

Le secret minceur des stars

L'obésité est une maladie qui touche environ une personne sur huit dans la population mondiale (1), et ne cesse de croître. Elle est souvent associée à d'autres pathologies graves. Malheureusement elle touche aujourd'hui des individus de tous les âges, ce qui pèse sur la santé mondiale en termes de morbidité (personnes malades) et mortalité (personnes décédées). Face à cette crise, des chercheurs explorent des nouvelles thérapies. Celles-ci seraient basées sur le contrôle des hormones du système digestif, jouant par exemple avec les taux de sucres dans le corps. Des nouveaux médicaments se démarquent particulièrement des traitements traditionnels en étant plus ciblés et offrant une efficacité accrue. Cela pourrait changer le cours de l'évolution du traitement.

Les stars comme le milliardaire Elon Musk, l'actrice Rebel Wilson ou le rappeur Drake utilisent un médicament nommé Ozempic (2). À l'origine conçu pour traiter le diabète de type 2, il s'avère très efficace pour perdre du poids. Explorons comment l'Ozempic et ces médicaments de nouvelle génération fonctionnent pour la perte de poids, et comment ils sont en train de révolutionner le traitement de l'obésité.

L'obésité, une maladie croissante

Le surpoids et l'obésité signifient une accumulation trop importante de graisse dans le corps, dû à un déséquilibre entre l'apport alimentaire et la dépense en activité physique (1), et peuvent être mesurés notamment grâce à l'indice de masse corporelle (IMC). L'IMC est un outil simple pour classer le poids d'une personne en sous-poids, poids normal, surpoids et obésité. Il se calcule en divisant le poids de l'individu par sa taille au carré (Tableau 1) (3). Le tour de taille est un indicateur à surveiller également pour aider à diagnostiquer l'obésité. Les normes d'IMC pour les enfants et adolescents seront calculées différemment (3).

Tableau 1 : Classement des indices de masse corporelle en kg/m²

Sous poids	Poids normal	Surpoids	Obésité modérée	Obésité sévère
< 18,5	18,5 à 25	25 à 30	30 à 40	> 40

L'obésité est mondialement en expansion et entre 1980 et 2020 elle a presque triplé (Figure 1) (4). Quant au diabète, une maladie associée à l'obésité, il a été multiplié par 6 environ. En 2020, 39% des personnes dans le monde était en surpoids.

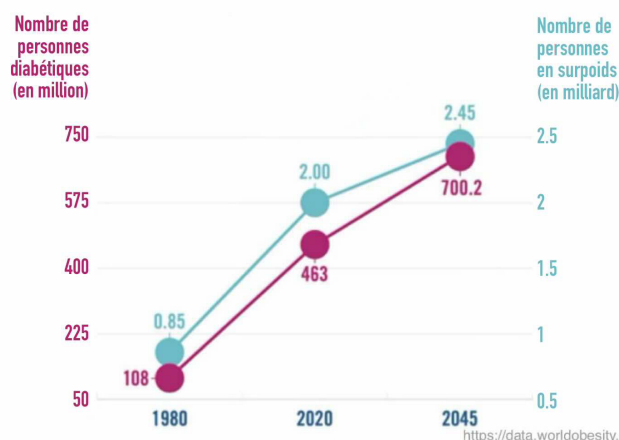


Figure 1 : Prévalence du surpoids (incluant l'obésité) et du diabète chez les adultes dans le monde entre 1980 et 2020 ainsi que les prévisions d'ici 2045. <https://data.worldobesity.org>

En 2019 l'Europe comportait en moyenne 55 % d'adultes de 18 ans ou plus en surpoids, et 21% d'adolescents de 15 ans (Figure 2) (5).

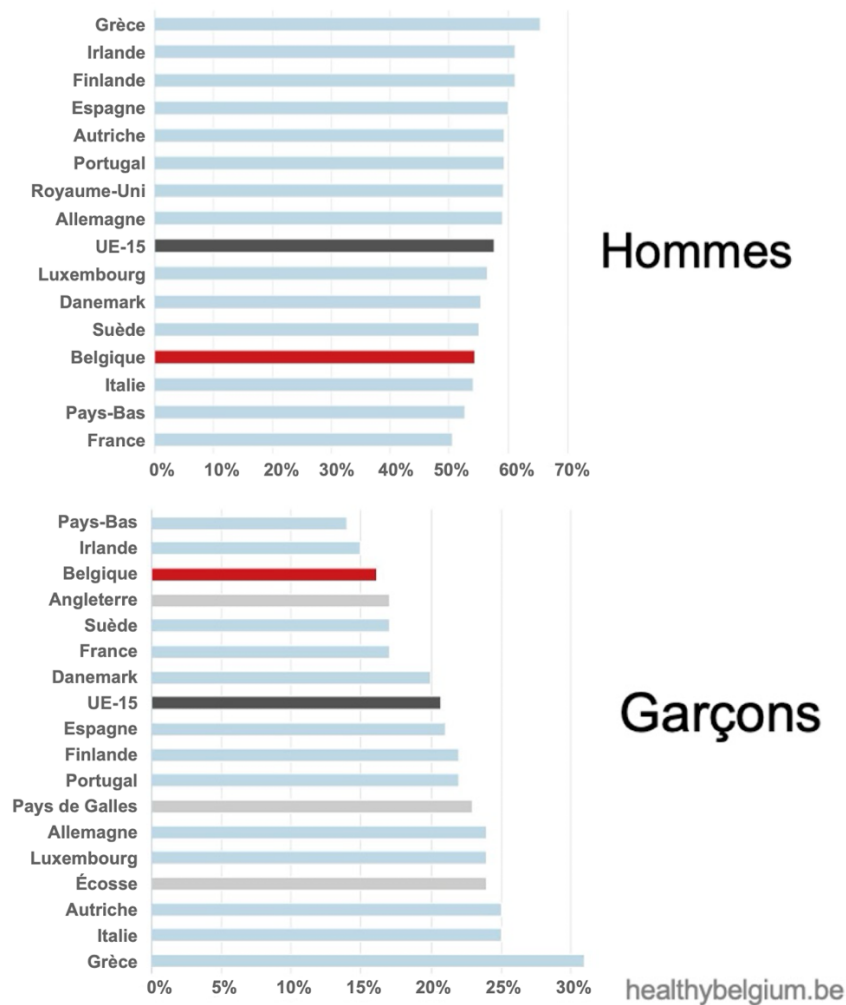


Figure 2 : *Prévalence du surpoids (incluant obésité) en Europe en 2018.*
<https://www.belgiqueenbonnesante.be/fr/>

En 2018, en moyenne 49% de la population adulte était en surpoids et 16% obèse en Belgique. Parmi la population en surpoids (incluant l'obésité), 55% étaient des hommes comparés à 43% de femmes. Pour la prévalence de l'obésité, 17% d'hommes et 15% de femmes étaient observés (Figure 3) (5).

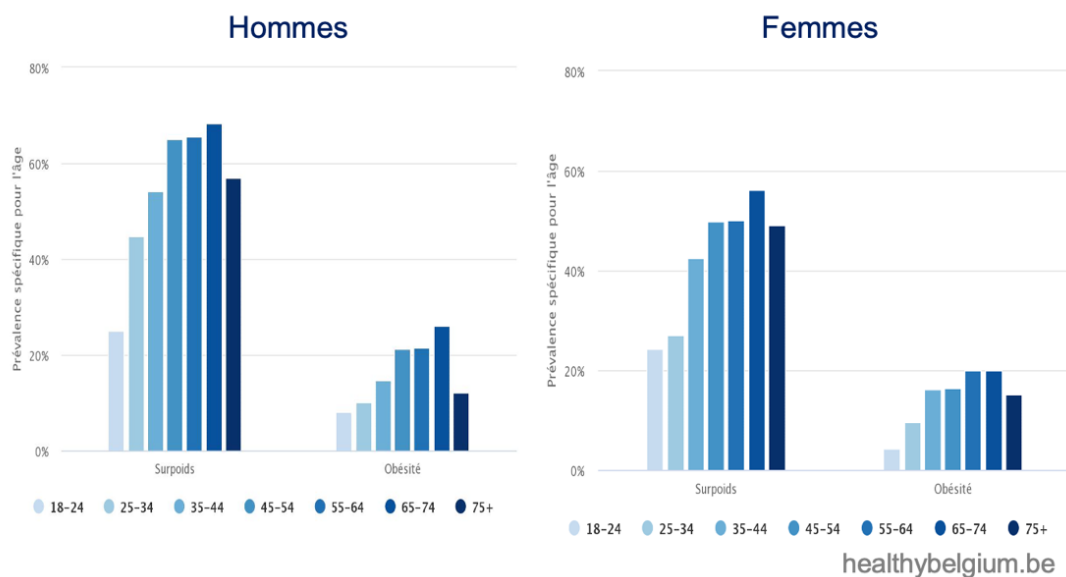


Figure 3 : Prévalence auto-rapportée du surpoids et de l'obésité par groupe d'âge chez les hommes et chez les femmes en Belgique, 2018.
<https://www.belgiqueenbonnesante.be/fr/>

On peut observer que le surpoids et l'obésité sont liés au statut socio-économique, avec une prévalence plus élevée chez les personnes au niveau d'instruction le plus bas (Figure 4) (5).

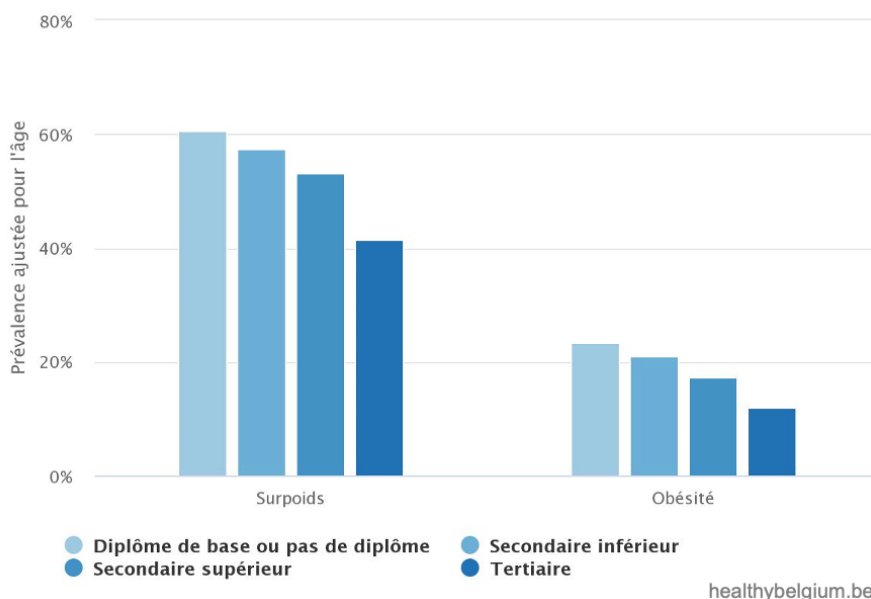


Figure 4 : Prévalence ajustée pour l'âge du surpoids et de l'obésité chez les adultes de 18 ans et plus, par niveau d'instruction en Belgique, 2018.
<https://www.belgiqueenbonnesante.be/fr/>

Causes de l'obésité :

La prise de poids est influencée par de nombreux facteurs (Figure 5). Les aliments sains tels que les fruits, les légumes, les produits laitiers maigres, les céréales complètes et fruits secs (6) sont difficilement accessibles pour une partie de la population en raison de leur coût élevé et de leur disponibilité insuffisante (3). Cela pousse de nombreux habitants à se tourner vers

des aliments industriels, souvent moins chers et produits en masse (1). Un lien se fait entre l'alimentation industrielle et l'obésité, car au cours des dernières décennies, la quantité de production d'aliments a augmenté mais aussi la quantité de calories (défini comme une quantité d'énergie) dans l'alimentation quotidienne des populations (8). De plus certains environnements sont obésogènes, ils encouragent une alimentation riche en graisses et en sucres, le tout couplé à un manque d'activité physique (3).

La consommation d'alcool et le manque de sommeil contribuent également à l'obésité (3). À cela s'ajoute des facteurs psychosociaux tels qu'un environnement stressant, des troubles de comportement alimentaire (TCA), des traumatismes psychologiques, ou encore de la dépression (8). Les prédispositions génétiques jouent aussi un rôle important (7). Malheureusement, il y a un manque de mesures efficaces dans le système de santé pour prévenir le surpoids et l'obésité, ce qui rend l'évolution vers l'obésité plus probable (1) (Figure 5).

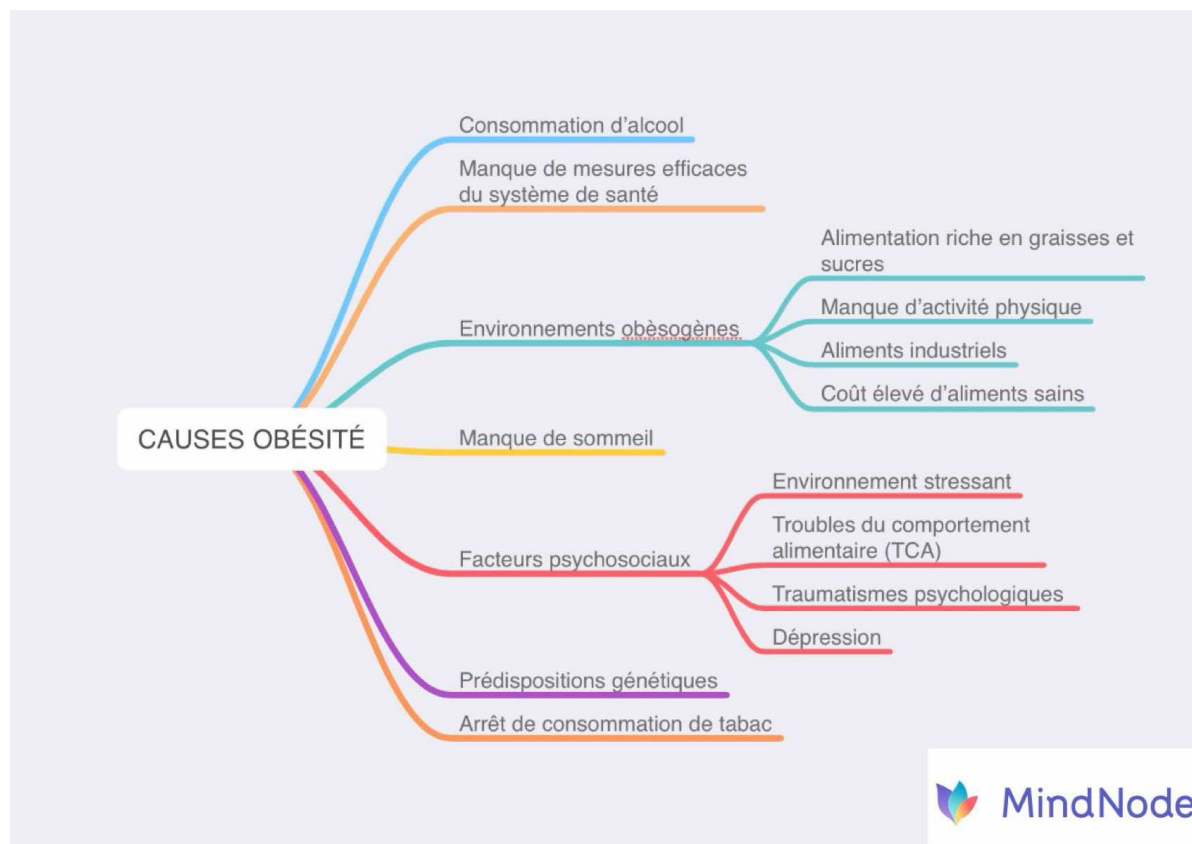


Figure 5 : Différents facteurs conduisant à l'obésité. MindMap générée par MindNode

L'obésité chez les enfants et adolescents et le risque d'être obèse à vie

Les taux alarmants de prévalence du surpoids et de l'obésité chez les jeunes (Figure 2), sa persistance à l'âge adulte ainsi que la difficulté de traitement ont conduit à considérer cette maladie comme une priorité de santé publique nécessitant des stratégies de prévention efficaces (9). Les jeunes en surpoids et obèses ont un risque accru de le rester pour plusieurs raisons. Certains individus possèdent des gènes leur facilitant la prise de graisses. Ces gènes de prédisposition de l'obésité sont transmis d'une génération à une autre mais peuvent être présents de manière inactive et peuvent être rendus actifs par un mode de vie incluant des mauvaises habitudes alimentaires et un manque d'activité physique (10). Le risque que l'obésité chez un enfant demeure à l'âge adulte dépend aussi de la sévérité de l'obésité. En effet, plus un enfant est obèse d'un stade avancé, plus les risques qu'il le soit à l'âge adulte

sont multipliés. En outre, la classe sociale des parents représente également un facteur lié à l'obésité de l'enfant. Un enfant issu d'une famille avec peu de moyens peut avoir un accès limité à une alimentation saine et aux activités physiques. De plus, l'âge représente également un facteur déterminant d'une future obésité. Le risque pour un enfant âgé de 3 à 5 ans en surpoids, qui parvient à retrouver un poids normal avant l'adolescence, de se retrouver obèse à l'âge adulte est multiplié par quatre. En revanche, ce risque est multiplié par 20 pour un adolescent obèse entre 15 et 17 ans (10). Enfin, la prédiction sur la persistance de l'obésité peut seulement se faire à partir de 8 ans car c'est le moment où les courbes de l'IMC se stabilisent (10).

Stigmatisation de l'obésité

La stigmatisation est un processus par lequel une personne ou un groupe est jugé négativement en raison d'une caractéristique réelle ou perçue, considérée comme différente ou inférieure par la société. Les personnes obèses sont fréquemment stigmatisées (11). Contrairement à ce qu'on pourrait croire, l'obésité est reconnue comme une maladie chronique. La stigmatisation de l'obésité, fondée sur des préjugés et une méconnaissance des données scientifiques actuelles, limite l'accès aux soins. L'obésité est souvent perçue comme un choix individuel, une vision qui freine les progrès dans la prévention et la prise en charge de cette pathologie (11,12).

Psychologiquement, la stigmatisation peut engendrer une mauvaise santé mentale et une qualité de vie réduite, nourrissant un cycle de marginalisation et de souffrance. Les personnes obèses rencontrent des obstacles pour l'accès à des soins de santé de qualité, ce qui entraîne une augmentation des maladies et du risque de mortalité. Socio culturellement, la stigmatisation se traduit par des inégalités dans l'éducation et l'emploi, ainsi que par des formes de rejet social, de discrimination et d'exclusion des espaces publics (Figure 6) (11).

Il est désormais essentiel de développer de nouveaux médicaments plus efficaces pour traiter l'obésité de manière ciblée et durable. Parallèlement, s'attaquer à la stigmatisation de l'obésité est indispensable, non seulement pour garantir les droits humains et sociaux, mais aussi pour améliorer la prévention, les traitements et les messages de santé publique (12).

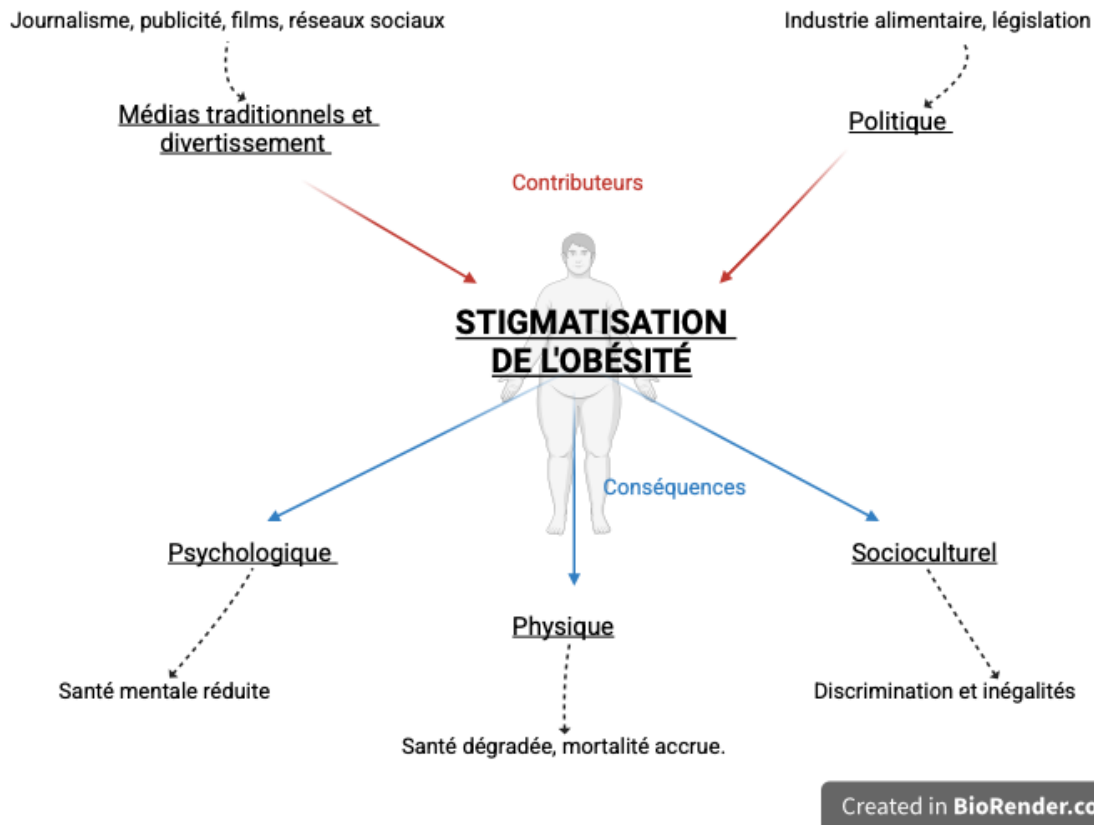


Figure 6 : *Contributeurs et conséquences de la stigmatisation de l'obésité. Image inspirée de l'article (11)*

La stigmatisation de l'obésité repose souvent sur des idées simplistes, ignorant les mécanismes biologiques complexes qui sont liés à cette maladie.

La régulation du niveau de glucose dans notre sang

Le glucose est l'une des sources d'énergie pour les cellules de notre corps. Il provient de l'alimentation, mais aussi du glycogène qui est une forme de stockage du glucose dans le foie et les muscles. Des mécanismes comme la néoglucogenèse permettent également la production de glucose dans le foie et les reins à partir de composés non glucidiques (13).

Pour être en bonne santé, les niveaux de glucose dans notre sang doivent rester relativement stables, idéalement entre 80 et 100 mg/dL. Cette régulation est assurée par deux hormones essentielles : l'insuline, produite par les cellules bêta, et le glucagon, sécrété par les cellules alpha, ces cellules font partie des îlots de Langerhans situés dans le pancréas (13).

Après un repas, l'insuline est produite en réponse à une augmentation de la glycémie. Elle va faciliter l'entrée du glucose dans certaines cellules du corps comme les cellules des muscles, et les cellules graisseuses. De plus, l'insuline favorise le stockage du glucose sous forme de glycogène dans le foie et empêche sa libération dans le sang (13). L'insuline va donc baisser la glycémie dans le sang et garantir un approvisionnement énergétique constant pour les organes vitaux (13). Le glucagon a un effet opposé à l'insuline ; en réponse à une baisse de la glycémie, comme pendant une période de jeûne, il agit sur le foie, où il stimule la dégradation du glycogène en glucose (glycogénolyse) et aussi la production de glucose par le foie. Le glucose libéré dans le sang fera augmenter la glycémie pour maintenir un taux de glucose dans le sang stable. (13). Le rôle du glucose dans le corps est crucial. Son mauvais

métabolisme, souvent observé chez les personnes obèses, peut entraîner de graves maladies.

Obésité et maladies associées :

L'obésité peut provoquer des maladies par un processus d'inflammation persistant et diffus, notamment le diabète de type 2 (DT2) et les maladies cardiovasculaires (11). Ce processus inflammatoire est déclenché par des mécanismes impliquant le tissu adipeux (graisse) dysfonctionnel. Lorsque le tissu adipeux se développe en excès, il subit un manque d'oxygène et la mort des cellules adipeuses. Cela active des voies inflammatoires et la libération de cytokines pro-inflammatoires comme le facteur de nécrose tumorale (TNF), l'interleukine 1 (IL-1) et l'interleukine 6 (IL-6). Les cytokines sont des « messagers chimiques ». Ces molécules, libérées par les cellules graisseuses, attirent les macrophages, des cellules « nettoyeuses » qui viennent dans le tissu adipeux pour enlever l'excès des cellules mortes, et adoptent ici un comportement pro-inflammatoire, favorisant une boucle d'inflammation (13).

Ces processus inflammatoires, entretenus par le dysfonctionnement du tissu adipeux, sont responsables de nombreuses maladies associées à l'obésité. Par exemple, l'inflammation peut provoquer une résistance à l'insuline qui contribue au développement du DT2 (13). Cette résistance à l'insuline se caractérise par une diminution de la sensibilité des cellules à l'action de cette hormone, perturbant ainsi la régulation du glucose sanguin (14). En conséquence, les patients diabétiques ont un taux élevé de sucre dans le sang, ce qui est toxique pour de nombreux organes de l'organisme. C'est la raison pour laquelle le diabète peut entraîner d'autres maladies comme la cécité, des atteintes nerveuses comme des lésions du nerf optique et/ou des accidents vasculaires cérébraux (AVC). Les maladies cardiovasculaires, telles que l'insuffisance cardiaque et l'hypertension artérielle, sont attribuables à l'obésité dans 23% des cas, car l'excès de tissu adipeux altère la fonction des vaisseaux sanguins et du cœur, provoquant une inflammation des artères (15). Cette inflammation des artères augmente aussi le risque de maladie rénale chronique et de maladie du foie comme la stéatohépatite non-alcoolique caractérisée par une accumulation de graisse dans le foie. (12,16). Par ailleurs, 80 à 85 % des cas de DT2 sont associés à l'obésité (17).

L'obésité contribue aussi au développement de certains cancers. Par exemple, les cancers du sein post-ménopausique et de l'endomètre montrent un lien fort avec le surpoids en raison des altérations hormonales. Les cancers du côlon et du rein sont en majorité associés à l'inflammation chronique induite par l'obésité (12,16). Des maladies respiratoires peuvent également survenir dû à un excès de tissu adipeux notamment au niveau du thorax et de l'abdomen, telles que l'apnée du sommeil ou l'hypoventilation. Des maladies articulaires peuvent être provoquées par une surcharge sur les os et les articulations (12,16). Face à ces complications, il est crucial de développer des stratégies efficaces pour traiter l'obésité et prévenir les maladies associées.

Les traitements traditionnels contre l'obésité

Les médicaments anti-obésité traditionnels, de première génération, ont souvent montré une efficacité limitée entraînant généralement une perte de poids modeste et instable, représentant en moyenne 5 à 10 % du poids corporel initial (18). De plus, certains de ces médicaments peuvent provoquer des effets indésirables, notamment des troubles gastro-intestinaux (nausées, constipation, diarrhée), des palpitations ou des changements d'humeur (19). Le changement de mode de vie, incluant des ajustements alimentaires et une augmentation de l'activité physique, est essentiel pour une perte de poids durable. Toutefois, il entraîne en moyenne une perte de 8 %, dont 80 % sont souvent repris après 10 ans en raison du retour aux anciennes habitudes (18).

Les traitements contre l'obésité sont souvent classés en générations selon leur mécanisme d'action et leur date d'introduction, ce qui permet de mieux comprendre les limites des traitements traditionnels mentionnés précédemment et les améliorations progressives apportées par les générations suivantes.

1ère génération : Comprend des amphétamines et dérivés, agissant comme coupe-faim mais entraînant des effets secondaires graves (addiction, hypertension). Leur utilisation a été limitée en raison de ces risques (19).

2ème génération : Inclut des médicaments comme orlistat (inhibiteur de l'absorption des graisses) et des agents comme sibutramine ou fenfluramine, retirés pour effets cardiovasculaires (19).

3ème génération : Apparition des agonistes qui sont des molécules qui se lient à un récepteur cellulaire et l'active, déclenchant une réponse biologique similaire à celle produite par la molécule naturelle. Par exemple, les agonistes du GLP-1 vont moduler les hormones de satiété (voir ci-dessous). Ils sont plus efficaces et mieux tolérés (19).

La chirurgie bariatrique, recommandée seulement pour les patients souffrant d'obésité sévère, comprend plusieurs procédures. Le by-pass gastrique va réduire la taille de l'estomac et contourne une partie de l'intestin limitant l'absorption des aliments. La « sleeve gastrectomie », en revanche, consiste à retirer une grande partie de l'estomac ce qui limite la quantité de nourriture dans celui-ci. Le biliopancréatique bypass est une intervention qui réduit la taille de l'estomac et contourne une partie importante de l'intestin pour réduire l'absorption des calories et des nutriments. Enfin, la pose d'une bande gastrique ajustable (LAGB) consiste à placer une bande autour de l'estomac pour le réduire, contrôlant ainsi la quantité de nourriture. Les résultats de la chirurgie bariatrique se montrent durables, les pertes de poids peuvent atteindre jusqu'à 60% du poids initial et restent assez stables à long terme (16,20). Malgré son efficacité, ces procédures comportent des risques importants tels que des infections, des complications liées à l'anesthésie, des carences nutritionnelles et la possibilité de complications digestives graves à long terme (11). En plus, elle n'est pas accessible à tous les patients en raison de critères stricts et du coût élevé. C'est pourquoi des approches plus ciblées, basées sur des mécanismes physiologiques spécifiques, ont émergé. Ces nouvelles approches, utilisant les agonistes, et leurs avantages sont décrits ci-dessous.

Incrétines, glucagon et amyline : les hormones orchestrent notre poids

Les incrétones sont des hormones produites dans l'intestin. Elles jouent un rôle clé dans le maintien de l'équilibre de la glycémie. Elles augmentent la sécrétion d'insuline après un repas, réduisent la sécrétion de glucagon et aident à baisser le taux de sucre dans le sang (21). Elles retardent aussi le transit de la nourriture de l'estomac à l'intestin afin de ralentir l'absorption du glucose et prévenir les pics d'insuline et de glycémie (21).

Dans l'obésité, la sécrétion d'incrétines est non seulement diminuée, mais la sensibilité des cellules à ces hormones diminue également. Dans cette maladie, les effets des incrétones sont donc réduits, c'est pourquoi il a été important de comprendre leur fonctionnement, pour mettre en place de nouveaux traitements pharmaceutiques, qui pourraient mimer leurs effets (22).

Une des incrétones est le glucagon-like peptide-1 (GLP1). GLP1 est sécrétée par les cellules L de l'intestin, en réponse à la présence de nutriments, et elle agit sur ses récepteurs nommés GLP1R (un récepteur est une protéine qui reconnaît et se lie spécifiquement à une molécule appelée ligand, déclenchant un signal qui modifie l'activité cellulaire). Ces récepteurs sont présents au niveau des cellules beta, du cerveau, du foie et de l'estomac (22). En effet, sur le pancréas, la GLP1 stimule la sécrétion de l'insuline. Au niveau du cerveau, la GLP1 va viser les centres de régulation de l'appétit: l'hypothalamus (petite structure située à la base du cerveau) et le tronc cérébral (structure située entre le cerveau et la moelle épinière). En les visant, elle va promouvoir une sensation de satiété, et fonctionnera donc comme un coupe

faim (22) Concernant le foie, la GLP-1 va entraîner une diminution de la production de glucose. Et enfin dans l'estomac elle ralentit la vidange gastrique. (Figures 7 et 8).

Le GLP-1 produit par notre corps est rapidement détruit par une enzyme, la dipeptidyl peptidase-4 (DPP4) en 1 à 2 minutes. Actuellement le GLP-1 est utilisé en thérapie sous la forme des agonistes du GLP-1R (un agoniste est une substance qui se lie et active un récepteur biologique spécifique, en imitant l'action d'un ligand naturel), qui ont donc été conçus avec une résistance à la DPP4 afin de permettre aux patients d'avoir un effet thérapeutique prolongé (23). Ces agonistes créés vont avoir les mêmes effets que l'hormone et ils induisent une perte de poids importante (voir ci-dessus) (19).

Le gastric inhibitory polypeptide (GIP) est aussi une incrétine tout comme le GLP-1. La GIP est également sécrétée par les cellules K de l'intestin, en même temps que GLP1. Elle induit la sécrétion d'insuline par les cellules bêta du pancréas, lorsqu'elle se lie à son récepteur GIPR (22). GIP a aussi des récepteurs au niveau de l'hypothalamus (Figure 7) et déclenche une cascade de signalisation intracellulaire. Cette action conduit à la diminution de l'appétit, et par extension, à une réduction de la prise alimentaire (22). Les traitements avec les agonistes de la GIP-R, pouvaient mener à une perte de poids généralement inférieure à 5% du poids corporel, ce qui ne varie pas de l'utilisation d'un placebo (22). Comme ils ne provoquent pas de perte de poids significative, lorsqu'ils sont utilisés seuls, les agonistes de la GIP-R sont utilisés en combinaison avec d'autres agonistes (ex: GLP1-R) (22).

L'amyline est quant à elle une hormone peptidique, co-sécrétée avec l'insuline, par les cellules bêta du pancréas. L'amyline agit sur son récepteur l'AMY-R, qui se situe au niveau du pancréas, cerveau (hypothalamus et tronc cérébral), et estomac (Figure 7). Sur le cerveau, l'amyline a des effets similaires au GLP1, et mène donc à une diminution de la prise alimentaire. Au niveau du pancréas, l'amyline va permettre d'inhiber la sécrétion du glucagon et donc de diminuer la glycémie. Enfin, l'amyline peut ralentir la vidange de l'estomac, ce qui contribue à une sensation de satiété prolongée (22). Les agonistes du récepteur de l'amyline comme le pramlintide et le cagrilintide vont réguler l'appétit, ralentir la vidange gastrique et inhiber la sécrétion de glucagon. En inhibant la sécrétion du glucagon après les repas, on favorise l'utilisation des graisses stockées comme énergie, et cela aide à réguler la glycémie après les repas et permet de réduire la production de glucose inutile (22).

Enfin, le glucagon est une hormone peptidique, dont l'origine et le rôle principal a été expliqué précédemment. Mais il est important de noter que le glucagon se fixe sur son récepteur GCGR, au niveau du pancréas et du foie. Ceci renforce la capacité, des cellules bêta pancréatiques à sécréter de l'insuline, et augmente la dégradation des graisses (lipolyse) par le foie (22). Dans le contexte de l'obésité, des agonistes sont étudiés et utilisés en combinaison avec d'autres molécules comme les agonistes GLP-1. Leur combinaison permettrait de tirer parti des effets complémentaires de chaque hormone (voir ci-dessus) (22).

La nouvelle génération de médicaments contre l'obésité basés sur les incrétones

Le sémaglutide (nom commercial Ozempic ou Rybelsus), est un analogue du GLP-1 avec une similarité de 94 %. Il peut être utilisé de manière injectable et, plus récemment, de manière orale. Dans le traitement de l'obésité, les essais ont révélé des pertes de poids cliniquement significatives (Tableau 2, Figure 8) (22). L'injection sous-cutanée a permis de positionner la sémaglutide comme l'un des traitements les plus efficaces disponibles pour lutter contre l'obésité (22).

Le sémaglutide est généralement bien toléré, toutefois, les effets secondaires gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhées, constipation) sont fréquents, en particulier pendant la phase d'escalade des doses. Ces effets sont souvent transitoires et modérés, mais ils peuvent entraîner l'arrêt du traitement chez une minorité de patients (Tableaux 2 et 3) (22). Plus rarement, des complications plus graves ont été signalées, comme une augmentation du

risque de rétinopathie chez les patients ayant déjà des antécédents de cette condition, ainsi qu'une glycémie initiale élevée. Les preuves de l'association du traitement avec une rétinopathie restent floues et nécessitent des études complémentaires (21).

Le dulaglutide (nom commercial Trulicity) est un agoniste des récepteurs du GLP-1 (GLP1R), conçu pour le traitement du diabète de type 2 (Tableau 2). Avec une séquence homologue à 90 % au GLP-1 natif. Bien qu'efficace pour la gestion du diabète, le dulaglutide n'est pas très efficace pour le traitement de l'obésité, positionnant ce dernier principalement comme une thérapie antidiabétique (Tableau 2). Des effets secondaires courants pour le dulaglutide sont tout de même observés avec des problèmes gastro-intestinaux tels que des nausées, vomissements et diarrhées (Tableau 2) (22).

L'orforglipron est un agoniste partiel du récepteur GLP-1 non peptidique, lui aussi actuellement en développement pour le traitement de l'obésité. L'orforglipron est un traitement oral, ce qui reprend tout les avantages décrits chez le sémaglutide orale. Partiel, signifie que l'orforglipron active GLP-1R sans provoquer une réponse maximale, même lorsqu'il se lie complètement au récepteur, en opposition avec un agoniste complet. Lorsque les récepteurs GLP-1 sont trop stimulés par des agonistes complets sur une période prolongée, ils peuvent devenir moins sensibles, entraînant une diminution de leur efficacité thérapeutique. Cela réduirait les bénéfices des médicaments au fil du temps. Les agonistes partiels, comme l'orforglipron, pourraient atténuer ce phénomène, en activant le récepteur GLP-1 que partiellement. Par conséquent, l'orforglipron pourrait offrir une réponse thérapeutique plus durable par rapport aux traitements antérieurs (22,24). Les études montrent jusqu'à 12,4 % de perte de poids après prise de 45 mg pendant 36 semaines, ce qui est un résultat très prometteur (Tableau 3). L'orforglipron présente un profil de sécurité globalement similaire à celui des autres agonistes du récepteur GLP-1, avec quelques effets secondaires gastro-intestinaux fréquents. Plus rarement, environ 10 à 17 % des participants ont dû interrompre le traitement en raison d'événements indésirables, un taux plus élevé que celui observé dans les études avec le sémaglutide (Tableau 3) (22).

Le sémaglutide orale est une innovation majeure, étant avec l'orforglipron, les seuls analogues des incrétines disponible sous forme de comprimé (Tableau 3). Les avantages de la prise de médicaments par voie orale sont multiples. En effet, l'utilisation est plus simple et pratique que l'injection. Sans doute moins douloureuse, elle diminue le risque d'infections et offre une alternative pour les patients qui ne tolèrent pas les injections sous-cutanées. En outre, les médicaments oraux n'ont pas besoin d'être réfrigérés, ce qui facilite leur distribution et leur stockage. Enfin, le développement de cette voie est moins coûteux et cela la rend plus accessible à un plus grand nombre. En effet, cette voie ne nécessite pas de matériel (seringue, aiguilles, ...), d'injections et il n'est pas nécessaire de former du personnel pour réaliser les injections (19,22).

Tableau 2 : Efficacité des nouvelles thérapies contre l'obésité par injection sous cutanée

Traitement	Marques	Temps de demi-vie	Perte de poids moyenne (%)	Durée du traitement	Effets secondaires courants	Effets secondaires rares
Exenatide	Byetta Bydureon	2 – 4 h	2,1 – 6,8 %	12 semaines	N, V, D	/
Dulaglutide (0,75 - 1,5 mg)	Trulicity	90 h	2,9 – 3,4 %	26 semaines	N, V, D	/
Semaglutide (0,5 - 1 - 2,4 mg)	Ozempic Wegovy	160 h	4,3 - 15 %	30 semaines (0,5-1mg), 68 semaines (2,4mg)	N, V, D, Constipation	/
Tirzépatide (5 - 10 - 15 mg)	Mounjaro Zepbound	5 jours	15 – 20,9 %	72 semaines	N, V, D	Pneumonie liée au SARS-CoV-2
Retatrutide (4 - 12 mg)	Retatrutide	6 jours	17,1 – 24,2 %	46 semaines	N, V, D	/
CagriSema (fixe)	CagriSema	+/- 7 jours	15,6 %	32 semaines	N, V, D	/

*N, nausée, V vomissements, D diarrhée, C constipation.

Tableau 3 : Efficacité des nouvelles thérapies contre l'obésité par voie orale

Traitement	Marques	Temps de demi-vie	Perte de poids moyenne (%)	Durée du traitement	Effets secondaires courants	Effets secondaires rares
Sémaglutide oral (14 - 25 - 50 mg)	Rybelsus	7 jours	4,7 – 12,7 %	68 semaines	N (50% pour 50 mg), V, D, constipation (40-60 % pour 14 et 25 mg) (25 % pour 50 mg).	Arrêt du traitement chez 5,7 % des patients pour cause d'effets indésirables graves. (50 mg)
Orforglipron (12 - 24 - 36 - 45 mg)	(Aucun)	25 – 68 h (encore en développement)	7,1 - 12,4 %	36 semaines	N (44%), V (25%)	Arrêt du traitement chez 10 % des participants (24 mg) et 10-17% (36-45 mg).

*N, nausée, V vomissements, D diarrhée, C constipation.

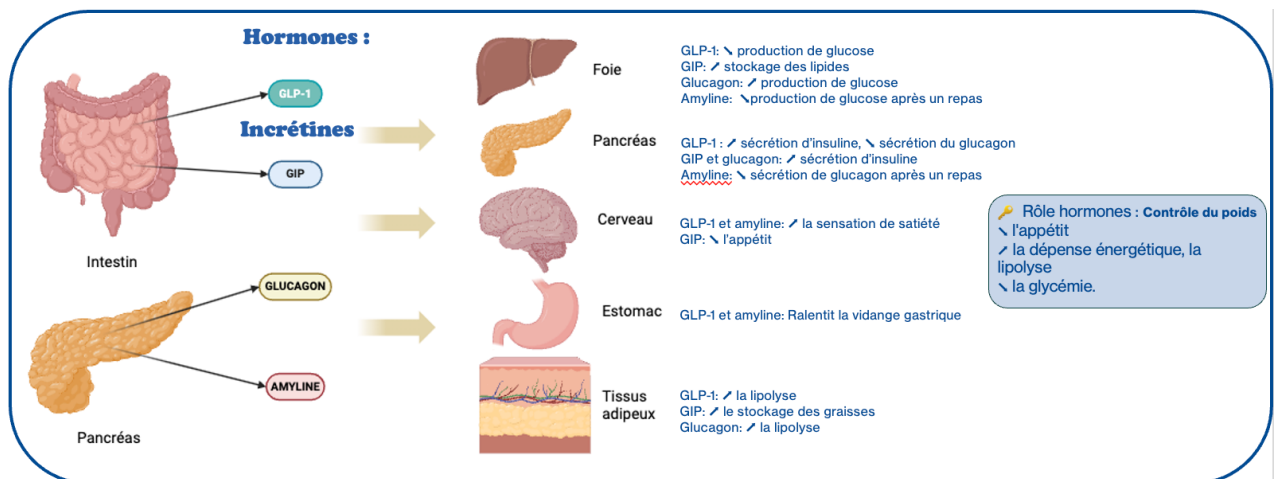


Figure 7: Organes qui sécrètent les incrétilines et organes cibles des incrétilines. Générée par Bio render.

Combinaisons thérapeutiques d'agonistes des hormones digestives et leur efficacité dans la perte de poids

Lorsque les analogues d'incrétines sont combinés, à d'autres hormones du système digestif, leurs effets sont amplifiés par rapport à une administration individuelle. Cette synergie présente une approche innovante pour le traitement de l'obésité.

Des études ont révélé que les effets du semaglutide (Figure 8) sont amplifiés avec l'utilisation du cagrilintide (analogue de l'amyline). Cette combinaison est appelée Cagrisema (Figure 8). En effet, le sémaglutide seul peut entraîner une perte de poids de 9,4-12,4 % après 68 semaines avec une dose élevée hebdomadaire (2,4 mg) (22). Alors que Cagrisema, peut entraîner une perte de 15,6% après 32 semaines (Tableau 2) , soit plus du double qu'avec le sémaglutide seul (22). C'est en augmentant l'activité de l'amyline et de la calcitonine (autre hormone), que Cagrisema peut entraîner une telle perte de poids (22). Enfin, à part les effets secondaires courants (Tableau 2), les effets à long terme de cette combinaison sont encore méconnus car elle est toujours en phase de tests scientifiques (27).

D'autres combinaisons efficaces sont le retatrutide et le tirzepatide (Figure 8). Le retatrutide est un triple agoniste des récepteurs : GLP1, GIP et du glucagon, il se lie donc aux récepteurs de chacune de ces hormones. Tirzepatide lui est un double agoniste, il se lie donc aux récepteurs du GIP et GLP1. Ces deux combinaisons permettent donc d'amplifier l'effet global sur la perte de poids (28). Retatrutide augmente la sécrétion d'insuline, contrôlant donc la glycémie. Il réduit l'appétit entraînant, une diminution de l'apport nutritionnel et il augmente la dépense énergétique. Le tout conduisant à une perte de poids (Figure 8) (22). Tirzepatide a les mêmes effets sur le contrôle de la glycémie et sur l'apport nutritionnel. C'est via ces mécanismes qu'il peut alors lui aussi entraîner une perte de poids (Figure 8) (27). Retatrutide et Tirzepatide peuvent chacun entraîner jusque 25 % de perte de poids chez des patients obèses, surpassant alors tous les autres traitements (27) (Tableau 2).

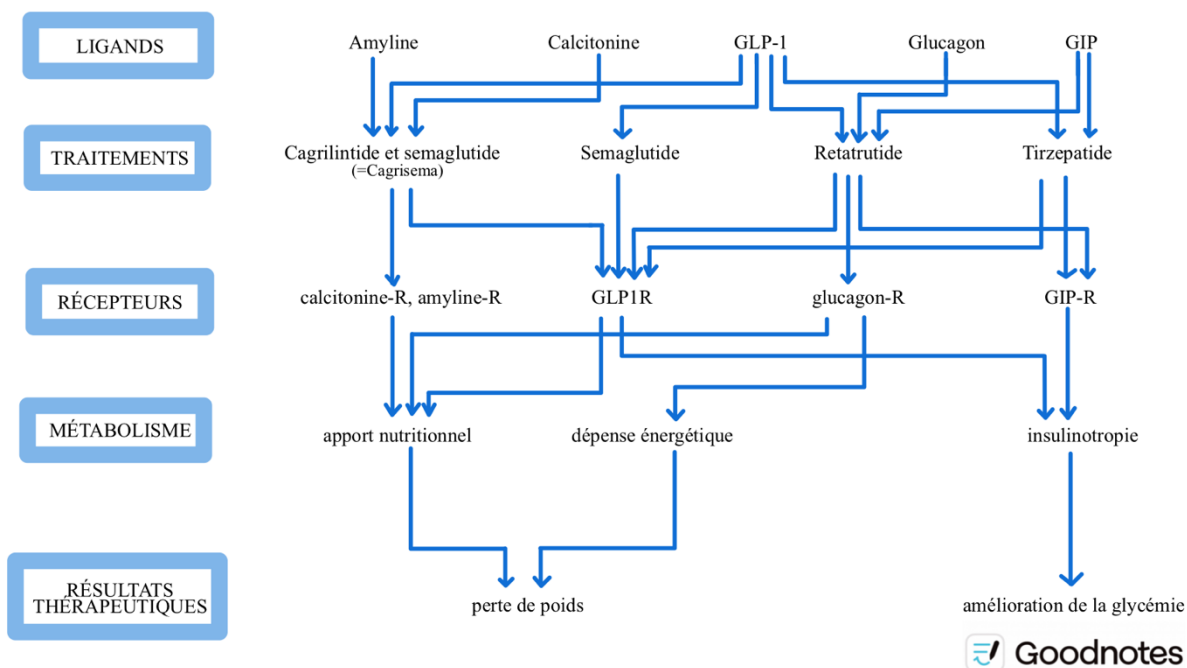


Figure 8 : Mode d'action des différents agonistes d'incrétines seuls ou en combinaison : l'activation de leurs récepteurs respectifs, les effets de l'activation des récepteurs sur le métabolisme et les résultats thérapeutiques observés (22).

Effets protecteurs des agonistes d'incrétines

Les agonistes des récepteurs du GLP-1 sont protecteurs pour les reins en réduisant le risque de maladies rénales. Des études ont montré qu'ils diminuent les niveaux d'albuminurie (protéines présent dans l'urine, signe de dommages rénaux) et certains marqueurs de stress oxydatif et d'inflammation. Le stress oxydatif étant le résultat des molécules agressives qui abîment les cellules (28). Les agonistes GLP-1 améliorent aussi la fonction des petits vaisseaux sanguins en diminuant l'inflammation et en protégeant les tissus vasculaires, ce qui pourrait contribuer à la prévention des problèmes touchant les petits vaisseaux, comme ceux des yeux, des reins ou des nerfs, souvent associés au diabète. Cependant, ces effets protecteurs sont encore insuffisamment documentés, et des recherches supplémentaires sont nécessaires pour confirmer ces bénéfices à long terme (28).

Enfin, via la diminution du poids, de l'inflammation, du stress oxydatif, des graisses dans le sang après les repas (lipémie postprandiale), l'amélioration de la glycémie et de la pression artérielle, les agonistes de GLP1 permettent de diminuer l'incidence d'événements cardiovasculaires indésirables (29). Ces événements sont l'infarctus du myocarde, l'AVC et le décès associé à un événement cardiovasculaire. Ceux-ci ont été réduits de 20 % pendant le traitement avec 2,4 mg de sémaglutide pendant jusqu'à 5 ans. Il est implicitement supposé qu'un effet similaire pourrait être observé avec d'autres membres de cette classe (27). D'autres études sont nécessaires pour évaluer les effets bénéfiques de ces médicaments.

Importance du changement de mode de vie (exercice et alimentation)

Le maintien de la perte de poids après une intervention est capital durant la gestion de l'obésité. Aussi, l'arrêt des traitements, même temporairement, entraîne une reprise partielle de poids. Heureusement, il a été démontré que l'exercice utilisé comme traitement complémentaire au traitement pharmaceutique, pouvait améliorer le maintien de la perte de poids. En effet, l'entraînement permet d'augmenter le transport du glucose dans les muscles,

conduisant à une perte de poids. Il améliore également les fonctions globales du cœur, des poumons et des muscles. Enfin, le sport augmente la dépense énergétique et assure le contrôle de l'apport grâce à une régulation potentielle de l'appétit (30).

La nutrition joue également un rôle important dans le traitement de l'obésité. Une alimentation saine et variée est nécessaire pour soutenir les effets des traitements médicamenteux et éviter qu'ils ne soient contrés. En suivant un régime riche en fruits et légumes et en évitant de manger les aliments industriels, il est possible de maintenir un poids adéquat (31). Il est donc nécessaire de changer ses habitudes et de consulter un nutritionniste pour atteindre une alimentation équilibrée (32).

Conclusion :

Les récentes avancées dans les thérapies basées sur les incrétines offrent donc des résultats prometteurs pour traiter l'obésité. En particulier, les médicaments par voie orale qui représenteraient une solution plus accessible. Cependant le maintien du poids et la prévention des rechutes nécessitent un investissement constant, où l'exercice physique et l'alimentation jouent un rôle clé. Comment rendre ces engagements moins conséquents? Ceci est à explorer ultérieurement.

Bibliographie :

- (1) Principaux repères sur l'obésité et le surpoids [Internet]. [cité 8 déc 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- (2) Madame Figaro [Internet]. 2024 [cité 8 déc 2024]. Qui sont ces célébrités qui ont utilisé de l'Ozempic pour perdre du poids ? Disponible sur: <https://madame.lefigaro.fr/beaute/qui-sont-ces-celebrites-qui-ont-utilise-de-l-ozempic-pour-perdre-du-poids-20241016>
- (3) <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>(3) Obésité et surpoids : comment lutter pour préserver sa santé [Internet]. Sante-pratique-paris. 2020 [cité 9 déc 2024]. Disponible sur: <https://sante-pratique-paris.fr/sante-publique-dossier/obesite-et-surpoids-comment-lutter-pour-preserver-sa-sante/>
- (4) World Obesity Federation Global Obesity Observatory [Internet]. [cité 9 déc 2024]. Disponible sur: <https://data.worldobesity.org/>
- (5) 848. Vers une Belgique en bonne santé. 2020 [cité 9 déc 2024]. Statut pondéral. Disponible sur: <https://www.belgiqueenbonnesante.be/fr/etat-de-sante/determinants-de-sante/statut-ponderal?highlight=WyJvYmVzZSIsImwmb2JcdTAwZTlzaXRcdTAwZTKiLCJk29iXHUwMGU5c2l0XHUwMGU5Iiwib2JcdTAwZThzZSIsImFib3V0LW9iZXNpdHkiLCJvYmVzaXR5Iiwib2Jlc2l0eS1jbGFzc2lmaWNhdGlvbiIsIm9iXHUwMGU4c2VzIiwib2JcdTAwZTlzaXRcdTAwZTKiLCJ3b3JsZG9iZXNpdHkiXQ==>
- (6) sciensano.be [Internet]. [cité 9 déc 2024]. Prévention. Disponible sur: <https://www.sciensano.be/fr/sujets-sante/obesite/prevention>
- (7) Facteurs associés au risque de troubles du comportement alimentaire chez les étudiants en médecine de Casablanca, Maroc <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8520402/>
- (8) Martí Del Moral A, Calvo C, Martínez A. [Ultra-processed food consumption and obesity-a systematic review]. *Nutr Hosp.* 23 févr 2021;38(1):177-85.
- (9) Singh AS, Mulder C, Twisk JW, van Mechelen W, Chinapaw MJ. Tracking of childhood overweight into adulthood: a systematic review of the literature. *Obes Rev.* 2008 Sep;9(5):474-88. doi: 10.1111/j.1467-789X.2008.00475.x. Epub 2008 Mar 5. PMID: 18331423.

- (10) Heude B, Charles MA. le devenir à l'âge adulte de l'obésité de l'enfant. *J Pédiatrie Puériculture*. 1 déc 2001;14(8):474-9.
- (11) Westbury S, Oyebode O, van Rens T, Barber TM. Obesity Stigma: Causes, Consequences, and Potential Solutions. *Curr Obes Rep*. mars 2023;12(1):10-23.
- (12) Sf-nutrition.fr [Internet]. [cité 9 déc 2024]. Plaidoyer concernant la stigmatisation des personnes obèses. Disponible sur : <https://sf-nutrition.fr/2020/03/06/plaidoyer-concernant-la-stigmatisation-des-personnes-obeses/>
- (13) Holst JJ, Holland W, Gromada J, Lee Y, Unger RH, Yan H, et al. Insulin and Glucagon: Partners for Life. *Endocrinology*. 31 janv 2017;158(4):696-701.
- (14) Mirabelli M, Misiti R, Sicilia L, Brunetti FS, Chiefari E, Brunetti A, et al. Hypoxia in Human Obesity: New Insights from Inflammation towards Insulin Resistance-A Narrative Review. *Int J Mol Sci*. 11 sept 2024;25(18):9802.
- (15) Goldney J, Sargeant JA, Davies MJ. Incretins and microvascular complications of diabetes: neuropathy, nephropathy, retinopathy and microangiopathy. *Diabetologia*. oct 2023;66(10):1832-45.
- (16) Inserm [Internet]. [cité 9 déc 2024]. Obésité · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/obesite/>
- (17) Koskinas KC, Van Craenenbroeck EM, Antoniades C, Blüher M, Gorter TM, Hanssen H, et al. Obesity and cardiovascular disease: an ESC clinical consensus statement. *Eur Heart J*. 7 oct 2024;45(38):4063-98.
- (18) Schmitz SH, Aronne LJ. The Effective Use of Anti-obesity Medications. *Gastroenterol Clin North Am*. déc 2023;52(4):661-80.
- (19) Müller TD, Blüher M, Tschöp MH, DiMarchi RD. Anti-obesity drug discovery: advances and challenges. *Nat Rev Drug Discov*. mars 2022;21(3):201-23.
- (20) O'Brien PE, Hindle A, Brennan L, Skinner S, Burton P, Smith A, et al. Long-Term Outcomes After Bariatric Surgery: a Systematic Review and Meta-analysis of Weight Loss at 10 or More Years for All Bariatric Procedures and a Single-Centre Review of 20-Year Outcomes After Adjustable Gastric Banding. *Obes Surg*. janv 2019;29(1):3-14.
- (21) Chen B, Yu X, Horvath-Diano C, Ortuño MJ, Tschöp MH, Jastreboff AM, et al. GLP-1 programs the neurovascular landscape. *Cell Metabolism*. oct 2024;36(10):2173-89.
- (22) Ansari S, Khoo B, Tan T. Targeting the incretin system in obesity and type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. août 2024;20(8):447-59.
- (23) Goldney J, Sargeant JA, Davies MJ. Incretins and microvascular complications of diabetes: neuropathy, nephropathy, retinopathy and microangiopathy. *Diabetologia*. oct 2023;66(10):1832-45.
- (24) Sloop KW, Cox AL, Wainscott DB, White A, Droz BA, Stutsman C, et al. The pharmacological basis for nonpeptide agonism of the GLP-1 receptor by orforglipron. *Sci Transl Med*. 18 déc 2024;16(778):eadp5765.
- (25) Tan Q, Akindehin SE, Orsso CE, Waldner RC, DiMarchi RD, Müller TD, et al. Recent Advances in Incretin-Based Pharmacotherapies for the Treatment of Obesity and Diabetes. *Front Endocrinol*. 1 mars 2022;13:838410.
- (26) Rodgers M, Migdal AL, Rodríguez TG, Chen ZZ, Nath AK, Gerszten RE, et al. Weight Loss Outcomes Among Early High Responders to Exenatide Treatment: A Randomized, Placebo Controlled Study in Overweight and Obese Women. *Front Endocrinol* [Internet]. 17 nov 2021 [cité 28 déc 2024];12. Disponible sur:

<https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2021.742873/full>

- (27) Rosenkilde MM. Advances in incretin-based therapeutics for obesity. *Nat Rev Endocrinol.* févr 2024;20(2):67-8.
- (28) Goldney J, Sargeant JA, Davies MJ. Incretins and microvascular complications of diabetes: neuropathy, nephropathy, retinopathy and microangiopathy. *Diabetologia.* 2023 Oct;66(10):1832-1845. doi: 10.1007/s00125-023-05988-3. Epub 2023 Aug 19. PMID: 37597048; PMCID: PMC10474214.
- (29) Ussher JR, Drucker DJ. Glucagon-like peptide 1 receptor agonists: cardiovascular benefits and mechanisms of action. *Nat Rev Cardiol.* juill 2023;20(7):463-74.
- (30) Butragueño J, Ruiz JR. Metabolic alliance: pharmacotherapy and exercise management of obesity. *Nat Rev Endocrinol.* sept 2024;20(9):505-6.
- (31) Bouger M. Manger Bouger. 2021 [cité 9 déc 2024]. Qu'est-ce que le régime méditerranéen ? Disponible sur: <https://www.mangerbouger.fr/manger-mieux/se-faire-plaisir-en-mangeant-equilibre/s-informer-sur-les-differentes-pratiques-alimentaires/qu-est-ce-que-le-regime-mediterraneen>
- (32) Raynor HA, Champagne CM. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: Interventions for the Treatment of Overweight and Obesity in Adults. *J Acad Nutr Diet.* janv 2016;116(1):129-47.