

■ Numéro thématique : lipoaspiration

Traitement pharmacologique du surpoids et de l'obésité

RÉSUMÉ : L'obésité constitue un risque majeur pour la santé publique. Elle est le 4^e risque de décès dans le monde. La pharmacothérapie doit être considérée comme un complément à l'intervention sur le mode de vie des personnes souffrant d'obésité. En France, les médicaments approuvés pour le traitement de cette maladie sont l'orlistat et le liraglutide.



A. ALSHALEEL

Service de Chirurgie plastique, reconstructrice, esthétique et maxillo-faciale, Hôpital Henri-Mondor, CRÉTEIL.

L'obésité est reconnue comme une pandémie majeure du XXI^e siècle, contribuant à l'augmentation de la morbidité, de la mortalité et du fardeau des coûts des soins de santé. Le surpoids et l'obésité sont définis par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) comme un IMC de 25-29,9 kg/m² ou un IMC $\geq$ 30 kg/m². Les modèles prédictifs suggèrent maintenant que la prévalence passera à un adulte sur deux d'ici 2030. À l'échelle internationale, un adulte sur cinq souffre maintenant d'obésité. L'étude sur la charge mondiale de morbidité rapporte que le surpoids et l'obésité sont le 4^e risque de décès dans le monde, et plus de 4,7 millions d'adultes meurent chaque année des suites du surpoids ou de l'obésité. L'obésité est un facteur de risque majeur dans le développement des maladies cardiovasculaires (MCV), du diabète de type 2 (DT2), des troubles musculo-squelettiques et de plusieurs cancers [1-3].

Les associations entre l'obésité, l'obésité centrale (augmentation du tour de taille, en particulier la graisse intra-abdominale/viscérale) et les risques de maladies cardiométaboliques ainsi que d'apnée obstructive du sommeil, d'asthme et de stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD) sont bien établies [4]. Les

cytokines sécrétées par les adipocytes viscéraux, y compris l'interleukine-6, le facteur de nécrose tumorale alpha, la résistine et l'inhibiteur d'activation du plasminogène-1, ont été impliquées dans la pathogenèse de ces maladies, en partie en favorisant des états locaux et systémiques d'inflammation et de thrombose. Une réduction du poids corporel de 5 à 10 % réduit considérablement les fabricants inflammatoires et chroniques prothrombotiques, ainsi que l'incidence des maladies [5].

■ Principes de la pharmacothérapie de l'obésité

Comme pour d'autres maladies chroniques, la prise en charge initiale du surpoids et de l'obésité met l'accent sur des changements durables en matière de nutrition, d'activité physique et de comportements qui ont été démontrés pour réduire le poids et le risque cardiométabolique. Cependant, les interventions axées sur le mode de vie qui incluent uniquement la restriction calorique et/ou le contrôle des portions sont insuffisantes pour maintenir la perte de poids à long terme chez la plupart des patients, avec 1/3 à 2/3 du poids perdu repris

dans l'année suivant la fin du traitement et > 95 % du poids repris dans les 5 ans.

Pour les patients qui n'ont pas réussi à obtenir une perte de poids cliniquement significative, définie comme $\geq 5\%$ du poids de base [16] après 6 mois d'interventions sur le mode de vie, des organisations professionnelles telles que *The Obesity Society*, *l'Endocrine Society* et *l'American Association of Clinical Endocrinologists* recommandent des OMA (Médicaments contre l'obésité/anti-obesity medication) pour les personnes ayant un $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ou un $\text{IMC} \geq 27 \text{ kg/m}^2$ avec des comorbidités [6-7].

Pour les professionnels de santé qui utilisent la pharmacothérapie pour la gestion du poids, les principes de base suivants peuvent être gardés à l'esprit :

1. Traitement à vie

Parce que l'obésité est une maladie chronique, la pharmacothérapie devrait être prescrite dans l'intention d'une utilisation à vie et dans le cadre d'un plan de gestion complet qui comprend la nutrition, l'activité physique et des conseils comportementaux. L'arrêt d'une OMA entraîne souvent une reprise de poids.

2. Les OMA affectent les voies physiopathologiques qui mènent à l'obésité

La pharmacothérapie actuelle de l'obésité cible les dérèglements neurohormonaux sous-jacents qui provoquent une prise de poids et empêchent une perte de poids soutenue. Les changements hormonaux en réponse à la perte de poids induite par l'alimentation, tels que la réduction de l'hormone anorexigène leptine et l'augmentation de l'hormone orexigénique gréline, créent un environnement physiologique propice au retour du corps à son point de consigne de poids corporel plus élevé, précédemment établi. Des réponses d'adaptation supplémentaires à la perte de poids induite par l'alimentation affectant la dépense énergétique,

y compris la réduction du taux métabolique basal, compromettent également le maintien de la perte de poids [8].

3. Les traitements bénéficient à la fois au poids et aux comorbidités

Les objectifs du traitement de l'obésité sont les préventions primaire, secondaire et tertiaire ; c'est-à-dire prévenir le développement ou l'exacerbation de l'obésité et de ses complications. Par exemple, des améliorations des facteurs de risque cardiométaboliques et une réduction du risque de diabète ont été systématiquement rapportées dans les essais de phase III pour les OMA [3].

4. Attendez-vous à une hétérogénéité dans la réponse à la perte de poids

Les essais de phase III ont constamment démontré que les OMA permettent une perte de poids significativement plus importante que le placebo lorsqu'elles sont associées à des modifications du mode de vie. L'efficacité moyenne de ces études varie de 5 à 10 % de perte de poids corporel total. Cependant, comme pour tout traitement médical, une variabilité significative de la réponse individuelle a été rapportée, y compris la possibilité d'une perte de poids nulle (non-répondeurs) à une perte de poids de 20 % ou plus [9].

familiales aujourd'hui. L'approbation des médicaments dans les années 1940 ne nécessitait que la preuve de l'efficacité, au-delà du placebo. L'évaluation des avantages par rapport aux risques dans le cadre d'enquêtes contrôlées n'était pas une exigence jusqu'à l'adoption de l'amendement Kefauver-Harris en 1962. L'approbation du premier OMA, la désoxyphédrine, en 1947, a conduit à la mise au point d'un certain nombre de dérivés d'amphétamine pour la perte de poids, qui ont tous été retirés du marché depuis lors en raison de cette modification [10]. Depuis l'adoption par la FDA de réglementations plus strictes et de preuves d'efficacité clinique, seuls quelques-uns des OMA récemment approuvés ont été retirés du marché américain pour des raisons de sécurité (tableau I).

Médicaments approuvés par la FDA pour la gestion du poids

Aujourd'hui, neuf OMA approuvés par la FDA restent sur le marché : six sont approuvés pour la perte de poids à long terme dont un est indiqué pour des mutations monogéniques spécifiques de l'obésité, et un est en fait un "dispositif" qui fonctionne comme un médicament [3] (tableau II).

1. Orlistat

Orlistat est approuvé pour le traitement de l'obésité chez les adultes et les adolescents (âgés de 12 à 16 ans). Il favorise la perte de poids en inhibant les lipases gastro-intestinales, diminuant ainsi l'absorption des graisses du tractus gastro-in-

Histoire des médicaments anti-obésité

Le développement des OMA remonte aux années 1940, avant les règles et réglementations standard de la FDA qui sont

Nom	Années d'approbation	Raison du retrait
Sibutramine	1997-2010	Les patients à risque élevé de MCV présentaient un risque élevé d'événements cardiovasculaires lorsqu'ils recevaient de la sibutramine
Lorcaserin	2012-2020	La réanalyse d'un essai clinique sur l'innocuité a révélé une incidence accrue de certains cancers

Tableau I : Médicaments anti-obésité récemment rappelés.

Numéro thématique : lipoaspiration

Nom	Année d'approbation	Mécanisme d'action/Effet clinique	Perte de poids moyenne soustraite par placebo (%)	Perte de poids ≥ 5 %, intervention par rapport au placebo (%)
Approuvé pour une utilisation à court terme				
Phentermine	1959	Sympathomimétique/Supprime l'appétit	4,4 à 28 semaines	49 vs 16 à 28 semaines
Diéthylpropion	1959	Sympathomimétique/Supprime l'appétit	6,6 à 6 mois	67,6 contre 25
Approuvé pour une utilisation à long terme				
Orlistat	1999	Inhibiteur de lipase intestinale/Réduit l'absorption des graisses jusqu'à 30 %	3,8	50,5 contre 30,7
Phentermine-topiramate	2012	Combinaison d'inhibiteur sympathomimétique et d'anhydrase carbonique/Diminue l'appétit et les comportements de frénésie alimentaire	8,6	70 contre 21
Bupropion-naltrexone	2014	Combinaison d'un inhibiteur de la recapture de la dopamine et de la noradrénaline et d'un antagoniste des récepteurs mu-opioides/Diminue l'appétit et les fringales	4,8	48 contre 16
Liraglutide 3,0 mg	2014	Agoniste des récepteurs du GLP-1/Diminue l'appétit, augmente la plénitude, augmente la satiété	5,4	63,2 contre 27,1
Gelesis100	2019	Particules d'hydrogel superabsorbantes d'une matrice d'acide cellulo-citrique / Augmente la plénitude. Considéré comme un dispositif médical mais fonctionne comme un médicament.	2 à 6 mois	58,6 contre 42,2
Setmelanotide	2020	Agoniste des récepteurs 4 de la mélanocortine / Diminue l'appétit	Sans objet 12.5-25.6†	Sans objet 64-90†
Sémaglutide 2,4 mg	2021	Agoniste des récepteurs du GLP-1 / Diminue l'appétit, augmente la plénitude, augmente la satiété	12,4	86,4 contre 31,5

Tableau II : Médicaments approuvés.

testinal. En moyenne, 120 mg d'orlistat pris 3x/j diminueront l'absorption des graisses de 30 %. Orlistat s'est avéré plus efficace pour inhiber la digestion des graisses dans les aliments solides, par opposition aux liquides. Orlistat, à une dose plus faible de 60 mg 3x/j, est approuvé pour une utilisation en vente libre aux États-Unis [11, 12].

2. Phentermine/Topiramate

La combinaison à libération prolongée et à comprimé unique phentermine + topiramate a été approuvée par la FDA en 2012 comme traitement à long terme de l'obésité chez les adultes ayant un IMC ≥ 30 kg/m² ou un IMC ≥ 27 kg/m² avec au moins une comorbidité liée au poids. On pense que la phentermine favorise la

perte de poids en augmentant la libération de noradrénaline et en diminuant son absorption dans les noyaux hypothalamiques, entraînant une diminution de l'apport alimentaire [13].

3. Bupropion/Naltrexone

Le comprimé combiné de bupropion et de naltrexone a été approuvé par la FDA pour la perte de poids en septembre 2014. Le bupropion est un inhibiteur de la recapture de la dopamine et de la noradrénaline qui favorise l'activation des voies centrales de la mélanocortine. La naltrexone est un antagoniste des récepteurs opioïdes qui diminue la boucle de rétroaction auto-inhibitrice des récepteurs mu-opioides sur les neurones hypothalamiques anorexigènes

activés par le bupropion, permettant ainsi une perte de poids soutenue.

La FDA recommande de surveiller les patients pour l'aggravation ou l'émergence de pensées ou de comportements suicidaires. Les femmes en âge de procréer doivent effectuer un test de grossesse avant de commencer le médicament et utiliser une contraception pendant la prise [14, 15].

4. Liraglutide 3.0

Liraglutide 3 mg a été approuvé par la FDA en décembre 2014 pour l'obésité chez les adultes et a prouvé son efficacité chez les adolescents âgés de 12 à 18 ans. Le liraglutide est un analogue du glucagon-like peptide-1 (GLP-1) qui active le

POINTS FORTS

- L'obésité constitue un risque majeur pour la santé publique dans le monde ces dernières années.
- La première ligne dans la gestion de l'obésité est la modification du régime alimentaire et du style de vie qui, souvent, ne parviennent pas à maintenir la perte de poids. Pour obtenir des résultats à long terme, une intervention pharmacologique peut être nécessaire. Elle doit être considérée comme un complément à l'intervention sur le mode de vie chez les personnes ayant un IMC > 30 kg/m², ou chez celles ayant un IMC de 27 à 30 kg/m² et des complications liées à l'obésité.
- En France, les médicaments approuvés pour le traitement de l'obésité sont l'orlistat et le liraglutide. L'orlistat est un inhibiteur des lipases gastro-intestinales qui bloque partiellement l'absorption des graisses par l'intestin. Il ne doit être utilisé que chez les personnes obèses ou chez celles en surpoids avec un IMC ≥ 28 et qui ont des facteurs de risque associés, tels que le diabète, l'excès de cholestérol, etc. Le liraglutide est une substance déjà commercialisée en France dans le traitement du diabète de type 2.
- Les médicaments approuvés pour le traitement de l'obésité varient selon les pays. Par exemple, aux États-Unis, les médicaments approuvés pour le traitement de l'obésité comprennent la phentermine-topiramate, le naltrexone-bupropion et l'orlistat 1. En Australie, les médicaments approuvés pour le traitement de l'obésité comprennent la phentermine, le liraglutide, et l'orlistat.
- Les prestataires médicaux, les décideurs et les industries pharmaceutiques reconnaissent de plus en plus la nécessité d'une pharmacothérapie sûre et efficace pour les patients en surpoids ou obèses. Un certain nombre d'OMA en sont actuellement à divers stades de développement.

récepteur du GLP-1. Dans les études animales, l'administration périphérique de liraglutide entraîne une absorption dans des régions spécifiques du cerveau, régulant l'appétit, y compris l'hypothalamus et le tronc cérébral. Une étude à court terme (5 semaines) portant sur des personnes obèses et non diabétiques a démontré que le liraglutide 3 mg/j supprimait l'apport alimentaire aigu, la faim subjective et retardait la vidange gastrique. La dépense énergétique chez les sujets traités par liraglutide 3 mg/j a diminué, et associée à la perte de poids, peut refléter une adaptation métabolique à la perte de poids [16, 17].

5. Setmelanotide

Setmelanotide est un agoniste du récepteur de la mélanocortine-4 (MC4R) qui a été approuvé par la FDA en novembre 2020 pour le traitement de l'obésité monogénique, due à un déficit en pro-opiomélanocortine (POMC), protéine convertase subtilisine/kexine de type 1 (PCSK1) ou récepteur de la leptine (LEPR) chez les personnes âgées de 6 ans ou plus. La liaison de la leptine à son récepteur provoque le clivage intracellulaire du peptide POMC par PCSK1 en hormone stimulant les alpha-mélanocytes (α MSH), qui est l'agoniste endogène de MC4R [18, 19].

6. Sémaglutide 2.4

Le sémaglutide 2,4 mg a été approuvé par la FDA pour le traitement de l'obésité chez l'adulte en juin 2021. Le sémaglutide est un analogue du GLP-1 à action prolongée administré par injection sous-cutanée hebdomadaire à des doses de 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 1,7 mg et 2,4 mg. Il favorise la perte de poids par de multiples mécanismes, y compris le ralentissement de la vidange gastrique, réduisant ainsi la faim et l'apport énergétique, en plus des effets anorexigènes directs sur le cerveau, conduisant à une satiété accrue [20].

7. Gelesis 100

Gelesis 100 est le premier AOM approuvé par la FDA pour les adultes en surpoids (IMC 25-40 kg/m²), avec ou sans comorbidités. Gelesis 100 est une matrice d'hydrogel composée de cellulose modifiée réticulée avec de l'acide citrique. Son mécanisme d'action est d'absorber l'eau pour occuper environ 1/4 du volume moyen de l'estomac, favorisant la plénitude. Parce qu'il atteint son objectif principal grâce à un mode d'action mécanique, il est considéré comme un dispositif plutôt qu'un médicament et n'a aucun effet systémique. La dose est de trois capsules orales (2,25 g/dose) qui sont ingérées avec 500 mL d'eau, 20-30 minutes avant le déjeuner et le dîner.

Orientations futures pour les médicaments amaigrissants

Les prestataires médicaux, les décideurs et les industries pharmaceutiques reconnaissent de plus en plus la nécessité d'une pharmacothérapie sûre et efficace pour les patients en surpoids ou obèses. Un certain nombre d'OMA en sont actuellement à divers stades de développement. Les doubles modulateurs peptidiques gastro-intestinaux du GLP-1 et des récepteurs polypeptiques insu-

■ Numéro thématique : lipoaspiration

linotropes (GIP) gluco-dépendants ou glucagon, comme le tirzépate et le cotadutide, ont des résultats de phase II démontrant une perte de poids efficace dans des populations spécifiques. Le bimagrumab est un nouvel OMA de première classe qui est un anticorps monoclonal contre les récepteurs de l'activine de type 2 sur les myoblastes squelettiques. Son essai de phase II s'est concentré sur le critère d'évaluation unique de la perte de masse grasse plutôt que sur la perte de poids corporel total. Avec l'avènement d'OMA très efficaces comme le sémaglutide 2,4 mg et de nouveaux agents ciblant spécifiquement la perte de masse grasse, la pharmacothérapie est susceptible de devenir plus acceptable par la société et la communauté médicale pour traiter l'obésité comme une maladie [21, 22].

■ Prise en charge de l'obésité en France

Concernant 17,2 % de la population des 18-74 ans en 2015 en France, l'obésité est un véritable enjeu de santé publique. Comme dans le reste des pays développés, la prise en charge consiste en premier recours à une modification de l'hygiène alimentaire et la réalisation d'activité physique. Cette prise en charge doit être active et pluridisciplinaire avec un suivi régulier et prolongé d'au moins 2 ans, avec comme objectif une perte de poids de 5 % en 6 mois. En cas d'échec, il pourra être proposé un traitement médicamenteux par analogue du GLP1 ayant l'AMM dans l'indication de l'obésité chez les patients en situation d'obésité avec un $\text{IMC} \geq 35 \text{ kg/m}^2$. Cette prescription médicamenteuse pourra néanmoins être proposée 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 de mode de vie sont limités. En cas d'échec du traitement médicamenteux bien conduit, et en der-

nier recours, une prise en charge chirurgicale pourra être proposée au patient dont l' $\text{IMC} > 40$ ou ceux dont l' $\text{IMC} > 35$ et atteint de comorbidités. Quelle que soit la technique utilisée, il s'agit d'un traitement efficace, avec une perte de poids entre 20 à 40 % qui se maintient à long terme, mais qui reste néanmoins lourd et invasif.

Des médicaments précédemment cités, seuls trois disposent de l'AMM en France dans le traitement de l'obésité ; toujours en association à un régime modérément hypocalorique et une augmentation de l'activité physique : l'orlistat, la liraglutide et la sémaglutide. De ces trois médicaments, seule la sémaglutide dispose d'une prise en charge par l'Assurance maladie et donc d'un remboursement, à la suite d'un rapport favorable de l'HAS, fin décembre 2022.

>>> **Orlistat** est indiqué comme traitement de l'obésité ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$), ou du surpoids ($\text{IMC} \geq 28 \text{ kg/m}^2$), associé à des facteurs de risques. Il doit être arrêté après 12 semaines si les patients n'ont pas perdu au moins 5 % du poids initial mesuré au début du traitement médicamenteux.

>>> **Liraglutide** a l'AMM dans une indication similaire à celle de la sémaglutide mais non remboursable.

>>> **Sémaglutide** est indiqué en cas d'échec de la prise en charge nutritionnelle (perte de poids de 5 % en 6 mois) chez les adultes de < 65 ans et ayant un $\text{IMC} > 35$. Dans ce cadre, il bénéficie d'une prise en charge par l'Assurance maladie. Cet avis favorable de la HAS reste cependant conditionné à la réévaluation de la sémaglutide dans un délai maximum de 2 ans sur la base des résultats de l'étude de phase III SELECT, évaluant le risque d'événements cardiovasculaires chez des patients en situation de surpoids ou d'obésité ayant déjà présenté des événements cardiovasculaires (résultats disponibles au premier trimestre 2024) [23].

1. Focus sur la sémaglutide

Seul médicament actuellement remboursé, sa prescription initiale est réservée à l'heure actuelle aux **professionnels et structures impliqués dans la prise en charge de l'obésité des niveaux de recours 2 et 3**, à savoir :

- le médecin spécialiste de l'obésité (médecin nutritionniste) et exerçant en partenariat avec les autres professionnels concernés par l'obésité, SSR spécialisés en "gastro-entérologie, endocrinologie, diabétologie, nutrition" ;
- les centres spécialisés de l'obésité (CSO) ou les centres hospitaliers universitaires (CHU) ;

Cette spécialité se présente sous forme de solution injectable en stylo prérempli multidoses. Il est administré par voie sous-cutanée 1x/semaine. La posologie d'entretien est de 2,4 mg/semaine. Cette dernière est atteinte progressivement en augmentant la posologie par paliers successifs, chaque palier durant 1 mois :

- palier 1 : 0,25 mg/semaine
- palier 2 : 0,5 mg/semaine
- palier 3 : 1 mg/semaine
- palier 4 : 1,7 mg/semaine
- palier 5 : posologie standard 2,4 mg/semaine

Cette mesure vise essentiellement à réduire la survenue de symptômes gastro-intestinaux significatifs. Il est alors conseillé d'envisager de retarder l'augmentation de la dose ou de réduire à la dose précédente, jusqu'à l'amélioration des symptômes.

Que faire en cas d'oubli ? Prendre la dose si oublié < 5 jours puis reprendre le traitement au jour prévu. Si oublié > 5 jours, ne pas reprendre la dose oubliée mais reprendre le traitement au jour prévu.

Mise en garde vis-à-vis de populations particulières :

>>> **Patients atteints de diabète de type 2 :** lors de l'initiation du traitement

par sémaglutide, une réduction de la dose d'insuline ou des sécrétagogues de l'insuline (tels que les sulfamides hypoglycémiantes) administrés de façon concomitante doit être envisagée afin de réduire le risque d'hypoglycémie.

>>> Patients insuffisants rénaux :

aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. L'expérience relative à l'utilisation du sémaglutide chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère est limitée. Le sémaglutide n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou terminale (DFGe < 30 mL/min/1,73 m²).

>>> Patients insuffisants hépatiques :

aucun ajustement de la dose n'est requis chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. L'expérience relative à l'utilisation du sémaglutide chez des patients présentant une insuffisance hépatique sévère est limitée. Le sémaglutide n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère et doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée.

>>> Population pédiatrique et sujets âgés (≥ 65 ans) : non indiqué [23].

BIBLIOGRAPHIE

1. OGDEN CL, CARROLL MD, FRYAR CD *et al.* Prevalence of Obesity Among Adults and Youth: United States, 2011-2014. *NCHS Data Brief*, 2015;1-8.
2. World Health Organization (WHO). Overweight and Obesity. Vol 20202020.
3. TCHANG BG, ARAS M, KUMAR RB *et al.* Pharmacologic Treatment of Overweight and Obesity in Adults. *Endotext*, 2021.
4. STEIN CJ, COLDITZ GA. The epidemic of obesity. *J clin Endocrinol metab*, 2004; 89:2522-2525.
5. DESPRÉS JP, LEMIEUX I, PRUD'HOMME D. Treatment of obesity: need to focus on high risk abdominally obese patients. *BMJ*, 2001;322:716-720.
6. JENSEN MD, RYAN DH, APOVIAN CM *et al.* 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation*, 2014;129:102-138.
7. FOSTER G. The behavioral approach to treating obesity. *Am Heart J*, 2006; 151:625-627.
8. KORNER J, ARONNE LJ. The emerging science of body weight regulation and its impact on obesity treatment. *J clin invest*, 2003;111:565-570.
9. WADDEN TA, FOREYT JP, FOSTER GD *et al.* Weight loss with naltrexone SR/bupropion SR combination therapy as an adjunct to behavior modification: the COR-BMOD trial. *Obesity* (Silver Spring, Md), 2011;19:110-120.
10. COLMAN E. Anorectics on trial: a half century of federal regulation of prescription appetite suppressants. *Ann Intern Med*, 2005;143:380-385.
11. Xenical (orlistat) [package insert]. San Francisco, CA: Genentech USA, Inc.; 1999.
12. ZHI J, MELIA AT, GUERCIOLINI R *et al.* Retrospective population-based analysis of the dose-response (fecal fat excretion) relationship of orlistat in normal and obese volunteers. *Clin Pharmacol Ther*, 1994;56:82-85.
13. NELSON DL, GEHLERT DR. Central nervous system biogenic amine targets for control of appetite and energy expenditure. *Endocrine*, 2006;29:49-60.
14. GREENWAY FL, WHITEHOUSE MJ, GUTTADAURIA M *et al.* Rational design of a combination medication for the treatment of obesity. *Obesity* (Silver Spring, Md), 2009;17:30-39.
15. BILLES SK, SINNAYAH P, COWLEY MA. Naltrexone/bupropion for obesity: an investigational combination pharmacotherapy for weight loss. *Pharmacol Res*, 2014;84:1-11.
16. KELLY AS, AUERBACH P, BARRIENTOS-PEREZ M *et al.* Investigators N-T. A Randomized, Controlled Trial of Liraglutide for Adolescents with Obesity. *N Engl J Med*, 2020;382:2117-2128.
17. KANOSKI SE, HAYES MR, SKIBICKA KP. GLP-1 and weight loss: unraveling the diverse neural circuitry. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2016; 310:R885-895.
18. Rhythm Pharmaceuticals. Imcivree (setmelanotide) [package insert]. Boston, MA 2021.
19. AYERS KL, GLICKSBERG BS, GARFIELD AS *et al.* Melanocortin 4 Receptor Pathway Dysfunction in Obesity: Patient Stratification Aimed at MC4R Agonist Treatment. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018;103:2601-2612.
20. Novo Nordisk. Wegovy (semaglutide 2.4mg) [package insert]. Plainsboro, NJ 2021.
21. TCHANG BG, TARAZI MS, ARAS M *et al.* An update on pharmacotherapeutic strategies for obesity. *Expert Opin Pharmacother*, 2021;1-14.
22. HEYMSFIELD SB, COLEMAN LA, MILLER R *et al.* Effect of Bimagrutab vs Placebo on Body Fat Mass Among Adults With Type 2 Diabetes and Obesity. *JAMA Network Open*, 2021;4:e2033457.
23. Dictionnaire Vidal : <https://www.vidal.fr>

L'auteur a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.