

Un aperçu

Traitement conservateur de l'obésité

Le traitement conservateur de l'obésité a énormément gagné en popularité en Suisse ces dernières années, avec des données impressionnantes sur les analogues du «glucagon-like peptide-1» dans les études cliniques. Par conséquent, les internistes et les médecins de premier recours devraient connaître la physiopathologie de l'obésité et les principales approches thérapeutiques.

Dr méd. univ. (AT) Roxana Wimmer^{a,b*}, Dr méd. univ. (HU) Johanna Nagy^{a*}, Dr méd. Annic Baumgartner^{a*}, Prof. Dr méd. Philipp Schuetz^b

^a Abteilung Endokrinologie, Diabetologie und Metabolismus, Medizinische Universitätsklinik, Kantonsspital Aarau, Aarau; ^b Medizinische Fakultät, Universität Basel, Basel

* Co-premiers auteurs

Épidémiologie

L'obésité est une épidémie croissante à l'échelle mondiale, dont les maladies subséquentes représentent un défi majeur pour le système de santé et ses coûts, déjà aujourd'hui mais aussi à l'avenir. Selon les données de l'Office fédéral de la santé publique de 2017, environ 30% de la population suisse est en surpoids et 11% est obèse (définie par un indice de masse corporelle [IMC] $\geq 30 \text{ kg/m}^2$) (fig. 1). Au cours des 25 dernières années, la proportion de personnes obèses a doublé [1].

Avec les conséquences néfastes associées (risque accru de développer un syndrome métabolique avec diabète de type 2 et complications cardiovasculaires, troubles musculo-squelettiques et augmentation des cancers), l'obésité est une maladie chronique qui nécessite un traitement adapté.

L'obésité est définie sur la base de l'IMC, qui correspond au rapport entre le poids et la taille au carré, mais ne tient pas compte de la composition corporelle (masse grasse ou masse musculaire). Il faut également prendre en compte

les limites de l'IMC spécifiques aux différents pays et aux différentes origines ethniques. Ainsi, les patientes et patients originaires d'Asie sont déjà considérés comme obèses à partir d'un IMC de 28 kg/m^2 [2, 3]. En cas d'IMC indiquant un poids normal/une pré-obésité mais d'obésité centrale sur le plan clinique, le calcul du tour de taille permet une meilleure évaluation du risque cardiovasculaire. Il est question d'obésité abdominale à partir d'un tour de taille de 88 cm pour les femmes et de 102 cm pour les hommes. Chez les personnes originaires d'Asie, on parle déjà d'obésité viscérale à partir d'un tour de taille de 90 cm pour les hommes et de 80 cm pour les femmes. Si la valeur mesurée est supérieure à ces seuils, à la fois la morbidité au sens d'une résistance à l'insuline et d'un diabète sucré de type 2 et la mortalité globale augmentent [4].

Physiopathologie

La physiopathologie de l'obésité est complexe, les facteurs les plus divers s'influençant mutuellement. En général, les principaux facteurs déterminant le poids corporel sont l'apport et la dépense énergétiques. Les sensations de faim et de satiété sont donc des éléments centraux.

L'influence génétique s'observe surtout dans les causes monogéniques de l'obésité, qui apparaissent le plus souvent dès l'enfance et sous la forme de complexes de symptômes, comme dans le cas du syndrome de Bardet-Biedl par exemple.

Cependant, dans l'obésité «ordinaire», il existe le plus souvent une multitude d'aberra-

Surpoids et obésité

Population de 15 ans et plus vivant en ménage privé

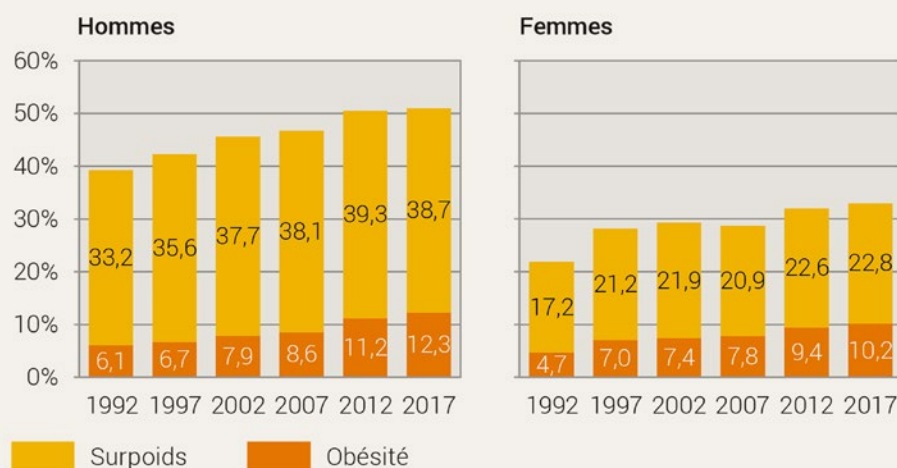


Figure 1: Prévalence du surpoids et de l'obésité en Suisse, 2017 (tiré de [5]: Office fédéral de la statistique [OFS] – Enquête suisse sur la santé [ESS]).

© OFS 2018, reproduction avec l'aimable autorisation

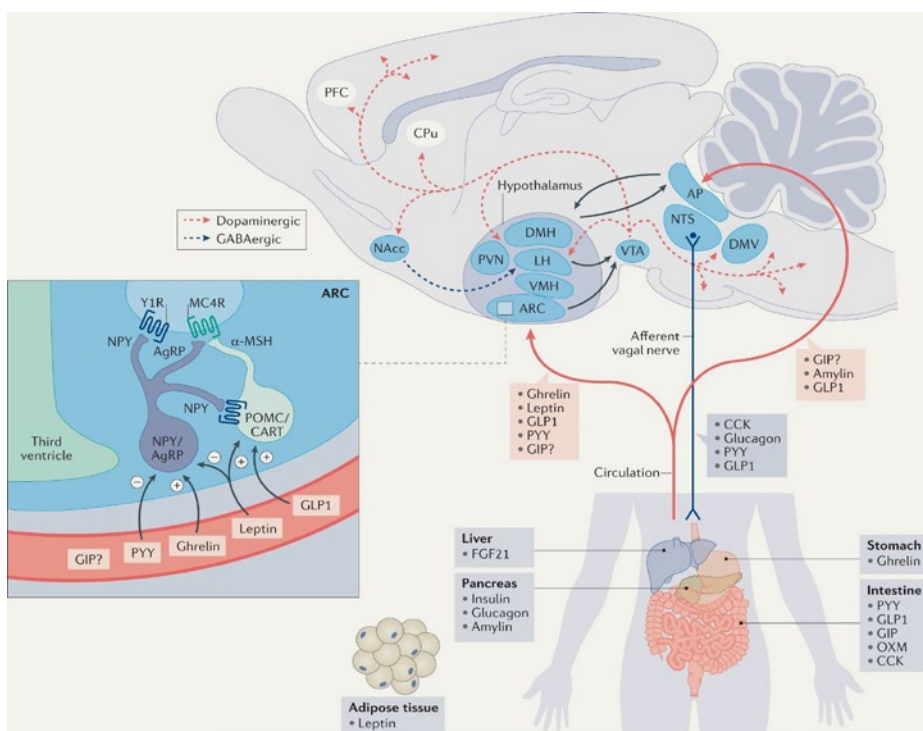


Figure 2: Aperçu des voies de signalisation neuroendocrines (tiré de [8]: Müller TD, Blüher M, Tschöp MH, DiMarchi RD. Anti-obesity drug discovery: advances and challenges. *Nat Rev Drug Discov.* 2022;21(3):201–23. doi: 10.1038/s41573-021-00337-8).

α -MSH: α -melanocyte-stimulating hormone; AgRP: agouti-related peptide; AP: area postrema; ARC: arcuate nucleus; CART: cocaine- and amphetamine-regulated transcript; CCK: cholecystokinin; CPu: caudate putamen; DMH: dorsomedial hypothalamus; DMV: dorsal motor nucleus of the vagus; FGF21: fibroblast growth factor 21; GIP: glucose-dependent insulintropic polypeptide; GLP1: glucagon-like peptide 1; LH: lateral hypothalamus; MC4R: melanocortin 4 receptor; NAcc: nucleus accumbens; NPY: neuropeptide Y; NTS: nucleus tractus solitarius; OXM: oxyntomodulin; PFC: prefrontal cortex; POMC: pro-opiomelanocortin; PVN: paraventricular nucleus; PYY: peptide tyrosine tyrosine; VMH: ventromedial hypothalamus; VTA: ventral tegmental area; Y1R: neuropeptide Y receptor type 1.

tions génétiques dans diverses voies de signalisation («pathways»). Celles-ci influencent par exemple le comportement alimentaire et la sensation de satiété, les aliments privilégiés ou la manière dont les calories ingérées sont métabolisées [6, 7]. Si l'un des parents est obèse, le risque pour les enfants de devenir obèses est multiplié par trois environ. Si les deux parents sont obèses, le risque est multiplié par dix.

Le maintien d'un équilibre énergétique est complexe sur le plan neuroendocrinologique. L'hypothalamus et le tronc cérébral reçoivent des informations de la périphérie, par exemple du tractus gastro-intestinal, via l'axe intestin-cerveau («gut-brain axis») [8]. Des hormones, telles que le «glucagon-like peptide-1» (GLP-1), le «glucose-dependent insulintropic polypeptide» (GIP), la cholécystokinine (CCK), le polypeptide pancréatique et le polypeptide YY, sont sécrétées en fonction de la nourriture ingérée et agissent sur le centre de la satiété (fig. 2).

Les hormones induisant la sensation de faim, comme la ghréline qui agit au niveau central via le neuropeptide Y (NPY), déterminent également notre comportement alimentaire.

Celle-ci est sécrétée dans l'estomac (fundus) ainsi que dans le duodénum, agit comme un agoniste des récepteurs de l'hormone de croissance (GH) et stimule la prise alimentaire de façon concentration-dépendante [9, 10]. Suite à une restriction alimentaire ou à une perte de poids, le taux augmente et il diminue considérablement après une chirurgie bariatrique, ce qui est considéré comme un facteur possible expliquant l'effet persistant de la perte de poids [11, 12].

Le microbiome est également considéré comme un facteur de risque d'obésité potentiellement important et influençable. Dans des expériences chez l'animal, les souris exemptes de germes présentaient un poids plus faible et moins de tissu adipeux que les souris ordinaires, malgré un régime alimentaire hypercalorique comparable. Après une transplantation fécale, cet effet n'était plus présent. Chez les êtres humains, un effet similaire a également pu être démontré, bien que de grandes études randomisées contrôlées fassent défaut. Par ailleurs, diverses études sur certaines souches bactériennes et leur proportion dans les selles ont montré des résultats controversés [13, 14].

Autrefois décrit comme une simple réserve énergétique, le tissu adipeux est aujourd'hui considéré comme un organe endocrinien, qui est actif sur le plan hormonal et sécrète ce que l'on appelle des adipokines. La leptine en est un exemple. Elle est corrélée à la masse grasse et augmente la sensation de satiété. Alors que la substitution entraîne une diminution du poids corporel en cas de déficit congénital en leptine, elle n'a pratiquement aucun effet sur l'obésité polygénique «ordinaire» [15, 16].

Des marqueurs inflammatoires, tels que l'interleukine (IL)-6 ou le «tumor necrosis factor» (TNF)- α , sont également sécrétés par le tissu adipeux et sont corrélés à la fois avec la survenue d'un syndrome métabolique [17, 18] et avec un risque accru de mortalité cardiovasculaire [19, 20]. Une approche thérapeutique basée sur le blocage de l'IL-6 (par exemple tocilizumab) ou du TNF- α (infliximab) dans une optique de perte de poids n'a aujourd'hui aucune valeur compte tenu des effets indésirables connus et de la faible efficacité.

Traitement conservateur

Les causes de l'obésité sont multiples et résultent toujours, en fin de compte, d'un bilan énergétique net positif, ce qui conduit au stockage de l'énergie dans les tissus adipeux. Un changement durable des habitudes alimentaires et du mode de vie («lifestyle changes») est l'objectif à atteindre. La perte de poids peut être considérée comme stable lorsque le poids est réduit de >10% et maintenu avec succès pendant environ douze mois [21]. Malheureusement, les patientes et patients alternent souvent entre prise et perte de poids rapides. Cet «effet yo-yo» favorise la fonte musculaire. La prise de poids qui s'ensuit entraîne la formation d'une masse grasse métaboliquement inerte et rend plus difficile toute nouvelle perte de poids par la suite. Un concept global est défini et mis en œuvre dans un cadre interdisciplinaire, avec un accompagnement nutritionnel pour un changement qualitatif et quantitatif de l'alimentation, un suivi psychothérapeutique pour modifier le comportement alimentaire (motivation, aspects socioculturels, comportement de récompense) et traiter les troubles alimentaires associés («binge eating», «night eating»), conjointement avec une prise en charge médicale.

Alimentation

L'offre de mesures nutritionnelles et diététiques est très variée. De nombreuses études ont comparé différentes formes de régimes (par exemple régimes à faible teneur en glucides versus régimes à faible teneur en graisses), sans

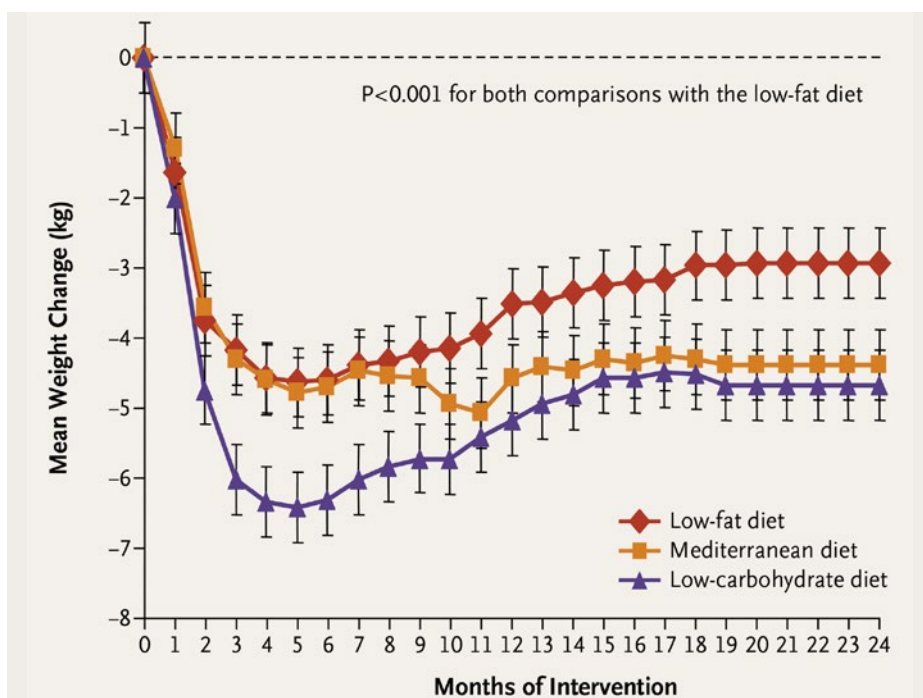


Figure 3: Perte de poids en fonction du changement de régime alimentaire (tiré de [22]: Shai I, Schwarzfuchs D, Henkin Y, Shahar DR, Witkow S, Greenberg I, et al.; Dietary Intervention Randomized Controlled Trial (DIRECT) Group. Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. N Engl J Med. 2008;359(3):229–41. doi: 10.1056/NEJMoa0708681).

pouvoir constater de différences significatives dans l'évolution du poids à long terme. Indépendamment du poids, il est cependant intéressant de constater une amélioration du profil métabolique sous régime méditerranéen ou «low carb» par rapport à une alimentation «low fat» [22] (fig. 3). En ce qui concerne la

réduction des événements cardiovasculaires et des décès, les preuves les plus solides sont aujourd'hui disponibles pour le régime méditerranéen, ce qui a pu être démontré dans l'étude PrediMed [23].

Une question intéressante est celle de l'influence du comportement alimentaire circa-

dien et des périodes de jeûne prolongées sur le poids et la santé. Jusqu'à présent, il n'existe pas de preuves claires de l'influence des périodes de jeûne sur l'évolution du poids. Certaines études portant sur de petites populations d'étude ont pu montrer un bénéfice en termes de perte de poids [24], alors que dans d'autres, aucune différence significative n'a pu être constatée [25]. Il existe peut-être aussi des différences individuelles, certains patients et patientes étant plus ou moins compatibles avec les diverses formes de thérapie.

Dans une étude exemplaire menée sur une période de douze mois, les deux groupes de patients et patientes ont suivi un régime déficitaire en calories, le groupe d'intervention n'étant toutefois autorisé à manger qu'entre 8 et 16 heures. Il n'y a pas eu d'influence significative sur la perte de poids [26] (fig. 4).

Activité physique

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) recommande au minimum 150–300 min d'activité physique d'intensité modérée ou 75–150 min d'activité physique aérobie intense par semaine, ce qui, dans son enquête de 2019, a été atteint par 75% des adultes âgés de 35 à 64 ans. En revanche, le manque d'activité physique est dramatique chez les adolescentes et adolescents, qui ne sont que 39% à être suffisamment actifs [27].

L'augmentation de l'activité physique dans les proportions recommandées n'a, à elle seule, qu'une influence modérée sur le poids; cette influence augmente toutefois avec une intensité d'entraînement plus élevée [28], d'autant plus qu'une masse musculaire plus importante augmente le métabolisme de base. La stratégie optimale en matière de contrôle du poids est probablement une combinaison d'un apport calorique réduit et d'une activité physique régulière [29].

En ce qui concerne le choix de la modalité d'entraînement (endurance, musculation, entraînement par intervalles de haute intensité), les activités d'endurance semblent supérieures aux activités de musculation en termes de perte de poids [29, 30].

L'augmentation de l'activité physique a pour effet accessoire d'améliorer la satisfaction et les symptômes dépressifs [31].

Psychothérapie et changement de comportement

Une prise en charge psychologique a un effet de soutien dans le cadre de la modification du mode de vie [32] et est essentielle dans le traitement des troubles alimentaires classiques, tels que le binge-eating et le night-eating-syndrom,

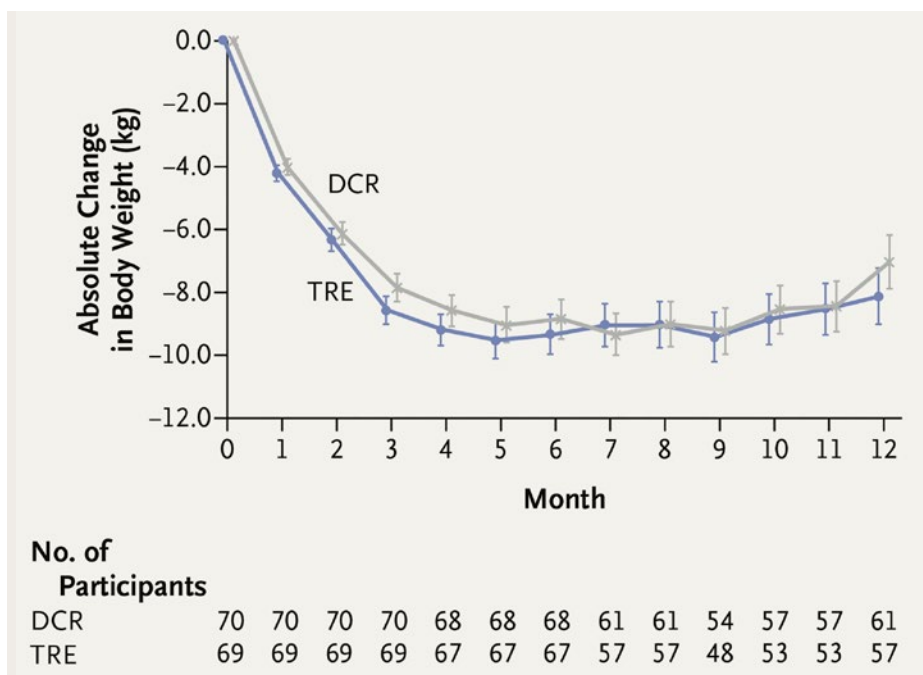


Figure 4: Perte de poids lors du jeûne intermittent («time restricted eating» [TRE]) versus régime déficitaire en calories («daily caloric restriction» [DCR]) (image partielle de [26]: Liu D, Huang Y, Huang C, Yang S, Wei X, Zhang P, et al. Calorie Restriction with or without Time-Restricted Eating in Weight Loss. N Engl J Med. 2022;386(16):1495–504. doi: 10.1056/NEJMoa2114833).

Tableau 1: Tableau récapitulatif des médicaments en cas d'obésité

Principe actif	Conditions requises	Prescription médicale	Évaluation du traitement
Orlistat® 120 mg avec chaque repas (max. 3x/jour)	IMC >35 kg/m ²	Garantie de prise en charge des coûts nécessaire Pas de médecin spécifiquement répertorié	Perte de poids de >10% en 6 mois Durée max. du traitement 2 ans
Liraglutide (Saxenda®) Début avec 0,6 mg 1x/jour s.c., augmentation de 0,6 mg par semaine jusqu'à la dose d'entretien de 3 mg s.c.	* Limitation jusqu'au 30.06.2026 Thérapie nutritionnelle concomitante, régime déficitaire de 500 kcal/jour documenté, activité physique accrue attestée (par ex. podomètre) sans opération bariatrique préalable ou prévue IMC >35 kg/m ² IMC >28 kg/m ² plus comorbidités (pré-diabète, diabète sucré de type 2, dyslipidémie, hypertension artérielle)	Garantie de prise en charge des coûts nécessaire La prescription doit être faite exclusivement par des médecins spécialistes en endocrinologie/diabétologie et par des médecins sélectionnés ayant de l'expérience dans le traitement de l'obésité	Perte de poids après 16 semaines de traitement: si IMC ≥28 et <35, perte de poids d'au moins 5%; si IMC ≥35, perte de poids d'au moins 7% du poids initial Pendant la phase d'entretien (6 mois après le début du traitement et si les critères ci-dessus sont remplis), le/la patient(e) doit avoir atteint et maintenu une perte de poids >10% par rapport au poids initial (IMC initial <35 kg/m ²) ou >12% (IMC initial ≥35 kg/m ²) pour que le traitement puisse être poursuivi Le traitement doit également être interrompu dès qu'un IMC <25 est atteint Durée max. du traitement 3 ans
Sémaglutide (Wegovy®)	Autorisé en Suisse depuis 2022, conditions pas encore connues, pas encore disponible	Pas encore connu	Pas encore connu
Tirzépatide (Mounjaro®)	Autorisé en Suisse depuis 2022, conditions pas encore connues, pas encore disponible	Pas encore connu	Pas encore connu

IMC: indice de masse corporelle; max.: maximum; s.c.: sous-cutané.

ainsi que des traumatismes psychosociaux avec un comportement alimentaire compensatoire pour améliorer l'équilibre émotionnel ou la gestion du stress. Les approches de thérapie comportementale sont les plus fréquemment utilisées et peuvent entraîner à court terme une perte de poids de 10% en moyenne par rapport au poids initial. En revanche, sans programme de suivi multimodal à long terme, les résultats à long terme en matière de contrôle du poids sont très modestes [33, 34].

Pharmacothérapie

Contrairement aux procédures bariatriques, qui entraînent une perte de poids d'environ 20%, les résultats du traitement pharmacologique add-on ont longtemps été nettement inférieurs et présentaient un potentiel d'effets

indésirables élevé, comme par exemple une augmentation de la mortalité cardiovasculaire, une augmentation de la pression artérielle (sibutramine [Reductril®]) ou des effets indésirables psychomoteurs accrus pouvant aller jusqu'au suicide (rimonabant [Acomplia®]). En Suisse, l'orlistat (Xenical®) est déjà autorisé depuis 1998 pour le traitement de l'obésité. La découverte des analogues du GLP-1 a permis d'obtenir des résultats prometteurs à long terme en matière de réduction du poids. Les premiers résultats chez les patientes et patients atteints de diabète sucré de type 2 montrent un risque plus faible d'événements cardiovasculaires sous traitement [35–37]. Les résultats chez les personnes ne souffrant pas de diabète sucré de type 2 sont encore attendus.

Les classes de substances utilisées aujourd'hui sont décrites ci-dessous (tab. 1 et 2).

Agonistes des récepteurs du GLP-1 (AR GLP-1; incrétines)

Le GLP-1 est une hormone peptidique intestinale qui est sécrétée en réponse à l'ingestion de nourriture et qui favorise la synthèse et la sécrétion d'insuline tout en inhibant la production de glucagon. Les récepteurs se trouvent principalement dans le tractus gastro-intestinal, dans le système nerveux central, mais aussi au niveau rénal et cardiaque. L'action principale est un effet coupe-faim qui, en plus d'une action centrale directe, est également provoqué par une vidange gastrique retardée.

Liraglutide

Initialement, le liraglutide (Victoza®) a été autorisé jusqu'à un maximum de 1,8 mg/jour dans le cadre du traitement du diabète. L'étude SCALE de 2015 a montré pour la première fois que l'injection quotidienne de liraglutide par voie sous-cutanée entraînait également chez les patientes et patients non diabétiques une perte de poids dose-dépendante significative de 8% en moyenne sur un an [38]. En 2020, le liraglutide sous forme de Saxenda® a été autorisé à une dose maximale de 3 mg/jour en tant que premier analogue du GLP-1 dans le traitement de l'obésité.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés, qui sont également dose-dépendants, sont des troubles gastro-intestinaux tels que nausées, vomissements et diarrhées, qui sont l'expression de l'effet médicamenteux. La plupart du temps, ils sont d'intensité légère, apparaissent en début de traitement et/ou lors de l'augmentation de la dose et sont globalement bien tolérés. Les principales mesures pour réduire les symptômes mentionnés sont, outre une augmentation progressive de la dose, un maintien prolongé à la dose subjectivement tolérable («step-down»), des conseils nutritionnels concomitants, ainsi que le traitement des comorbidités afin de favoriser une observance thérapeutique durable [39].

Sous traitement, un nombre accru de cholélithiases, de cholécystites et de pancréatites a été observé [38]. Avant le début du traitement, une garantie de prise en charge des coûts doit être demandée à la caisse maladie. La prescription doit être effectuée par des endocrinologues ou des médecins spécialement répertoriés. La condition de base pour la prise en charge des coûts par l'assurance de base est un IMC >35 kg/m² ou un IMC >28 kg/m² avec au moins une comorbidité métabolique supplémentaire (état métabolique pré-diabétique, diabète sucré de type 2, hypertension artérielle, dyslipidémie). La première évaluation de l'évolution a lieu après 16 semaines. Pour pouvoir demander une prolongation de la garantie de prise en charge des coûts, la perte de poids doit être comprise entre 5 et 7% (en fonction de l'IMC initial).

Tableau 2: Tableau récapitulatif des médicaments en cas de diabète sucré de type 2 et d'IMC >28 kg/m²

Principe actif	Conditions requises	Prescription médicale	Réévaluation
Orlistat® 120 mg avec chaque repas (max. 3×/jour)	IMC >28 kg/m ² Traitement par antidiabétiques oraux	Garantie de prise en charge des coûts nécessaire Pas de médecin spécifiquement répertorié	Perte de poids de –5 kg et/ou HbA _{1c} –0,5% en 6 mois Durée max. du traitement 2 ans
Liraglutide (Victoza®) Début avec 0,6 mg 1×/jour s.c., augmentation de 0,6 mg par semaine jusqu'à la dose maximale de 1,8 mg s.c.	Contrôle insuffisant sous metformine, sulfonylurée, association metformine/sulfonylurée ou metformine/thiazolidinedione Association avec l'insuline basale sous traitement préalable par metformine et Victoza® IMC >28 kg/m ²	Pas de garantie de prise en charge des coûts nécessaire Pas de médecin spécifiquement répertorié	–
Liraglutide 3,6 mg/insuline dégludec 100 U (Xultophy®)	Contrôle insuffisant sous traitement par metformine, metformine et sulfonylurée, metformine et insuline basale IMC >28 kg/m ²	Pas de garantie de prise en charge des coûts nécessaire Pas de médecin spécifiquement répertorié	–
Sémaglutide (Ozempic®) Début avec 0,25 mg 1×/semaine s.c., augmentation à 0,5 mg jusqu'à la dose maximale de 1 mg/semaine s.c.	Contrôle insuffisant sous traitement par metformine et/ou sulfonylurée En association avec une insuline basale avec/sans metformine En cas d'intolérance à la metformine Pas de médicaments supplémentaires pour la perte de poids IMC >28 kg/m ²	Pas de garantie de prise en charge des coûts nécessaire Pas de médecin spécifiquement répertorié	–
Sémaglutide (Rybelsus®) Début avec 3 mg 1×/jour par voie orale, augmentation toutes les 4 semaines à 7 mg jusqu'à la dose maximale de 14 mg	s. Ozempic®	Pas de garantie de prise en charge des coûts nécessaire Pas de médecin spécifiquement répertorié	–

IMC: indice de masse corporelle; max.: maximum; s.c.: sous-cutané.

La durée maximale pendant laquelle le traitement est remboursé par les caisses est de trois ans.

Sémaglutide

Le sémaglutide (Ozempic®) est autorisé en Suisse depuis 2020 pour le traitement du diabète sucré de type 2, et depuis 2022 sous forme de Wegovy® pour le traitement de l'obésité jusqu'à une dose maximale de 2,4 mg/semaine. Actuellement, ce dernier n'est toutefois pas remboursé par les caisses maladie et n'est pas

encore disponible en Suisse. Le sémaglutide est également un analogue du GLP-1. Contrairement au liraglutide, il n'est administré qu'une fois par semaine et, en raison de son profil d'effets indésirables similaire, la dose est également augmentée progressivement (début avec 0,25 mg et augmentation toutes les quatre semaines jusqu'à 2 mg par semaine). En comparaison directe avec le liraglutide, il montre une perte de poids dose-dépendante plus puissante. À la dose de 2,4 mg, des pertes de poids moyennes de 15% ont été décrites en l'espace de

douze mois, et 30% des patientes et patients ont même présenté des pertes de poids allant jusqu'à 20% [40, 41].

Le sémaglutide est disponible sous forme d'injection sous-cutanée ou de préparation orale (Rybelsus®). Dans l'étude Pioneer 4, l'administration orale de sémaglutide a montré un bénéfice significatif par rapport à l'administration sous-cutanée de liraglutide (Saxenda®) [42].

Il n'existe pas de comparaison directe de l'efficacité du sémaglutide oral et sous-cutané; bien que l'administration orale entraîne des taux sériques variables, l'effet semble similaire [43]. La prise doit avoir lieu le matin à jeun et 30 minutes avant le repas pour une meilleure absorption.

Les autres analogues du GLP-1 autorisés dans le traitement antidiabétique sont le dulaglutide, l'exénatide et le lixénatide, qui sont également associés à une perte de poids.

Tirzépate

Le tirzépate (Mounjaro®) agit à la fois comme AR GLP-1 et comme agoniste des récepteurs du GIP (AR GIP).

Le GIP est une hormone peptidique intestinale qui a un mode d'action similaire au GLP-1 et un effet synergique sur la perte de poids. L'action incrétine combinée se traduit par des pertes de poids très importantes, de l'ordre de 10–20% du poids initial, offrant ainsi des résultats similaires à ceux de la chirurgie bariatrique [44, 45].

Dans l'étude SURPASS, des patientes et patients atteints de diabète sucré de type 2 ont reçu du tirzépate à des doses variables allant jusqu'à 15 mg au maximum. Une perte de poids dose-dépendante de 15% a été observée chez jusqu'à 27% des personnes étudiées [46]. Cet effet a également été démontré chez des patientes et patients obèses qui ne souffraient pas de diabète sucré de type 2 (étude SURMONT). La perte de poids moyenne en 72 semaines sous 15 mg de tirzépate était d'environ 20%. Environ 80% des participantes et participants à l'étude ont atteint une réduction moyenne de poids de 10% [44]. Le tirzépate a été autorisé par la «Food and Drug Administration» (FDA) américaine, l'«European Medicines Agency» (EMA) et Swissmedic. La préparation n'est pas encore disponible en Europe et en Suisse.

Orlistat

L'orlistat (Xenical®, 120 mg 1×/jour) réduit l'absorption intestinale des graisses de jusqu'à 30% en inhibant la lipase pancréatique et doit être pris avant chaque repas contenant des lipides. La perte de poids est modérée et s'élève à environ 2 kg [47]. Les effets indésirables, tels que le

L'essentiel pour la pratique

- La prescription du liraglutide (Saxenda®), le seul analogue du «glucagon-like peptide-1» (GLP-1) autorisé à ce jour, doit être effectuée par un médecin spécialiste en endocrinologie/diabétologie ou par des médecins sélectionnés ayant de l'expérience dans le traitement de l'obésité (www.spezialitäten-liste.ch).
- En présence d'un diabète sucré de type 2 et d'un indice de masse corporelle $>28\text{ kg/m}^2$, cette condition ne s'applique pas et le médicament peut être prescrit par le médecin de famille qui suit la patiente ou le patient.
- Une vigilance particulière est de mise en cas d'association d'un analogue du GLP-1 et d'un inhibiteur du «sodium glucose linked transporter 2» (SGLT-2) dans le traitement du diabète, car une demande de garantie de prise en charge des coûts doit le plus souvent être déposée en amont. Il est recommandé d'étudier la liste des spécialités au préalable.

besoin impérieux d'aller à la selle, la stéatorrhée et le météorisme, sont souvent très prononcés et limitent en conséquence l'observance. Les conditions pour obtenir une garantie de prise en charge des coûts sont un IMC $>35\text{ kg/m}^2$ ou un IMC $>28\text{ kg/m}^2$ en cas de diabète sucré de type 2 sous traitement antidiabétique oral, ainsi que l'obtention d'une certaine perte de poids, en fonction de l'indication, six mois après le début du traitement. L'orlistat est remboursé par la caisse maladie après obtention d'une garantie de prise en charge des coûts. Il est également disponible en vente libre (Calobalin®) à une dose maximale de 60 mg. Compte tenu des options thérapeutiques et des effets indésirables mentionnés ci-dessus, ce médicament est moins utilisé aujourd'hui.

Cagrilintide

Le cagrilintide est un analogue de l'amyline à longue durée d'action. L'amyline est co-sécrétée avec l'insuline dans le pancréas. Outre un effet central direct de satiété, elle retarde la vidange gastrique et inhibe la sécrétion postprandiale de glucagon [48]. Des pertes de poids ont été observées en monothérapie et elles ont été confirmées en association avec le sémaglutide. Au cours d'un suivi de 25 semaines, l'effet de l'association cagrilintide/sémaglutide a été comparé à celui d'une monothérapie par sémaglutide chez des participantes et participants pré-obèses. Une perte de poids dose-dépendante d'environ 15,4% a pu être obtenue (contre 8% pour le sémaglutide en monothérapie),

sachant que l'étude, qui comptait un petit nombre de participantes et participants et était de courte durée, était principalement axée sur le profil de sécurité. Des effets indésirables gastro-intestinaux ont été fréquemment décrits. L'association cagrilintide/sémaglutide dans le traitement de l'obésité fait l'objet de recherches supplémentaires [49].

Résumé et perspectives

La modification des habitudes de vie en termes de comportement alimentaire et d'activité physique est fondamentale dans le traitement des personnes souffrant d'obésité.

De nouveaux développements d'applications qui permettent un accès simple et individuel à des professionnels, comme par exemple l'application OVIVA®, offrent la possibilité d'une forme de consultation nutritionnelle et psychothérapeutique.

Jusqu'à présent, le traitement soutenu par des médicaments était associé à des effets indésirables notables. Le nouveau groupe de principes actifs des incrétines présente des données prometteuses en termes d'efficacité avec un profil d'effets indésirables sûr et constitue ainsi une alternative thérapeutique sérieuse aux procédures bariatriques.

Compte tenu de la physiopathologie complexe, il est intéressant de savoir dans quelle mesure les préparations combinées produisent des effets synergiques. Les premières données issues d'études chez l'animal avec un agoniste des récepteurs du GLP-1/GIP/glucagon montrent déjà une perte de poids plus importante par rapport à la combinaison d'un agoniste des récepteurs du GLP-1/GIP [50].

L'effet thérapeutique des analogues du GLP-1 semble être limité dans le temps [51]. Une post-analyse de l'étude STEP-1 a montré qu'à la fin du traitement, le poids était (presque) revenu à sa valeur initiale [52]. Il s'agirait donc d'un traitement à vie, avec les coûts que cela implique, ce qui confronterait la société et son système de santé à de nouveaux problèmes économiques.

Correspondance

Prof. Dr méd. Philipp Schuetz
Allgemeine Innere und Notfallmedizin
Kantonsspital Aarau
Tellstrasse 25
CH-5001 Aarau
[philipp.schuetz\[at\]ksa.ch](mailto:philipp.schuetz[at]ksa.ch)

Disclosure statement

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts potentiels.

Références recommandées

40 Rubino DM, Greenway FL, Khalid U, O'Neil PM, Rosenstock J, Sørrig R, et al.; STEP 8 Investigators.

Effect of Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Daily Liraglutide on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity Without Diabetes: The STEP 8 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022 Jan;327(2):138–50.

41 Wilding JP, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, et al.; STEP 1 Study Group. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med*. 2021 Mar;384(11):989–1002.

44 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.

46 Rosenstock J, Wysham C, Frias JP, Kaneko S, Lee CJ, Fernández Landó L, et al. Efficacy and safety of a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide in patients with type 2 diabetes (SURPASS-1): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2021 Jul;398(10295):143–55.

51 Garvey WT, Batterham RL, Bhatta M, Buscemi S, Christensen LN, Frias JP, et al.; STEP 5 Study Group. Two-year effects of semaglutide in adults with overweight or obesity: the STEP 5 trial. *Nat Med*. 2022 Oct;28(10):2083–91.



Références

La liste complète des références est disponible en ligne sur <https://doi.org/10.4414/fms.2023.09438>.



Dr méd. univ. (AT) Roxana Wimmer
Abteilung Endokrinologie, Diabetologie und Metabolismus, Medizinische Universitätsklinik, Kantonsspital Aarau, Aarau



Dr méd. univ. (HU) Johanna Nagy
Abteilung Endokrinologie, Diabetologie und Metabolismus, Medizinische Universitätsklinik, Kantonsspital Aarau, Aarau