **> 70%** des jeunes atteints d'obésité avant la puberté seront obèses à l'âge adulte





Comment renverser cette tendance?

Défi pour les médecins de famille

- ❖ Perte de poids représente un processus complexe

1^{ère} ligne : **mesures non pharmacologiques**

- ✓ Activité physique
- ✓ Saine alimentation

2^{ème} ligne : mesures pharmacologiques

- ✓ **Analogues GLP-1**
- ✓ Orlistat
- ✓ Phentermine/topiramate

FAIRE BAISSER LES CHIFFRES.

LES ENFANTS EN SURPOIDS OU OBÈSES RISQUENT D'AVANTAGE DE DÉVELOPPER UN CERTAIN NOMBRE DE MALADIES CHRONIQUES ET DE PROBLÈMES DE SANTÉ, COMME :



L'ASTHME



LE DIABÈTE DE TYPE 2



MALADIES CARDIAQUES

UN **MODE DE VIE SAIN**, INCLUANT



L'ACTIVITÉ PHYSIQUE



SAINNE ALIMENTATION

EST LE **MEILLEUR MOYEN DE PRÉVENTION**
ET FAVORISE LE **POIDS SANTÉ.**



Mise en contexte



Tweet d'Elon Musk, novembre 2022



Gain de popularité d'utilisation de Wegovy et Ozempic (**semaglutide**) pour la **perte de poids**



Pénurie de semaglutide à l'échelle nationale

Est-ce réellement efficace et sécuritaire?

Tesla Owners Silicon Valley · Nov 16, 2022

@teslaownersSV · [Follow](#)

Replying to @elonmusk @chicago_glenn and 3 others

What's made the most difference

Elon Musk

@elonmusk · [Follow](#)

Fasting + Ozempic/Wegovy + no tasty food near me

1:36 AM · Nov 16, 2022

4.3K Reply Share

[Read 609 replies](#)



Analogues GLP-1



Nom	Dose	Indication au Canada	Population	Coût
Wegovy	Semaglutide 2,4 mg s/c q 1 sem	Traitement de l' obésité <ul style="list-style-type: none">Gestion du poids à long terme en association avec régime hypocalorique + activité physique	Adulte Non approuvé en pédiatrie	Inconnu Non remboursé par RAMQ
Ozempic	Semaglutide 2 mg s/c q 1 sem	Traitement du diabète de type 2	Adulte Non approuvé en pédiatrie	> 300\$/mois Rx exception RAMQ
Saxenda	Liraglutide 3 mg s/c die	Traitement de l' obésité <ul style="list-style-type: none">Gestion du poids à long terme en association avec régime hypocalorique + activité physique	Adulte 12 à 18 ans	> 440\$/mois Non remboursé par RAMQ
Victoza	Liraglutide 1,8 mg s/c die	Traitement du diabète de type 2	Adulte Non approuvé en pédiatrie	Inconnu Rx exception RAMQ
Bydureon	Exenatide 2 mg s/c q 1 sem	Traitement du diabète de type 2	Adulte 10 à 17 ans	Inconnu

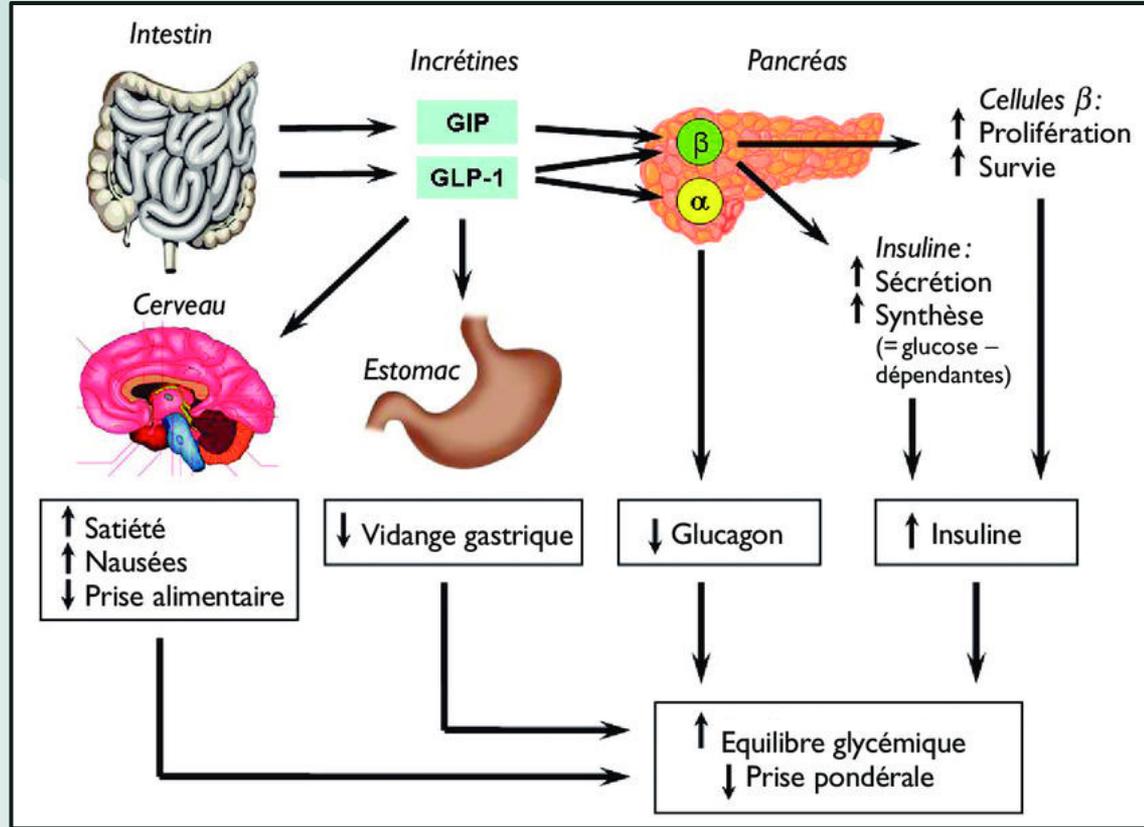


Analogues GLP-1



Mécanisme d'action :

- ↑ taux d'insuline postprandial
- ↓ sécrétion de glucagon
- Ralentit vidange gastrique → satiété ↑
- Induit perte de poids par ↓ appétit et ↓ apport énergétique



Question PICO



P

Enfants et adolescents (âge < 18 ans) atteints d'obésité (IMC > 95^e percentile)

I

Analogue GLP-1

C

Placebo

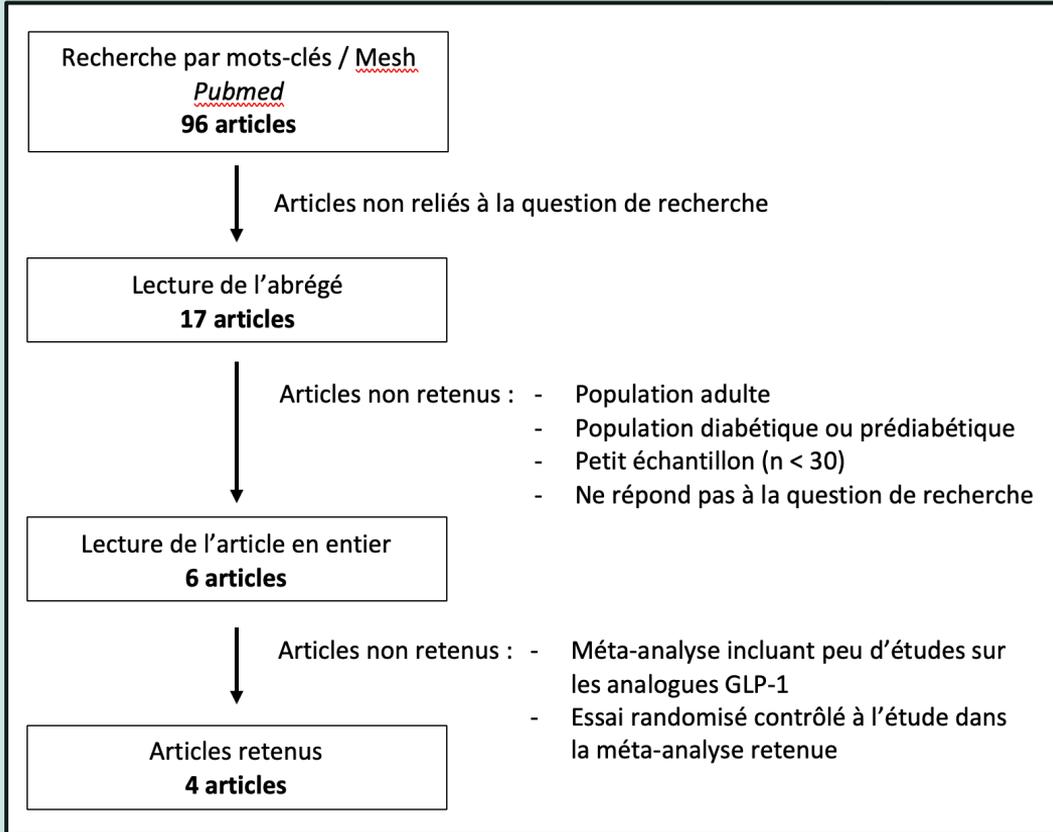
O

Primaire : perte de poids
Secondaire : effet sur comorbidités et qualité de vie





Méthodologie



Recherche par mots-clés :

- "Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists" OR "GLP-1 Agonists"
- "Anti-Obesity Agents"[Mesh]
- "Obesity"[Mesh]
- Filtre : âge < 18 ans

Bases de données :

- Pubmed : 96 articles
- Medline, Web of Science, Cochrane : pas d'articles intéressants sauf doublons

Critères d'inclusion :

- Population âgée < 18 ans
- Obésité (IMC > 30 ou IMC > 95^e percentile)
- Traitement analogue GLP-1 vs placebo
- Issue primaire sur la perte de poids
- Méta-analyse ou ECR
- Langue : français et anglais





Article #1 – Ryan et al. (2021)

THE JOURNAL OF PEDIATRICS • www.jpeds.com

ORIGINAL
ARTICLES



Safety and Efficacy of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists in Children and Adolescents with Obesity: A Meta-Analysis

Paul M. Ryan, MB, BCh, BAO, PhD¹, Sean Seltzer, MB, BCh, BAO, MSc², Nathaniel E. Hayward, MB, BCh, BAO, MSc³, David Avelar Rodriguez, MD⁴, Ryan T. Sless, MB, BCh, BAO, MSc⁵, and Colin P. Hawkes, MD, PhD^{1,6,7}

Méta-analyse





Article #1 – Ryan et al. (2021)

DEVIS D'ÉTUDE	Méta-analyse incluant 9 ECR
POPULATION	Jeunes < 18 ans atteints d'obésité (IMC > 30 adapté à l'âge) avec ou sans diabète type 2
ÉCHANTILLON	N = 574
INTERVENTION	3 ECR : exenatide vs placebo 6 ECR : liraglutide vs placebo
ISSUE PRIMAIRE	Réduction de l'IMC
ISSUE SECONDAIRE	Réduction de l'HbA1c Réduction des TG, cholestérol total et LDL-C Réduction de la TA systolique et diastolique





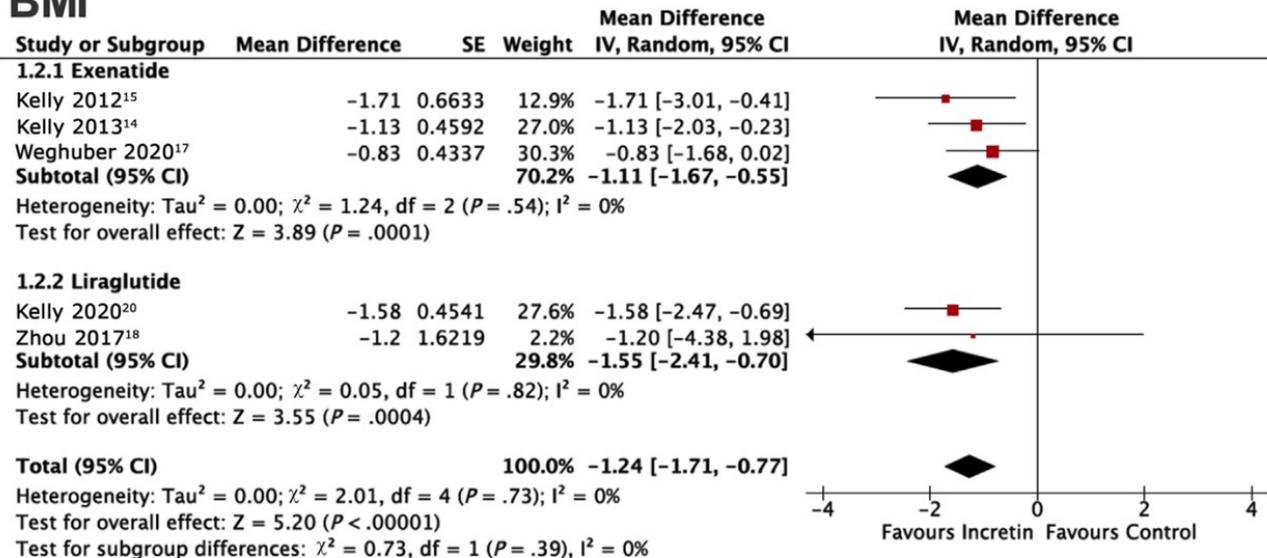
Article #1 – Ryan et al. (2021)

RÉSULTATS
(ISSUE PRIMAIRE)

Différence moyenne de réduction de l'IMC : **-1,24** [-1,71, -0,77] kg/m² ($p < 0,00001$)

- Exenatide : **-1,11** [-1,67, -0,55] kg/m² ($p = 0,0001$)
- Liraglutide : **-1,55** [-2,41, -0,70] kg/m² ($p = 0,0004$)

B BMI



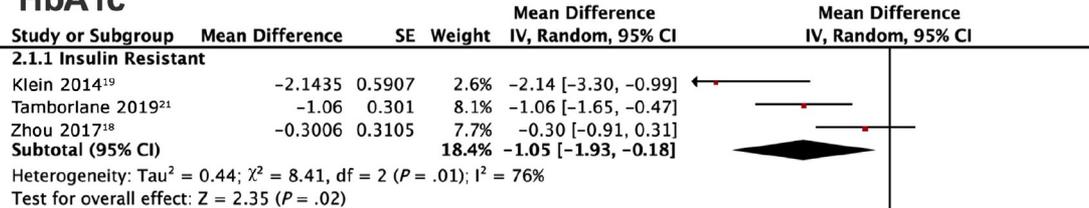


Article #1 – Ryan et al. (2021)

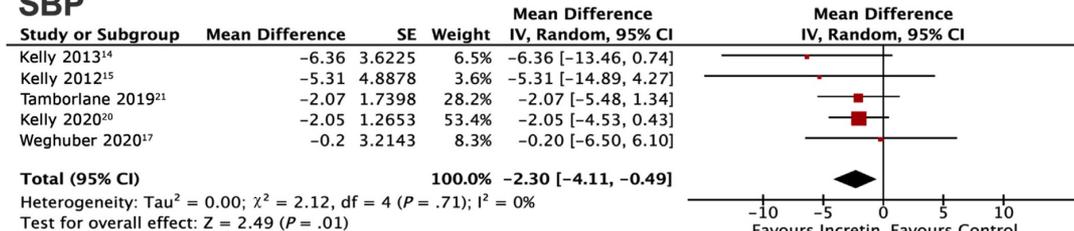
RÉSULTATS (ISSUE SECONDAIRE)

- **Réduction HbA1c** (population résistante à l'insuline) : **-1,05** [-1,93, -0,18] % ($p = 0,02$)
- Réduction HbA1c (population mixte) : non significatif
- **Réduction TA systolique** : **-2,30** [-4,11, -0,49] ($p = 0,01$)
- Réduction TA diastolique : non significatif
- Réduction des TG, LDL-C et cholestérol total : non significatif

A HbA1c



D SBP





Article #1 – Ryan et al. (2021)

EFFETS SECONDAIRES	Effets indésirables surtout GI <ul style="list-style-type: none">• Nausées (36-62%), vo (27-31%), douleur abdo (15-18%), diarrhée (8%)
CONCLUSION	Effet clair sur la réduction de l'IMC et la TA ES relativement mineurs, principalement GI
LIMITES	<ul style="list-style-type: none">• Doses de liraglutide et exenatide non uniformes• 1 étude de grande taille (n = 251) représente environ la moitié des patients• Inclut des patients avec prédiabète ou diabète type 2
FORCES	<ul style="list-style-type: none">• Aucun biais de publication détecté• Population diversifiée (> 10 pays)





Article #2 – Kelly et al. (2020)

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

A Randomized, Controlled Trial of Liraglutide for Adolescents with Obesity

Aaron S. Kelly, Ph.D., Pernille Auerbach, M.D., Ph.D., Margarita Barrientos-Perez, M.D.,
Inge Gies, M.D., Ph.D., Paula M. Hale, M.D., Claude Marcus, M.D., Ph.D.,
Lucy D. Mastrandrea, M.D., Ph.D., Nandana Prabhu, M.Sc.,
and Silva Arslanian, M.D., for the NN8022-4180 Trial Investigators*

ECR dans la méta-analyse





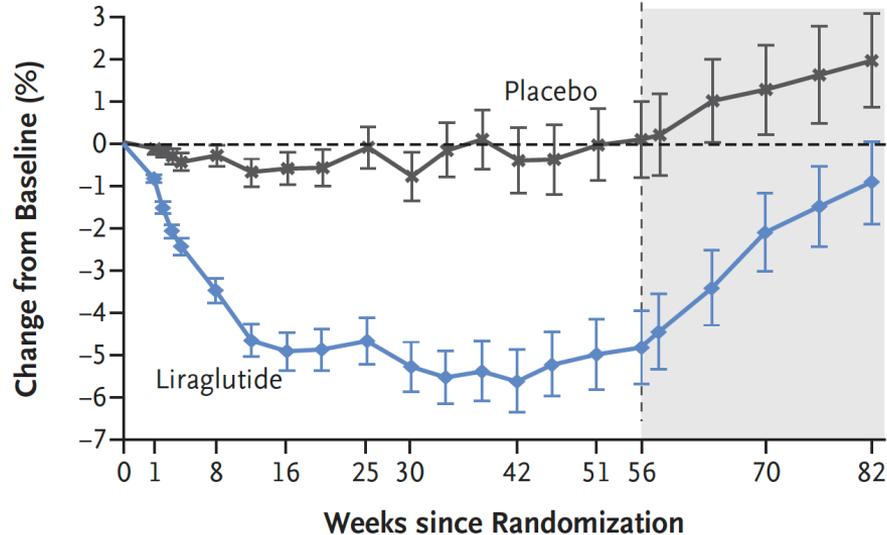
Article #2 – Kelly et al. (2020)

DEVIS D'ÉTUDE	ECR à double insu étude en intention de traiter
POPULATION	Jeunes < 18 ans avec obésité (IMC > 95 ^{ème} percentile) et une pauvre réponse à la modification des HDV
ÉCHANTILLON	N = 251
DURÉE	12 semaines pré-traitement d'intervention sur les HDV 56 semaines de traitement 26 semaines de suivi post-traitement
INTERVENTION	Liraglutide 3 mg s/c die vs placebo (+ intervention sur les HDV dans les 2 groupes)
ISSUE PRIMAIRE	Changement de l'IMC par rapport à la ligne de base
ISSUE SECONDAIRE	Changement de l'IMC post-traitement Changement des facteurs de risque cardiométaboliques + qualité de vie liée au poids



Article #2 – Kelly et al. (2020)

B Relative Change in BMI



No. of Participants

Placebo	126	125	123	116	116	105	101	105	97	102
Liraglutide	125	123	119	118	119	110	107	113	106	112

RÉSULTATS

Différence moyenne de changement de l'IMC

entre liraglutide et placebo à 56 semaines

- **-1,58** (95% IC : -2,47, -0,69)
- Relatif : **-4,64%** (95% IC : -7,14, -2,14)

Réduction de l'IMC > 5%

- Liraglutide (43,3%) vs placebo (18,7%)

Réduction de l'IMC > 10%

- Liraglutide (26,1%) vs placebo (8,1%)

Après la fin du tx, plus grande ↑ du score d'écart-type d'IMC dans groupe liraglutide (0,22) vs placebo (0,07)

- Différence = **0,15** (95% : 0,07, 0,23)

Facteurs cardiométaboliques + qualité de vie

- Résultats non significatifs



Article #2 – Kelly et al. (2020)

EFFETS SECONDAIRES	<ul style="list-style-type: none">• GI : liraglutide (65%) vs placebo (36%)• Abandon pour ES: : liraglutide (10%) vs placebo (0%) pour effet GI majoritairement• 1 épisode de pancréatite (liraglutide)• Aucun effet noté sur la croissance ou le développement pubertaire
CONCLUSION	<ul style="list-style-type: none">• Effet clair sur la réduction de l'IMC• Plus grande augmentation de l'IMC après l'arrêt du liraglutide vs placebo (intervention sur les HDV se poursuivait, mais suivi moins fréquent)• Plus d'ES avec abandon de tx
LIMITES	<ul style="list-style-type: none">• Inclut des patients avec diabète type 2
FORCES	<ul style="list-style-type: none">• Durée 56 semaines• Taux de rétention similaire dans les 2 groupes : liraglutide (81%) et placebo (80%)





Article #3 – Weghuber et al. (2022)

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Once-Weekly Semaglutide in Adolescents with Obesity

Daniel Weghuber, M.D., Timothy Barrett, Ph.D., Margarita Barrientos-Pérez, M.D.,
Inge Gies, Ph.D., Dan Hesse, Ph.D., Ole K. Jeppesen, M.Sc., Aaron S. Kelly, Ph.D.,
Lucy D. Mastrandrea, M.D., Rasmus Sørrig, Ph.D., and Silva Arslanian, M.D.,
for the STEP TEENS Investigators*

ECR





Article #3 – Weghuber et al. (2022)

DEVIS D'ÉTUDE	ECR à double insu étude en intention de traiter
POPULATION	Jeunes de 12 à 18 ans avec obésité (IMC > 95 ^{ème} percentile) ou embonpoint (IMC > 85 ^{ème} percentile) + une condition coexistente
ÉCHANTILLON	N = 201
DURÉE	12 semaines pré-traitement d'intervention sur les HDV 68 semaines de traitement 7 semaines de suivi post-traitement
INTERVENTION	Semaglutide 2,4 mg s/c q 1 sem vs placebo (+ intervention sur les HDV dans les 2 groupes)
ISSUE PRIMAIRE	Changement de l'IMC par rapport à la valeur de base
ISSUE SECONDAIRE	Réduction du poids > 5% Changement dans les facteurs cardiométaboliques + qualité de vie liée au poids



Article #3 – Weghuber et al. (2022)

RÉSULTATS

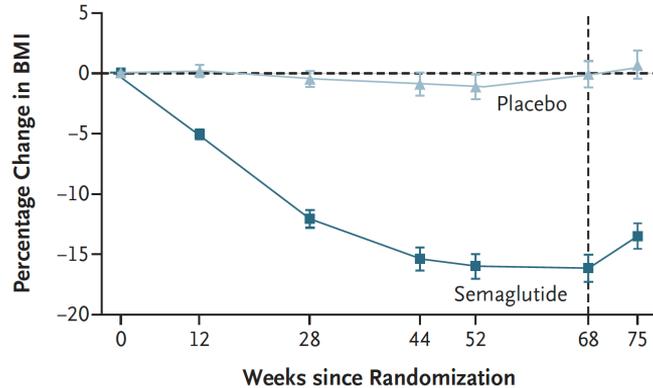
Différence de changement de l'IMC (%) entre groupe semaglutide et placebo :

- -16,7 (95% ; -20,03, -13,2) % ($p < 0,001$)

Réduction de l'IMC > 5%

- Semaglutide (73%) vs placebo (18%) ($p < 0,001$)

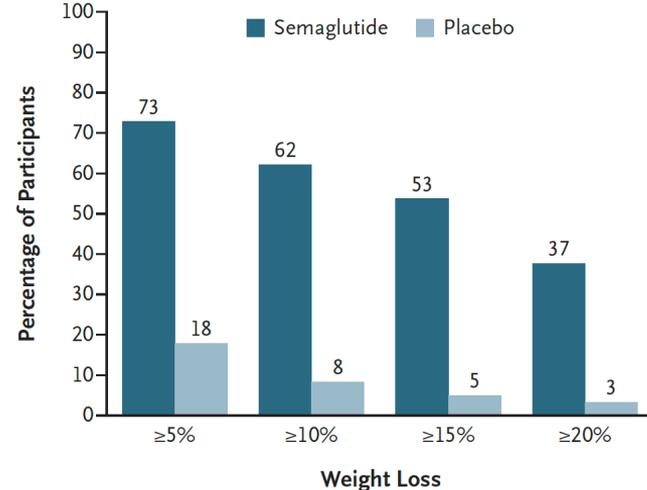
A Change in BMI from Baseline



No. of Participants

Placebo	67	56	63	61	62	62	61
Semaglutide	134	119	131	130	131	131	128

B Weight-Loss Thresholds at Week 68





Article #3 – Weghuber et al. (2022)

RÉSULTAT (ISSUE
SECONDAIRE)

Semaglutide vs placebo : résultat significatif

- Plus grande réduction du **tour de taille, HbA1c, cholestérol total, TG, LDL, ALT**
- Plus grande amélioration de la **qualité de vie liée au poids**

Table 2. End Points at Week 68 (Treatment Policy Estimand).*

End Point	Semaglutide (N=134)	Placebo (N=67)	Difference, Semaglutide vs. Placebo (95% CI)†‡	P Value
Change in waist circumference — cm	-12.7	-0.6	-12.1 (-15.6 to -8.7)	
Change in glycated hemoglobin level — percentage points				
Participants without type 2 diabetes	-0.4	-0.1	-0.2 (-0.3 to -0.1)	
All participants**	-0.4	-0.1	-0.3 (-0.3 to -0.2)	
Change in blood pressure — mm Hg				
Systolic	-2.7	-0.8	-1.9 (-5.0 to 1.1)	
Diastolic	-1.4	-0.8	-0.6 (-3.0 to 1.8)	
Percentage change in lipid levels††				
Total cholesterol	-8.3	-1.3	-7.1 (-10.5 to -3.5)	
HDL cholesterol	8.0	3.2	4.7 (-1.0 to 10.7)	
LDL cholesterol	-10.2	-3.4	-7.0 (-11.9 to -1.8)	
VLDL cholesterol	-28.4	1.6	-29.5 (-37.3 to -20.8)	
Triglycerides	-28.4	2.6	-30.2 (-38.0 to -21.5)	
Percentage change in ALT level††	-18.3	-4.9	-14.1 (-25.2 to -1.4)	





Article #3 – Weghuber et al. (2022)

EFFETS SECONDAIRES	<ul style="list-style-type: none">• GI : semaglutide (62%) vs placebo (42%)• Abandon pour ES: semaglutide (5%) vs placebo (4%) pour effet GI majoritairement• Pas de pancréatite• Aucun effet noté sur la croissance ou le développement pubertaire
CONCLUSION	<ul style="list-style-type: none">• Réduction marquée de l'IMC• Amélioration des facteurs de risque cardiométaboliques + qualité de vie• ES, mais peu d'abandon
LIMITES	<ul style="list-style-type: none">• Inclut des patients avec diabète type 2• Courte période de suivi : 7 semaines post-tx (durabilité de la perte de poids?)
FORCES	<ul style="list-style-type: none">• Bonne randomisation• Taux de compliance au traitement élevé et identique dans les 2 groupes : 90%





Article #4 – Fox et al. (2021)

Received: 17 November 2021 | Revised: 4 January 2022 | Accepted: 10 January 2022

DOI: 10.1002/oby.23395



ORIGINAL ARTICLE

Pediatric Obesity

Exenatide for weight-loss maintenance in adolescents with severe obesity: A randomized, placebo-controlled trial

Claudia K. Fox^{1,2}  | Justin M. Clark^{2,3} | Kyle D. Rudser^{2,3} | Justin R. Ryder^{1,2}  |
Amy C. Gross^{1,2} | Brandon M. Nathan^{1,2} | Muna Sunni^{1,2} | Donald R. Dengel^{2,4} |
Charles J. Billington⁵ | Megan O. Bensignor^{1,2} | Aaron S. Kelly^{1,2} 

ECR





Article #4 – Fox et al. (2021)

DEVIS D'ÉTUDE	ECR à double insu étude en intention de traiter
POPULATION	Enfants et adolescents (12 à 18 ans) avec obésité sévère (IMC > 95 ^{ème} percentile x 1,2 ou IMC > 35)
ÉCHANTILLON	N = 100, puis 66 (randomisés)
DURÉE	8 semaines pré-traitement avec plan de nutrition • Patient doit avoir réduction > 5% de l'IMC de départ pour poursuivre l'étude 52 semaines de traitement
INTERVENTION	Exenatide XR 2 mg s/c q 1 sem vs placebo (+ intervention sur les HDV dans les 2 groupes)
ISSUE PRIMAIRE	Variation de l'IMC depuis randomisation (maintenance de réduction de l'IMC)





Article #4 – Fox et al. (2021)

RÉSULTATS	Différence de variation de l'IMC (%) entre groupe exenatide XR et placebo : <ul style="list-style-type: none">-4,1% (95% ; -8,6, 0,5) (<i>p</i> 0,078) = <i>non significatif</i>
-----------	---

	Mean (SD) change from randomization to week 52		Estimated treatment difference (95% CI)	
	Exenatide XR, n = 33 (50 %)	Placebo, n = 33 (50 %)	(Exenatide XR – placebo)	p value
BMI (%)	4.6 (10.5)	10.1 (9.0)	→ -4.1 (-8.6 to 0.5)	0.078

EFFETS SECONDAIRES	<ul style="list-style-type: none">GI (no, vo, diarrhée) : exenatide > placebo (13, 8 et 11% vs 7, 2 et 6%)Abandon pour ES: aucun rapporté
CONCLUSION	<ul style="list-style-type: none">Résultat non significatif sur la variation de l'IMC
LIMITES	<ul style="list-style-type: none">Aucune période de suivi après arrêt du traitementExenatide introduit à 2 mg s/c dès le départ sans augmentation graduelle
FORCES	<ul style="list-style-type: none">1^{ère} étude sur la maintenance de l'IMC après perte de poidsExclusion des patients diabétiques





Discussion +

Résultats primaires convergents

- **Perte de poids statistiquement significative pendant traitement** (exenatide, liraglutide et semaglutide > placebo) en ajout à alimentation saine + activité physique
- Maintien de perte de poids non démontré avec exenatide
- Semaglutide semble plus efficace + mieux toléré que liraglutide

Résultats secondaires divergents

- Liraglutide : résultats divergents
- Exenatide : résultats non significatifs
- **Semaglutide : amélioration de certains facteurs cardiométaboliques + qualité de vie**

Discussion

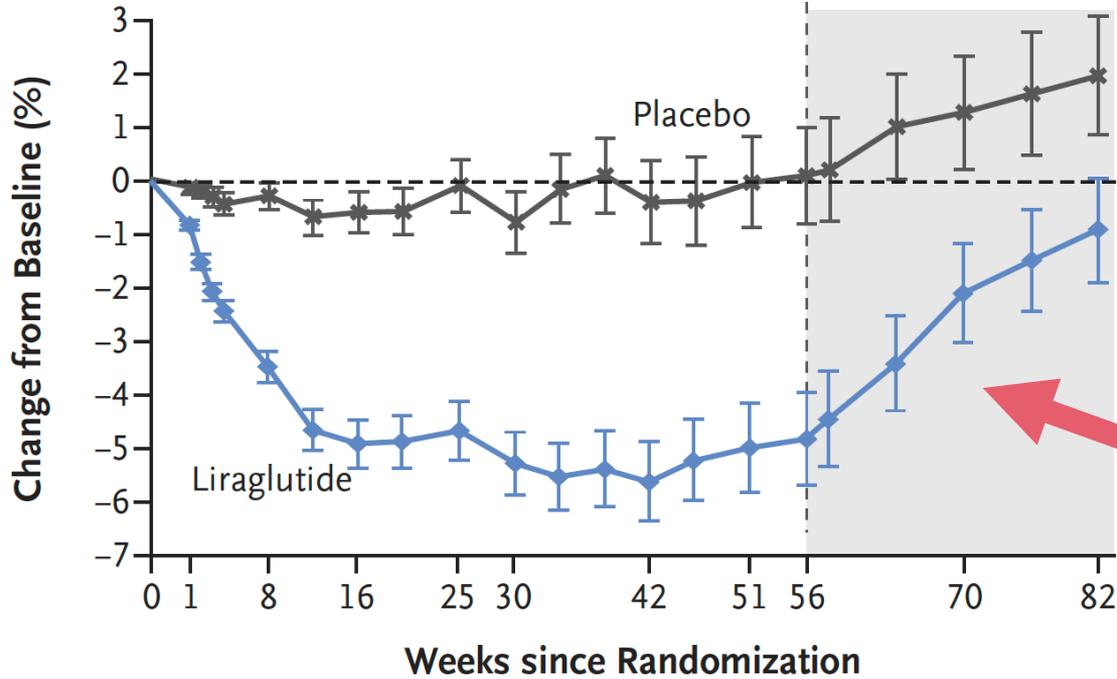


Cependant :

- **Effets indésirables GI non négligeables** (possible impact sur perte de poids) qui peuvent causer abandon de tx
- **Pas d'effet démontré sur maintien de perte de poids à long terme** (plutôt ↑ IMC plus marquée après arrêt analogue GLP-1 vs placebo)
- Études incluent des patients diabétiques
- Pas d'effet noté sur la croissance et le développement pubertaire, mais effets à long terme non démontrés sur morbidité et mortalité
- Coût de tx élevé (> 300\$/mois)
- Voie d'administration s/c
- Subvention par compagnies pharmaceutiques



B Relative Change in BMI



No. of Participants

Placebo	126	125	123	116	116	105	101	105	97	102
Liraglutide	125	123	119	118	119	110	107	113	106	112





Conclusion



Molécule efficace pour la perte de poids pendant la prise du Rx, mais effet rebond de prise de poids redoutable après l'arrêt

- Particulièrement Semaglutide et Liraglutide

Intervention structurée sur les HDV reste la meilleure option présentement pour la perte de poids

- Saine alimentation
- Activité physique

Davantage d'études sont nécessaires :

- Effet sur le poids à long terme
- Sécurité à long terme
- Exclusion des patients diabétiques
- Comparaison aux autres molécules sur le marché





Références

1. Ryan PM, Seltzer S, Hayward NE, Rodriguez DA, Sless RT, Hawkes CP. **Safety and Efficacy of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists in Children and Adolescents with Obesity**: A Meta-Analysis. *J Pediatr.* 2021 Sep;236:137-147.e13. doi: 10.1016/j.jpeds.2021.05.009. Epub 2021 May 11. PMID: 33984333.
2. Kelly AS, Auerbach P, Barrientos-Perez M, Gies I, Hale PM, Marcus C, Mastrandrea LD, Prabhu N, Arslanian S; NN8022-4180 Trial Investigators. **A Randomized, Controlled Trial of Liraglutide for Adolescents with Obesity**. *N Engl J Med.* 2020 May 28;382(22):2117-2128. doi: 10.1056/NEJMoa1916038. Epub 2020 Mar 31. PMID: 32233338.
3. Weghuber D, Barrett T, Barrientos-Pérez M, Gies I, Hesse D, Jeppesen OK, Kelly AS, Mastrandrea LD, Sørriig R, Arslanian S; STEP TEENS Investigators. **Once-Weekly Semaglutide in Adolescents with Obesity**. *N Engl J Med.* 2022 Dec 15;387(24):2245-2257. doi: 10.1056/NEJMoa2208601. Epub 2022 Nov 2. PMID: 36322838.
4. Fox CK, Clark JM, Rudser KD, Ryder JR, Gross AC, Nathan BM, Sunni M, Dengel DR, Billington CJ, Bensignor MO, Kelly AS. **Exenatide for weight-loss maintenance in adolescents with severe obesity: A randomized, placebo-controlled trial**. *Obesity (Silver Spring).* 2022 May;30(5):1105-1115. doi: 10.1002/oby.23395. Epub 2022 Apr 10. PMID: 35403350; PMCID: PMC9050846.
5. Hampl SE, Hassink SG, Skinner AC, Armstrong SC, Barlow SE, Bolling CF, et al. **Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Treatment of Children and Adolescents With Obesity**. *Pediatrics.* 9 janv 2023;151(2):e2022060640.
6. Consultation Pharmacie - **RAMQ et traitement de l'obésité** [Internet]. [cité 22 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.consultpharmacie.ca/outils-pour-les-cliniciens-contenu-original/ramq-et-traitement-de-lobésité>
7. FRCP DMJ MD. **L'obésité juvénile, une véritable bombe à retardement de maladies cardiométaboliques** [Internet]. Observatoire de la prévention. 2021 [cité 22 avr 2023]. Disponible sur: <https://observatoireprevention.org/2021/11/18/lobesite-juvenile-une-veritable-bombe-a-retardement-de-maladies-cardiometaboliques/>
8. Gouvernement du Canada. **Lutter contre l'obésité au Canada – Taux d'obésité et d'excès de poids juvénile au Canada** [Internet]. 2018 [cité 22 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/vie-saine/taux-obesite-exces-poids-juvenile-canadiens.html>
9. Société canadienne de pédiatrie. **Promouvoir la surveillance optimale de la croissance des enfants au Canada : L'utilisation des nouvelles courbes de croissance de l'Organisation mondiale de la santé** | Société canadienne de pédiatrie [Internet]. [cité 22 avr 2023]. Disponible sur: <https://cps.ca/fr/documents/position/courbes-de-croissance-enfants>

