

Perdre du poids, c'est bien, mais le maintenir, c'est mieux : effet de l'exercice et du liraglutide

Contribution à la prise de décision clinique

Dans cet essai clinique randomisé de bonne qualité méthodologique dont seulement l'intervention médicamenteuse était à l'insu, la prise de liraglutide seul, un programme d'exercice d'intensité modérée à élevée ou, mieux, la combinaison des deux sont efficaces pour maintenir la perte de poids obtenue suite à une diète hypocalorique restrictive.

Référence de l'article

Lundgren, J. R., Janus, C., Jensen, S. B., Juhl, C. R., Olsen, L. M., Christensen, R. M., et coll. Healthy Weight Loss Maintenance with Exercise, Liraglutide, or Both Combined. *New England Journal of Medicine*, mai 2021 ; 384(18) : 1719-1730.

Adresse de l'article via Pubmed en hyperlien

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33951361/>

Résumé structuré

Objectif

Évaluer l'efficacité du liraglutide, d'un programme structuré d'exercice physique et de la combinaison des deux pour maintenir la perte de poids après une diète restrictive chez des adultes obèses, non diabétiques.

Conception

Essai clinique randomisé à double insu, avec groupe témoin actif et groupe témoin placebo.

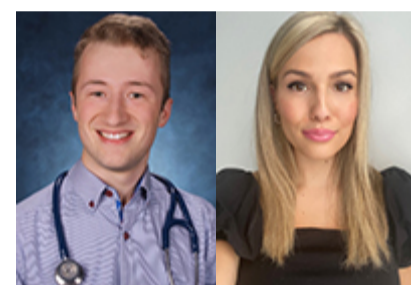
Contexte de soins

Hôpital de Hvidovre et Université de Copenhague, Danemark, d'août 2016 à novembre 2019.

Participants

Les patients éligibles à l'étude étaient des adultes (18-65 ans) obèses (indice de masse corporelle de 32 à 43 kg/m²) et non diabétiques ayant perdu au moins 5% de leur poids de départ après une diète restrictive (800 kcal/jour pendant 8 semaines) et n'ayant pas d'autres comorbidités. Sur les 215 participants recrutés ayant suivi la diète restrictive, 195 (90%) ont perdu au moins 5% de leur poids initial et ont été randomisés. Parmi les patients randomisés, 166 (85%) ont complété l'étude.

Les patients atteints des maladies suivantes étaient exclus : diabète de type 1 et 2, maladie coronarienne athérosclérotique (MCAS), insuffisance cardiaque de classe NYHA III-IV, insuffisance rénale chronique (DFGe < 30 mL/min), maladie hépatique sévère et maladie pulmonaire obstructive chronique.



[William Berthelot](#), R1

[Florence Lévesque](#), R1

Discipline médicale et milieu de formation :

Médecine interne, Université Laval

Révisé par :

D^{re} Kaoutar Ennour-Idrissi

D^r Michel Cauchon

Interventions

Les patients éligibles (n=195) ont été assignés de façon aléatoire dans l'un des quatre groupes suivants, pour une durée d'intervention d'un an :

- Groupe exercice : activités physiques aérobiques d'intensité modérée pendant 150 mins, d'intensité élevée pendant 75 minutes ou une combinaison équivalente chaque semaine. Accès à un instructeur et à des séances d'entraînement de groupe supervisé. Injection de placebo.
- Groupe liraglutide : liraglutide débuté à une dose de 0,6 mg s/c die, augmentée de 0,6 mg à chaque semaine jusqu'à 3 mg ou la dose maximale tolérée. Activités usuelles.
- Groupe combinaison : exercice et liraglutide
- Groupe placebo : injection de placebo et activités usuelles.

Critères de jugement primaires et secondaires

Le critère de jugement primaire était le changement du poids corporel entre la randomisation et la semaine 52.

Le critère de jugement secondaire était le changement du pourcentage de masse grasseuse entre la randomisation et la semaine 52.

D'autres issues secondaires ont aussi été évaluées, notamment des variables métaboliques et les effets secondaires.

Résultats

Après la diète hypocalorique de 8 semaines avant la randomisation, la différence de poids des 195 participants était en moyenne de -13,1 kg [IC 95% : -13,7 à -12,4].

52 semaines après la randomisation, les résultats étaient les suivants :

- Groupe liraglutide (n=49) : changement de poids de -0,7 kg [IC 95 : -3,2 à 1,8] et changement de pourcentage de masse grasseuse de -1,6% [IC 95% : -2,6 à -0,6].
- Groupe exercice (n=48) : changement de poids de +2,0 kg [IC 95% : -0,7 à 4,6] et changement de pourcentage de masse grasseuse de -1,8% [IC 95% : -2,9 à -0,7].
- Groupe combinaison (n=49) : changement de poids de -3,4 kg [IC 95% : -5,9 à -0,9] et changement de pourcentage de masse grasseuse de -3,5% [IC 95% : -4,5 à -2,5].
- Groupe placebo (n=48) : changement de poids de +6,1 kg [IC 95 : 3,5 à 8,7] et changement de pourcentage de masse grasseuse de 0,4% [IC 95% : -0,6 à 1,5].

Tous les groupes d'intervention ont permis un maintien du poids par rapport au groupe placebo, avec une différence de -9,5 kg [IC 95% : -13,1 à -5,9] pour le groupe combinaison, de -6,8 kg [IC 95% : -9,0 à -1,7] pour le groupe liraglutide et de -4,1 kg [IC 95% : -7,8 à -0,4] pour le groupe exercice.

Le groupe combinaison a connu un changement de poids plus important que le groupe exercice (-5,4 kg [IC 95% : -9,0 à -1,7]) et que le groupe liraglutide (-2,7 kg [IC 95% : -6,3 à 0,8]).

La différence entre le groupe exercice et liraglutide (-2,6 kg [IC 95% : -6,3 à 1,0]) n'est pas statistiquement significative.

Tous les groupes d'intervention ont permis le maintien du pourcentage de masse grasseuse par rapport au groupe placebo, avec une différence de -3,9% [IC 95% : -5,4 à -2,5] pour le groupe combinaison, de -2,2% [IC 95% : -3,8 à -0,7] pour le groupe exercice et de -2,0% [IC 95% : -3,5 à -0,6] pour le groupe liraglutide.

Le groupe combinaison a connu un changement de pourcentage de masse grasseuse plus important que le groupe exercice (-1,7% [IC 95% : -3,2 à -0,2]) et que le groupe liraglutide (-1,9% [IC 95% : -3,3 à -0,5]).

La différence entre le groupe exercice et liraglutide n'est pas statistiquement significative (0,2% [IC 95% : -1,3 à 1,7]).

En outre, tous les groupes sauf le placebo ont noté une diminution de la circonférence de la taille et un maintien de la diminution de la tension artérielle systolique et diastolique. Les groupes exercice et combinaison ont entraîné une augmentation de la capacité cardiovasculaire ainsi qu'un maintien de l'amélioration de la perception de santé générale et du bien-être émotionnel). Le groupe combinaison et liraglutide ont entraîné une baisse de l'hémoglobine glyquée (respectivement de -0,9 [IC 95% : -1,6 à -0,3] et de -1,4 [IC 95% : -2,1 à -0,7]).

Le pourcentage global d'effets secondaires a été plus élevé dans le groupe liraglutide (100%) et le groupe combinaison (92%) par rapport aux groupes exercice (81%) et placebo (86%). Les principaux effets secondaires étaient les effets secondaires gastro-intestinaux (86% des participants dans le groupe liraglutide comparativement à 45% dans le groupe placebo).

Une augmentation de la fréquence cardiaque de repos a été notée dans le groupe liraglutide (4,4 bpm [IC 95% : 1,5 à 7,3]), qui n'a pas été retrouvée dans les autres groupes, y compris le groupe combinaison. Il y avait trois fois plus d'effets secondaires graves dans le groupe liraglutide (12%) et deux fois plus dans les groupes combinaison (8%) et exercice (8%) par rapport au groupe placebo (4%).

Conclusion des auteurs

Chez les personnes souffrant d'obésité ayant perdu du poids grâce à un régime hypocalorique, une combinaison d'un programme d'exercice d'intensité modérée à élevée et de liraglutide est plus efficace pour maintenir cette perte de poids que chaque traitement seul et est bien tolérée.

Commentaires

Pertinence de l'étude

Suivant une intervention impliquant une modification des habitudes de vie, un regain de poids de 35-40% du poids initial perdu pourrait être observé¹.

Le maintien de la perte de poids est souvent ce qui constitue le plus grand défi dans les interventions visant l'obésité.

À ce titre, l'efficacité d'une approche combinant exercice et liraglutide, un agoniste du récepteur GLP-1 (glucagon-like peptide-1), sur le maintien de la perte de poids chez des patients obèses, mais non diabétiques mérite notre attention.

Critique de la méthodologie

Au niveau de la validité interne, le processus de randomisation à double insu et l'assignation par une infirmière qualifiée selon une table de nombres aléatoires a permis l'atteinte de groupes homogènes dans leurs caractéristiques. Au moment de la randomisation, les patients étaient pour les deux tiers des femmes avec un âge moyen légèrement au-dessus de 40 ans, avec un IMC se situant autour de 32 et un pourcentage de masse grasseuse entre 37 et 39%.

L'étude avait une puissance adéquate de 80% pour détecter une différence statistiquement significative assurée par un large échantillon de patients. Les modalités du programme d'entraînement de l'étude étaient flexibles et permettaient de combiner des activités d'intensité modérée à élevée selon les désirs des participants. Plusieurs stratégies d'accompagnement étaient offertes aux participants, ce qui a permis d'atteindre une bonne observance au programme d'entraînement.

Seule l'intervention médicamenteuse (liraglutide) était à l'insu des participants, du personnel de l'étude et des statisticiens. Aucune intervention fictive n'a été mise en place en remplacement du programme d'activité physique dans les groupes placebo et liraglutide.

Il aurait été intéressant de collecter des données sur la diète des participants selon leur groupe, puisqu'il pourrait y avoir un biais de confusion advenant une différence importante du nombre de calories ingérées selon le groupe. Il aurait également été intéressant que l'étude évalue des critères de jugement cliniques tels que la mortalité et la morbidité.

Une analyse selon le respect du protocole basée sur l'accomplissement de chacune des interventions à au moins 75% pour la période de l'étude a montré des résultats similaires à celle selon le respect de l'intention de traitement.

L'étude a eu peu de perte au suivi (85% des participants randomisés ont terminé l'étude, alors que les chercheurs anticipaient une participation de 68%). Le nombre de patients retirés de l'étude pour des motifs de perte au suivi, effets indésirables, non observance ou conditions de vie personnelles était similaire dans les quatre groupes. Toutefois, aucune information n'est fournie sur la gestion des données manquantes.

Au niveau de la validité externe, plusieurs des critères d'exclusion de l'étude constituent des comorbidités fréquentes chez les patients obèses, comme le diabète et la MCAS. Cela limite donc la généralisation des résultats auprès d'une part importante des patients obèses. Les patients âgés de plus de 65 ans étaient également exclus et les participants étaient majoritairement des femmes (64%). Dans l'étude, l'adhésion au programme d'exercice et à l'intervention médicamenteuse a été excellente. Cela s'explique sans doute en partie par le grand encadrement dont ont bénéficié les patients qui avaient accès à des séances supervisées deux fois par semaine, à un entraîneur et à des stratégies motivationnelles.

Financement de l'étude

L'étude a été financée par des subventions de l'industrie, soit la Fondation Novo Nordisk, qui commercialise le liraglutide, ainsi que par des subventions de recherche de l'Université de Copenhague. De plus, Novo Nordisk a fourni le liraglutide et les stylos injecteurs de placebo, tandis que Cambridge Weight Plan a fourni les produits de diète hypocalorique. Les auteurs déclarent que ces partenaires industriels n'ont pas influencé ou participé à l'exécution de l'étude, à la collecte, l'analyse et l'interprétation des données ou à la communication des résultats de l'essai.

Mise en perspective selon l'état des connaissances

L'étude a démontré que la combinaison liraglutide et programme d'exercice permettait une perte de poids additionnelle pour une perte moyenne totale de 15,7% du poids initial au suivi à un an. Cette perte de poids est supérieure à celle de 10% rapportée dans les études dans lesquelles des programmes diététiques étaient instaurés chez des patients obèses^{2 3}. Il s'agit aussi d'une perte de poids supérieure à celle démontrée dans plusieurs études démontrant l'impact d'interventions sur le mode de vie, dont la vaste étude Look AHEAD⁴ ayant démontré un pourcentage de perte de poids par rapport au poids initial de 8,6% à un an chez des diabétiques après un programme d'entraînement et de nutrition. Le maintien de la perte de poids de 6,8 kg associée au groupe liraglutide par rapport au groupe placebo était similaire à celui retrouvé dans les études antérieures, dont la large étude SCALE⁵ ayant évalué le maintien de la perte de poids avec le liraglutide combiné à un programme nutritionnel lors d'un suivi de 56 semaines.

Références

1. Wadden, T. A., Webb, V. L., Moran, C. H., & Bailer, B. A. (2012). Lifestyle modification for obesity. *Circulation*, 125(9), 1157-1170. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.111.039453>.
2. Astbury, N. M., Aveyard, P., Nickless, A., Hood, K., Corfield, K., Lowe, R., & Jebb, S. A. (2018). Doctor referral of overweight people to low energy total diet replacement treatment (Droplet): Pragmatic randomised controlled trial. *BMJ*, k3760. <https://doi.org/10.1136/bmj.k3760>.
3. Lean, M. E., Leslie, W. S., Barnes, A. C., Brosnahan, N., Thom, G., McCombie, L., Peters, C., Zhyzhneuskaya, S., Al-Mrabe, A., Hollingsworth, K. G., Rodrigues, A. M., Rehackova, L., Adamson, A. J., Sniehotta, F. F., Mathers, J. C., Ross, H. M., Mcllvanna, Y., Stefanetti, R., Trenell, M., ... Taylor, R. (2018). Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (Direct): An open-label, cluster-randomised trial. *The Lancet*, 391(10120), 541-551. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)33102-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)33102-1).
4. The Look AHEAD Research Group. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. (2013). *New England Journal of Medicine*, 369(2), 145-154. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1212914>.
5. Wadden, T. A., Hollander, P., Klein, S., Niswender, K., Woo, V., Hale, P. M., & Aronne, L. (2013). Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: The SCALE maintenance randomized study. *International Journal of Obesity*, 37(11), 1443-1451. <https://doi.org/10.1038/ijo.2013.120>.

Avertissement:

Tous les éléments du contenu sont présentés à titre informatif et éducatif seulement et ne remplacent en rien les conseils d'un médecin. AMC Impact inc. se dégage de toute responsabilité civile ou légale découlant de toute erreur ou omission, ou de l'utilisation de tout renseignement contenu aux présentes.