

MÉDICAMENTS ANTI-OBÉSITÉ :

DES DÉCEPTIONS AUX ESPOIRS

SCHEEN AJ (1), DE FLINES J (1), PAQUOT N (1)

RÉSUMÉ : Médecins et patients rêvent d'une approche pharmacologique efficace et sûre pour traiter l'obésité. Hélas, la plupart des médicaments anti-obésité testés depuis les années 50 ont été grevés d'un profil de risque défavorable, ce qui a amené de nombreux retraits du marché. 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. Une nouvelle opportunité est offerte avec l'avènement de médicaments biologiques, en particulier des analogues du GLP-1 (Glucagon-Like Peptide-1) bien connus pour traiter le diabète de type 2 et aussi commercialisés à plus fortes doses pour traiter l'obésité (liraglutide, sémaglutide). Un agoniste double ciblant à la fois les récepteurs du GLP-1 et du GIP («Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide»), le tirzépate, s'avère encore plus puissant comme médicament antidiabétique et est actuellement testé comme agent anti-obésité. Un grand nombre d'autres approches pharmacologiques sont en cours d'investigation, mais toutes ces initiatives ne doivent pas scotomiser l'importance des mesures hygiéno-diététiques.

MOTS-CLÉS : Anorexigènes - Hormones gastrointestinales - Glucagon-like peptide-1 - Obésité - Pharmacothérapie - Sécurité

ANTI-OBESITY DRUGS : FROM PREVIOUS DISAPPOINTMENTS TO NEW HOPES

SUMMARY : Both physicians and patients dream of an efficacious and safe pharmacological approach to treat obesity. Unfortunately, most anti-obesity drugs prescribed since the fifties were associated with an unfavourable risk profile that led to numerous withdrawals. Medications issued 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, especially GLP-1 (Glucagon-Like Peptide-1) receptor agonists, well-known to manage type 2 diabetes and now recommended at higher doses for the treatment of obesity (liraglutide, semaglutide). A dual agonist that targets both GLP-1 and GIP (Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide) receptors (tirzepatide) appears to be even more potent as glucose-lowering agent and is currently tested as an anti-obesity agent. Many other pharmacological approaches are currently investigated but they should not mask the importance of life-style measurements.

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

INTRODUCTION

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 (1). La pandémie COVID-19 a mis en exergue le rôle péjoratif de l'obésité sur le pronostic des personnes atteintes par le virus SARS-CoV-2 (2). La prévalence du surpoids et de l'obésité est en augmentation dans notre société moderne qui favorise la consommation et la sédentarité (3). 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 (sociétale), dont les importances respectives sont variables selon les personnes (4). L'importance des interactions entre environnement et génétique est bien illustrée au cours de la grossesse où les désordres alimentaires de la maman modulent l'expression des gènes du fœtus (sans induire de mutations) - on parle d'épigénétique nutri-

tionnelle - et conditionnent le poids de l'enfant et même des anomalies métaboliques (associées à un surpoids) pouvant apparaître à l'âge adulte (5). L'obésité est aussi une maladie chronique, ce qui implique une prise en charge au long cours, essentiellement basée sur le respect de mesures hygiéno-diététiques (alimentation saine et exercice physique régulier).

Qui dit maladie, dit inévitablement 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 (6).

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

(1) Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, Département de Médecine, CHU Liège, Belgique.

potentiellement graves, dont certaines mortelles (7, 8).

Le but de cet article est de présenter l'état de l'art actuel concernant les médicaments anti-obésité (8-11). 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 quelques 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, les agonistes du «Glucagon-Like Peptide-1» (GLP-1) ainsi que le tirzépate, un co-agoniste (agoniste unimoléculaire double) ciblant les récepteurs du GLP-1 et du « Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide» (GIP).

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'amfépramne (diéthylpropion) ou encore la phénylpropanolamine et le mazindol. Les dérivés amphétaminiques ont cependant, dès le début des années 50, été associés à de nombreuses manifestations indésirables (12, 13). Celles-ci concernaient, notamment, le domaine cardiovasculaire, comme une tachycardie, voire des arythmies, une hypertension artérielle, et le domaine neuropsychologique, comme une insomnie, une agitation pouvant progresser, rarement, vers des épisodes psychotiques. De plus, des phénomènes d'accoutumance et de dépendance étaient fréquemment observés et, à l'arrêt, des symptômes de sevrage avec risque de dépression. Au vu d'un profil bénéfices/risques insuffisant et des manifestations indésirables potentiellement graves auxquels les patients en surpoids ou obèses étaient exposés, l'EMA a interdit, en 2000, la commercialisation de ces médicaments anorexigènes dérivés des amphétamines au sens large (7) (**Tableau I**).

La fenfluramine (Ponderal®) et son dextro-stéréoisomère, la d-fenfluramine (Isomeride®) sont des 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). Ces agents paraissaient donc avoir un profil de tolérance plus favorable. Cependant, en 1997, diverses études ont montré, avec l'association fenfluramine-phentermine, une incidence accrue d'hypertension artérielle pulmonaire et de valvulopathies du cœur droit. Comme ces complications ont été attribuées à la libération de sérotonine par la fenfluramine, ces observations ont conduit à un retrait mondial de cette molécule et de son stéréoisomère (14).

La sibutramine (Reductil®) est 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 (15). Ce médicament était donc sensé avoir un meilleur profil de sécurité, avec notamment une absence d'hypertension artérielle pulmonaire et de valvulopathies. Cependant, un risque accru de complications cardiovasculaires (infarctus du myocarde et accidents vasculaires cérébraux) a été rapporté, notamment dans la grande étude prospective SCOUT («Sibutramine Cardiovascular Outcome Trial») publiée en 2010, ce qui a abouti au retrait de cette molécule la même année (16).

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 (17). Ce médicament a suscité beaucoup d'espoirs, notamment après les résultats favorables rapportés dans les quatre grands essais du programme RIO («Rimonabant In Obesity»). Ces études ont, en effet, démontré, non seulement une perte pondérale, mais également une amélioration de divers facteurs de risque cardiovasculaire et du diabète de type 2 (pour moitié environ indépendamment de la perte de poids enregistrée) (18). Une méta-analyse de ces essais RIO a cependant montré une augmentation du risque de dépression et d'idées suicidaires (19). Ce signal a été confirmé dans l'étude de prévention cardiovasculaire CRESCENDO et finalement le rimonabant a été retiré du marché en 2009 suite à un risque psychiatrique jugé inacceptable (20).

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

Molécules	Mécanisme d'action principal	Effets secondaires	Retrait du marché par l'EMA
Amphétamine, méthamphétamine	Libération de noradrénaline, de dopamine et de 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 (Ponderal [®] , Isomeride [®])	Inhibiteur de la recapture de la sérotonine plus libération de sérotonine	Hypertension pulmonaire Valvulopathies	1997
Benfluorex (Mediator [®])	Inhibiteur de la recapture de la sérotonine plus libération de sérotonine	Hypertension pulmonaire Valvulopathies	2009 (France)
Sibutramine (Reductil [®])	Inhibiteur de la recapture de noradrénaline et de sérotonine	Risque cardiovasculaire et psychiatrique	2010
Rimonabant (Acomplia [®])	Agoniste inverse des récepteurs CB1	Troubles psychiatriques	2009

EMA : Agence Européenne du Médicament. HTA : hypertension artérielle. (*) Toujours disponible aux Etats-Unis. CB1 : Cannabinoïde de type 1.

SITUATION ACTUELLE

En 2023, quatre médicaments anti-obésité sont autorisés par l'EMA : l'orlistat, la combinaison naltrexone/bupropion, le liraglutide à la dose de 3 mg par jour et le sémaglutide à la dose de 2,4 mg par semaine (Tableau II). 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 indice de masse corporelle (IMC) ≥ 30 kg/m², soit un IMC ≥ 27 kg/m² avec la présence d'au moins une comorbidité liée au poids telle que l'hypertension artérielle, le diabète de type 2 ou la dyslipidémie.

Le plus ancien est l'orlistat (Xenical[®]), commercialisé en 1999 et également disponible plus tard en vente libre sous le nom d'Alli[®] (21). Il agit en diminuant l'absorption digestive des graisses par une action d'inhibition des lipases gastro-intestinales. Les principales manifestations indésirables sont liées à son mode d'action occasionnant des selles grasses, des flatulences, voire des malabsorptions. Un régime pauvre en graisses minimise ces effets secondaires. La principale étude ayant fait la preuve de son efficacité est l'étude XENDOS («XENical in the prevention of Diabetes in Obese Subjects») (22). Il s'agit d'un essai contrôlé randomisé *versus* placebo impliquant 3.305 patients obèses avec tolérance au glucose normale (79 %) ou diminuée (21 %). Lors d'un suivi prolongé de

4 années, le traitement a provoqué une perte de poids modérée, mais statistiquement significative (- 6,9 kg *versus* - 4,1 kg sous placebo, $p < 0,001$), et une réduction du risque de développer un diabète de type 2.

La combinaison naltrexone/bupropion (Mysimba[®]) est une association de deux molécules : un antagoniste des récepteurs opiacés, utilisé dans le sevrage alcoolique et aux opiacés (naltrexone), et un antagoniste des récepteurs nicotiques, prescrit dans le sevrage tabagique (bupropion) (23). 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. Cette association est autorisée pour le traitement de l'obésité aux Etats-Unis depuis 2014 et en Europe depuis 2015.

Le liraglutide est un traitement injectable appartenant à la classe des agonistes des récepteurs du GLP-1. C'est un médicament bien connu en diabétologie, utilisé en injection sous-cutanée dans le traitement du diabète de type 2 sous le nom de Victoza[®] à la dose maximale de 1,8 mg/jour (24). Il agit sur le poids en ralentissant la vidange gastrique et, surtout, en augmentant la sensation de satiété par un effet sur le centre de la satiété au niveau de l'hypothalamus. Le liraglutide à la dose de 3 mg/jour, commercialisé sous le nom de Saxenda[®], a été autorisé aux Etats-Unis en 2014 et en Europe

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, flatulences
Naltrexone/bupropion	Mysimba [®]	Antagoniste des récepteurs opiacés et antagoniste des récepteurs nicotiniques	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. (*) Approuvé aux Etats-Unis et autorisation de mise sur le marché accordée par l'Agence Européenne du Médicament, non encore commercialisé en Belgique.

Tableau III. Comparaison de la perte de poids avec le liraglutide, le sémaglutide et le tirzépate chez des personnes obèses non diabétiques dans les essais contrôlés versus placebo

Molécules	Perte de poids moyenne (%)	Proportion de patients avec une perte de poids vs placebo			Référence
		≥ 5 %	≥ 10 %	≥ 15 %	
Liraglutide 3 mg/jour	- 4,81	x 2,23	x 3,28	ND	(26, 27)
Sémaglutide 2,4 mg/semaine	- 10,09	x 3,0	x 4,85	x 7,99	(30, 31)
Tirzépate 10-15 mg/semaine	- ≈20	x 2,6	x 4,3	x 7,80	(41)

ND : non disponible.

en 2015 pour favoriser une perte de poids en complément des mesures hygiéno-diététiques (25). 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 (augmentation par paliers de 0,6 mg par semaine). Plusieurs études du programme SCALE, réalisées chez des patients obèses non diabétiques, prédiabétiques et diabétiques, ont démontré une perte de 5 à 10 % du poids initial avec une amélioration concomitante de divers paramètres métaboliques, dont une réduction de la progression vers un diabète (Tableau III) (26, 27).

Le sémaglutide est également bien connu en diabétologie où il est prescrit pour le traitement du diabète de type 2 à la dose de 1,0 mg par semaine en injection sous-cutanée (Ozempic[®]) (28). À cette dose, il s'est déjà avéré plus puissant que le liraglutide, non seulement comme agent anti-hyperglycémiant, mais aussi pour favoriser un amaigrissement. Ces premiers résultats ont incité à tester des doses plus élevées pour majorer la réduction pondérale. À la dose de 2,4 mg par semaine, le sémaglutide a été autorisé comme agent anti-obésité par la Food and Drug Administration (FDA) et a reçu l'autorisation de mise sur le marché de la part

de l'EMA en 2022 sous le nom de Wegovy[®] (non encore disponible en Belgique) (Tableau II) (29). Son efficacité a été confirmée dans le programme STEP avec une efficacité supérieure à celle observée avec le liraglutide 3 mg puisque la perte de poids moyenne est environ doublée (-10 % versus -5 % (30, 31) (Tableau III) .

Plusieurs autres approches pharmacologiques pour traiter l'obésité sont actuellement disponibles aux Etats-Unis, mais n'ont pas été autorisées en Europe en raison d'un rapport bénéfices/risques jugé insuffisant (8-10, 32, 33).

PERSPECTIVES

Diverses autres approches prometteuses sont actuellement testées, mais encore à une étape préclinique ou à un stade très préliminaire en clinique [revue dans (9, 10, 32, 33)]. Il est impossible de faire ici l'inventaire de toutes les approches pharmacologiques qui font l'objet de recherches pour traiter l'obésité et il est d'ailleurs probable que nombre d'entre elles ne seront jamais commercialisées.

Nous nous limiterons ici aux avancées possibles apportées par les biothérapies fondées sur l'utilisation des agonistes des récepteurs du

GLP-1 (34, 35). Diverses possibilités existent pour optimiser la perte pondérale enregistrée avec ces médicaments bien connus dans le traitement du diabète de type 2, dont une augmentation de la posologie (comme déjà discuté), une association avec d'autres molécules (comme les gliflozines) ou encore le recours à des co-agonistes (36). La solution la plus innovante consiste à utiliser des peptides originaux unimoléculaires qui combinent l'effet agoniste sur les récepteurs du GLP-1 et les effets agonistes sur les récepteurs du GIP (une autre hormone digestive à effet incrétine) ou du glucagon, une hormone qui augmente les dépenses énergétiques (agonistes doubles), voire même les deux ensemble (agonistes triples GIP /GLP-1/ glucagon) (37, 38).

Le co-agoniste le plus avancé, et sans doute proche de la commercialisation pour le traitement du diabète de type 2 (déjà disponible aux Etats-Unis sous le nom de Mounjaro® et ayant reçu l'autorisation de mise sur le marché par l'EMA, non encore commercialisé en Belgique), est le tirzépate, peptide unimoléculaire original combinant une action agoniste sur les récepteurs du GLP-1 et du GIP (37, 38). Jusqu'à présent, cet agent a été testé chez les patients diabétiques de type 2 dans le programme de développement clinique SURPASS. Il a démontré une perte de poids supérieure à celle communément observée avec les purs agonistes des récepteurs du GLP-1, y compris *versus* le sémaglutide 1 mg/semaine. Apparemment, l'incidence des troubles digestifs associés était assez comparable avec les deux molécules (nausées, vomissements, un peu davantage de diarrhée avec le tirzépate) (39). Au vu d'une perte de poids remarquable, le tirzépate est actuellement développé pour le traitement de l'obésité dans le programme SURMOUNT (40). En effet, des pertes de poids jamais observées jusqu'à présent avec les autres approches pharmacologiques testées ont été rapportées (Tableau III) : ainsi, après 72 semaines, les doses de 10 mg et 15 mg par semaine de tirzépate entraînent une réduction de poids d'au moins 20 % chez 57 % des personnes obèses comparativement à seulement 3 % avec le placebo, ce qui est remarquable et jamais observé avec les autres médicaments anti-obésité testés jusqu'à présent (41). L'importance de cet effet, s'il se confirme dans les autres essais cliniques en cours du programme SURMOUNT (40), puis dans la vraie vie, pourrait même, à terme, faire régresser les indications de la chirurgie bariatrique au profit d'une intervention pharmacologique.

CONCLUSION

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, objectif capital dans une maladie chronique comme l'obésité. Il est important de noter que, dans tous les essais pharmacologiques publiés, le médicament a été associé en complément à des mesures hygiéno-diététiques (recommandations de réduire de 500-600 kcal l'apport journalier et de pratiquer une activité physique régulière). Par ailleurs, aucun médicament contre l'obésité ne bénéficie d'un quelconque remboursement en Belgique actuellement. Ceci peut paraître paradoxal en comparaison au remboursement accordé aux médicaments traitant les complications classiques de l'obésité dont les agents antidiabétiques ou antihypertenseurs (ainsi, on traite les conséquences plutôt que la cause !).

Compte tenu de l'historique ayant révélé des problèmes de tolérance avec la plupart des médicaments anti-obésité, le profil de sécurité de toute pharmacothérapie dans ce domaine sera particulièrement surveillé, non seulement dans les essais cliniques lors du développement de nouvelles molécules, mais aussi dans les programmes ultérieurs de pharmacovigilance en vie réelle. Les mesures hygiéno-diététiques, appliquées dès la grossesse chez la femme enceinte puis dans 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».

BIBLIOGRAPHIE

1. GBD 2015 Obesity Collaborators, Afshin A, Forouzanfar MH, et al. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *N Engl J Med* 2017;**377**:13-27.
2. De Flines J, Scheen AJ. COVID-19 sévère, une nouvelle complication à ajouter aux nombreuses comorbidités de l'obésité. *Rev Med Liege* 2020;**75**:146-52.
3. Collaboration NCDRF. 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.
4. 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.

5. Blasetti A, Quarta A, Guarino M, et al. Role of prenatal nutrition in the development of insulin resistance in children. *Nutrients* 2022;**15**:87.
6. Scheen AJ, Lefèbvre PJ. Pharmacological treatment of obesity: present status. *Int J Obes* 1999;**23**:47-53.
7. 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.
8. Tak YJ, Lee SY. Long-term efficacy and safety of anti-obesity treatment: where do we stand ? *Curr Obes Rep* 2021;**10**:14-30.
9. Son JW, Kim S. Comprehensive review of current and upcoming anti-obesity drugs. *Diabetes Metab J* 2020;**44**:802-18.
10. Williams DM, Nawaz A, Evans M. Drug therapy in obesity: a review of current and emerging treatments. *Diabetes Ther* 2020;**11**:1199-216.
11. Scheen AJ. Médicaments anti-obésité : leçons des échecs pour l'avenir. *Med Mal Metab* 2021;**15**:734-43.
12. Krentz AJ, Fujioka K, Hompesch M. Evolution of pharmacological obesity treatments: focus on adverse side-effect profiles. *Diabetes Obes Metab* 2016;**18**:558-70.
13. Khera 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.
14. Scheen AJ. Haro sur les anorexigènes centraux ! *Rev Med Liege* 1997; 52: 613-4.
15. Scheen AJ. Le médicament du mois. Sibutramine (Reductil®). *Rev Med Liege* 2001;**56**:656-9.
16. Scheen AJ. Suspension de la commercialisation de la sibutramine et de la rosiglitazone en Europe. *Rev Med Liege* 2010;**65**:574-9.
17. Scheen AJ, Van Gaal LF. Le médicament du mois. Rimobant (Acomplia®) : premier antagoniste des récepteurs CB1 du système endocannabinoïde. *Rev Med Liege* 2008;**63**:50-5.
18. Van Gaal L, Pi-Sunyer X, Despres JP, et al. Efficacy and safety of rimobant for improvement of multiple cardiometabolic risk factors in overweight/obese patients: pooled 1-year data from the Rimobant in Obesity (RIO) program. *Diabetes Care* 2008;**31**(Suppl 2):S229-40.
19. Christensen R, Kristensen PK, Bartels EM, et al. Efficacy and safety of the weight-loss drug rimobant: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2007;**370**:1706-13.
20. Topol EJ, Bousser MG, Fox KA, et al. Rimobant for prevention of cardiovascular events (CRESCENDO): a randomised, multicentre, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010;**376**:517-23.
21. Scheen AJ, Ernest P, Letiexhe MR. Le médicament du mois. Orlistat (Xenical®). *Rev Med Liege* 1999;**54**:192-6.
22. Scheen AJ. Info-congres. Prévention du diabète de type 2 chez le sujet obèse : premiers résultats avec l'orlistat dans l'étude XENDOS. *Rev Med Liege* 2002;**57**:617-21.
23. 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.
24. Scheen AJ, Van Gaal LF. Liraglutide (Victoza®) : analogue du glucagon-like-peptide-1 humain en une injection par jour pour le traitement du diabète de type 2. *Rev Med Liege* 2010;**65**:464-70.
25. Scheen AJ. Le liraglutide à la dose de 3 mg (Saxenda®) : indication dans le traitement de l'obésité. *Rev Med Liege* 2016;**71**:256-61.
26. Konwar M, Bose D, Jaiswal SK, et al. Efficacy and safety of liraglutide 3.0 mg in patients with overweight and obese with or without diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract* 2022;**2022**:1201977.
27. Lin Q, Xue Y, Zou H, et al. Efficacy and safety of liraglutide for obesity and people who are overweight: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2022;**15**:1461-9.
28. Scheen AJ. Le médicament du mois. Le sémaglutide, agoniste des récepteurs du GLP-1 en injection sous-cutanée hebdomadaire (Ozempic®). *Rev Med Liege* 2019;**74**:488-94.
29. Kushner RF, Calanna S, Davies M, et al. Semaglutide 2.4 mg for the treatment of obesity: key elements of the STEP trials 1 to 5. *Obesity* 2020;**28**:1050-61.
30. Gao X, Hua X, Wang X, 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.
31. Smith I, Hardy E, Mitchell S, et al. Semaglutide 2.4 mg for the management of overweight and obesity: systematic literature review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2022;**15**:3961-87.
32. Mullard A. New hope for anti-obesity drugs. *Nat Rev Drug Discov* 2021;**20**:575.
33. Finer N. Future directions in obesity pharmacotherapy. *Eur J Intern Med* 2021;**93**:13-20.
34. Jepsen MM, Christensen MB. Emerging glucagon-like peptide 1 receptor agonists for the treatment of obesity. *Expert Opin Emerg Drugs* 2021;**26**:231-43.
35. 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.
36. Scheen AJ, Paquot N. Potentialiser la perte de poids avec les agonistes des récepteurs du GLP-1. *Rev Med Suisse* 2021;**17**:1405-10.
37. Scheen AJ. Dual GIP/GLP-1 receptor agonists: new advance for treating type 2 diabetes. *Ann Endocrinol (Paris)* 2023. doi: 10.1016/j.ando.2022.12.423
38. Neuville MF, Paquot N, Scheen AJ. Une nouvelle ère pour les agonistes des récepteurs du glucagon-like peptide-1. *Rev Med Liege* 2023;**78**:40-5.
39. Scheen AJ, Radermecker RP, Paquot N. Focus sur le tirzépate, un double agoniste unimoléculaire GIP-GLP-1 dans le diabète de type 2. *Rev Med Suisse* 2022;**18**:1539-44.
40. le Roux CW, Zhang S, Aronne LJ, et al. Tirzepatide for the treatment of obesity: rationale and design of the SURMOUNT clinical development program. *Obesity* 2023;**31**:96-110.
41. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *N Engl J Med* 2022;**387**:205-16.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr Scheen AJ, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU Liège, Belgique.
Email : andre.scheen@chuliege.be