



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



REVUE GÉNÉRALE

Nouveaux médicaments de l'obésité : quelle pertinence ?[☆]

New drugs for obesity: What is their relevance?

Jacques Bringer

Hôpital Lapeyronie, endocrinologie diabétologie, 371, avenue du Doyen Giraud, 34295 Montpellier Cedex 5, France

Reçu le 9 janvier 2025 ; accepté le 13 février 2025

Disponible sur Internet le 1 mai 2025

MOTS CLÉS

Incrétines/agonistes ;
Récepteur du
peptide-1 similaire au
glucagon/agonistes ;
Peptide gastrointesti-
nal/agonistes ;
Glucagon/agonistes ;
Obésité/traitement
médicamenteux ;
Diabète de type
2/traitement
médicamenteux

Résumé L'obésité est une maladie chronique induite par des facteurs génétiques, environnementaux et comportementaux qui s'associe avec un grand nombre de comorbidités incluant le diabète de type 2, les maladies cardio- et cérébro-vasculaires, la maladie rénale, les hépatopathies stéatosiques, les dysfonctions respiratoires, l'arthrose, la dépression et autres. Ces comorbidités ont un lourd impact sur la mortalité et la qualité de vie. Les approches nutritionnelles, l'exercice, les programmes comportementaux, les médicaments et la chirurgie bariatrique obtiennent, indépendamment ou en les combinant, des résultats bénéfiques démontrés par les études cliniques. Les agonistes du récepteur du Glucagon-Like peptide 1 (AR-GLP1), dans les essais cliniques, ont apporté la preuve d'une efficacité sur la perte de poids, l'équilibre glycémique, la protection cardiaque, cérébrovasculaire et rénale, ainsi que sur la réduction des hépatopathies stéatosiques et des apnées du sommeil. Tout récemment, les doubles et triples agonistes des récepteurs des incrétones ont obtenu une perte pondérale similaire à celle induite par la chirurgie bariatrique.

Cette classe de médicaments agit par intermédiaire de leurs récepteurs localisés dans le tube digestif, le cœur, les vaisseaux, le système nerveux central, les nerfs, les lymphocytes impliqués dans l'effet anti-inflammatoire. Cette revue synthétise la balance bénéfices-risques liés aux effets secondaires des agonistes de récepteurs des incrétones afin de préciser les bonnes indications, leurs précautions et leurs limites chez les personnes en situation d'obésité avec ou sans diabète. La soutenabilité financière d'une prise en charge par la couverture universelle de l'Assurance Maladie nécessite de sélectionner attentivement les patients en accord avec les résultats et recommandations issues des essais cliniques contrôlés.

© 2025 Publié par Elsevier Masson SAS au nom de l'Académie nationale de médecine.

[☆] Séance du 26/11/2025.

Adresse e-mail : j-bringer@chu-montpellier.fr

KEYWORDS

Incretins/agonists;
Glucagon-Like
Peptide-1
Receptor/agonists
;Gastric Inhibitory
Polypeptide/agonists;
Glucagon/agonists;
Obesity/drug therapy
;diabetes mellitus;
Type 2/drug therapy

Summary Obesity is a chronic disease caused by genetic, environmental and behavioral factors associated with comorbidities including type 2 diabetes, cardiovascular and cerebrovascular diseases, kidney diseases, respiratory dysfunction, steatohepatitis, arthrosis, depression and others. These comorbidities have a huge impact on mortality and quality of life. Diet control, exercise, behavioral programs, drug treatment and bariatric surgery either independently or in combination, are promoted by beneficial results from clinical studies. Glucagon-Like peptide-1 receptor agonists (GLP1-RA) have demonstrated efficacy in treating obesity and beneficial effect on weight loss, glycemic control, cardiac and cerebral vascular disease as well as renal protection, steatotic liver diseases and sleep apnea. More recently, double and triple incretin receptor agonists have obtained weight loss close to that induced by bariatric surgery. This class of drugs act through their receptors located in digestive tract, heart, vessels, brain, nerves, lymphocytes cells involved in anti-inflammatory process. This review summarizes the balance between efficacy and secondary effects of incretin receptors agonists focusing on their right indications, precautions and limits in diabetic and non-diabetic obesity.

The financial sustainability of Universal healthcare insurance covering requires to carefully select patients according to the results and validation from controlled clinical trials.

© 2025 Published by Elsevier Masson SAS on behalf of l'Académie nationale de médecine.

L'obésité est une maladie chronique complexe caractérisée par une accumulation excessive de tissu adipeux générée par l'association de causes génétiques, environnementales et comportementales. Les personnes en situation d'obésité sont affectées par de nombreuses comorbidités métaboliques, dont le diabète, cardiovasculaires, respiratoires, hépatiques, rhumatologiques et certains cancers.

La prévalence de l'obésité en France métropolitaine atteint 17 % des adultes en 2020, soit deux fois plus que 20 ans plus tôt. La fréquence de cette affection chronique et de ses comorbidités rend compte de l'enjeu individuel et collectif en termes de santé publique.

Toute approche thérapeutique des personnes en situation d'obésité passe une intervention prolongée visant à changer leur mode de vie concernant leur comportement nutritionnel et sédentaire. Mais force est de constater que si la diététique, l'exercice, les approches comportementales sont nécessaires, elles ne suffisent pas à maintenir la perte de poids à long terme. Ainsi, moins de 10 % des patients maintiennent une perte de poids supérieure à 10 % de leur poids corporel après un an de suivi [1]. Toutes les mesures nutritionnelles ciblent un déséquilibre de la balance énergétique visant à négativer le gradient entre les entrées et les dépenses caloriques. La réduction des apports alimentaires quantitatifs associée ou non à une sélectivité portant sur certains nutriments (faibles en graisses, en glucides, riches en protéines...) doit être pondérée pour être acceptée à long terme. Les régimes trop restrictifs exposent à des rebonds et, chez les personnes âgées, à une sarcopénie avec perte musculaire préjudiciable. L'encouragement à une activité physique régulière, lorsqu'elle est possible, doit être adaptée à chaque personne et ne suffit pas pour obtenir une perte de poids conséquente. Aider les personnes en situation d'obésité à réduire leur poids de façon significative à long terme exige une approche complémentaire médicamenteuse et/ou chirurgicale bariatrique.

L'histoire des médicaments de l'obésité : un long chemin d'échecs

Les produits développés de 1970 à 2010 ont quasiment tous été retirés du marché. Ainsi, les amphétamines, la fenfluramine, la dexfenfluramine et le benfluorex (Médiateur® pour le diabète de type 2) ont été retirés en raison de valvulopathies et d'hypertension artérielle pulmonaire. La sibutramine a induit un risque accru d'événements cardiovasculaires. Le rimonabant, inhibiteur sélectif du récepteur canabinoïde a dû être retiré en raison d'un sur-risque de dépression et de suicide [2]. Le topiramate, antiépileptique, a des effets secondaires rendant son utilisation impropre à la seule obtention d'une perte de poids [3]. Finalement, Orlistat, inhibiteur des lipases gastro-intestinales, favorisant une légère réduction de poids de 2 à 3 kilos est le seul survivant de cette période [4].

Effet pondéral des agonistes des récepteurs des incrélines

Les agonistes des récepteurs de ces hormones intestinales comprennent en premier lieu les agonistes des récepteurs du GLP-1 (AR-GLP1], les doubles agonistes GLP1-GIP (glucose dependent insulinotropic polypeptide] et les triples agonistes GLP1-GIP-Glucagon. Ces incréto-mimétiques puissants constituent une classe de produits prometteuse et essentielle à la fois dans le traitement du diabète de type 2 et de l'obésité. Les agonistes stimulent la sécrétion d'insuline et ralentissent la vidange gastrique tout en exerçant une action centrale réduisant l'appétit. Concernant les AR-GLP1, les données expérimentales suggèrent leur effet sur deux systèmes différents : d'une part la stimulation des récepteurs digestifs incréto-mimétiques induit une réduction de la motilité gastro-intestinale créant par

elle-même une sensation de satiété probablement médiée en partie par les afférences neuronales vagues informant le cerveau de l'état de remplissage digestif. D'autre part, agissant à la façon d'un neurotransmetteur, les AR-GLP1 activent des récepteurs localisés dans le système nerveux central et peuvent moduler ainsi directement l'appétit tout en ayant d'autres actions insuffisamment démontrées à ce jour. Finalement les récepteurs du GLP1 sont largement distribués dans le système nerveux central, les îlots de Langerhans, le cœur et les vaisseaux, les poumons et d'autres organes. Il existe cependant une part d'incertitude liée à la complexité des mécanismes de la signalisation des récepteurs du GLP1 au niveau central. De plus, les effets bénéfiques sur la perte de poids s'associent à une réduction de l'inflammation systémique chronique et de ses marqueurs [5].

Premiers essais cliniques conduits chez les diabétiques avec obésité

Outre la baisse très significative de l'HbA1c, le liraglutide induit une perte de poids de plus de 5 % du poids corporel par comparaison à la seule approche que le mode de vie. Ainsi, les études randomisées et contrôlées contre placebo avec un suivi de 2 à 4 ans montrent l'efficacité pondérable du liraglutide [6–12]. Les essais menés avec le dulaglutide à dose hebdomadaire croissante de 1.5 mg à 4.5 mg confirment l'efficacité dose-dépendante de la perte de poids [13,14]. L'injection de semaglutide à la dose hebdomadaire de 1 mg obtient une perte de poids stable à 2 ans supérieure de 5 % au placebo [15–19]. L'ensemble de ces essais cliniques ont été menés chez les diabétiques, le plus souvent en situation de prévention secondaire cardiovasculaire, plus rarement en prévention primaire.

La perte de poids observée sous AR-GLP1 est supérieure chez les personnes obèses sans diabète par comparaison à celle obtenue chez les diabétiques. L'étude SELECT [20], a été menée chez les personnes en situation d'obésité ou d'excès pondéral avec un $IMC \geq 27 \text{ kg/m}^2$ en l'absence de diabète. La randomisation de 17 604 personnes dont la moitié bénéficie du semaglutide à la dose de 2.4 mg/semaine révèle une perte de poids de près de 10 % du poids corporel contre moins de 1 % avec le placebo. D'autres essais ont confirmé cette remarquable efficacité du semaglutide injecté à la dose de mg/semaine avec une perte de poids moyenne de 14 % du poids corporel à la 68^e semaine contre 2.4 % sous placebo [21]. En comparant les moyennes de pourcentages de perte de poids obtenue par AR-GLP1 à la seule intervention sur le mode de vie avec placebo, les patients diabétiques accusent une perte de poids de -4 à $-6,2$ % alors que les patients sans diabète ont une perte de poids de $-6,1$ à $-17,4$ %. Plusieurs mécanismes sont avancés pour expliquer cette moindre efficacité chez les diabétiques : baisse de la glycosurie et donc de la déperdition calorifique urinaire en situation de diabète, association à d'autres traitements favorisant la prise de poids, diminution de la pratique de l'exercice, type et ancienneté de l'obésité, ou encore une sarcopénie plus importante chez les diabétiques et des microbiotes distincts... [16,17,22] **Tableau 1.**

Tableau 1 La perte de poids sous glp1-ra est moindre chez les diabétiques : Revue.

Moyenne en % de perte de poids obtenue par GLP1-RA et Placebo (+ intervention sur le mode de vie)

Patients diabétiques	Patients sans diabète
% de perte de poids	-4 % à $6,2$ %
Mécanismes évoqués	
Baisse de la glycosurie et donc de la perte calorifique urinaire	
Autres traitements facilitant la prise de poids	
Ancienneté de l'obésité et moindre exercice	
Sarcopénie	
Crainte des hypoglycémies	
Microbiotes distincts ...	

Efficacités pondérales comparées des mono, doubles et triples agonistes

Il semble que le semaglutide soit plus efficace que le liraglutide sur la perte de poids à long terme des personnes obèses diabétiques ou non [23].

Les formes orales d'agonistes du récepteur du GLP1

Les formes orales d'agonistes du récepteur du GLP1, à la condition d'utiliser une forte posologie en raison de leur faible biodisponibilité, donnent des résultats proches des formes injectables hebdomadaires. Ainsi, le semaglutide oral dans l'étude Pionner 1 obtient chez les diabétiques une perte de poids supérieure de 2.6 kg au placebo [24]. Les doses élevées de semaglutide oral (50 mg/jour) réduisent le poids dans des proportions comparables à l'injection hebdomadaire [25]. Récemment, une nouvelle molécule en prise orale quotidienne (orforglipron) obtient une perte de poids supérieure à 10 % du poids corporel chez 75 % des patients contre seulement 6 % sous placebo [26].

Le développement de nouveaux peptides chimériques

Le développement de nouveaux peptides chimériques associant les agonistes de différentes incrélines rendent disponibles des doubles et triples agonistes. Ainsi, le tirzépate associe peptide agoniste du récepteur du GLP1 à un agoniste du GIP (glucose dépendant insulino-tropique polypeptide). Ces manipulations peptidiques conduisent à des modifications des structures de liaison de ces agonistes, influençant leur activité. Les études révèlent la puissance de ce double agoniste avec une perte de poids de 15 à 20 % du poids corporel soit plus du double de l'effet obtenu avec le semaglutide 1 mg/semaine [27,28]. L'essai randomisé et contrôlé d'un triple agoniste, le retatrutide confirme l'impact pondéral considérable de ce co-agoniste des récepteurs GLP1/GIP/Glucagon. La moyenne de perte de poids se situe entre 20 et 25 % du poids corporel à 48 semaines de suivi contre $-2,1$ % sous placebo. Plus de 70 % des patients

Tableau 2 Progrès dans les thérapies à base d'incrétines pour le traitement de l'obésité.

Les essais SURMOUNT du co-agoniste GLP1–GIP tirzepatide ont montré une perte de poids allant jusqu'à 25 % du poids corporel chez les personnes obèses

Un essai de phase II avec le retatrutide, un triple agoniste du GIP–GLP1–glucagon, a entraîné une perte de poids de 25 % chez les patients obèses

Un nouvel agoniste à base d'amyline à action prolongée, le Cagrilintide, a montré une bonne efficacité dans l'obésité, notamment en association avec l'agoniste très efficace du récepteur GLP1, le Semaglutide, avec un potentiel de perte de poids supérieur à 20 %

atteignent ou dépassent une perte pondérale de 15 % du poids corporel [29] (Tableau 2).

Un nouvel agoniste à base d'amyline à action prolongée associé au semaglutide montre aussi une excellente efficacité avec un potentiel de perte de poids supérieur à 20 % [29]. Les agonistes des récepteurs des incrétines obtiennent, on le voit, des résultats jusqu'ici jamais vus par les approches médicamenteuses de l'obésité et assez proches de ceux observés après chirurgie bariatrique.

Dans les situations d'obésité très sévère avec IMC supérieur à 40 kg/m², les agonistes des récepteurs des incrétines, en adjuvant de la chirurgie bariatrique, pourraient maintenir les objectifs de perte de poids à long terme. Dans deux études cliniques, dont l'une chez les patients diabétiques de type 2, le liraglutide en adjuvant permet d'obtenir et de maintenir une perte de poids supplémentaire significative [30,31]. Pour l'obésité de grade 4 (IMC > 50 kg/m²), les agonistes des récepteurs des incrétines pourraient obtenir une perte de poids préopératoire (néoadjuvant) apte à réduire les risques de la chirurgie bariatrique.

AR-GLP1 et bénéfices cardio- et cérébro-vasculaires)

Nombre d'essais randomisés et contrôlés contre placebo chez les personnes diabétiques en situation d'obésité ou de surpoids avec antécédents cardiovasculaires, ont montré une réduction du risque cardio- et cérébro-vasculaire chez les patients traités par AR-GLP1 avec un suivi de 16 mois à 4 ans [6–12,20] (Fig. 1). Ainsi, la baisse du taux d'événements cardiovasculaires majeurs associant mortalité cardiovasculaire, infarctus du myocarde non mortel et accident vasculaire cérébral non fatal atteint, selon les études, de 17 à 27 % avec une diminution particulièrement marquée des AVC (de –26 % à –39 %) [6–12,32–34]. Dans une étude de prévention primaire concernant 10 000 patients diabétiques et obèses, on observe une réduction significative de 12 % des événements cardiovasculaires majeurs ainsi combinés, et de 34 % pour les accidents vasculaires cérébraux [33].

En l'absence de diabète, dans l'étude SELECT, portant sur 17 000 patients obèses ou en surpoids avec antécédent cardiovasculaire, le semaglutide réduit de 20 % le risque

de survenue de telles complications cardiovasculaires [20]. Cela s'associe à une baisse de 19 % de la mortalité globale mais, de façon surprenante, n'a pas d'impact significatif sur la seule mortalité cardiovasculaire.

L'analyse de multiples essais objective un effet favorable du semaglutide qui peut atteindre 41 % dans les insuffisances cardiaques avec préservation de la fraction d'éjection chez les personnes obèses avec ou sans diabète [35].

AR-GLP1 et protection rénale

La situation d'obésité, avec ou sans diabète, augmente le risque d'atteinte rénale chronique. Le semaglutide, administré à la dose de 1 mg/semaine chez les diabétiques de type 2, réduit de 24 % le risque de survenue à 3,4 ans de suivi, d'événement majeur lié aux maladies rénales chroniques associant notamment une baisse du débit de filtration glomérulaire (DFG) ≥ 50 %, ou un DFG < 15 ml/mn/1.73 m² ou encore une nécessité de suppléance par dialyse ou transplantation [36,37].

AR-GLP1 et réduction de la stéatose et stéato-hépatite d'origine dysmétabolique

La preuve d'une efficacité thérapeutique des AR-GLP1 dans la maladie hépatique secondaire à une dysfonction métabolique est apportée par de multiples études, en particulier le semaglutide à faible dose (0.4 mg hebdomadaire) obtient une résolution de l'hépatite stéatosique non alcoolique chez 59 % des patients contre 17 % de ceux sous placebo soumis à une modification nutritionnelle [38]. Ces résultats sont retrouvés dans de larges études de cohorte où l'utilisation de AR-GLP1 s'associe à de faibles risques de passage d'une stéato-hépatite à une cirrhose chez les diabétiques avec surpoids ou obésité. Par contre, il n'est pas démontré que l'on puisse obtenir une régression des fibroses évoluées dont les cirrhoses. [39]

Traitement de l'apnée obstructive du sommeil chez les personnes obèses

Apnée obstructive du sommeil et complications cardiovasculaires sont fréquemment associées. L'excès pondéral est un facteur de risque essentiel et, si les traitements d'oxygénothérapie par pression positive continue sont efficaces, ils sont abandonnés à long terme par un pourcentage élevé de patients. Deux essais randomisés et contrôlés de phase III en double aveugle ont montré sous tirzepatide une réduction de 50 % de l'Indice d'apnées-hypopnées (IAH : nombre d'apnées et hypopnées pendant 1 heure de sommeil). L'un des essais portait sur des patients sans traitement par pression positive continue avec une réduction moyenne de l'IAH de 25 événements/heure sur un total de plus de 50 événements/heure initialement. Le deuxième essai évaluait les patients bénéficiant initialement d'un traitement par pression positive des voies respiratoires. Le tirzepatide obtenait une réduction de 29 événements/heure sur 50 en début d'étude. Dans ces deux études, le placebo ne s'accompagnait pas d'une baisse significative du nombre d'événements horaires. Ainsi, le tirzepatide apparaît être

Événements cardiovasculaires majeurs combinés

- Mortalité CV
- Infarctus du myocarde non mortel
- Accident vasculaire cérébral non mortel

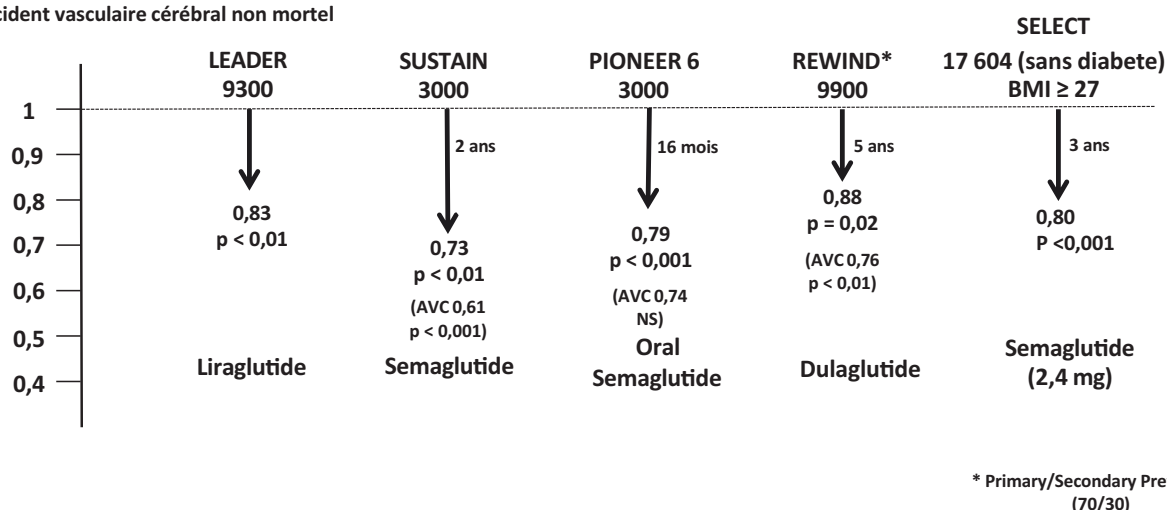


Figure 1 GLP1-AR : bénéfices cardiovasculaires. Essais randomisés et contrôlés contre Placebo [6–12,32,33].

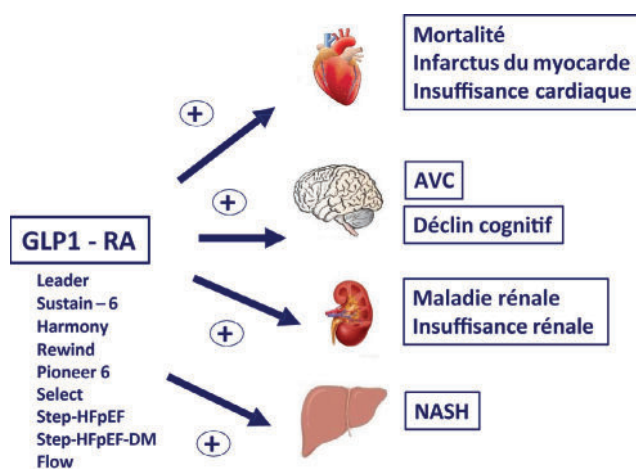


Figure 2 Effets favorables des agonistes du récepteur du GLP-1 Dans les essais randomisés et contrôlés contre placebo.

une option pharmacologique importante dans le traitement de l'apnée obstructive du sommeil chez les personnes en situation d'obésité [40]

Les agonistes des récepteurs des incrétines s'avèrent donc efficaces dans l'induction et le maintien de la perte de poids ainsi que sur la prévention ou la réduction de nombre de comorbidités associées à l'obésité, avec ou sans diabète. Les études portant sur des dizaines de milliers de patients ne permettent cependant pas, à ce jour, d'objectiver clairement des marqueurs prédictifs distinguant ceux qui répondent des non ou faibles réponders à ces traitements. Il s'agit donc d'une limite de la pertinence de leur prescription individuelle (Fig. 2).

Effets secondaires des agonistes des incrétines

Les troubles gastro-intestinaux sont les plus fréquemment rencontrés, en particulier au cours de l'initiation et de l'augmentation des doses. Selon les produits, un tiers à la moitié des patients rapportent un inconfort abdominal et des nausées, un peu moins fréquents avec le tirzepatide. Vomissements, constipation, diarrhées surviennent chez un quart des patients sous semaglutide, parfois minimisés chez ceux désireux de poursuivre le traitement pour perdre du poids. Mais les troubles gastro-intestinaux sévères affectent moins de 3 % des utilisateurs du semaglutide et moins de 7 % de ceux du liraglutide et, globalement, moins de 10 % des patients arrêtent le traitement en raison de ces symptômes [41]. L'augmentation prudente et très progressive de la posologie réduit la fréquence et l'intensité de leur survenue. Suite à l'analyse initiale des premiers essais laissant planer le doute sur l'augmentation du risque de pancréatite (2/1000 patients), les études randomisées et le suivi de larges cohortes par la suite n'ont pas confirmé cette inquiétude [6–21]

Le risque de cancer du pancréas chez les diabétiques obèses traités par AR-GLP1 apparaît inférieur de 44 % à celui de ceux sous insulinothérapie et de 20 % par comparaison aux antidiabétiques oraux [42].

Le risque accru évoqué de cancer médullaire de la thyroïde observé au cours d'expérimentations chez le rongeur n'a pas été retrouvé dans les études cliniques humaines.

L'alerte sur le risque d'idéation suicidaire et de dépression chez les patients traités par RA-GLP1 a été suivie de données plus rassurantes dont celles d'une cohorte de près de 300 000 personnes ne montrant pas d'augmentation du risque de décès par suicide. Les personnes en situation

Tableau 3 Traitement de l'obésité : efficacité, sécurité, coût.

Traitement	Efficacité % de perte de poids	Tolérance	Coût
Mode de vie	–5 % transitoire	Excellente	Modéré
Diabétique + exercice + comportement			
GLP1 RA seul Semaglutide	–10 %	Troubles digestifs ++	Très élevé 4000€/an
GLP1 RA + GPI(Double Agonistes)	–20 %		
Chirurgie bariatrique	–25 %	Carences nutritionnelles et Troubles digestifs ++	Élevé pour la chirurgie Modéré pour le suivi

d'obésité et plus encore celles qui perdent beaucoup de poids après chirurgie bariatrique ont plus de symptômes dépressifs, soulevant ainsi l'hypothèse du rôle potentiel de la perte pondérale elle-même sur le risque de dépression. À ce jour, la Food and Drug Administration (FDA) et l'European Medicines Agency ne retiennent pas de relation causale entre les traitements par agonistes des incrétones et la dépression. Cela n'exclut pas un suivi attentif de ces personnes affectées par les problèmes psychologiques rencontrés dans les troubles du comportement alimentaire. La prudence reste de mise en présence d'antécédents ou de troubles psychiatriques.

Certaines études ont révélé une association entre semaglutide et troubles visuels dont la rétinopathie diabétique et la neuropathie optique ischémique non artérielle [43]. L'étude de diverses cohortes de patients avec obésité, diabète de type 2 ou les deux, donne des résultats contradictoires : notamment la plus importante portant sur plus de 130 000 patients ne retrouve aucune augmentation de ce risque chez les personnes traitées par les AR-GLP1. Une méta-analyse randomisée et contrôlée ne montre une association significative avec la neuropathie optique qu'avec l'albiglutide, retiré du marché depuis 2017.

La FDA a émis récemment une alerte sur le risque d'inhalation broncho-pulmonaire liée à une stase gastrique induite par les AR-GLP1 sur la base de cas rapportés lors de sédation et d'anesthésie pour chirurgie. Les recommandations portent donc sur l'arrêt préalable de ce traitement et le renforcement de consignes diététiques ou le respect du jeûne avant anesthésie.

Malgré le rappel de ces effets secondaires justifiant une information et une éducation thérapeutique appropriées ainsi qu'un suivi régulier des patients, la balance bénéfices/risques des agonistes des incrétones reste clairement favorable en regard de la perte de poids, de leur effet positif sur l'équilibre glycémique, de la réduction de la survenue d'événements cardio- et cérébro-vasculaires, de la maladie rénale [19], des hépatopathies stéatosiques, et des apnées du sommeil.

Tel n'est pas le cas dans les surpoids sans comorbidité où l'indication de ces traitements essentiellement liée à une demande esthétique se confronte aux risques d'effets secondaires sans contrepartie évidente d'un gain avéré sur l'état de santé.

Conclusion

Les diverses approches thérapeutiques des personnes en situation d'obésité doivent amener à comparer leur efficacité en termes de perte de poids et de prévention des comorbidités associées, leur sécurité, tolérance et acceptabilité par les patients eu égard à leur qualité de vie, ainsi que leurs coûts (Tableau 3). Les AR-GLP1 constituent sans nul doute un traitement efficace et les multiples agonistes des incrétones une voie prometteuse pour amplifier grandement l'impact des mesures comportementales modifiant le mode de vie (habitudes alimentaires et activité physique). Cette pertinence médicale repose sur une efficacité prouvée chez la majorité des patients en tenant le plus grand compte du nombre de non ou de faibles répondeurs. La poursuite de recherches biomédicales doit conduire à mieux prédire les personnes aptes à tolérer et à répondre à ces traitements avec un impact favorable sur leur qualité de vie. Les avancées pharmacologiques ne peuvent balayer les messages de prévention par l'illusion de s'affranchir du pré-requis d'une modification du mode de vie alimentaire et physique.

Nul ne peut ignorer que la soutenabilité socio-financière de ces prescriptions demande une éthique des coûts de production pharmaceutique, de l'indication médicale et de la consommation visant une pertinence médico-économique basée sur la balance bénéfices/risques qui ne saurait inclure les demandes de nature esthétique dans la prise en charge couverte par la solidarité nationale.

Déclaration de liens d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Peng L, Wang J, Li F. Weight reduction for non-alcoholic fatty liver disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;Jun15(6):CD003619.
- [2] Topol EJ, Boussier MG, Ketih AA, Creager MA, Despres JP, Easton JD, et al. Rimonabant for prevention of cardiovascular events (CRESCENDO): a randomized, multicenter, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010;376:517–23.
- [3] Smith SM, Meyer M, Trinkley KE. Phentermine/topiramate for treatment of obesity. *Ann Pharmacother* 2013;47(3):340–9.

- [4] Togerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöström L. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 2004;27(1):155–61.
- [5] Drucker DJ. The benefits of GLP-1 drugs beyond obesity: Glucagon-like peptide-1-based medicines have weight loss-independent actions. *Science* 2004;385:258–60.
- [6] Astrup A, Carraro R, Finer N, Harper A, Kunesova M, Lean MEJ, et al. Safety tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1 analog, liraglutide. *Int Obes* 2012;36:843–54.
- [7] Astrup A, Rössner S, Van Gaal L, Niskanen L, Al Hakim M, et al. Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2009;374:1606–16.
- [8] Wang JY, Wang OW, Yang XY, Li DR, Zhang HC, Zhang XF. GLP-1 receptor agonists for the treatment of obesity: role as a promising approach. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023 Feb 1;14:1085799.
- [9] Popoviciu MS, Păduraru L, Yahya G, Metwally K, Cavalu S. Emerging role of GLP-1 agonists in obesity: a comprehensive review of randomized controlled trials. *Int J Mol Sci* 2023;24(13):10449.
- [10] Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M, et al. A randomized controlled trial of 3.0mg of liraglutide in weight management. *N Engl J Med* 2015;373:11–22.
- [11] Mehta A, Marso SP, Neeland IJ. Liraglutide for weight management: a critical review of the evidence. *Obes Sci Pract* 2017;3:3–14.
- [12] Lundgren JR, Janus C, Jensen SB, Juhl CR, Olsen CR, Christensen RM, et al. Healthy weight loss maintenance with exercise, liraglutide, or both combined. *N Engl J Med* 2021;384:1719–30.
- [13] Dungan KM, Povedano ST, Forst T, Gonzalez JGG, Atisso C, Sealls W, et al. Once-weekly dulaglutide versus once-daily liraglutide in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-6): a randomized, open-label, phase 3, non inferiority trial. *Lancet* 2014;384:1349–57.
- [14] Frias JP, Bonora E, Nevarez Ruiz L, Li YG, Milicevic Z, et al. Efficacy and safety of dulaglutide 3.0mg and 4.5mg versus dulaglutide 1.5mg in metformin-treated patients with type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-11). *Diabetes Care* 2021;44:765–73.
- [15] Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, et al. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *N Engl J Med* 2021;384:989–1002.
- [16] Rubino DM, Greenway FL, Khalid U, O’Neil PM, Rosenstock J, Sorigi R, et al. Effect of weekly subcutaneous semaglutide vs daily liraglutide on body weight in adults with overweight in adults with overweight or obesity without diabetes. *JAMA* 2022;327:138.
- [17] Wadden TA, Bailey TS, Billings LK, Davies M, Frias JP, Koroleva A, et al. Effect of subcutaneous semaglutide vs placebo as an adjunct to intensive behavioral therapy on body weight in adult with overweight or obesity. *JAMA* 2021;325:1403.
- [18] Gao X, Hua X, Wang X, Wu W, Zhang Y, Shi C, et al. Efficacy and safety of semaglutide on weight loss in obese or overweight patients without diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Pharmacol* 2022;13:935823.
- [19] Reach G, Jaffiol CL. Rapport 24-09. Changement de paradigme dans les maladies cardio-nphro- métaboliques. *Bull Acad Natl Med* 2024;208:1158–69.
- [20] Lincoln AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, Deanfield J, Emerson SS, Esbjerg S, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in obesity without diabetes. *N Engl J Med* 2023;389(24):2221–32.
- [21] Davies M, Faerch L, Jeppesen OK, Pakseresht A, Pedersen SD, Perreault L, et al. Semaglutide 2-4mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP2): A randomized, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2021;397:971–84.
- [22] Jesterle M, Rizzo M, Haluzik M, Janez A. Efficacy of GLP-1 RA approved for weight management in patients with or without diabetes: A narrative review. *Adv Ther* 2022;39(6):2452–67.
- [23] Gasoyan H, Pfah ER, Schulte R, Le P, Butsch S, Rothberg MB. One-year weight reduction with semaglutide or liraglutide in clinical practice. *JAMA Network Open* 2024;7(9):e2433326.
- [24] Cowart K. Oral semaglutide: first-in-class oral GLP-1 receptor agonist for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Ann Pharmacother* 2020;54(5):478–85.
- [25] Knop FK, Aroda VR, Do Vale RD, Holst-Hansen T, Laursen PN, Rosenstock J, et al. Oral semaglutide 50mg taken once per day in adults with overweight or obesity (OASIS 1): a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2023;402(10403):705–19.
- [26] Wharton S, Blevins T, Connery L, Rosenstock J, Raha S, Liu R, et al. Daily oral GLP-1 receptor agonist orforglipron for adults with obesity. *N Engl J Med* 2023;389:877–88.
- [27] Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B, et al. Tirzepatide once weekly for treatment of obesity. *New Engl J Med* 2022;387:205–16.
- [28] Gastaldelli A, Cusi K, Fernandez Lando L, Bray R, Brouwers B, Rodriguez A. Effect of tirzepatide versus insulin degludec on liver fat content and abdominal adipose tissue in people with type 2 diabetes (SURPASS-3 MRI): a substudy of the randomised, open-label, parallel-group, phase 3 SURPASS-3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022;10:393–406.
- [29] Rosenkilde MM. Advances in incretin-based therapeutics for obesity. *Nat Rev Endocrinol* 2024;20:67–8.
- [30] Miras AD, Perez-Pevida B, Aldhwayan M, Kamocka A, McGlone ER, Aj-Najim W, et al. Adjunctive liraglutide treatment in patients with persistent or recurrent type 2 diabetes after metabolic surgery (GRAVITAS): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:549–59.
- [31] Mok J, Adeleke MO, Brown A, Magee C, Firman C, Makahamdze C, et al. Safety and efficacy of liraglutide 3.0mg, once daily vs placebo in patients with poor weight loss following metabolic surgery, The BARI-OPTIMISE randomized clinical trial. *JAMA Surg* 2023;158(10):1003–11.
- [32] Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jodar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:1834–44.
- [33] Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019;394(10913):121–30.
- [34] Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311–22.
- [35] Kosiborod MN, Deanfield J, Pratley R, Borlaug BA, Butler J, Davies MJ, et al. Semaglutide versus placebo in patients with heart failure and mildly reduced or preserved ejection fraction: a pooled analysis of the SELECT, FLOW, STEP-HFpEF and STEP-HFpEF DM randomized trials. *Lancet* 2024;404:949–61.
- [36] Perkovic V, Tuttle KR, Rossing P, Mahaffey KW, Mann JFE, Bakris G. Effects of semaglutide on chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2024;391:109–21.
- [37] Shaman AM, Bain SC, Bakris GL, Buse JB, Idorn T, Mahaffey KW, et al. Effect of the Glucagon- Like-Peptide-1 Receptor agonists semaglutide and liraglutide on kidney outcomes in patients with type 2 diabetes: Pooled analysis of SUSTAIN 6 and LEADER. *Circulations* 2022;145:575–85.

- [38] Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, Linder M, Okanoue T, Ratzliff V, et al. A placebo-controlled trial of subcutaneous semaglutide in nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2021;384:1113–24.
- [39] Kanwal F, Kramer JR, Li L, Yang YX, Cao Y, Yu X, et al. GLP-1 receptor agonists and risk for cirrhosis and related complications inpatients with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *JAMA Intern Med* 2024;184(11):1314–23.
- [40] Malhotra A, Grunstein RR, Fietze J, Weaver TE, Redline S, Azarbarzin A, et al. Tirzepatide for the treatment of obstructive sleep apnea and obesity. *N Engl J Med* 2024;391:1193–205.
- [41] Lean ME, Carraro R, Finan N, Hartvig H, Lindegaard ML, Rössner S, et al. Tolerability of nausea and vomiting and associations with weight loss in a randomized trial of liraglutide in obese, non-diabetic adults. *Int J Obes* 2014;38:689–97.
- [42] Alchirazi KA, El Telbany A, Michelle Do B, Muaz A, Wissam K, Mohammad M. GLP-1 receptor agonists and pancreatic cancer risk in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Am J Gastroenterol* 2024;119(10S):S3–4.
- [43] Mollau SP. Semaglutide and non arterio-anterior ischemic optic neuropathy. *JAMA Ophthalmol* 2024;142(8):740–1.