

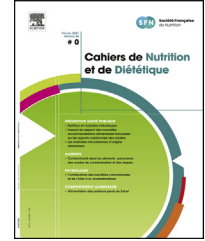


Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



NUTRITION CLINIQUE

Les médicaments de l'obésité : état actuel et futures avancées



Anti-obesity drugs: The present and future perspectives

Pierre Bel Lassen^{b,c}, Judith Aron-Wisniewsky^{a,*,b,c}

^a Service de nutrition hôpital Pitié-Salpêtrière, 46–83, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France

^b Sorbonne université, Inserm, Nutrition and Obesities, Systemic Approaches (NutriOmics), Paris, France

^c Assistance Publique–hôpitaux de Paris, Pitié-Salpêtrière Hospital, Nutrition Department, Paris, France

Reçu le 3 février 2023 ; accepté le 22 avril 2023
Disponible sur Internet le 26 mai 2023

MOTS CLÉS

Obésité ;
Médicaments ;
Masse grasse ;
Perte de poids ;
Faim ;
Satiété

Résumé La prise en charge de l'obésité connaît un changement majeur grâce à l'arrivée de médicaments efficaces. Ces nouveaux traitements, accompagnés des conseils nutritionnels et d'activité physique, induisent une perte de poids importante et sans effets indésirables graves signalés jusqu'à présent. Ils agissent en augmentant la sensation de rassasiement et de satiété et permettent une réduction des apports alimentaires. Les agonistes du récepteur au GLP1 (liraglutide et sémaglutide) font déjà partie des options thérapeutiques et ont une place dans les nouvelles recommandations françaises de la prise en charge médicale de l'obésité. D'autres molécules sont en développement comme le tirzépate. Dans cette revue, nous évoquons les mécanismes, l'efficacité, les effets secondaires des principaux médicaments actuellement disponibles à la prescription et de ceux qui sont encore en cours de développement. Nous abordons également, les limites et points de vigilance comme le manque de données moyen terme qui questionnent compte tenu du caractère chronique de la maladie obésité et les incertitudes quant à la durée nécessaire et utile des traitements, sur l'éventuel empilement de traitements ou des stratégies thérapeutiques et sur le risque de reprise de poids à l'arrêt des traitements. © 2023 Société française de nutrition. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : judith.aron-wisniewsky@aphp.fr (J. Aron-Wisniewsky).

KEYWORDS

Obesity;
 Drugs;
 Fat mass;
 Satiety;
 Hunger;
 Weight loss

Summary The management of obesity has undertaken a major change in recent years due to the arrival of efficient new drugs. These new treatments, prescribed along with nutritional and physical activity advice, are able to induce significant weight loss without serious adverse effects reported for the moment, as opposed to the previous failures in the history of obesity drug development. For the majority, their mechanism of action is to increase fullness and satiety and therefore allow a decrease in food intake without frustration. Among these drugs, GLP1 receptor agonists (liraglutide and semaglutide) are already part of the therapeutic options and are now part of the new French recommendations for the management of obesity. Other promising molecules are in development, such as tirzepatide, already used in the United States. In this review, we discuss the mechanisms, effectiveness, side effects of the main drugs that are currently available for prescription, those that will very soon be or those that are still under development. We also address the limits and points of vigilance concerning these new treatments. Among these, we currently have only short to medium-term data available which raises questions given the chronic nature of obesity. There are still uncertainties about the necessary and usefulness duration of treatment, the potential stacking of treatments or therapeutic strategies, and the risk of weight regain upon treatment discontinuation.

© 2023 Société française de nutrition. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

Face à l'augmentation rapide, à l'échelle mondiale, de la prévalence de l'obésité et de ses complications, l'amélioration de la prise en charge de cette pathologie constitue un des enjeux de santé les plus importants de nos sociétés modernes [1]. Les interventions nutritionnelles ciblant uniquement les modification du mode de vie n'ont montré qu'une efficacité modeste pour induire une perte de poids importante et durable dans cette maladie chronique [2]. Bien qu'elle n'en constitue pas le seul objectif, la perte de poids obtenue après une chirurgie bariatrique permet une amélioration des comorbidités associées à l'obésité et une augmentation de l'espérance de vie [3]. Ces interventions, réservées aux patients atteints d'obésité les plus sévères, comportent toutefois des risques opératoires et ne peuvent être implémentées à grande échelle. L'identification de thérapeutiques médicamenteuses efficaces est par conséquent un enjeu de recherche depuis plusieurs décennies qui ciblait principalement l'augmentation de la satiété ou de la thermogenèse ou une combinaison des deux. Une molécule peut-être reconnue comme un traitement de l'obésité, si elle a démontré qu'elle induit une perte de poids et une amélioration des comorbidités de l'obésité sans induire de problèmes d'addiction, ni d'effets secondaires graves. Par ailleurs, ses mécanismes d'actions doivent être connus [4]. Néanmoins, ces développements ont été entachés par plusieurs échecs. Certains médicaments ont en effet dû être retirés après mise sur le marché en raison d'effets secondaires graves cardiovasculaires (comme la fenfluramine ou la sibutramine), ou parce qu'ils entraînaient une augmentation du risque suicidaire (comme le rimobant) ou d'addiction médicamenteuse (métanphétamines) [5]. D'autres médicaments comme le bupropion/naltrexone, le topiramate, la phentermine ou la lorcaserine sont disponibles dans certains pays (comme les États-Unis) mais avec

une efficacité qui reste modeste. Seul l'orlistat reste disponible en France mais il présente certaines limites : son efficacité est faible en comparaison au placebo [6], il n'est pas inscrit dans les recommandations cliniques de bonne pratiques HAS et enfin, il n'est pas remboursé.

Au cours des deux dernières décennies, la meilleure compréhension des voies hormonales de régulation de la faim, du rassasiement et de la satiété ont permis le développement de nouveaux médicaments montrant pour la première fois dans le domaine de l'obésité une réelle efficacité sur la réduction pondérale sans effets secondaires graves [5]. Dans cette revue nous évoquerons les mécanismes, l'efficacité, les effets secondaires des principaux médicaments qui sont actuellement disponibles à la prescription, de ceux qui le seront très prochainement ou de ceux qui sont encore en cours de développement.

Agonistes du GLP1R

Plusieurs programmes d'études randomisées contrôlées ont évalué l'efficacité et la tolérance des agonistes du GLP1R dans le traitement de l'obésité. Le programme SCALE a évalué les effets du liraglutide en injection sous-cutanée quotidienne et le programme STEP ceux du sémaglutide en injection sous-cutanée hebdomadaire [7].

Ainsi, Astrup et al. dans un essai randomisé contrôlé ont inclus 564 patients répartis en 4 groupes sous liraglutide en injection sous-cutanée quotidienne ($n=360$) aux doses de (1,2 mg ; 1,8 mg ; 2,4 mg et 3 mg), un groupe sous orlistat et un groupe sous placebo avec un suivi de 20 semaines. L'ensemble des patients avaient, en plus des différents bras de traitements, bénéficié d'une prescription diététique afin d'engager un déficit calorique de 500 kcal/j par rapport au niveau de base et des conseils pour augmenter l'activité physique afin d'atteindre les seuils des recommandations.

L'étude montre que le liraglutide, quelle que soit la dose est plus efficace que les autres groupes de traitements et qu'il existe une réponse dose dépendante (de $-4,8$ à $-7,2$ kg dans les groupes liraglutide). Ainsi sous liraglutide 1,8 mg, 53 % des patients atteignent 5 % de perte de poids et 18,9 % des patients atteignent 10 % (contre 29,6 et 2 % sous placebo). Cette proportion augmente avec la dose de liraglutide et passe sous liraglutide 3 mg à 76 et 28,3 % des patients qui atteignent 5 et 10 % de perte de poids [8]. Un nouvel essai randomisé contrôlé a cette fois évalué l'efficacité du liraglutide 3 mg sur le plus long terme à 3 ans avec 1467 patients traités contre 734 patients sous placebo, toujours avec une prise en charge nutritionnelle comme décrite dans l'étude précédente. L'étude montre que la perte de poids se poursuit jusqu'à 40 semaines et se stabilise ensuite jusqu'à 3 ans. Ainsi, 49,6 %, 24,8 % et 11 % des patients atteignent 5 %, 10 et 15 % de perte de poids respectivement (contre 23,7 %, 9,9 % et 3 % dans le groupe placebo) [9]. Dans ces études, la majorité des effets secondaires étaient gastro-intestinaux (nausées, vomissements) d'intensité modérée, néanmoins, chez 8 % des patients ces événements secondaires les ont conduit à arrêter le traitement. Il existe un risque de lithiase vésiculaire dans 5 % des cas en lien avec l'importance de la perte de poids, avec pour certains patients le développement de pancréatite (sur migration lithiasique). Il n'a pas été déploré de cancer de la thyroïde.

Concernant l'évaluation du sémaglutide en injection sous-cutanée hebdomadaire, plusieurs essais randomisés ont démontré son efficacité contre placebo [10–12]. Une étude récente a évalué son effet chez 1306 patients sous sémaglutide 2,4 mg (avec titration progressive) comparés à 455 patients sous placebo, suivis pendant 68 semaines. Les deux groupes recevaient en plus une prise en charge nutritionnelle (identique à celle décrite précédemment). Ainsi sous sémaglutide 2,4 mg, la perte de poids moyenne atteint 15 contre 2,4 % sous placebo. Par ailleurs, 86,4 %, 69,1 %, 50,5 % et 32 % atteignent 5 %, 10 %, 15 % et 20 % de perte de poids (contre 31,5 %, 12 %, 4,9 % et 1,7 % sous placebo). En parallèle, les patients réduisaient leur tour de taille et amélioraient leur HbA1c, leur bilan lipidique leurs chiffres tensionnels et leur qualité de vie. Les principaux effets secondaires décrits étaient toujours gastro-intestinaux d'intensité modérée à type de nausée (44 %), diarrhée (31,5 %) et vomissement (24,8 %). Deux virgule six pour cent des patients ont développé des lithiases vésiculaires et 3 patients ont développé une pancréatite sous sémaglutide 2,4 mg/semaine avec évolution favorable. Là encore, il n'y avait pas de sur risque de développer de cancer dans le groupe traité [13]. Une dernière étude a évalué l'effet de l'arrêt du sémaglutide pris par tous les patients pendant 20 semaines puis arrêté dans un groupe switché sous placebo ou maintenu dans l'autre groupe jusqu'à 68 semaines. L'étude montre une poursuite de la perte de poids ($-7,9$ %) dans le groupe qui maintient le sémaglutide alors que le groupe placebo prend $+6,9$ % du poids [7].

Setmélanotide dans les obésités rares

Dans le cadre des obésités avec atteintes génétiques sur la voie leptine mélanocortine, des progrès récents ont été

faits et ont permis le développement d'un traitement : le setmélanotide (agoniste du récepteur MC4R). Ainsi en 2016, deux patients (IMC $49,9$ kg/m² et $54,1$ kg/m²) ayant une mutation du gène de la pro-opiomélanocortine (*POMC*) ont pu bénéficier de cette thérapeutique qui a été titrée de 0,25 jusqu'à la dose de 1,5 mg/j. Ceci a permis aux deux patients une perte de poids significative $-25,8$ kg à 13 semaines et -51 kg à 42 semaines pour le premier patient et -20 kg à 12 semaines de traitements pour la deuxième patiente de manière concomitante à une réduction significative des scores de faim [14]. Dans une deuxième publication, ces deux patients ont poursuivi le traitement pendant 350 semaines et on observe un maintien de cette perte de poids de la 100^e semaine à la fin du suivi. Les principaux effets secondaires déplorés étaient des douleurs au point d'injection, une sécheresse buccale, une coloration brune des naevi mais aucun événement secondaire grave. En particulier, il n'y a pas eu d'alerte sur l'augmentation tensionnelle ou de la fréquence cardiaque [15]. Ce traitement a ensuite été testé chez 3 patients ayant une mutation du récepteur de la leptine, avec une titration des doses jusqu'à 1,5 voire 2,5 mg/j selon les patients. Le traitement a permis une perte de poids significative mais variable selon les patients (entre -10 kg à 13 semaines et -26 kg à 36 semaines) [16]. Le traitement a ensuite été testé dans une cohorte plus large de patients atteints de mutation du gène *POMC* ($n=10$) et de patients atteints de mutation sur le gène du récepteur de la leptine ($n=11$) pour une durée de 52 semaines. Le traitement a été initié à la dose de 0,5 mg/j pour les patients âgés de moins de 18 ans et à 1 mg/j pour les adultes, puis titré progressivement toutes les deux semaines pour parvenir à la dose personnalisée (pour obtenir une perte de poids de 1 à 2 kg/semaine pour les enfants et 2 à 3 kg/semaine pour les adultes), soit des doses montant jusqu'à 3 mg/j. L'étude montre une belle efficacité du traitement avec une perte de poids moyenne de 20 % pour le premier groupe et de 10 % pour le deuxième groupe, associée à une réduction des scores de faim [16,17]. Ainsi, 80 % des patients atteints d'une mutation *POMC* atteignaient une perte de 10 % de poids à 1 an et seulement 45 % des patients atteints d'une mutation sur le récepteur de la leptine. Les mêmes effets secondaires étaient retrouvés. Enfin, une étude récente a cette fois testé ce même traitement chez 38 patients atteints de bardet-biedl et a observé que 32,3 % des patients obtenaient une perte de plus de 10 % de poids à 52 semaines de traitement [18]. Les mêmes effets secondaires étaient retrouvés sans événements secondaires graves.

Place des traitements dans les recommandations actuelles de la HAS

Concernant l'obésité commune, dans ces récentes recommandations de bonnes pratiques de la prise en charge médicale de l'obésité publiées en juin 2022, l'HAS a introduit la place des traitements médicamenteux dans la stratégie thérapeutique. Ainsi la recommandation 41 stipule que la prescription d'un traitement médicamenteux de l'obésité relève des niveaux 2 et 3 de recours. La recommandation 42 propose qu' « en cas d'échec de la

prise en charge nutritionnelle bien conduite (< 5 % de perte de poids à 6 mois), notamment sur le comportement alimentaire et sous réserve de l'implication du patient dans les soins, on pourra débiter un traitement par agoniste du GLP1R ayant l'AMM dans l'indication obésité chez les patients en situation d'obésité. Il pourra être prescrit d'emblée chez les patients dont l'obésité compromet leur autonomie ou entraîne une altération sévère de la fonction d'un organe, et pour lesquels les changements du mode de vie sont limités »¹. Pour l'instant, le semaglutide à la dose de 2,4 mg/semaine a obtenu l'autorisation d'accès précoce délivré par la HAS en juillet 2022 pour une durée de 1 an, éventuellement renouvelable². Les indications pour l'obtention du semaglutide en accès précoce concernent des patients adultes ayant un IMC initial $\geq 40 \text{ kg/m}^2$ en présence d'au moins un facteur de comorbidité lié au poids : hypertension artérielle traitée ou dyslipidémie traitée ou maladie cardiovasculaire établie ou syndrome d'apnée du sommeil appareillé, en complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique dans le contrôle du poids. Comme rappelé par la HAS, « l'autorisation d'accès précoce (AAP) relève d'une procédure dérogatoire exceptionnelle qui permet la mise à disposition de certains médicaments dans une ou plusieurs indications, avec prise en charge automatique par la solidarité nationale, sur sollicitation d'un laboratoire, lorsque les cinq conditions suivantes sont réunies : (i) l'efficacité et la sécurité de ce médicament sont fortement présumées au vu des résultats d'essais thérapeutiques lorsque le médicament ne dispose pas d'une AMM dans l'indication considérée ; (ii) le médicament est indiqué dans une maladie grave, rare ou invalidante ; (iii) il n'existe pas de traitement approprié ; (iv) la mise en œuvre du traitement ne peut être différée ; (v) ce médicament est présumé innovant, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent³. Ces demandes APP consistent à autoriser et financer certains médicaments à une phase précoce de leur développement ou dans l'attente de leur inscription au remboursement, et ce jusqu'à ce qu'ils intègrent le régime de droit commun d'autorisation et de remboursement des produits de santé. L'HAS a récemment publié en décembre 2022⁴, un avis favorable au remboursement du semaglutide (en association avec une prise en charge nutritionnelle bien conduite) uniquement chez les patients ayant un IMC > 35 kg/m² et âgés < 65 ans en cas d'échec de la prise en charge nutritionnelle bien conduite.

En ce qui concerne les obésités de causes rares, l'HAS a donné une autorisation d'accès précoce au setmélanotide en janvier 2022 et a formulé en juillet 2022 un avis favorable pour son utilisation dans « l'indication du traitement de l'obésité et du contrôle de la faim associée à la perte

génétiquement confirmée de la fonction biallélique de la pro-opiomélanocortine (POMC), dont le déficit en PCSK1 ou le déficit biallélique en récepteur de la leptine (LEPR) chez les adultes et les enfants âgés de 6 ans et plus »⁵. En juillet 2022, la HAS a étendu l'autorisation de prescription dans l'indication « du traitement de l'obésité et du contrôle de la faim dus à des variants génétiquement confirmés associés au syndrome de Bardet-Biedl (BBS) chez les adultes et les enfants âgés de 6 ans et plus »⁶.

Médicaments en cours de développement

Polygonistes comportants des agonistes du GLP1R

La démonstration de l'efficacité des agonistes du GLP1R (aGLP1R) sur la perte de poids dans l'obésité a relancé l'intérêt porté sur la combinaison d'une stimulation du récepteur du GLP1 en association avec d'autres cibles thérapeutiques. Parmi celles-ci, on peut citer le récepteur au *glucose dependent insulinotropic peptide* (GIP) et le récepteur au glucagon. Il ne s'agit pas de cumuler des molécules spécifiques de chaque récepteur mais bien de l'administration d'une protéine chimérique avec un agonisme sur chacun des récepteurs.

Doubles agonistes GLP1R-GIPR

Dans le cas du GIP, la monostimulation de son récepteur n'a pas fait l'objet de recherches pharmacothérapeutiques en raison notamment de son absence d'effet insulinothropique constaté chez des patients atteints d'obésité et de diabète de type 2 [19]. Toutefois, des études plus récentes ont suggéré que ceci était lié à la glucotoxicité et que l'effet incrétine du GIP était restauré après normalisation de la glycémie [20]. Son administration chez la souris entraîne une perte de poids via la diminution de la prise alimentaire [21], ce qui a motivé l'expérimentation de molécules double agonistes GLP1R-GIPR chez l'homme. Parmi celles-ci, une molécule, le tirzépate, a très récemment apporté la preuve d'une efficacité jusqu'à présent inégalée pour la réduction pondérale chez l'homme [22]. Cette molécule a une affinité 5 fois supérieure pour le GIPR que pour le GLP1R. Une étude de phase III, a inclus 2539 adultes en situation d'obésité (IMC moyen de 38 kg/m²), sans diabète, randomisés contre placebo. L'administration par voie sous-cutanée hebdomadaire de 15 mg de tirzépate, en association à des conseils diététiques (ainsi qu'à une réduction calorique de 500 kcal/j) et de conseils pour augmenter l'activité physique à 150 min/semaine, permettait d'obtenir une perte de -20,9 % du poids initial après 72 semaines de traitement (vs. -3,1 % pour le groupe placebo). De façon inédite pour un médicament luttant contre l'obésité, 91 % des patients atteignaient une perte de poids de plus de 5 et 57 % avaient une perte de poids

¹ https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-06/reco369_recommandations_obesite_2e_3e_niveaux_preparation_mel.v4.2.pdf

² https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-08/wegovy_ap84_decision_et_avis_ct.pdf

³ https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-06/acces_precoces_-_guide_accompagnement_des_laboratoires.pdf

⁴ https://www.has-sante.fr/jcms/p_3398698/en/wegovy-semaglutide-obesite

⁵ https://www.has-sante.fr/jcms/p_3403261/fr/imcivree-setmélanotide-obesite

⁶ https://www.has-sante.fr/jcms/p_3352501/fr/imcivree-setmélanotide-obesite

de plus de 20 %. L'effet sur la perte de poids était dose dépendant avec une perte pondérale de -15% pour la dose de 5 mg et de $-19,5\%$ pour la dose de 10 mg. Cette perte de poids s'accompagnait d'améliorations des paramètres métaboliques. Comme pour les aGLP1R, les principaux effets secondaires sont principalement digestifs avec 31 % des patients rapportant des nausées, 12,2 % des vomissements et 21 % des diarrhées à la dose de 15 mg. Les effets secondaires étaient dose dépendant avec une moindre fréquence à la dose de 5 mg. Il n'y a pas eu d'augmentation du risque de pancréatite ou d'événements cardiovasculaires dans les groupes traités. L'innocuité sur le plan cardiovasculaire a été vérifiée dans une méta-analyse récente [23]. L'effet sur la réduction pondérale de ce double agoniste semble donc supérieur au sémaglutide 2,4 mg, même s'il est encore impossible à ce jour de conclure à une supériorité en l'absence d'essai randomisé comparatif entre ces deux molécules à dose optimale. De façon particulièrement intéressante, la fréquence des effets secondaires digestifs sous tirzépate semble légèrement plus faible que pour le sémaglutide à 2,4 mg (10,7 vs. 24,8 % pour les vomissements et 33,3 vs. 44,2 % pour les nausées), ce qui pourrait s'expliquer par des effets antiémétiques propres aux agonistes du récepteur au GIP [24]. De plus, dans une étude chez des patients avec un diabète de type 2, la fréquence des effets secondaires chez les patients traités par tirzépate 15 mg était similaire à celle observée dans le groupe sémaglutide 1 mg (soit une dose intermédiaire) [25]. Cette tendance à une moindre fréquence des effets secondaires sous tirzépate est à nuancer en l'absence, pour l'instant, d'un essai comparatif tirzépate 15 mg vs. sémaglutide 2,4 mg et d'autre part car la proportion de personnes ayant interrompu le traitement en raison des effets secondaires était comparable dans l'étude tirzépate 15 mg et dans l'étude sémaglutide 2,4 mg (6,2 vs. 7,1 %). Suite à ces résultats prometteurs, le tirzépate vient très récemment d'être autorisé à la prescription aux États-Unis (pour l'instant uniquement dans l'indication du diabète).

Doubles agonistes GLP1R-GlucagonR

Le potentiel thérapeutique du glucagon pour la réduction pondérale est connu depuis de nombreuses années via notamment une augmentation de la dépense énergétique de repos (augmentation de la thermogenèse) et une activation de la lipolyse [26]. Toutefois, comme pour le GIP, son administration en monothérapie n'a connu que peu d'expérimentation en raison de son effet hyperglycémiant ce qui a motivé la fabrication de doubles agonistes GLP1R-GlucagonR. Parmi ceux-ci, le cotadutide (à différentes doses 100, 200, 300 microg) a été testé dans une cohorte dont les critères d'inclusion étaient d'avoir un IMC > 25 associé à un diabète de type 2 et comparé à un groupe de patients traité au liraglutide 3 mg et à un groupe placebo. L'étude ne précise pas si les patients étaient soumis à une intervention nutritionnelle concomitante. Les patients inclus dans l'étude avaient un IMC moyen de 35 kg/m^2 et un déséquilibre de leur diabète avec une HbA1c moyenne de 8 %. Le cotadutide a montré son efficacité pour entraîner une perte de poids moyenne de 5,8 %, avec en parallèle une diminution de l'HbA1c de $-1,19\%$ pour les patients recevant la dose maximale de traitement [27]. Une perte de poids

de plus de 5 % était obtenue chez 47 % des patients recevant la dose maximale du traitement. Si la perte de poids était légèrement supérieure à celle obtenue sous liraglutide, elle reste nettement inférieure à celle qu'il est possible d'atteindre avec le sémaglutide 2,4 mg ou le tirzépate. Il faut noter une fréquence élevée d'effets secondaires principalement digestifs et dose dépendant (nausées : 41 %, vomissements : 16,8 % pour le cotadutide 300 μg) qui étaient rapportés de façon plus importante que dans le bras liraglutide 3 mg et une proportion importante de patients ayant interrompu l'essai en raison des effets secondaires (21,5 % sous cotadutide 300 μg vs. 1,8 % sous liraglutide 3 mg). D'autres molécules comme le BI 456906 [28] avec différents niveaux d'affinité pour les deux récepteurs sont toutefois à l'étude et leur efficacité sera à démontrer en comparaison des traitements les plus efficaces pour la perte de poids.

Triples agonistes GLP1R-GIPR-GlucagonR

Les résultats prometteurs des doubles agonistes GLP1R-GIPR et GLP1R-GlucagonR, ont poussé le développement et l'expérimentation de triples agonistes avec une affinité sur les 3 récepteurs. Des résultats prometteurs ont été observés dans les modèles murins avec une perte de poids proche de 30–40 % du poids initial avec une amélioration de la composition corporelle et des paramètres métaboliques [29]. Chez l'homme, une première étude de phase 1b a très récemment été publiée (molécule : LY3437953) montrant les résultats chez 52 patients avec un DT2 de ce triple agoniste à 6 dosages différents (0,5/1,5/3/6/12 mg) vs. un groupe placebo et un groupe dulaglutide 1,5 mg. La tolérance du traitement a été jugée acceptable avec des effets secondaires principalement digestifs et dose dépendant menant à un arrêt prématuré de l'étude chez 6 % des patients. La perte de poids moyenne atteignait 8,9 kg (pour un poids initial de 84,7 kg) au bout des 12 semaines de l'étude dans le groupe avec escalade de dose jusqu'à 12 mg (plateau de perte de poids non atteint à la fin de l'étude) soit une perte d'environ 10 % en 3 mois [30]. Les études d'efficacité sont en cours de réalisation.

Autres médicaments en développement

Amyline

L'amyline ou *islet amyloid polypeptide* (IAPP) est un peptide qui est co-sécrété avec l'insuline et réduit l'apport alimentaire grâce au contrôle central des voies de satiété avec possiblement une action sur le contrôle hédonique de l'alimentation [31]. L'amyline active des récepteurs spécifiques dont ceux du peptide lié au gène de la calcitonine (*CGRP*). Le pramlintide, est un analogue synthétique de l'amyline de rat qui a démontré son efficacité pour induire une diminution de l'HbA1c et une perte de poids chez des patients avec un DT2 (de 1,8 à 3,2 kg) [32]. Les agonistes de l'amyline semblent être particulièrement utiles pour la perte de poids en association avec d'autres agents, tels que la leptine. En effet l'administration combinée du pramlintide et de leptine chez des patients avec une obésité en association d'une restriction calorique (-40%) permettait une perte de 12 % du poids après 20 semaines de traitement (vs. 8 % pour le pramlintide seul) [33]. Plus récemment, un analogue de l'amyline à longue durée d'action, le

Tableau 1 Médicaments actuellement disponibles et en perspective dans le traitement de l'obésité

Molécule	Administration	Perte de poids à un an (%)	Principaux effets secondaires	Arrêt du traitement à cause des effets secondaires	Coût/ remboursement
Médicaments disponibles en France en 2023					
Orlistat (XENICAL)	Per os				
<i>Analogues du récepteur au GLP-1</i>					
Liraglutide 3 mg (SAXENDA)	SC 1/J		Nausées (%) Vomissements (%)		Non remboursé : 300–400e/mois
Sémaglutide 2,4 mg (WEGOVY)	SC 1/semaine		Nausées (%) Vomissements (%)		Remboursement accès précoce
Médicaments en développement					
<i>Agonistes de l'amyline</i>					
Cagrilintide 2,4 mg	SC 1/semaine	9,7	Nausées (46 %) Vomissements (8,2 %) Diarrhées (6,9 %)	1 %	–
Cagrilintide 4,5 mg	SC 1/semaine	10,8	Nausées (39 %) Vomissements (20,2 %) Diarrhées (18,2 %)	7,1 %	–
<i>Doubles agonistes GLP-1/GIP</i>					
Tirzépatide 15 mg	SC 1/semaine	20,9	Nausées (31 %) Vomissements (10,7 %) Diarrhées (23 %)	6,2 %	–
<i>Doubles agonistes GLP-1/glucagon</i>					
Cotadutide 300 µg	SC 1/semaine	5,0	Nausées (41 %) Vomissements (16,8 %)	21,5 %	–
<i>Triples agonistes GLP-1/GIP/glucagon (résultats essais phase 1b)</i>					
LY3437953 6 mg	SC 1/semaine	? (environ 8,5 % en 3 mois)	Nausées (36 %) Vomissements (0 %) Diarrhées (18 %)	0 %	–
LY3437953 12 mg	SC 1/semaine	? (environ 10,5 % en 3 mois)	Nausées (50 %) Vomissements (25 %) Diarrhées (50 %)	9 %	–

cagrilintide, administré cette fois en une prise hebdomadaire a été développé. Dans une large étude randomisée avec un suivi de 6 mois où le cagrilintide a été donné chez 706 patients, à différents dosages (0,3/0,6/1,2/2,4/4,5 mg) en addition à des conseils diététiques et d'activité physique et une restriction calorique (–500 kcal/j). Il existait aussi dans cette étude un groupe de patient traité au liraglutide 3 mg et un groupe placebo. Le cagrilintide a démontré son efficacité à la dose de 2,4 et 4,5 mg pour induire une perte de poids de 9,7 et 10,8 % respectivement contre 3 %

dans le groupe placebo et 9,5 % dans le groupe liraglutide 3 mg [34]. Comme pour le pramlintide, les principaux effets secondaires rapportés sont digestifs avec en premier lieu, la nausée (46 et 39 % pour cagrilintide 2,4 et 4,5 mg), les vomissements (8,2 % et 20,2 % pour cagrilintide 2,4 et 4,5 mg) et l'étude a dû être interrompue en raison des effets secondaires dans 1,0 % des cas pour cagrilintide 2,4 mg et 7,1 % des cas pour 4,5 mg. La tolérance de la co-administration de cagrilintide avec du sémaglutide a été testée avec efficacité dans un essai de phase Ib [35], mais

l'intérêt de la co-administration par rapport au sémaglutide 2,4 mg seul n'est pas encore connu (Tableau 1).

Découplants mitochondriaux

Les découpleurs mitochondriaux, tels que le 2,4-dinitrophénol (DNP), augmentent l'inefficacité mitochondriale, rendant le métabolisme et la production d'ATP moins efficaces. Ils peuvent donc induire une perte de poids via une augmentation de la dépense énergétique de repos et donc utilise des mécanismes indépendamment de la prise alimentaire. Le DNP a été interdit d'utilisation thérapeutique en raison de graves effets secondaires [36] liés aux effets cytotoxiques. Toutefois, le découplage mitochondrial à plus faible dose pourrait, à l'inverse, avoir un effet protecteur sur les cellules [37]. Plusieurs molécules sont en cours de développement avec des effets intéressants chez le rongeur [38,39].

Antagonistes de la ghréline

La ghréline, hormone sécrétée par l'estomac, stimule la prise alimentaire par activation de la voie orexigène hypothalamique. Les stratégies envisagées pour exploiter la biologie de la ghréline pour le traitement potentiel de l'obésité comprennent la suppression de l'hormone circulante active et l'antagonisme de la signalisation au niveau de son récepteur, le récepteur sécrétagogue de l'hormone de croissance (GHSR). Un analogue non acétylé de la ghréline (livolétide) a été testé chez 47 patients atteints d'un syndrome de Prader Willi pendant une durée de 14 jours vs. placebo. Le traitement était bien toléré et permettait une amélioration des scores de faim et du questionnaire d'hyperphagie. La durée de 14 jours n'était pas suffisante pour induire une perte de poids mais le traitement a induit une diminution de la masse grasse et du tour de taille [40].

Peptide tyrosine tyrosine (PYY)

Le peptide tyrosine tyrosine (PYY) est co-sécrété par les cellules L intestinales avec le GLP1. La fixation de sa forme active sur son récepteur hypothalamique Y2 diminue l'apport alimentaire et le poids chez les rongeurs [41] et chez l'homme [42] ce qui a conduit à la synthèse d'analogue longue durée du PYY. Les essais cliniques sont encore à ce jour au stade préliminaire mais semblent indiquer une bonne tolérance et une efficacité intéressante pour induire une perte de poids d'environ 3 kg après trois mois de traitement [43]. Des molécules avec un effet double agoniste GLP1-R/Y2R sont également à l'étude.

Personnalisation du choix du médicament

La multiplication des possibilités thérapeutiques médicamenteuses qui a lieu ces dernières années pose la question de l'identification des profils de patients répondeurs et non-répondeurs aux différents traitements. Une étude de la Mayo Clinic réalisée aux États-Unis avec des molécules dont certaines ne sont pas disponibles en France, a proposé une approche originale consistant à identifier quatre profils de patients avec une obésité en fonction notamment de leur comportement alimentaire et de leur dépense énergétique : (1) « cerveau affamé » :

patients ayant un trouble du ressenti du rassasiement ; (2) « faim émotionnelle » : patients ayant une forte influence hédonique sur l'alimentation ; (3) patients n'ayant pas de ressenti de la satiété « intestin affamé » et (4) « faibles brûleurs » patients ayant une baisse de la dépense énergétique de repos. Ces quatre profils étaient identifiés chez 383 patients (85 % des participants à l'étude). Chez 27 % des patients, un profil mixte était identifié. Les patients ont ensuite été randomisés pour débiter un traitement médicamenteux de l'obésité (parmi phentermine, topiramate, bupropion/naltrexone, lorcaserine, liraglutide). Dans le groupe de prescription personnalisée, les patients recevaient en fonction de leur profil une molécule spécifique (prescription de phentermine-topiramate pour le groupe 1, prescription de naltrexone/bupropion pour le groupe 2, prescription de liraglutide pour le groupe 3 et de phentermine à plus forte dose pour le groupe 4, alors que dans le groupe prescription non guidée par le profil, un traitement leur était prescrit au hasard ou selon disponibilité). L'approche personnalisée a permis une perte de poids de 15,9 % à 1 an vs. 9,0 % pour le groupe avec la prescription non guidée par le phénotype [44]. La grande hétérogénéité des phénotypes des patients avec une obésité et l'arrivée de nouvelles possibilités thérapeutiques nécessite le développement d'approches de ce type pour proposer la meilleure prise en charge en fonction du profil des patients.

Place dans l'arsenal thérapeutique vis-à-vis de la chirurgie bariatrique

L'arrivée des analogues du GLP1 dans le traitement de l'obésité et les perspectives d'arrivée sur le marché des autres molécules dont certaines paraissent encore plus puissantes sur la réduction pondérale ajoutent des possibilités thérapeutiques dans la prise en charge de l'obésité. Jusque là, seule la chirurgie bariatrique permettait une perte de poids majeure et durable et la France s'est inscrite à la troisième position internationale en termes de nombres d'interventions annuelles [45]. Il n'existe pas encore à ce jour d'étude comparative entre la chirurgie bariatrique et les traitements médicamenteux de l'obésité sur la réduction pondérale. Néanmoins, une récente revue a synthétisé les pertes de poids après chacune des possibilités thérapeutiques. Cette revue met tout d'abord en exergue un point commun à toutes les stratégies de réduction pondérale : la variabilité inter-individuelle majeure des résultats quelle que soit la méthode utilisée avec des bons et des moins bons répondeurs [46]. Ainsi, les interventions diététiques permettent une perte de poids de 0 à 30 % du poids initial mais la majorité des individus obtiennent un résultat entre 0 et 10 %. En ce qui concerne les analogues du GLP1, la majorité des patients obtiennent une réduction pondérale entre 1 et 15 % pour la forme quotidienne et entre 11 à 30 % pour la forme hebdomadaire. Le tirzépatide permet, quant à lui, une réduction pondérale comprise entre 16 et 30 % chez la majorité des individus. Enfin, la chirurgie bariatrique (tout type confondu) permet une perte de poids entre 20 et 40 % pour la majorité des patients. Si la chirurgie bariatrique reste le moyen le plus

efficace de réduction pondérale et a déjà démontré son effet relativement durable, elle est aussi associée à des complications (chirurgicales, médicales ou nutritionnelles). Ainsi, en l'absence d'étude comparative permettant de statuer, le choix thérapeutique qui sera proposé aux patients devra donc prendre en compte l'importance de la perte de poids nécessaire, le choix des patients et la balance bénéfique/risque globale de la stratégie.

Limites et points de vigilance

L'arrivée de ces nouvelles options thérapeutiques constitue une réelle chance pour améliorer la prise en charge des patients en situation d'obésité mais il faut toutefois mentionner quelques limites et points de vigilance :

- la plupart des études que nous avons mentionnées associaient le médicament à des conseils diététiques, d'activité physique et une restriction calorique modérée. Il est donc fondamental que la prise en charge médicamenteuse ne se substitue pas, mais s'ajoute à la prise en charge nutritionnelle ;
- une question souvent posée par les patients est la durée du traitement. Toutes les études qui ont intégré un suivi après l'arrêt du traitement ont rapporté une reprise de poids. La prescription s'envisage pour l'instant sur le long terme comme tout traitement d'une maladie chronique sans durée maximale. Les analyses en vie réelle permettront sans doute d'avancer sur la pertinence d'éventuelles fenêtres thérapeutiques ou réductions de dose après avoir atteint un plateau de perte de poids ;
- si l'efficacité notamment des aGLP1R est bien démontrée jusqu'à 3 ans, il n'existe pas encore d'études avec des suivis plus long-terme et seul le suivi prospectif des cohortes de patients actuellement traités permettra de conclure sur l'efficacité durable sur la réduction pondérale et la tolérance long terme de ces nouveaux médicaments ;
- de même, si l'absence d'effets indésirables graves notamment cardiovasculaires à court terme a pu être vérifiée, on ne dispose pas du recul suffisant pour affirmer l'absence de risques d'une exposition long-terme. Par ailleurs, certains effets indésirables peu fréquents peuvent ne pas être détectés par les essais cliniques dont la puissance n'est pas calculée pour cet objectif ;
- une autre problématique concerne le coût pour la société de ces traitements onéreux si le remboursement est étendu en dehors d'un accès précoce compte tenu du grand nombre de patients potentiels (prévalence de l'obésité 17 % de la population française, 2 % pour l'obésité de grade 3). Le coût est à pondérer par le bénéfice rendu grâce à notamment à la réduction des complications associées à l'obésité et des analyses médicoéconomiques sont nécessaires pour intégrer cette dimension.

Conclusion

L'amélioration des connaissances physiopathologiques sur les mécanismes impliqués dans l'obésité (en particulier par la découverte d'un certain nombre de peptides ou d'hormones impliquées dans la régulation de la prise

alimentaire) a permis le développement d'un grand nombre de nouvelles pistes thérapeutiques, et l'évaluation de certaines molécules dans de grands essais randomisés chez l'homme. Pour l'obésité commune, les agonistes du GLP1R sont actuellement disponibles (dans le cadre d'un accès précoce), et indiqués chez des patients ayant une obésité de grade II, en seconde intention d'une prise en charge nutritionnelle bien conduite. Les demandes de remboursement de ces molécules sont en cours. Pour l'obésité de causes rares, le setmelanotide est actuellement disponible et indiqué. Ceci révolutionne la prise en charge de l'obésité, d'autant que plusieurs autres molécules prometteuses sont en cours d'évaluation et seront sans doute disponibles dans le futur. Enfin, il n'existe pas de données à date sur les éventuels bénéfices sur la mortalité et les événements cardiovasculaires. Ces études sont en cours, au moins pour les a GLP1R [47] ainsi que pour le tirzépate dans l'étude SURMOUNT MMO dont le recrutement a débuté en octobre 2022⁷, et permettront dans le futur de proposer des thérapeutiques avec de nombreux effets bénéfiques sur la santé globale des patients atteints d'obésité.

Points clés

- De nouvelles thérapeutiques médicamenteuses ont été récemment développées pour la prise en charge de l'obésité avec une bonne efficacité pour induire une perte de poids en association aux conseils diététiques et d'activité physique.
- Les agonistes du récepteur au GLP1 (liraglutide 3 mg et sémaglutide 2,4 mg) sont actuellement disponibles à la prescription en France (en pharmacie et non remboursée pour la forme quotidienne et en accès précoce pour la forme hebdomadaire mais réservée aux obésités les plus sévères) et permettent une perte de poids moyenne de 8 et 15 % (respectivement).
- D'autres molécules sont en développement comme le tirzépate (double agoniste GLP1R et GIPR) avec des effets supplémentaires sur la perte de poids.
- La durée de traitement nécessaire, l'efficacité et l'innocuité à long terme de ces thérapeutiques sont des points importants de vigilance pour les prochaines années.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] GBD 2015 Obesity Collaborators, Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, Sur P, Estep K, et al. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *N Engl J Med* 2017;377(1):13–27.

⁷ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05556512>

- [2] Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, Wolski K, Aminian A, Brethauer SA, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes – 5-year outcomes. *N Engl J Med* 2017;376(7):641–51.
- [3] Syn NL, Cummings DE, Wang LZ, Lin DJ, Zhao JJ, Loh M, et al. Association of metabolic–bariatric surgery with long-term survival in adults with and without diabetes: a one-stage meta-analysis of matched cohort and prospective controlled studies with 174 772 participants. *Lancet* 2021 [S0140673621005912].
- [4] Guy-Grand B. Pharmacological approaches to intervention. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997;21Suppl1:S22–4.
- [5] Müller TD, Blüher M, Tschöp MH, DiMarchi RD. Anti-obesity drug discovery: advances and challenges. *Nat Rev Drug Discov* 2022;21(3):201–23.
- [6] 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(1):155–61.
- [7] Kushner RF, Calanna S, Davies M, Dicker D, Garvey WT, Goldman B, et al. Semaglutide 2.4 mg for the treatment of obesity: key elements of the STEP Trials 1 to 5. *Obesity (Silver Spring)* 2020;28(6):1050–61.
- [8] Astrup A, Rössner S, Van Gaal L, Rissanen A, Niskanen L, Al Hakim M, et al. Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2009;374(9701):1606–16.
- [9] le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Lau DCW, Van Gaal L, et al. 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(10077):1399–409.
- [10] Davies M, Færch L, Jeppesen OK, Pakseresht A, Pedersen SD, Perreault L, et al. Semaglutide 2.4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2021;0(0) [cité 5 mars 2021. Disponible sur : [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)00213-0/](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)00213-0/)].
- [11] Rubino D, Abrahamsson N, Davies M, Hesse D, Greenway FL, Jensen C, et al. 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.
- [12] 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 adults with overweight or obesity: the STEP 3 randomized clinical trial. *JAMA* 2021;325(14):1403–13.
- [13] 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(3):989–1002.
- [14] Kühnen P, Clément K, Wiegand S, Blankenstein O, Gottesdiener K, Martini LL, et al. Proopiomelanocortin deficiency treated with a melanocortin-4 receptor agonist. *N Engl J Med* 2016;375(3):240–6.
- [15] Kühnen P, Clément K. Long-Term MC4R Agonist Treatment in POMC-Deficient Patients. *N Engl J Med* 2022;387(9):852–4.
- [16] Clément K, Biebermann H, Farooqi IS, Van der Ploeg L, Wolters B, Poitou C, et al. MC4R agonism promotes durable weight loss in patients with leptin receptor deficiency. *Nat Med* 2018;24(5):551–5.
- [17] Clément K, van den Akker E, Argente J, Bahm A, Chung WK, Connors H, et al. Efficacy and safety of setmelanotide, an MC4R agonist, in individuals with severe obesity due to LEPR or POMC deficiency: single-arm, open-label, multicentre, phase 3 trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020;8(12):960–70.
- [18] Haqq AM, Chung WK, Dollfus H, Haws RM, Martos-Moreno GÁ, Poitou C, et al. Efficacy and safety of setmelanotide, a melanocortin-4 receptor agonist, in patients with Bardet-Biedl syndrome and Alström syndrome: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial with an open-label period. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022;10(12):859–68.
- [19] Vilsbøll T, Krarup T, Madsbad S, Holst JJ. Defective amplification of the late phase insulin response to glucose by GIP in obese type II diabetic patients. *Diabetologia* 2002;45(8):1111–9.
- [20] Højberg PV, Vilsbøll T, Rabøl R, Knop FK, Bache M, Krarup T, et al. Four weeks of near-normalisation of blood glucose improves the insulin response to glucagon-like peptide-1 and glucose-dependent insulinotropic polypeptide in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009;52(2):199–207.
- [21] Zhang Q, Delessa CT, Augustin R, Bakhti M, Colldén G, Drucker DJ, et al. The glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) regulates body weight and food intake via CNS-GIPR signaling. *Cell Metab* 2021;33(4):833–44.e5.
- [22] Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *N Engl J Med* 2022;387(3):205–16.
- [23] Sattar N, McGuire DK, Pavo I, Weerakkody GJ, Nishiyama H, Wiese RJ, et al. Tirzepatide cardiovascular event risk assessment: a pre-specified meta-analysis. *Nat Med* 2022;28(3):591–8.
- [24] Hayes MR, Borner T, De Jonghe BC. The role of GIP in the regulation of GLP-1 satiety and nausea. *Diabetes* 2021;70(9):1956–61.
- [25] Frias JP, Davies MJ, Rosenstock J, Pérez Manghi FC, Fernández Landó L, Bergman BK, et al. Tirzepatide versus semaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2021;385(6):503–15.
- [26] Kleinert M, Sachs S, Habegger KM, Hofmann SM, Müller TD. Glucagon regulation of energy expenditure. *Int J Mol Sci* 2019;20(21):5407.
- [27] Nahra R, Wang T, Gadde KM, Oscarsson J, Stumvoll M, Jermutus L, 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(6):1433–42.
- [28] Jungnik A, Arrubla Martinez J, Plum-Mörschel L, Kapitza C, Lamers D, Thamer C, et al. Phase I studies of the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of the dual glucagon receptor/glucagon-like peptide-1 receptor agonist BI 456906. *Diabetes Obes Metab* 2023;25(4):1011–23.
- [29] Finan B, Yang B, Ottaway N, Smiley DL, Ma T, Clemmensen C, et al. A rationally designed monomeric peptide triagonist corrects obesity and diabetes in rodents. *Nat Med* 2015;21(1):27–36.
- [30] Urva S, Coskun T, Loh MT, Du Y, Thomas MK, Gurbuz S, et al. LY3437943, a novel triple GIP, GLP-1, and glucagon receptor agonist in people with type 2 diabetes: a phase 1b, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised, multiple-ascending dose trial. *Lancet* 2022;400(10366):1869–81.
- [31] Lutz TA. Control of food intake and energy expenditure by amylin-therapeutic implications. *Int J Obes (Lond)* 2009;33 Suppl. 1:S24–7.
- [32] Hollander P, Maggs DG, Ruggles JA, Fineman M, Shen L, Kolterman OG, et al. Effect of pramlintide on weight in overweight and obese insulin-treated type 2 diabetes patients. *Obes Res* 2004;12(4):661–8.
- [33] Ravussin E, Smith SR, Mitchell JA, Shringarpure R, Shan K, Maier H, et al. Enhanced weight loss with pramlintide/metreleptin: an integrated neurohormonal approach to obesity pharmacotherapy. *Obesity (Silver Spring)* 2009;17(9):1736–43.

- [34] Lau DCW, Erichsen L, Francisco AM, Satyrganova A, le Roux CW, McGowan B, et al. Once-weekly cagrilintide for weight management in people with overweight and obesity: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled and active-controlled, dose-finding phase 2 trial. *Lancet* 2021;398(10317):2160–72.
- [35] Enebo LB, Berthelsen KK, Kankam M, Lund MT, Rubino DM, Satyrganova A, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of concomitant administration of multiple doses of cagrilintide with semaglutide 2.4 mg for weight management: a randomised, controlled, phase 1b trial. *Lancet* 2021;397(10286):1736–48.
- [36] Grundlingh J, Dargan PI, El-Zanfaly M, Wood DM. 2,4-dinitrophenol (DNP): a weight loss agent with significant acute toxicity and risk of death. *J Med Toxicol* 2011;7(3):205–12.
- [37] Demine S, Renard P, Arnould T. Mitochondrial uncoupling: a key controller of biological processes in physiology and diseases. *Cells* 2019;8(8):E795.
- [38] Perry RJ, Zhang D, Zhang XM, Boyer JL, Shulman GI. Controlled-release mitochondrial protonophore reverses diabetes and steatohepatitis in rats. *Science* 2015;347(6227):1253–6.
- [39] Alexopoulos SJ, Chen SY, Brandon AE, Salamoun JM, Byrne FL, Garcia CJ, et al. Mitochondrial uncoupler BAM15 reverses diet-induced obesity and insulin resistance in mice. *Nat Commun* 2020;11(1):2397.
- [40] Allas S, Caixàs A, Poitou C, Coupaye M, Thuilleaux D, Lorenzini F, et al. AZP-531, an unacylated ghrelin analog, improves food-related behavior in patients with Prader-Willi syndrome: a randomized placebo-controlled trial. *PLoS One* 2018;13(1)[e0190849].
- [41] Batterham RL, Cowley MA, Small CJ, Herzog H, Cohen MA, Dakin CL, et al. Gut hormone PYY(3-36) physiologically inhibits food intake. *Nature* 2002;418(6898):650–4.
- [42] Batterham RL, Cohen MA, Ellis SM, Le Roux CW, Withers DJ, Frost GS, et al. Inhibition of food intake in obese subjects by peptide YY3-36. *N Engl J Med* 2003;349(10):941–8.
- [43] Tan TMM, Minnion J, Khoo B, Ball LJ, Malviya R, Day E, et al. Safety and efficacy of an extended-release peptide YY analogue for obesity: a randomized, placebo-controlled, phase 1 trial. *Diabetes Obes Metab* 2021;23(7):1471–83.
- [44] Acosta A, Camilleri M, Abu Dayyeh B, Calderon G, Gonzalez D, McRae A, et al. Selection of antiobesity medications based on phenotypes enhances weight loss: a pragmatic trial in an obesity clinic. *Obesity (Silver Spring)* 2021;29(4):662–71.
- [45] Angrisani L, Santonicola A, Iovino P, Vitiello A, Higa K, Himpens J, et al. IFSO worldwide survey 2016: primary, endoluminal, and revisional procedures. *Obes Surg* 2018;28(12):3783–94.
- [46] Perdomo CM, Cohen RV, Sumithran P, Clément K, Frühbeck G. Contemporary medical, device, and surgical therapies for obesity in adults. *Lancet* 2023;401(10382):1116–30.
- [47] Lingvay I, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, Deanfield J, Emerson SS, Esbjerg S, et al. Semaglutide for cardiovascular event reduction in people with overweight or obesity: SELECT study baseline characteristics. *Obesity (Silver Spring)* 2023;31(1):111–22.