

Médicaments anti-obésité : leçons des échecs pour l'avenir

André J. Scheen

Disponible sur internet le :
21 novembre 2021

CHU Liège, département de médecine, service de diabétologie, nutrition et maladies métaboliques, Sart Tilman (B35), 4000 Liège, Belgique
andre.scheen@chuliege.be

Mots clés

Anorexigènes
Hormones
gastrointestinales
Glucagon-like peptide-1
Obésité
Pharmacothérapie
Sécurité

Keywords

Anorectic drugs
Gastrointestinal peptides
Glucagon-like peptide-1
Obesity
Pharmacotherapy
Safety

■ Résumé

Médecins et patients obèses rêvent d'une approche pharmacologique efficace et sûre pour traiter l'obésité. Hélas, la plupart des médicaments anti-obésité testés depuis les années 1950 ont été grevés d'un lourd passé en termes de profil de risque, ce qui a amené de nombreux retraits du marché au cours des 25 dernières années. Les médicaments issus de la pharmacochimie ciblant principalement les amines cérébrales pour freiner l'appétit ont été abandonnés en raison de leur toxicité potentielle, cardiovasculaire et neuropsychiatrique. L'évolution s'est faite récemment vers l'avènement de médicaments biologiques, en particulier des agonistes des récepteurs glucagon-like peptide-1 (GLP-1), seuls comme ceux déjà commercialisés (liraglutide, sémaglutide), ou en tant que co-agonistes, couplés à des agonistes des récepteurs du *glucose*-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) et/ou du glucagon, en cours de développement. Quel que soit le médicament considéré, il doit répondre à trois critères principaux: arriver en support et non en remplacement des mesures hygiéno-diététiques, faire perdre suffisamment du poids et maintenir cette perte au long cours, pouvoir être administré de façon sûre et prolongée si l'on considère l'obésité comme une maladie chronique. Compte tenu de la complexité de la physiopathologie de l'obésité, différentes combinaisons thérapeutiques, avec des mécanismes d'action complémentaires, seront sans doute nécessaires pour avoir une efficacité suffisante, comme dans le diabète de type 2 ou l'hypertension artérielle. Encore faudra-t-il que leur profil de tolérance et sécurité reste acceptable !

■ Summary

Anti-obesity drugs: Lessons for the future from failures

Both physicians and patients dream of an efficacious and safe pharmacological approach to treat obesity. Unfortunately, most anti-obesity drugs prescribed since the fifties have been associated with an unfavourable risk profile that led to numerous withdrawals during the last 25 years. Medications from pharmaco-chemistry that mainly target brain amines to reduce appetite have been abandoned because of potential cardiovascular and neuropsychiatric toxicities. More recently, biological medications emerged, in particular the glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonist alone, such as those already on the market (liraglutide, semaglutide) or as

co-agonists, combined with agonists of receptors of glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) and/or glucagon, currently in development. Whatever the drug considered, it must meet three main criteria: to support but not to replace life-style measures, to allow sufficient weight loss and to maintain this beneficial weight loss over the long term, and to be able to be administered as a safe and sustainable therapy, if obesity is considered to be a chronic disease. Because of the complexity of the pathophysiology of obesity, various combined therapies with complementary mechanisms of action would most probably be necessary to obtain a sufficient efficacy, as in type 2 diabetes and arterial hypertension. However, their tolerance and safety profile will still have to be acceptable!

Introduction

Les profondes modifications de la société moderne ont abouti à une augmentation de la prévalence de l'obésité (définie comme un indice de masse corporelle [IMC] ≥ 30 kg/m²) et davantage encore du surpoids (défini comme un IMC ≥ 25 kg/m²) dans la population générale au cours des 40 dernières années [1,2]. Pour l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), l'humanité fait face à une véritable « pandémie » d'obésité. D'un point de vue purement médical, l'obésité est associée à de nombreuses complications qui touchent pratiquement tous

les systèmes de l'organisme, ce qui augmente à la fois la morbidité et la mortalité, principalement en raison de complications cardiovasculaires [1]. Si l'on considère l'obésité en tant que telle comme une maladie, il s'agit manifestement d'une maladie complexe, combinant une composante génétique et une contribution environnementale [3,4], mais aussi chronique, ce qui implique une prise en charge au long cours.

Qui dit maladie, dit inévitablement la recherche de médicaments susceptibles de la traiter. Beaucoup d'espoirs ont été placés dans diverses approches pharmacologiques. Mais force est de reconnaître que les résultats se sont montrés dans l'ensemble décevants. Trois approches ont été plébiscitées: réduire les ingesta alimentaires en freinant l'appétit par des anorexigènes (« coupe-faim »), l'approche qui a été longtemps la plus utilisée; stimuler les dépenses énergétiques en augmentant le métabolisme basal; accroître les pertes caloriques en inhibant l'absorption intestinale des graisses, notamment [5]. Sur le plan de l'efficacité, les pertes de poids ont souvent été trop faibles et/ou trop transitoires pour satisfaire le médecin, et encore moins le patient. Sur le plan de la sécurité, nombre de médicaments anti-obésité ont dû être retirés du marché en raison de la survenue de manifestations indésirables potentiellement graves, dont certaines mortelles [6,7].

Il existe une relation forte entre obésité et diabète de type 2 (DT2). Sur le plan physiopathologique, le DT2 est une maladie intimement associée à l'adiposité abdominale qui aggrave l'insulinorésistance et l'inflammation de bas grade [8]. Sur le plan thérapeutique, hormis les dérivés amphétaminiques, la plupart des médicaments anti-obésité, comme l'orlistat, la (d)fenfluramine, la sibutramine, le rimonabant (maintenant tous retirés du marché, sauf l'orlistat), ont fait l'objet d'une attention particulière comme traitement d'appoint dans la prise en charge du DT2 en cas de surcharge pondérale [9–11]. Plus récemment, ce sont des médicaments développés pour le traitement du DT2 qui ont vu une extension d'indication pour le traitement de l'obésité, notamment certains agonistes des récepteurs du glucagon-like peptide-1 (AR-GLP1), comme le liraglutide et le sémaglutide [12,13].

Plusieurs revues récentes ont discuté des effets positifs et négatifs des médicaments utilisés jusqu'à présent et ceux en

Les points essentiels

- Le fondement même de la prévention et du traitement de l'obésité repose sur le respect des mesures hygiéno-diététiques et les médicaments ne peuvent être considérés qu'en appoint de ces mesures.
- Les premiers médicaments anti-obésité étaient des anorexigènes dérivés des amphétamines ciblant les amines cérébrales, en particulier la dopamine et la noradrénaline. Ils ont été retirés en raison de nombreux effets secondaires, cardiovasculaires et centraux.
- Les alternatives ciblant plus spécifiquement la sérotonine (fenfluramine, sibutramine) et les endocannabinoïdes (rimonabant) ont également dû être abandonnés en raison de manifestations indésirables, certes différentes, mais potentiellement dangereuses.
- Les nouvelles approches pharmacologiques recourent aux médicaments biologiques, en particulier certains agonistes des récepteurs du glucagon-like peptide-1 (AR-GLP1), bien connus dans le traitement du diabète de type 2 (DT2), avec un meilleur profil de sécurité.
- Pour amplifier l'effet sur le poids des AR-GLP1, plusieurs options peuvent être envisagées: augmenter la posologie par rapport à celle utilisée dans le DT2, combiner avec un inhibiteur des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (SGLT2), ou encore, coupler à un agoniste des récepteurs du *glucose*-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) et/ou du glucagon (co-agonistes), en cours de développement.

cours de développement pour favoriser l'amaigrissement [7,14,15]. Le but de cet article est de présenter l'état de l'art actuel concernant les médicaments anti-obésité. Nous ferons d'abord un bref rappel du passé en mentionnant les médicaments qui ont été abandonnés en raison d'un profil de sécurité insuffisant; ensuite, nous présenterons les rares médicaments actuellement autorisés par l'Agence Européenne du Médicament (EMA) pour le traitement de l'obésité; enfin, nous envisagerons les perspectives qui suscitent de nouveaux espoirs, en se focalisant surtout sur les médicaments biologiques, en particulier les AR-GLP1, médicaments qui ont déjà démontré un bon profil de sécurité, et même une protection cardiovasculaire, dans de vastes essais prospectifs chez des patients DT2 [16]. Nous présenterons succinctement divers co-agonistes doubles, voire triples, en cours de développement, tous basés sur l'administration d'un AR-GLP1 couplé avec une autre hormone digestive susceptible de contribuer à majorer la perte de poids [17,18]. En guise de conclusion, nous insisterons sur l'importance d'optimiser le rapport bénéfices/risques lorsque l'on considère les traitements pharmacologiques d'une maladie chronique aussi particulière qu'est l'obésité.

Rappel historique

Durant la seconde guerre mondiale, des amphétamines (méthamphétamine) ont été administrées, notamment par l'armée allemande, pour améliorer les performances militaires et, en particulier, pour prévenir ou traiter la fatigue des troupes épuisées. Immédiatement après la guerre, l'utilisation d'amphétamines s'est ouverte au marché civil, mettant à profit une activité collatérale observée durant la guerre, à savoir l'effet coupe-faim. Ainsi, de nombreux dérivés amphétaminiques ont été commercialisés avec l'objectif de faire perdre du poids, dont les plus connus sont la phentermine, l'amfépramone (diéthylpropion) ou encore la phénylpropanolamine et le mazindol (ce dernier médicament est encore indiqué dans la narcolepsie). Les dérivés amphétaminiques ont cependant, dès le début des années 1950, été associés à de nombreuses manifestations indésirables [19,20]. Celles-ci concernaient, notamment, le domaine cardiovasculaire [21], comme une tachycardie, voire des arythmies, une hypertension artérielle (HTA), et le domaine neuropsychologique, comme une insomnie, une agitation pouvant progresser, rarement, vers des épisodes psychotiques, mais aussi des phénomènes d'accoutumance et de dépendance et, à l'arrêt, des symptômes de sevrage avec risque de dépression, effets secondaires connus de cette famille pharmacologique [22]. Divers troubles digestifs ont également été rapportés (diarrhée, constipation, nausée, pyrosis). Pour éviter des effets d'accoutumance et de dépendance, l'emploi de ces médicaments a été limité dans le temps, avec un traitement ne devant pas excéder 3 mois. Après un suivi médian de 12 semaines, la perte de poids observée dans une méta-analyse de 43 essais avec divers « supprimeurs de l'appétit » a été, en moyenne, de

4,7 kg versus placebo [23]. Compte tenu du fait que l'obésité est une maladie chronique, une telle limitation temporelle n'a guère de sens, en tout cas du point de vue de l'efficacité, d'autant plus que l'arrêt du traitement s'accompagne le plus souvent d'une reprise rapide du poids perdu. Cette limitation n'a d'ailleurs pas été vraiment respectée par les médecins prescripteurs - ni par les patients - dans la pratique clinique, ce qui a abouti à des abus, et donc à des complications. Au vu d'un profil bénéfices/risques insuffisant et des effets secondaires potentiellement graves auxquels les patients en surpoids ou obèses étaient exposés, l'agence européenne du médicament (EMA) a interdit, en 2000, la commercialisation de ces médicaments anorexigènes dérivés des amphétamines au sens large [6] (tableau I).

La fenfluramine (Pondéral®) et son dextrostéréoisomère, la d-fenfluramine (Isoméride®), médicaments qui libèrent de la sérotonine (5-hydroxytryptamine), sans interférer avec la noradrénaline (responsable des troubles cardiovasculaires rapportés avec les dérivés amphétaminiques) et la dopamine (responsable des phénomènes de dépendance) paraissait avoir un profil de tolérance plus favorable. Cependant, en 1997, diverses études ont montré avec l'association fenfluramine-phentermine une incidence accrue d'HTA pulmonaire [24] et de valvulopathies du cœur droit [25]. Comme ces complications ont été attribuées à la libération de sérotonine par la fenfluramine, ces observations ont conduit à un retrait mondial immédiat de cette molécule et de son stéréoisomère. De façon difficilement compréhensible, le benfluorex (Mediator®), médicament au mécanisme d'action assez semblable, est resté sur le marché français jusqu'en 2009, moment où il a été retiré en raison de la survenue des mêmes manifestations indésirables, à savoir une hypertension pulmonaire et des valvulopathies [26]. Comme on le sait, ce retard a conduit à des poursuites judiciaires, notamment à l'encontre de la firme Servier qui commercialisait ce produit [27].

La sibutramine (Reductil®), un inhibiteur de la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine (mais qui ne facilite pas la libération de sérotonine, contrairement à la fenfluramine), était censée avoir un meilleur profil de sécurité, avec notamment absence d'HTA pulmonaire et de valvulopathies. Ceci s'est, de fait, révélé exact pour ces deux manifestations indésirables. Cependant, un risque accru de complications cardiovasculaires (infarctus du myocarde et accidents vasculaires cérébraux) a été rapporté, notamment dans la grande étude prospective « Sibutramine Cardiovascular Outcome Trial » (SCOUT) publiée en 2010 [28,29], ce qui a abouti au retrait de cette molécule la même année [30].

Enfin, une approche pharmacologique complètement différente, puisque n'agissant pas sur les amines cérébrales, a été développée pour freiner l'appétit et augmenter la satiété. Il s'agit du rimonabant (Acomplia®), un agoniste inverse sélectif des récepteurs CB1 aux endocannabinoïdes présents à la fois dans le cerveau et dans le tissu adipeux. Ce médicament a

TABLEAU I

Rappel historique de quelques échecs avec les médicaments anti-obésité ayant abouti à leur retrait.

| Molécules | Mécanisme d'action principal | Effets secondaires | Retrait du marché par l'EMA |
|-------------------------------------|---|--|-----------------------------|
| Amphétamine, méthamphétamine | Libération de noradrénaline, dopamine et sérotonine | – Insomnie – Abus, dépendance – Tachycardie, HTA | 2000 |
| Amfépramone (diéthylpropion) | Libération de noradrénaline, de dopamine et de sérotonine | – Insomnie – Abus, dépendance – Tachycardie, HTA | 2000 |
| Phentermine* | Libération de noradrénaline et de dopamine | – Insomnie – Abus, dépendance – Tachycardie, HTA | 2000 |
| (d)-fenfluramine | Inhibiteur de la recapture de la sérotonine plus libération de sérotonine | – Hypertension pulmonaire – Valvulopathies | 1997 |
| Benfluorex | Inhibiteur de la recapture de la sérotonine plus libération de sérotonine | – Hypertension pulmonaire – Valvulopathies | 2009 (France) |
| Sibutramine | Inhibiteur de la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine | Risque cardiovasculaire et psychiatrique | 2010 |
| Rimonabant | Agoniste inverse des récepteurs CB1 | Troubles psychiatriques | 2009 |

EMA: Agence Européenne du Médicament; HTA: hypertension artérielle; CB1: cannabinoïdes de type 1.

*Phentermine (Adipex-P®) toujours sur le marché américain pour des traitements < 12 semaines. Combinaison phentermine associée au topiramate (Qsymia®) autorisée aux États-Unis par la Food & Drug Administration (FDA) pour un traitement prolongé (mais refusée par l'EMA en 2012).

suscité beaucoup d'espoirs, notamment après les résultats favorables rapportés dans les quatre grands essais du programme « Rimonabant In Obesity » (RIO) [31]. Ces études ont, en effet, démontré, non seulement une perte pondérale, mais également une amélioration de divers facteurs de risque cardiovasculaire (pour moitié environ indépendamment de la perte de poids enregistrée) [31], y compris chez le patient en surpoids ou obèse avec un DT2 dans l'étude RIO Diabetes [32]. Une méta-analyse de ces essais RIO a cependant montré une augmentation du risque de dépression et d'idées suicidaires [33]. Ce signal a été confirmé dans l'étude de prévention cardiovasculaire « Comprehensive Rimonabant Evaluation Study of Cardiovascular Endpoints and Outcomes » (CRESCENDO) qui a été interrompue prématurément en raison du retrait du rimonabant en 2009 suite à un risque psychiatrique jugé inacceptable [34]. Finalement, le seul médicament anti-obésité qui est resté sur le marché est l'orlistat, un inhibiteur des lipases gastro-intestinales dont le profil est décrit plus longuement ci-dessous [35,36]. Cette médication exerce une action purement périphérique, contrairement à tous les autres agents mentionnés ci-avant dont l'action était exclusivement ou principalement centrale.

Situation actuelle

En 2021, trois médicaments anti-obésité sont autorisés par l'EMA: l'orlistat, le liraglutide à la dose de 3 mg, et la

combinaison naltrexone/bupropion (non commercialisé en France). L'usage de ces médicaments est approuvé pour les adultes (en complément d'un régime hypocalorique et d'un programme d'activité physique) qui ont, soit un IMC ≥ 30 kg/m², soit un IMC ≥ 27 kg/m² avec la présence d'au moins une comorbidité liée au poids, tel que l'HTA, le DT2 ou la dyslipidémie.

Le plus ancien est l'orlistat (Xélical®), commercialisé en 1999 et également disponible en vente libre sous le nom d'Alli® [35,36]. Il agit en diminuant l'absorption digestive des graisses par une action d'inhibition des lipases gastro-intestinales. Les principaux effets secondaires sont liés à son mode d'action, avec des selles grasses ou des flatulences. Un régime pauvre en graisses minimise ces manifestations indésirables. Les contre-indications sont la grossesse, la cholestase et les syndromes de malabsorption. La principale étude ayant fait la preuve de son efficacité est l'étude « XENical in the prevention of diabetes in obese subjects » (XENDOS) [37]. Il s'agit d'un essai contrôlé randomisé versus placebo impliquant 3305 patients obèses avec tolérance au glucose normale (79 %) ou diminuée (21 %). Le traitement a provoqué une perte de poids modérée, mais statistiquement significative, et une réduction du risque de développer un DT2.

Le liraglutide est un traitement injectable appartenant à la classe des AR-GLP1. C'est un médicament bien connu en

diabétologie, utilisé dans le traitement du DT2 sous le nom de Victoza®. Il agit sur le poids en ralentissant la vidange gastrique et, surtout, par un effet sur la satiété en agissant au niveau de l'hypothalamus [38]. Le liraglutide, commercialisé sous le nom de Saxenda®, a été autorisé aux États-Unis en 2014 et en Europe en 2015 pour favoriser une perte de poids en complément des mesures hygiéno-diététiques, à la dose quotidienne de 3 mg, initiée à 0,6 mg et augmentée par paliers de 0,6 mg par semaine [39]. Ses effets secondaires sont essentiellement digestifs, avec nausées et vomissements, surtout en début de traitement, ce qui justifie la titration initiale qui permet d'améliorer la tolérance. Plusieurs études réalisées chez des patients obèses non-diabétiques ont montré une perte de 5 à 10 % de poids avec une amélioration concomitante de divers paramètres métaboliques [40], dont une réduction de la survenue d'un DT2 chez des patients pré-diabétiques au cours d'un suivi de 3 années [41].

La combinaison naltrexone/bupropion (Mysimba®, non commercialisé en France) est une association d'un antagoniste des récepteurs opiacés utilisé dans le sevrage alcoolique et aux opiacés (naltrexone), et d'un antagoniste des récepteurs nicotiques prescrit dans le sevrage tabagique (bupropion) [42]. Ces deux médicaments sont connus pour enrayer le phénomène de récompense, et il a été montré que cette association entraîne une perte de poids en diminuant l'attirance pour la nourriture. Elle est autorisée dans le traitement de l'obésité aux États Unis depuis 2014 et en Europe depuis 2015. En France, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) a voté contre l'avis de l'EMA en considérant que la sécurité de l'association n'était pas clairement établie, sans doute influencée négativement par les aléas liés au Mediator®. Le sémaglutide injectable, à la dose de 2,4 mg par semaine, a été autorisé par la Food and Drug Administration (FDA) et est disponible aux États-Unis sous le nom de Wegovy® (tableau II) [43]. Le dossier est en phase finale d'analyse par l'EMA et l'autorisation de mise sur le marché européen devrait être accordée en 2022.

D'autres approches pharmacologiques pour traiter l'obésité sont actuellement disponibles aux États-Unis, mais n'ont pas été autorisées en Europe. C'est le cas de la lorcaserine, un agoniste sélectif des récepteurs à la sérotonine 5-HT_{2C} [44] et de l'association phentermine-topiramate (un médicament antiépileptique favorisant la perte de poids) [45]. Selon une méta-analyse des essais cliniques contrôlés publiés, les pertes de poids moyennes obtenues avec ces médicaments anti-obésité varient entre 3 kg (lorcaserine, perte assez comparable à celle obtenue avec l'orlistat) et quasiment 10 kg (phentermine-topiramate, combinaison la plus puissante) [46].

Perspectives

La découverte de la leptine, d'une part, de la ghréline, d'autre part, avaient suscité des espoirs en ce qui concerne le développement de nouvelles approches thérapeutiques pour les personnes obèses. De nombreuses années plus tard, force est de constater qu'elles n'ont pas abouti dans la prise en charge de l'obésité commune, même si ces voies de recherche ne sont pas totalement abandonnées [47-49]. Diverses autres approches prometteuses sont actuellement testées, mais encore à une étape préclinique ou à un stade très préliminaire en clinique [50,51]. Citons, par exemple, les agonistes du récepteur B3 adrénergique (mirabegron) qui stimulent le tissu adipeux brun et augmentent les dépenses énergétiques par la production de chaleur [52], ou les agonistes sélectifs du récepteur de la mélanocortine 4 (MC4R) (setmélantide) qui agissent par une action hypothalamique anorexigène [53]. Il est impossible de faire l'inventaire de toutes les approches pharmacologiques qui font actuellement l'objet de recherches pour traiter l'obésité. Nous nous limiterons ici aux avancées possibles apportées par les biothérapies fondées sur l'utilisation des AR-GLP1 [12,13,54]. Diverses possibilités existent pour optimiser la perte pondérale enregistrée avec ces médicaments bien connus dans le traitement du DT2 [55]. Une possibilité, la plus simple, est d'augmenter la posologie en espérant augmenter l'efficacité sur la perte de poids et en espérant ne pas accroître les effets

TABLEAU II

Médicaments approuvés en Europe pour le traitement de l'obésité en complément des mesures hygiéno-diététiques.

| Molécules | Nom commercial | Mécanisme d'action principal | Effets secondaires |
|----------------------------|-----------------|---|---|
| Orlistat | Xenical®, Alli® | Inhibiteur des lipases gastro-intestinales | Stéatorrhée, flatulence |
| Naltrexone/bupropion | Mysimba®* | Antagoniste des récepteurs opiacés et antagoniste des récepteurs nicotiques | Céphalées, insomnie, sécheresse de bouche, vertiges, troubles digestifs |
| Liraglutide 3 mg/jour | Saxenda® | Agoniste des récepteurs du GLP-1 | Nausées, vomissements, diarrhée |
| Sémaglutide 2,4 mg/semaine | Wegovy®** | Agoniste des récepteurs du GLP-1 | Nausées, vomissements, diarrhée |

GLP-1: glucagon-like peptide-1

* Non commercialisé en France, Contrave® comme nom commercial aux États-Unis

** Approuvé aux États-Unis, dossier en cours d'évaluation par l'Agence Européenne du Médicament

indésirables: c'est déjà le cas avec le liraglutide 3 mg/jour et avec le sémaglutide 2,4 mg/semaine [56-58] développés spécifiquement pour le traitement de l'obésité; c'est également le cas avec le dulaglutide (3 et 4,5 mg/semaine), mais, pour ce dernier médicament, testé uniquement chez le patient DT2 obèse [59]. La perte pondérale supplémentaire en augmentant la posologie est cependant assez modérée par rapport à celle observée avec les doses initialement utilisées dans le traitement du DT2, même si d'autres effets métaboliques positifs ont été rapportés avec ces posologies plus fortes, sans apparemment altérer le profil de tolérance [60]. De nouveaux agonistes des récepteurs du GLP-1 sont actuellement à l'étude comme l'éfinopegdutine, actuellement développé pour le traitement du DT2 [61] et pour lequel des études cliniques spécifiquement chez les personnes obèses sont encore attendues. Une autre possibilité, déjà accessible en pratique, est d'associer un AR-GLP1 et un inhibiteur des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (iSGLT2), médicament antidiabétique (gliflozine) qui fait perdre du poids par une augmentation des pertes caloriques via la glucosurie, en profitant donc de modes d'action différents et complémentaires des deux approches pharmacologiques [62-64].

Les solutions les plus innovantes consistent à utiliser des co-agonistes doubles ou triples [17,18], en couplant l'effet agoniste des AR-GLP1 à des agonistes des récepteurs du *glucose*-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) [65,66] ou du glucagon (agonistes doubles), voire même les deux ensemble (agoniste triple) [67-73] (tableau III). L'oxyntomoduline est une hormone

digestive naturelle qui se fixe à la fois sur les récepteurs du GLP-1 et du glucagon, mais avec une courte demi-vie; des analogues de longue durée sont à l'étude chez l'animal [74]. D'autres combinaisons peuvent être envisagées pour augmenter les effets des AR-GLP1, comme avec un agoniste des récepteurs de la cholécystokinine [75], un dérivé mimant l'action de l'amyline [76-78], ou encore l'oxyntomoduline et le neuropeptide Y [12,79]. De nombreuses études, pour la plupart encore préliminaires, sont en cours; à ce stade, les essais cliniques ciblent principalement des patients obèses avec complications, soit un DT2, soit une stéatose hépatique non-alcoolique (« Non Alcoholic Fatty Liver Disease », NAFLD) [17,80].

Le co-agoniste le plus avancé, et sans doute proche de la commercialisation, est le tirzépatide, combinant une action agoniste sur les récepteurs du GLP-1 et du GIP [66]. Jusqu'à présent, cet agent a été testé chez les patients DT2 dans le programme de développement clinique SURPASS et a démontré une perte de poids supérieure à celle communément observée avec les AR-GLP1 [81], y compris versus le sémaglutide 1 mg/semaine, avec une incidence des troubles digestifs associés apparemment assez comparable avec les deux molécules [82]. Cependant, des questions restent ouvertes sur la meilleure façon d'optimiser les effets sur la perte pondérale en ciblant à la fois le GLP-1 et le GIP [83].

Optimiser le rapport bénéfices/risques

Optimiser le rapport bénéfices/risques revient à améliorer l'efficacité et/ou la sécurité, avec, si possible, une combinaison des

TABLEAU III

Approches médicamenteuses anti-obésité visant à optimiser les effets des agonistes des récepteurs du glucagon-like peptide-1 (AR-GLP1).

| Moyens d'optimisation | Molécules | Référence |
|--|--|--------------|
| Augmenter la posologie | – Liraglutide 3,0 mg/jour | [40] |
| | – Sémaglutide 2,4 mg/semaine | [57] |
| | – Dulaglutide 3 ou 4,5 mg/semaine* | [59] |
| Nouvel AR-GLP1 | Efpéglénatide* | [61] |
| Associer à un inhibiteur des SGLT2 | Exénatide 2 mg/semaine + dapagliflozine 10 mg/jour | [62] [63] |
| Combiner à un agoniste des récepteurs du GIP | LY3298176 ou tirzépatide* | [65] |
| Combiner à un agoniste des récepteurs du glucagon | – Cotadutide** | [72] |
| | – DR10601 | [71] |
| | – Oxyntomoduline (en pré-clinique) | [74] |
| Combiner à un amyline-mimétique | Cagrilintide | [78] |
| Combiner à un agoniste des récepteurs du GIP et du glucagon (co-agoniste triple) | LY3437943 (en pré-clinique) | [73] |
| Combiner à un agoniste des récepteurs de la cholécystokinine | En préclinique | [75] |

SGLT2: cotransporteur sodium-glucose de type 2; GIP: glucose-dependent insulinotropic polypeptide

*Testé dans le diabète de type 2, mais pas encore dans l'obésité sans diabète

**Testé chez les patients obèses avec stéatose hépatique non-alcoolique (NAFLD, « Non-Alcoholic Fatty Liver Disease »)

deux [4,20,84]. Il ne faut pas oublier que le fondement même de la prise en charge de l'obésité repose sur sa prévention et sur une approche basée sur les mesures hygiéno-diététiques [85].

L'efficacité des médicaments anti-obésité reste actuellement limitée, même si on note certains progrès par rapport au début des années 2000 [86]. Elle est évaluée par la perte pondérale obtenue et son maintien au long cours. D'une part, la perte pondérale enregistrée en moyenne reste le plus souvent modeste, d'autre part, il existe habituellement un effet d'échappement avec le temps, avec une remontée progressive du poids après 6 à 12 mois de traitement. L'efficacité des médicaments anti-obésité est souvent exprimée par le pourcentage de patients qui réussissent à obtenir (et maintenir) une perte pondérale d'au moins 5 % ou 10 % par rapport au poids initial. Et un doublement, voire un triplement, de ce pourcentage est habituellement considéré comme un succès. Il existe des bons et des faibles répondeurs ou même non-répondeurs, ce qui grève l'ampleur de la perte pondérale obtenue en moyenne. Les nombreux efforts faits pour déterminer à l'avance les bons répondeurs se sont soldés par des échecs et ce, avec diverses approches pharmacologiques. Le seul marqueur prédictif est la perte pondérale obtenue au bout de 3 mois, ce qui impose donc de passer par une tentative de traitement avec le risque d'un constat « essai/erreur ». L'idéal serait cependant de ne prescrire le médicament anti-obésité qu'aux patients *a priori* bons répondeurs, ce qui permettrait d'optimiser grandement l'efficacité du traitement. Hélas, cet objectif est difficile à rencontrer, sans doute en raison de la complexité de la problématique de l'obésité avec ses deux grandes composantes, génétique (et donc physiopathologique), d'une part, environnementale (et donc avec tous ses aspects psycho-sociaux, dont bon nombre échappent à toute pharmacothérapie), d'autre part.

Comme les effets sur le poids sont souvent considérés comme décevants (en tout cas, ne répondant pas aux attentes, souvent démesurées et irréalistes, des patients), l'industrie pharmaceutique s'est attachée à démontrer pour les diverses molécules anti-obésité des effets positifs d'une perte de poids, même relativement modeste, sur des facteurs de risque, notamment cardiovasculaire: amélioration de la tolérance au glucose, voire prévention ou amélioration d'un DT2, baisse de la pression artérielle, amélioration du profil lipidique, réduction des marqueurs de NAFLD... De nombreuses études ont montré qu'une perte de 5-10 % du poids résultait en une amélioration de ces facteurs de risque, que l'amaigrissement soit obtenu par les mesures hygiéno-diététiques, la chirurgie bariatrique, ou les médicaments anti-obésité [87]. Par contre, il est malaisé de démontrer qu'une telle perte de poids est associée à un meilleur pronostic en termes de morbidité/mortalité. À ce sujet, aucune étude n'a démontré que l'administration d'un médicament anti-obésité, quel qu'il soit, est capable d'augmenter l'espérance de vie du sujet obèse [88-90].

La sécurité de tous les médicaments est maintenant beaucoup mieux étudiée avant leur mise sur le marché et mieux surveillée après leur commercialisation dans des programmes de pharmacovigilance [91]. C'est particulièrement le cas pour la sécurité cardiovasculaire [21], comme cela a été exigé pour les médicaments antidiabétiques, ce qui a conduit à de nombreux essais prospectifs [92,93]. Les médicaments anti-obésité n'échappent pas à cette nouvelle règle, d'autant plus qu'ils ont un lourd passé derrière eux. En évitant les médicaments anorexigènes ciblant spécifiquement le système nerveux central, les manifestations indésirables de type dépendance/acoutumance ou troubles neuropsychiatriques ont disparu. Sur le plan cardiovasculaire, les AR-GLP1 ont démontré, non seulement une bonne sécurité, mais aussi une protection, en tout cas chez les patients DT2 à risque. Par contre, en ciblant les hormones gastro-intestinales, la tolérance digestive représente à l'évidence une limitation dans l'utilisation de ces nouvelles approches biologiques, en particulier les divers co-agonistes mentionnés ci-dessus. Au vu des diverses possibilités, pharmacologiques ou non, à la disposition des médecins pour traiter l'obésité, il paraît important d'individualiser l'approche en fonction du profil du patient pour optimiser les résultats [87] et de le motiver à adhérer au long cours à la prise en charge hygiéno-diététique et médicamenteuse, si cette dernière s'avère efficace après 3 mois de suivi. En effet, un des problèmes rapportés dans les études de vie réelle est le déficit d'adhésion aux divers traitements anti-obésité au long cours [90].

Conclusion

L'obésité représente un véritable problème de santé publique au vu de sa prévalence élevée, et en augmentation au cours des 20 dernières années, ainsi que des nombreuses complications associées à l'excès pondéral qui grèvent la qualité de vie et finissent par réduire l'espérance de vie. Il n'est donc pas étonnant que l'industrie pharmaceutique ait tenté de développer des médicaments pour favoriser l'amaigrissement des personnes en surpoids. La plupart de ces médicaments ont visé un effet anorexigène en ciblant diverses amines cérébrales, la noradrénaline, la dopamine et/ou la sérotonine. Toutes ces molécules commercialisées ont été retirées du marché européen depuis le début des années 2000 en raison de manifestations indésirables, notamment cardiovasculaires, rendant la balance bénéfices/risques défavorable. Le rimonabant, ciblant les récepteurs aux endocannabinoïdes, a également dû être abandonné pour des effets secondaires psychiatriques, malgré des résultats intéressants sur le plan pondéral et des facteurs de risque cardiovasculaire. Les dernières avancées font la part belle aux médicaments biologiques mimant les effets de différentes hormones digestives, notamment le GLP-1 et, en cours de développement, le GIP, le glucagon et/ou la cholécystokinine. Ces médicaments, dont certains sont déjà bien connus dans le traitement du DT2, ont un profil cardio-métabolique favorable

et sont dépourvus d'effets négatifs centraux. Par contre, leur tolérance digestive représente une limitation.

L'obésité est une maladie complexe et il est probable qu'une combinaison de médicaments, associant plusieurs mécanismes d'action complémentaires, soit nécessaire pour obtenir une perte de poids suffisante, par ailleurs maintenue au long cours. Compte tenu de l'historique, le profil de sécurité de toute pharmacothérapie de l'obésité sera particulièrement surveillé, non seulement dans les essais cliniques de phase 2-3, mais aussi dans les programmes de pharmacovigilance. Les mesures hygiéno-diététiques, appliquées dès l'enfance/adolescence et

poursuivies tout au long de la vie, restent la clé de voûte de la prévention et du traitement de l'obésité. Il est sans doute illusoire d'espérer qu'un médicament, voire même une combinaison de molécules, puisse solutionner le problème de l'excès de poids face à une société potentiellement « obésogène ».

Déclaration de liens d'intérêts : André Scheen déclare avoir reçu des honoraires comme orateur, membre d'un conseil scientifique ou investigateur clinicien de la part des firmes AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Janssen, Lilly, Merck Sharp & Dohme (MSD), Novartis, Novo Nordisk, Sanofi, Servier.

Références

- [1] 2015 Obesity Collaborators GBD, Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, et al. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *N Engl J Med* 2017;377:13-27.
- [2] Risk Factor Collaboration NCD (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128,9 million children, adolescents, and adults. *Lancet* 2017;390:2627-42.
- [3] Paquot N, De Flines J, Rorive M. L'obésité: un modèle d'interactions complexes entre génétique et environnement. *Rev Med Liege* 2012;67:332-6.
- [4] Gadde KM, Martin CK, Berthoud HR, Heymsfield SB. Obesity: pathophysiology and management. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:69-84.
- [5] Scheen AJ, Lefebvre PJ. Pharmacological treatment of obesity: present status. *Int J Obes Relat Metab Dis* 1999;23(Suppl.1):47-53.
- [6] Onakpoya IJ, Heneghan CJ, Aronson JK. Post-marketing withdrawal of anti-obesity medicinal products because of adverse drug reactions: a systematic review. *BMC Med* 2016;14:191.
- [7] Tak YJ, Lee SY. Long-term efficacy and safety of anti-obesity treatment: where do we stand? *Curr Obes Rep* 2021;10:14-30.
- [8] Scheen AJ, Van Gaal LF. Combating the dual burden: therapeutic targeting of common pathways in obesity and type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:911-22.
- [9] Scheen AJ, Lefebvre PJ. Antiobesity pharmacotherapy in the management of Type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2000;16:114-24.
- [10] Scheen AJ, Ernest P. New antiobesity agents in type 2 diabetes: overview of clinical trials with sibutramine and orlistat. *Diabetes Metab* 2002;28:437-45.
- [11] Van Gaal L, Scheen A. Weight management in type 2 diabetes: current and emerging approaches to treatment. *Diabetes Care* 2015;38:1161-72.
- [12] Jepsen MM, Christensen MB. Emerging glucagon-like peptide 1 receptor agonists for the treatment of obesity. *Expert Opin Emerg Drugs* 2021;26:231-43.
- [13] Updike WH, Pane O, Franks R, et al. Is it time to expand glucagon-like peptide-1 receptor agonist use for weight loss in patients without diabetes? *Drugs* 2021;81:881-93.
- [14] Son JW, Kim S. Comprehensive review of current and upcoming anti-obesity drugs. *Diabetes Metab J* 2020;44:802-18.
- [15] Williams DM, Nawaz A, Evans M. Drug therapy in obesity: a review of current and emerging treatments. *Diabetes Ther* 2020;11:1199-216.
- [16] Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:776-85 [Erratum in: *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; 8:e2].
- [17] Baggio LL, Drucker DJ. Glucagon-like peptide-1 receptor co-agonists for treating metabolic disease. *Mol Metab* 2021;46:101090.
- [18] Kakouri A, Kanti G, Kapantais E, et al. New incretin combination treatments under investigation in obesity and metabolism: a systematic review. *Pharmaceuticals (Basel)* 2021;14:869.
- [19] Krentz AJ, Fujioka K, Hompesch M. Evolution of pharmacological obesity treatments: focus on adverse side-effect profiles. *Diabetes Obes Metab* 2016;18:558-70.
- [20] Khara R, Murad MH, Chandar AK, et al. Association of pharmacological treatments for obesity with weight loss and adverse events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2016;315:2424-34 [Erratum in: *JAMA* 2016; 316:995].
- [21] Zhang L, Liu Z, Liao S, et al. Cardiovascular safety of long-term anti-obesity drugs in subjects with overweight or obesity: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 2021. doi: 10.1007/s00228-021-03160-7 [Online ahead of print].
- [22] Scott JC, Woods SP, Matt GE, et al. Neurocognitive effects of methamphetamine: a critical review and meta-analysis. *Neuropsychol Rev* 2007;17:275-97.
- [23] Farah D, Fonseca MC. Short-term evidence in adults of anorexigenic drugs acting in the central nervous system: a meta-analysis. *Clin Ther* 2019;41:1798-815.
- [24] Mark EJ, Patalas ED, Chang HT, et al. Fatal pulmonary hypertension associated with short-term use of fenfluramine and phentermine. *N Engl J Med* 1997;337:602-6 [Erratum in: *N Engl J Med* 1997; 337:1483].
- [25] Connolly HM, Crary JL, McGoon MD, et al. Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine. *N Engl J Med* 1997;337:581-8 [Erratum in: *N Engl J Med* 1997; 337:1783].
- [26] Le Ven F, Tribouilloy C, Habib G, et al. Valvular heart disease associated with benfluorex therapy: results from the French multicentre registry. *Eur J Echocardiogr* 2011;12:265-71.
- [27] Dyer O. France to prosecute its drug regulator and Servier in scandal over diabetes drug. *BMJ* 2017;358:j4231.
- [28] James WP, Caterson ID, Coutinho W, et al. SCOUT Investigators. Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects. *N Engl J Med* 2010;363:905-17.
- [29] Scheen AJ. Controversy about the cardiovascular safety of sibutramine. *Drug Saf* 2010;33:615-8.
- [30] Scheen AJ. Haro sur les anorexigènes centraux ! *Rev Med Liege* 1997;52:613-4.
- [31] Van Gaal L, Pi-Sunyer X, Després JP, et al. Efficacy and safety of rimonabant for

- improvement of multiple cardiometabolic risk factors in overweight/obese patients: pooled 1-year data from the Rimonabant in Obesity (RIO) program. *Diabetes Care* 2008;31(Suppl 2):S229-40.
- [32] Scheen AJ, Finer N, Hollander P, et al. Efficacy and tolerability of rimonabant in overweight or obese patients with type 2 diabetes: a randomised controlled study. *Lancet* 2006;368:1660-72 [Erratum in; *Lancet* 2006; 368:1650].
- [33] Christensen R, Kristensen PK, Bartels EM, et al. Efficacy and safety of the weight-loss drug rimonabant: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2007;370:1706-13 [Erratum in; *Lancet* 2008; 371:558].
- [34] Topol EJ, Bousser MG, Fox KA, et al. CRES-CENDO Investigators. Rimonabant for prevention of cardiovascular events (CRESCENDO): a randomised, multicentre, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010;376:517-23.
- [35] Hennes S, Perry CM. Orlistat: a review of its use in the management of obesity. *Drugs* 2006;66:1625-56.
- [36] McClendon KS, Riche DM, Uwaifo GI. Orlistat: current status in clinical therapeutics. *Expert Opin Drug Saf* 2009;8:727-44.
- [37] Torgerson 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;27:155-61 [Erratum in: *Diabetes Care* 2004; 27:856].
- [38] Trapp S, Brierley DI. Brain GLP-1 and the regulation of food intake: GLP-1 action in the brain and its implications for GLP-1 receptor agonists in obesity treatment. *Br J Pharmacol* 2021. doi: 10.1111/bph.15638 [Online ahead of print].
- [39] Scheen AJ. Le liraglutide à la dose de 3mg (Saxenda®): indication dans le traitement de l'obésité. *Rev Med Liege* 2016;71:256-61.
- [40] Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al. SCALE Obesity and Prediabetes NN8022-1839 Study Group. A randomized, controlled trial of 3.0mg of liraglutide in weight management. *N Engl J Med* 2015;373:11-22.
- [41] le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, et al. SCALE Obesity Prediabetes NN8022-1839 Study Group. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2017;389:1399-409 [Erratum in: *Lancet* 2017; 389:1398].
- [42] Saunders KH, Igel LI, Aronne LJ. An update on naltrexone/bupropion extended-release in the treatment of obesity. *Expert Opin Pharmacother* 2016;17:2235-42.
- [43] Kushner RF, Calanna S, Davies M, et al. Semaglutide 2.4mg for the treatment of obesity: key elements of the STEP trials 1 to 5. *Obesity (Silver Spring)* 2020;28:1050-61.
- [44] Singh AK, Singh R. Efficacy and safety of lorcaserin in obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2020;13:183-90.
- [45] Lei XG, Ruan JQ, Lai C, et al. Efficacy and safety of phentermine/topiramate in adults with overweight or obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obesity (Silver Spring)* 2021;29:985-94.
- [46] Singh AK, Singh R. Pharmacotherapy in obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of anti-obesity drugs. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2020;13:53-64.
- [47] Roujeau C, Jockers R, Dam J. New pharmacological perspectives for the leptin receptor in the treatment of obesity. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2014;5:167.
- [48] Horvath TL, Castañeda T, Tang-Christensen M, et al. Ghrelin as a potential anti-obesity target. *Curr Pharm Des* 2003;9:1383-95.
- [49] Altabas V, Zjanić-Rotkvić V. Anti-ghrelin antibodies in appetite suppression: recent advances in obesity pharmacotherapy. *Immunotargets Ther* 2015;4:123-30.
- [50] Mullard A. New hope for anti-obesity drugs. *Nat Rev Drug Discov* 2021;20:575.
- [51] Finer N. Future directions in obesity pharmacotherapy. *Eur J Intern Med* 2021. S0953-6205 (21)00147-3 [Online ahead of print].
- [52] Bel JS, Tai TC, Khaber N, Lees SJ, Mirabegron. The most promising adipose tissue beiging agent. *Physiol Rep* 2021;9:e14779.
- [53] Kühnen P, Krude H, Biebermann H. Melanocortin-4 receptor signalling: importance for weight regulation and obesity treatment. *Trends Mol Med* 2019;25:136-48.
- [54] Smith KR, Moran TH. Gastrointestinal peptides in eating-related disorders. *Physiol Behav* 2021;238:113456.
- [55] Scheen AJ, Paquot N. Potentialiser la perte de poids avec les agonistes des récepteurs du GLP-1. *Rev Med Suisse* 2021;747:1405-10.
- [56] Friedrichsen M, Breitschaft A, Tadayon S, et al. The effect of semaglutide 2.4mg once weekly on energy intake, appetite, control of eating, and gastric emptying in adults with obesity. *Diabetes Obes Metab* 2021;23:754-62.
- [57] Wilding JP, Batterham RL, Calanna S, et al. STEP 1 Study Group. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *N Engl J Med* 2021;384:989.
- [58] Rubino D, Abrahamsson N, Davies M, et al. STEP 4 Investigators. Effect of continued weekly subcutaneous semaglutide vs placebo on weight loss maintenance in adults with overweight or obesity: the STEP 4 randomized clinical trial. *JAMA* 2021;325:1414-25.
- [59] Frias JP, Bonora E, Nevarez Ruiz L, 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.
- [60] Scheen AJ. GLP-1 receptor agonists: which added value when increasing the dose? *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021;9:546-8.
- [61] Gerstein HC, Sattar N, Rosenstock J, et al. AMPLITUDE-O Trial Investigators. Cardiovascular and renal outcomes with efglenatide in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2021;385:896-907.
- [62] Frias JP, Guja C, Hardy E, et al. Exenatide once weekly plus dapagliflozin once daily versus exenatide or dapagliflozin alone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy (DURATION-8): a 28 week, multicentre, double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:1004-16 [Erratum in: *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5:e8].
- [63] Pereira MJ, Eriksson JW. Emerging role of SGLT-2 inhibitors for the treatment of obesity. *Drugs* 2019;79:219-30.
- [64] Guo M, Gu J, Teng F, et al. The efficacy and safety of combinations of SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes or obese adults: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine* 2020;67:294-304.
- [65] Holst JJ, Rosenkilde MM. GIP as a therapeutic target in diabetes and obesity: insight from incretin co-agonists. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105:e2710-16.
- [66] Willard FS, Douros JD, Gabe MB, et al. Tirzepatide is an imbalanced and biased dual GIP and GLP-1 receptor agonist. *JCI Insight* 2020;5:e140532.
- [67] Soni H. Peptide-based GLP-1/glucagon co-agonists: A double-edged sword to combat diabetes. *Med Hypotheses* 2016;95:5-9.
- [68] Sánchez-Garrido MA, Brandt SJ, Clemmensen C, et al. GLP-1/glucagon receptor co-agonism for treatment of obesity. *Diabetologia* 2017;60:1851-61.
- [69] Ambery P, Parker VE, Stumvoll M, et al. MEDI0382, a GLP-1 and glucagon receptor dual agonist, in obese or overweight patients with type 2 diabetes: a randomised, controlled, double-blind, ascending dose and phase 2a study. *Lancet* 2018;391:2607-18.
- [70] Darbalaei S, Yuliantie E, Dai A, et al. Evaluation of biased agonism mediated by dual agonists of the GLP-1 and glucagon receptors. *Biochem Pharmacol* 2020;180:114150.
- [71] Wang W, Wen X, Duan W, et al. DR10601, a novel recombinant long-acting dual glucagon-like peptide-1 and glucagon receptor agonist for the treatment of obesity and type 2 diabetes mellitus. *J Endocrinol Invest* 2020;43:653-62.
- [72] Nagra R, Wang T, Gadde KM, et al. Effects of cotadutide on metabolic and hepatic parameters in adults with overweight or obesity and type 2 diabetes: a 54-week randomized phase 2b study. *Diabetes Care* 2021;44:1433-42.
- [73] Capozzi ME, DiMarchi RD, Tschöp MH, et al. Targeting the incretin/glucagon system with

- triagonists to treat diabetes. *Endocr Rev* 2018;39:719-38.
- [74] Ma T, Huo S, Xu B, et al. A novel long-acting oxyntomodulin analogue eliminates diabetes and obesity in mice. *Eur J Med Chem* 2020;203:112496.
- [75] Roth E, Benoit S, Quentin B, et al. Behavioural and neurochemical mechanisms underpinning the feeding-suppressive effect of GLP-1/CCK combinatorial therapy. *Mol Metab* 2021;43:101118.
- [76] Dunican KC, Adams NM, Desilets AR. The role of pramlintide for weight loss. *Ann Pharmacother* 2010;44:538-45.
- [77] Hay DL, Chen S, Lutz TA, et al. Amylin: pharmacology, physiology, and clinical potential. *Pharmacol Rev* 2015;67:564-600.
- [78] Enebo LB, Berthelsen KK, Kankam M, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of concomitant administration of multiple doses of cagrilintide with semaglutide 2.4mg for weight management: a randomised, controlled, phase 1b trial. *Lancet* 2021;397:1736-48.
- [79] Behary P, Tharakan G, Alexiadou K, et al. Combined GLP-1, oxyntomodulin, and peptide YY improves body weight and glycemia in obesity and prediabetes/type 2 diabetes: a randomized, single-blinded, placebo-controlled study. *Diabetes Care* 2019;42:1446-53.
- [80] Brandt SJ, Müller TD, DiMarchi RD, et al. Peptide-based multi-agonists: a new paradigm in metabolic pharmacology. *J Intern Med* 2018;284:581-602.
- [81] Bailey CJ. Tirzepatide: a new low for body-weight and blood glucose. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021;9:646-8.
- [82] Frias JP, Davies MJ, Rosenstock J, et al. SURPASS-2 Investigators. Tirzepatide versus semaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2021;385:503-15.
- [83] Holst JJ. What combines best with GLP-1 for obesity treatment: GIP receptor agonists or antagonists? *Cell Rep Med* 2021;2:100284.
- [84] Onakpoya IJ, Collins DR, Bobrovitz NJ, et al. Benefits and harms in pivotal trials of oral centrally acting antiobesity medicines: a systematic review and meta-analysis. *Obesity (Silver Spring)* 2018;26:513-21.
- [85] Scheen AJ. The future of obesity: new drugs versus lifestyle interventions. *Expert Opin Investig Drugs* 2008;17:263-7.
- [86] Scheen AJ. Results of obesity treatment. *Ann Endocrinol (Paris)* 2002;63:163-70.
- [87] Bray GA, Ryan DH. Evidence-based weight loss interventions: Individualized treatment options to maximize patient outcomes. *Diabetes Obes Metab* 2021;23(Suppl.1):50-62.
- [88] LeBlanc ES, Patnode CD, Webber EM, et al. Behavioral and pharmacotherapy weight loss interventions to prevent obesity-related morbidity and mortality in adults: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2018;320:1172-91.
- [89] Capristo E, Maione A, Lucisano G, et al. Effects of weight loss medications on mortality and cardiovascular events: A systematic review of randomized controlled trials in adults with overweight and obesity. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2021;31:2587-95.
- [90] Ahmad NN, Robinson S, Kennedy-Martin T, et al. Clinical outcomes associated with anti-obesity medications in real-world practice: A systematic literature review. *Obes Rev* 2021; e13326. doi: 10.1111/obr.13326 [Online ahead of print].
- [91] Gorelik E, Gorelik B, Masarwa R, et al. The cardiovascular safety of antiobesity drugs-analysis of signals in the FDA Adverse Event Report System Database. *Int J Obes (Lond)* 2020;44:1021-7.
- [92] Scheen AJ. Historique des études cardiovasculaires: de l'UGDP... aux dernières études. *Med Mal Metab* 2017;11(Suppl.1):2S15-26.
- [93] Scheen AJ. Études cardiovasculaires chez le patient diabétique de type 2 à risque: conclusions et impact des essais publiés en 2017-2018. *Med Mal Metab* 2019;13(Suppl.1):S10-24.