

Les nouveaux médicaments de l'obésité : un changement de paradigme ?

Jean-Paul Thissen

New obesity drugs: a paradigm shift?

GLP-1 receptor agonists (GLP-1RAs) are the most extensively studied drug class for obesity treatment. These molecules induce significant weight loss and an improvement regarding comorbidities associated with excess weight. Weight loss results almost exclusively from caloric intake reduction. GLP-1RAs are well tolerated and have a satisfactory safety profile. Molecules currently under development aim to enhance weight loss, notably by targeting other receptors, and to improve patient compliance. Their use raises many questions (cost and possible reimbursement, duration of use, very long-term safety, place in relation to dietary management and bariatric surgery, etc.). Even though all these questions must be addressed, a paradigm shift is taking shape in the management of obesity, after decades of failure.

KEYWORDS

GLP-1 receptor, obesity, weight loss

Les agonistes du récepteur du GLP-1 (GLP-1RAs) représentent la classe de médicaments la plus étudiée pour le traitement de l'obésité. Ces molécules induisent une perte de poids importante et une amélioration des comorbidités associées à l'excès de poids. La perte de poids résulte quasi exclusivement d'une réduction de l'apport calorique. Les GLP-1RAs se caractérisent par une bonne tolérance et un profil de sécurité satisfaisant. Les molécules en cours de développement visent à amplifier la perte de poids notamment en ciblant d'autres récepteurs et à améliorer la compliance des patients. Leur utilisation soulève de nombreuses questions (coût et remboursement éventuel, durée d'utilisation, sécurité à très long terme, place par rapport au traitement hygiéno-diététique, place par rapport à la chirurgie bariatrique,...). Même si toutes ces questions méritent d'être adressées, il n'en demeure pas moins, qu'après des décennies d'échecs, un changement de paradigme se dessine dans la prise en charge de l'obésité.

Le GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*) et les molécules qui en sont dérivées (appelées agonistes du récepteur du GLP-1 ou GLP-1RAs), ont été reconnus comme molécules de l'année 2023 par le journal *Science*. Initialement développés pour le traitement du diabète sucré de type 2, les GLP-1RAs ont ensuite été étudiés dans la prise en charge de l'obésité.

L'engouement médiatique pour cette classe de molécules tient surtout à l'ampleur de la perte de poids obtenue et à leur bonne tolérance (1). Ces deux caractéristiques, jointes à leur impact favorable sur la plupart des comorbidités liées à l'obésité, contribuent à leur assigner une place de choix dans le traitement médicamenteux de l'obésité. En effet, avec le traitement hygiéno-diététique seul, plus de la moitié du poids perdu est regagné en deux ans et plus des trois quarts en cinq ans (2). En outre, l'ampleur de la perte de poids obtenue est le plus souvent insuffisante pour

affecter de façon significative le profil de risque cardiovasculaire. L'arrivée de cette nouvelle classe de molécules pourrait dès lors avoir des répercussions importantes dans la prise en charge de l'obésité. Cependant, leur utilisation à grande échelle soulève de nombreuses questions, médicales, mais aussi socio-économiques et éthiques.

MOLÉCULES (BIENTÔT) DISPONIBLES EN BELGIQUE

LIRAGLUTIDE

Le Liraglutide (Saxenda®) a été le premier GLP-1RA introduit en Belgique pour le traitement de l'obésité. Ses caractéristiques ont été résumées dans un article du *Louvain Médical* (3). Comme il est sur le marché depuis dix ans, il ne sera plus présenté dans cet article.

SEMAGLUTIDE

Le Semaglutide présente une structure proche de la molécule de GLP-1 humain. Elle a été modifiée de façon à le rendre résistant à la dégradation par l'enzyme DPP4 et lui assurer une plus longue demi-vie. L'administration se fait par injection sous-cutanée à raison de 2.4 mg par semaine. La perte de poids résulte quasi exclusivement d'un effet satiétogène secondaire à la stimulation du GLP1-R au niveau de l'hypothalamus. Les effets du Semaglutide en association avec un traitement hygiéno-diététique ont été étudiés dans le traitement de l'excès de poids au cours du programme STEP (STEP 1 à 8) (4). La population étudiée était non-diabétique, majoritairement blanche (plus de 70%) et féminine (plus de 75%) dans la majorité de ces études (sauf STEP 2) (5). Dans ce programme, plus de 90% des patients randomisés ont terminé l'étude. Le traitement hygiéno-diététique comprenait une réduction de l'apport calorique d'environ 500 kcal/jour associé à une activité physique de 150 minutes par semaine. En comparaison avec le Liraglutide ou Saxenda® (3 mg/jour), le Semaglutide ou Wegovy® (2.4 mg/semaine) cause une perte pondérale au moins deux fois plus importante (-15.8% vs -6.4% après 68 semaines) (STEP 8) (6). Cette supériorité est probablement secondaire à une réduction plus marquée de l'apport calorique avec le Semaglutide (-35% vs -16%). Le rapport coût-efficacité est en faveur du Semaglutide (7). La perte de poids obtenue avec le Semaglutide est dose-dépendante (2.4 mg > 1 mg/semaine) (STEP 2) (5). Le nadir de poids est atteint vers la 60^e semaine de traitement (STEP 4) (8). En effet, lorsque le traitement est prolongé au-delà de 60 semaines, le poids ne diminue plus (STEP 5) (9). Comme avec tous les traitements de l'obésité, l'arrêt du traitement est associé à une reprise de poids (deux tiers du poids perdu repris sur une année) (STEP 1) (10, 11). L'ampleur de la perte de poids est cohérente d'une étude à l'autre (aux alentours de 15%), quelle que soit la population étudiée (STEP 6) (12). Comme attendu, elle est plus faible chez les patients diabétiques de type 2 (-9.6%) (STEP 2). Un traitement hygiéno-diététique intensif au départ (réduction drastique de l'apport calorique à 1000-1200 kcal/jour pendant 8 semaines) n'augmente pas la perte pondérale cumulée (STEP 3) (13). Avec le Semaglutide, environ 85% des patients atteignent une perte de poids de 5% et un tiers une perte de poids de 20% ou plus! Certaines études suggèrent que la perte de poids serait plus importante dans le sexe féminin (14). Outre la perte de poids, le Semaglutide a montré un effet bénéfique sur la plupart des comorbidités associées à l'obésité. C'est notamment le cas pour le (pré)diabète sucré, mais aussi la dyslipidémie athérogène et l'hypertension artérielle. Aucune étude n'a rapporté l'utilisation du Semaglutide au-delà de 2 ans. Plus récemment, ces études STEP ont été complétées par deux études à visée cardiovasculaire. Dans la première étude (SELECT) (15), l'admini-

nistration de Semaglutide à des sujets en obésité sans diabète mais en prévention secondaire a permis de réduire de 20% les événements cardiovasculaires (de 8% à 6.5%), en particulier les infarctus non-fatals (-28%). Le traitement par Semaglutide s'est accompagné d'une perte de poids (-9.4% vs 0.9% avec le placebo) et d'une amélioration de plusieurs paramètres de risque cardiovasculaire comme le périmètre abdominal, la tension artérielle, le profil lipidique et la CRP. Dans la seconde étude, l'administration de Semaglutide à des sujets en obésité sans diabète mais en insuffisance cardiaque à fraction d'éjection conservée a réduit la symptomatologie subjective évaluée par le questionnaire KCCQ-CSS et a augmenté la capacité physique mesurée par le gain de distance parcourue en 6 minutes (21.5 vs 1.2 mètres) (16). Le traitement de l'obésité par Semaglutide 2.4 mg (Wegovy®) est approuvé par la FDA et la EMA et recommandé par NICE.

TIRZEPATIDE

Le Tirzepatide est un peptide synthétique de 39 acides aminés dérivé du GIP (*glucose-dependent insulinotropic polypeptide*), une autre incrétine. La molécule se fixe au récepteur du GIP avec la même affinité que le GIP original mais aussi au récepteur du GLP-1 avec une affinité cinq fois plus faible que le GLP1 original (17). Comme pour le Semaglutide, la perte de poids résulte quasi exclusivement d'un effet satiétogène secondaire à la stimulation du GLP1-R au niveau de l'hypothalamus. L'administration se fait également par injection sous-cutanée à raison de 10 ou 15 mg par semaine. Les effets du Tirzepatide en association avec un traitement hygiéno-diététique ont été étudiés dans le traitement de l'excès de poids au cours du programme SURMOUNT (18). La population étudiée était non-diabétique, majoritairement blanche (plus de 70%) et féminine (plus de 60%) dans la majorité de ces études (sauf SURMOUNT 2) (19). Dans ce programme, plus de 80% des patients randomisés ont terminé l'étude. Le traitement hygiéno-diététique comprenait une réduction de l'apport calorique d'environ 500 kcal/jour associé à une activité physique de 150 minutes par semaine. Le Tirzepatide cause une perte pondérale d'environ 20% en 72 semaines (SURMOUNT 1) (20), soit une perte plus importante que le Semaglutide 2.4 mg/semaine (21). Cette supériorité ne semble pas secondaire à une réduction plus marquée de l'apport calorique avec le Tirzepatide. La perte de poids obtenue avec le Tirzepatide est dose-dépendante (15 mg > 10 mg >>> 5 mg/semaine) (SURMOUNT 1) (20). Le nadir de poids est atteint vers la 72^e semaine de traitement (SURMOUNT 4) (22). Comme avec tous les traitements de l'obésité, l'arrêt du traitement est associé à une reprise de poids (moitié du poids perdu repris sur une année) (SURMOUNT 4). Comme attendu, la perte pondérale est plus faible chez les patients diabétiques de type 2 (-15%) (SURMOUNT 2) (19). Lorsqu'un traitement hygiéno-diété-

tique intensif (réduction de l'apport calorique quotidien à 1200 kcal pour les femmes et 1500 kcal pour les hommes) a permis d'obtenir une perte pondérale de plus de 5% en 12 semaines, l'administration de Tirzepatide pendant les 72 semaines suivantes cause une perte pondérale cumulée d'environ 25%. (SURMOUNT 3) (23). Avec le Tirzepatide, environ 90% des patients atteignent une perte de poids de 5% et une moitié une perte de poids de 20% ou plus (SURMOUNT 1) (20)! Outre la perte de poids, le Tirzepatide comme le Semaglutide a montré un effet bénéfique sur la plupart des comorbidités associées à l'obésité. Le Tirzepatide sera commercialisé pour le traitement de l'obésité sous le nom de Mounjaro® dans notre pays et Zepbound® aux EU. Le traitement de l'obésité par Tirzepatide est approuvé par la FDA et la EMA.

EFFETS SECONDAIRES

La sécurité de ces molécules a d'abord été testée dans le traitement du diabète sucré, notamment au travers des programmes SUSTAIN pour le Semaglutide et SURPASS pour le Tirzepatide (24). Les effets secondaires les plus fréquents sont essentiellement digestifs, rarement sérieux et souvent transitoires (nausées, vomissements, parfois constipation ou diarrhée). Une augmentation progressive de la dose permet de réduire voire d'éviter ces effets secondaires. Les effets secondaires graves sont beaucoup plus rares (pancréatite, lithiase biliaire et cholécystite) et peuvent également être favorisés par la perte de poids elle-même. Ces risques bien que réels restent faibles en valeur absolue ($\leq 1\%$ par an) (25). On estime que 1.7% de la population aux EU a reçu du Semaglutide au cours de l'année 2023 (26). Dès lors, il n'est pas étonnant que l'utilisation à grande échelle de ces molécules en particulier le Semaglutide (Ozempic® ou Wegovy®) ait conduit à mettre en évidence des problèmes plus rares encore, notamment une gastroparésie et un iléus fonctionnel. La gastroparésie a été associée à un risque potentiel d'inhalation bronchique dans le contexte opératoire ou en cas de sédation pour une exploration digestive haute. L'iléus a été rendu responsable de préparation colique insuffisante avec un risque d'échec de coloscopie (27). Plus récemment, l'attention a été attirée par le risque d'idées suicidaires (récemment infirmé) (28), de perte de cheveux, et de cancer thyroïdien (29) avec ces molécules. Ces risques sont actuellement évalués par les agences sanitaires.

MOLÉCULES DANS LE PIPELINE

Les nombreuses recherches en cours visent à augmenter encore la perte de poids induite par les GLP-1RAs et à améliorer la compliance des patients à ces traitements. Pour accroître la perte de poids, des molécules ciblant non seulement les récepteurs du GLP-1 et du GIP (double-

agoniste), mais aussi ceux du glucagon (tri-agoniste) sont en cours de développement. Le premier de cette famille, le Retatrutide, induit après 48 semaines une perte de poids de 24.2% vs 2.1% avec le placebo (30). Des double-agonistes (Cotadutide) ciblant les récepteurs du GLP-1 et du glucagon (31) ou des associations de GLP1-RA (Semaglutide) et d'analogues de l'amyline (Cagrilintide) (32) sont en cours de développement. Afin d'améliorer la compliance, la recherche s'oriente vers l'administration de molécules orales. Il s'agit dans ce cas soit de molécules peptidiques protégées de la dégradation gastrique (33) comme dans le Rybelsus® (Semaglutide oral destiné au traitement du diabète), soit de petites molécules synthétiques non-peptidiques (Glipton) (34) ciblant le récepteur au GLP-1. Enfin des formes injectables retard de GLP1-RA ont été testées à ce jour uniquement dans des études précliniques (35).

QUESTIONS OUVERTES

L'utilisation à grande échelle de cette classe thérapeutique n'est pas sans soulever de nombreuses questions. La première est bien sûr celle du coût. Aux EU, le coût de ce traitement est estimé à plus de 1000 € par mois. Si le produit ne devait pas être remboursé par la sécurité sociale en Belgique, il existe un risque que les individus qui en ont le plus besoin ne puissent y avoir accès pour des raisons financières (36). Si par contre il est remboursé, le coût serait difficile à supporter par la sécurité sociale vu la prévalence élevée de l'obésité dans notre pays (de l'ordre de 20% soit deux millions d'individus!). Ceci est d'autant plus vrai qu'à l'instar d'autres affections chroniques, le traitement de l'obésité doit se concevoir à long terme. En effet, dans toutes ces études, l'arrêt de la médication s'accompagne d'une reprise pondérale et d'un retour des comorbidités. Dès lors, une sélection des patients pouvant bénéficier de ce traitement sera inévitablement nécessaire, non seulement en fonction du poids, mais surtout en fonction des comorbidités et des bénéfices attendus, ceux-ci ayant été démontrés par des études cliniques. Comme la perte pondérale semble s'observer même en absence de traitement hygiéno-diététique, il existe un risque certain que les patients soient peu enclins à modifier en profondeur leur alimentation et leur niveau d'activité physique parallèlement à ces traitements (14). De plus, comme observé pour d'autres affections (notamment l'infection par le HIV), la mise à disposition d'un traitement efficace pourrait décourager la mise en place des mesures de prévention tant attendues (37). Ceci est particulièrement dommageable car l'obésité est clairement accessible à la prévention. A contrario, l'obésité une fois installée est particulièrement difficile à corriger. En outre, une alimentation saine est non seulement à même de prévenir l'obésité, mais aussi d'autres affections qui ne sont pas directement ou intimement associées à l'obésité,

comme c'est le cas pour le cancer. Au vu de l'ampleur de la perte de poids observée, qui est proche de celle induite par la chirurgie bariatrique (30%), la question de la place de ces molécules par rapport à la chirurgie bariatrique devra également être posée. Enfin, les bénéfices et les risques de l'utilisation de ces molécules à très long terme ne sont pas encore connus (sarcopénie, ostéoporose, carences nutritionnelles,...) (27).

RETOMBÉES NON-MÉDICALES

L'arrivée de ces médicaments a eu un impact non négligeable sur le plan financier et économique. Pour l'industrie pharmaceutique, en particulier Novo Nordisk et Eli Lilly, les retombées ont été favorables. En effet, l'action de ces fabricants a bondi respectivement de plus de 36% et de plus de 47%. Selon la presse financière, Novo Nordisk est devenu la première capitalisation boursière en Europe, dépassant LVMH et même celle du Danemark! A l'inverse, d'autres industries, notamment impliquées dans l'alimentation rapide, craignent de voir leur vente diminuer suite à l'introduction des GLP1-RA. Les conséquences économiques pourraient être encore plus surprenantes. Ainsi, United Airlines a estimé que si chaque passager perdait 5 kg, elle pourrait économiser par an 80 millions de dollars de carburant pour ses avions!

RÉFÉRENCES

1. Liu Y, Ruan B, Jiang H, Le S, Liu Y, Ao X, *et al.* The Weight-loss Effect of GLP-1RAs Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists in Non-diabetic Individuals with Overweight or Obesity: A Systematic Review with Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Clin Nutr.* 2023; 118(3):614-626.
2. Anderson JW, Konz EC, Frederich RC, Wood CL. Long-term weight-loss maintenance: a meta-analysis of US studies. *Am J Clin Nutr.* 2001; 74(5):579-584.
3. Thissen JP. Le Liraglutide 3 mg (Saxenda): un nouveau médicament de l'obésité. *Louvain Med.* 2016; 135(6):359-363.
4. Ryan DH. Semaglutide for obesity: four STEPs forward, but more to come. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021; 9(5):252-254.
5. Davies M, Færch L, Jeppesen OK, Pakseresht A, Pedersen SD, Perreault L, *et al.* Semaglutide 2-4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet.* 2021; 397:971-984.
6. Rubino DM, Greenway FL, Khalid U, O'Neil PM, Rosenstock J, Sorig R, *et al.*; Investigators S. 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; 327(2):138-150.
7. Azuri J, Hammerman A, Aboalhasan E, Sluckis B, Arbel R. Liraglutide versus semaglutide for weight reduction—a cost needed to treat analysis. *Obesity (Silver Spring, Md).* 2023; 31(6):1510-1513.
8. Rubino D, Abrahamsson N, Davies M, Hesse D, Greenway FL, Jensen C, *et al.* Effect of Continued Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Placebo on Weight Loss Maintenance in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 4 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021; 325(14):1414-1425.
9. Garvey WT, Batterham RL, Bhatta M, Buscemi S, Christensen LN, Frias JP *et al.* Two-year effects of semaglutide in adults with overweight or obesity: the STEP 5 trial. *Nat Med.* 2022; 28(10):2083-2091.
10. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, *et al.* Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med.* 2021; 384(11):989-1002.
11. Wilding JPH, Batterham RL, Davies M, Van Gaal LF, Kandler K, Konakli K, *et al.* Weight regain and cardiometabolic effects after withdrawal of semaglutide: The STEP 1 trial extension. *Diabetes, obesity & metabolism.* 2022; 24(8):1553-1564.
12. Kadowaki T, Isendahl J, Khalid U, Lee SY, Nishida T, Ogawa W, *et al.* Semaglutide once a week in adults with overweight or obesity, with or without type 2 diabetes in an east Asian population (STEP 6): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3a trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology.* 2022; 10(3):193-206.
13. Wadden TA, Bailey TS, Billings LK, Davies M, Frias JP, Koroleva A, *et al.* Effect of Subcutaneous Semaglutide vs Placebo as an Adjunct to Intensive Behavioral Therapy on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021; 325(14):1403-1413.
14. Ruder K. At ObesityWeek, More Data and Questions About Semaglutide, Tirzepatide, and Retatrutide. *JAMA.* 2023; E1-E3.
15. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, Deanfield J, Emerson SS, Esbjerg S, *et al.* Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. *N Engl J Med* 2023; 389(24):2221-2232.

PROBLÈMES DE DISPONIBILITÉ

L'engouement pour les GLP-1RAs dans le traitement de l'obésité, notamment aux EU où le Wegovy est déjà commercialisé, a engendré une rupture de stock dans plusieurs pays. Afin de garantir la poursuite de l'approvisionnement pour les patients diabétiques pour lesquels ces produits (Victoza®, Ozempic®, Rybelsus®, Trulicity®, Bydureon®) ont été mis sur le marché, le Ministre fédéral de la santé a rédigé un arrêté royal publié au Moniteur belge ce 14 novembre 2023. Celui-ci stipule que l'utilisation de ces GLP-1RAs est autorisée, comme précédemment acquis, dans la prise en charge du diabète sucré de type 2 avec un remboursement sous certaines conditions spécifiques. Dans le cadre du traitement de l'obésité, ces GLP-1RAs peuvent être initiés par des endocrinologues, uniquement chez des patients avec un IMC supérieur ou égal à 35 kg/m² ou supérieur ou égal à 30 kg/m² avec une comorbidité liée à l'obésité. Même si cet arrêté royal concerne tous les GLP-1RAs précédemment mentionnés, seuls le Liraglutide (Victoza®) et le Semaglutide (Ozempic®) ont été évalués dans le traitement de l'excès de poids, et encore à des posologies plus élevées (respectivement 3 mg/jour et 2.4 mg/semaine), que celles utilisées dans le diabète sucré. Cette mesure est temporaire jusqu'au 31 août 2024.

16. Kosiborod MN, Abildstrom SZ, Borlaug BA, Butler J, Rasmussen S, Davies M, *et al.* Semaglutide in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity. *N Engl J Med.* 2023; 389(12):1069-1084.
17. Campbell JE, Muller TD, Finan B, DiMarchi RD, Tschop MH, D'Alessio DA. GIPR/GLP-1R dual agonist therapies for diabetes and weight loss-chemistry, physiology, and clinical applications. *Cell Metab.* 2023 Sep 5;35(9):1519-1529.
18. le Roux CW, Zhang S, Aronne LJ, Kushner RF, Chao AM, Machineni S, *et al.* Tirzepatide for the treatment of obesity: Rationale and design of the SURMOUNT clinical development program. *Obesity (Silver Spring, Md).* 2023; 31(1):96-110.
19. Garvey WT, Frias JP, Jastreboff AM, le Roux CW, Sattar N, Aizenberg D, *et al.* Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity in people with type 2 diabetes (SURMOUNT-2): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2023; 402(10402):613-626.
20. 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):205-216.
21. Alkhezi OS, Alahmed AA, Alfayez OM, Alzuman OA, Almutairi AR, Almohammed OA. Comparative effectiveness of glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the management of obesity in adults without diabetes: A network meta-analysis of randomized clinical trials. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity.* 2023; 24(3):e13543.
22. Aronne LJ, Sattar N, Horn DB, Bays HE, Wharton S, Lin WY, *et al.* Continued Treatment With Tirzepatide for Maintenance of Weight Reduction in Adults With Obesity: The SURMOUNT-4 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2024; 331(1):38-48.
23. Wadden TA, Chao AM, Machineni S, Kushner R, Ard J, Srivastava G, *et al.* Tirzepatide after intensive lifestyle intervention in adults with overweight or obesity: the SURMOUNT-3 phase 3 trial. *Nat Med.* 2023; 29(11):2909-2918.
24. Smits MM, Van Raalte DH. Safety of Semaglutide. *Frontiers in endocrinology.* 2021; 12:645563.
25. Sodhi M, Rezaeianzadeh R, Kezouh A, Etminan M. Risk of Gastrointestinal Adverse Events Associated With Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists for Weight Loss. *JAMA.* 2023.
26. Couzin-Frankel J. Obesity meets its match. *Science* 2023, 382(6676):1227.
27. Ruder K: As Semaglutide's Popularity Soars, Rare but Serious Adverse Effects Are Emerging. *JAMA.* 2023; 330(22):2140-2143.
28. Wang W, Volkow ND, Berger NA, Davis PB, Kaelber DC, Xu R. Association of semaglutide with risk of suicidal ideation in a real-world cohort. *Nat Med.* 2024; 30(1):168-176.
29. Bezin J, Gouverneur A, Penichon M, Mathieu C, Garrel R, Hillaire-Buys D, *et al.* GLP-1 Receptor Agonists and the Risk of Thyroid Cancer. *Diabetes Care.* 2022; 46(2):384-390.
30. Jastreboff AM, Kaplan LM, Frias JP, Wu Q, Du Y, Gurbuz S, *et al.* Triple-Hormone-Receptor Agonist Retatrutide for Obesity - A Phase 2 Trial. *N Engl J Med.* 2023; 389(6):514-526.
31. Parker VER, Robertson D, Erazo-Tapia E, Havekes B, Phielix E, de Ligt M, *et al.* Cotadutide promotes glycogenolysis in people with overweight or obesity diagnosed with type 2 diabetes. *Nat Metab.* 2023; 5(12):2086-2093.
32. Enebo LB, Berthelsen KK, Kankam M, Lund MT, Rubino DM, Satylganova A, *et al.* Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of concomitant administration of multiple doses of cagrilintide with semaglutide 2-4 mg for weight management: a randomised, controlled, phase 1b trial. *The Lancet.* 2021; 397(10286):1736-1748.
33. Knop FK, Aroda VR, do Vale RD, Holst-Hansen T, Laursen PN, Rosenstock J, *et al.*; Investigators O: Oral semaglutide 50 mg taken once per day in adults with overweight or obesity (OASIS 1): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2023; 402(10403):705-719.
34. Wharton S, Blevins T, Connery L, Rosenstock J, Raha S, Liu R, *et al.* Daily Oral GLP-1 Receptor Agonist Orforglipton for Adults with Obesity. *N Engl J Med.* 2023; 380(10):877-888.
35. d'Aquino AI, Maikawa CL, Nguyen LT, Lu K, Hall IA, Jons CK, *et al.* Use of a biomimetic hydrogel depot technology for sustained delivery of GLP-1 receptor agonists reduces burden of diabetes management. *Cell Rep Med.* 2023; 4(11):101292.
36. Waldrop SW, Johnson VR, Stanford FC. Inequalities in the provision of GLP-1 receptor agonists for the treatment of obesity. *Nat Med.* 2024; 30(1):22-25.
37. Fallows E, Ells L, Anand V. Semaglutide and the future of obesity care in the UK. *Lancet.* 2023; 401(10394):2093-2096.

CORRESPONDANCE

Pr Jean-Paul Thissen
Cliniques universitaires Saint-Luc, UCLouvain
Service d'Endocrinologie et Nutrition
Avenue Hippocrate 10
1200 Bruxelles
jeanpaul.thissen@uclouvain.be