

# LE MÉDICAMENT DU MOIS

## Le liraglutide à la dose de 3 mg (Saxenda®) : indication dans le traitement de l'obésité

A.J. SCHEEN (1)

**RÉSUMÉ :** Le liraglutide est un analogue du Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) déjà commercialisé pour le traitement du diabète de type 2 sous le nom de Victoza®, aux doses usuelles de 1,2 ou 1,8 mg en une injection sous-cutanée par jour. Il est désormais disponible, sous le nom de Saxenda®, à la dose de 3,0 mg, également en une injection sous-cutanée par jour, pour le traitement de l'obésité ou du surpoids avec comorbidités, en association avec un régime et une augmentation de l'activité physique. Outre une action sur le pancréas endocrine, majoritairement responsable de l'effet antihyperglycémiant, le liraglutide exerce une action hypothalamique interférant avec le contrôle de l'appétit. Un programme d'essais cliniques contrôlés (notamment études SCALE) a démontré l'efficacité et la sécurité de cette dose de 3,0 mg de liraglutide chez des patients obèses ou en surpoids avec différentes comorbidités.

**MOTS-CLÉS :** *Diabète de type 2 – Glucagon-like peptide-1 – Incrétine – Liraglutide – Obésité*

**LIRAGLUTIDE AT A DOSE OF 3.0 MG (SAXENDA®) :**  
NEW INDICATION FOR THE TREATMENT OF OBESITY

**SUMMARY :** Liraglutide is an analogue of Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) already indicated under the trade name of Victoza® for the treatment of type 2 diabetes, at usual doses of 1.2 or 1.8 mg as once daily subcutaneous injection. It is henceforth indicated at a dose of 3.0 mg, also as once daily subcutaneous injection, for the treatment of obesity or overweight with comorbidities under the trade name of Saxenda®, in combination with diet and exercise. Besides a specific action on the endocrine pancreas, mainly responsible for the antihyperglycaemic effect, liraglutide helps controlling appetite at the hypothalamic level. A specific programme of controlled trials (especially SCALE studies) demonstrated both efficacy and safety of the 3.0 mg dose of liraglutide in obese or overweight patients with various comorbidities.

**KEYWORDS :** *Glucagon-like peptide-1 – Incretin – Liraglutide – Obesity – Type 2 diabetes*

### INTRODUCTION

Depuis leur développement (1), les agonistes des récepteurs du Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) occupent une place de plus en plus importante dans le traitement du diabète de type 2 (DT2) (2). Ils offrent l'avantage d'induire une perte de poids, particulièrement intéressante chez les patients DT2 le plus souvent en surpoids ou obèses (3-5). Le liraglutide (Victoza®) (6, 7), dosé jusque 1,8 mg en une injection par jour, a démontré son efficacité et sa sécurité dans le programme de développement clinique LEAD chez des patients DT2, en monothérapie ou en combinaison avec des antidiabétiques oraux (5). Outre une amélioration du contrôle glycémique, il est apparu que cet agoniste des récepteurs du GLP-1 entraînait systématiquement une perte de poids chez les patients DT2 avec surcharge pondérale ou obésité (8). De plus, il a été rapporté que la perte de poids résultait principalement d'une perte de masse grasse (9). Il est pourtant reconnu qu'il est plus difficile de faire perdre du poids chez les patients obèses diabétiques que chez les sujets obèses non diabétiques, alors qu'obtenir un amaigrissement et, en particulier, une réduction de l'adiposité abdominale, est particulièrement important dans cette population (10, 11).

Les médicaments pour le traitement de l'obésité reconnus en Europe se limitent au seul orlistat, puisque tous les autres médicaments ont été retirés du marché pour manifestations indésirables (dexfenfluramine, sibutramine, rimonabant) (10). De nouveaux médicaments anti-obésité ont été commercialisés récemment aux Etats-Unis (lorcaserine, association phentermine-topiramate et association bupropion-naltrexone), mais pas en Europe (11). Au vu des résultats encourageants sur le contrôle du poids corporel obtenus dans le programme LEAD (8), la firme NovoNordisk a décidé de développer un nouveau programme d'investigation clinique (SCALE) avec une dose plus élevée de liraglutide (3,0 mg en une injection par jour) spécifiquement centré sur le traitement de l'obésité et de l'excès de poids avec complications associées. Au vu des résultats favorables, l'Agence Européenne du Médicament (EMA) a reconnu, en 2015, une indication du liraglutide à la dose de 3,0 mg pour le traitement de l'obésité et de l'excès de poids avec complications associées et le médicament est dorénavant commercialisé sous le nom de Saxenda® (13). Le but de cet article est de présenter les progrès récents dans les connaissances concernant le liraglutide et le contrôle de l'appétit, les résultats d'efficacité et de sécurité dans les principales études cliniques chez les patients en surpoids ou obèses avec ou sans complications spécifiques et, enfin, les modalités d'utilisation de ce nouveau traitement anti-obésité.

(1) Professeur ordinaire, Université de Liège, Chef de Service, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et Unité de Pharmacologie clinique, CHU de Liège, Belgique.

### EFFET DU LIRAGLUTIDE SUR LE CONTRÔLE DE L'APPÉTIT

Le GLP-1 est une hormone à effet incrétine (augmentation de la sécrétion d'insuline en réponse au repas), mais qui régule également l'apport alimentaire. Ses récepteurs sont présents dans plusieurs régions du cerveau qui interviennent dans le contrôle de l'appétit, notamment le noyau arqué de l'hypothalamus (14, 15). Le liraglutide reproduit les effets du GLP-1 et, en particulier, son action favorable sur l'homéostasie glycémique et la régulation de l'appétit (Figure 1) (1). Les effets sur la glycémie et sur le poids passeraient, cependant, par des circuits différents (16). Les sensations liées à l'appétit ont été évaluées avant et jusqu'à cinq heures après un petit déjeuner standardisé, et l'apport alimentaire a été évalué durant le repas suivant, servi *ad libitum* (17). Comparativement au placebo, le liraglutide a augmenté les scores postprandiaux de satiété et de plénitude, diminué les scores de faim et de consommation alimentaire prévue, et réduit l'apport alimentaire *ad libitum*. Ces effets paraissent résulter d'une action centrale, notamment en ciblant des récepteurs dans le noyau arqué de l'hypothalamus (18), plutôt que d'une action périphérique. En effet, le liraglutide 3,0 mg ne ralentit que légèrement la vidange gastrique durant l'heure suivant le repas (17). Enfin, une évaluation en chambre calorimétrique n'a pas permis d'observer une augmentation des dépenses énergétiques de 24 heures (17). L'effet amaigrissant du liraglutide 3,0 mg résulterait donc d'une diminution de l'appétit et, par voie de conséquence, des apports alimentaires.

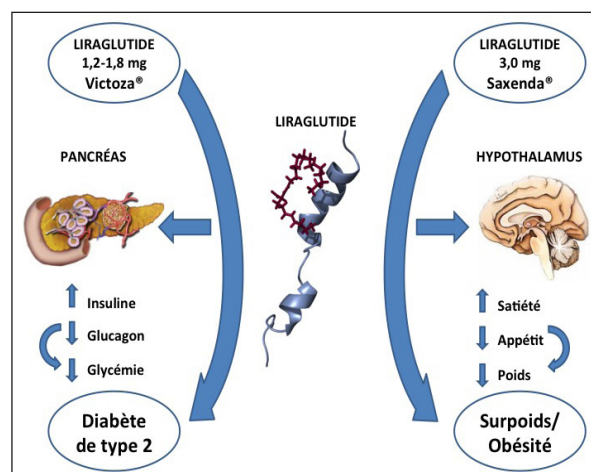


Figure 1. Effets du liraglutide sur l'homéostasie glycémique et sur le contrôle de poids corporel : le Victoza® est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 et le Saxenda® est indiqué dans le traitement de l'obésité ou du surpoids avec complications.

### EFFICACITÉ DANS LES ÉTUDES CLINIQUES

Toutes les études cliniques ont été réalisées alors que le liraglutide 3,0 mg était comparé en double insu à un placebo (dans une étude, comparaison supplémentaire avec l'orlistat comme médicament anti-obésité de référence) et testé en addition à un régime hypocalorique (déficit de 500 kcal par rapport aux ingesta de base) et à des conseils d'augmentation de l'activité physique ( $\geq 150$  minutes par semaine). Le critère principal d'évaluation était la perte de poids par rapport au moment de la randomisation avec, comme critères secondaires, le pourcentage de patients atteignant une perte de poids d'au moins 5 % ou 10 % à la fin de l'évaluation (Tableau I) et l'évolution de quelques marqueurs/facteurs de risque cardiométaboliques.

TABLEAU I. RÉSUMÉ DES PRINCIPAUX RÉSULTATS DE PROGRAMME D'INVESTIGATION CLINIQUE AVEC LE LIRAGLUTIDE 3 MG (LIRA) EN UNE INJECTION SOUS-CUTANÉE PAR JOUR COMPARÉ AU PLACEBO (PBO) CHEZ DES SUJETS EN SURPOIDS OU OBÈSES AVEC OU SANS COMORBIDITÉS SPÉCIFIQUES

Études	Durée de suivi Semaines	Patients randomisés LIRA vs PBO	Delta poids (kg) LIRA vs PBO	Différence delta poids (kg) Moyenne (IC 95 %) LIRA vs PBO	% de patients avec perte > 5 % LIRA vs PBO	% de patients avec perte > 10 % LIRA vs PBO
Pilote dose-réponse (19)	20	93 vs 98	-7,2 vs -2,8	-4,4 (-2,9 à -6,0)	76,1 vs 29,6	28,3 vs 2,0
Suivi à 1 an (20)	52	93 vs 98	-7,8 vs -2,0	-5,8 (-3,7 à -8,0)	73 vs 28	37 vs 10
Maintenance après régime (21)	56	212 vs 210	-6,0 vs -0,1	-5,9 (-7,3 à -4,4)	81,4 vs 48,9 (*)	26,1 vs 6,3 (*)
Patients avec comorbidités (**) (22)	56	2.487 vs 1.244	-8,4 vs -2,8	-5,6 (-6,0 à -5,1)	63,2 vs 27,1	33,1 vs 10,6
Patients avec DT2 (23)	56	423 vs 212	-6,8 vs -2,3	-4,2 (-5,4 à -3,1)	54,3 vs 21,4	25,2 vs 6,7
Patients avec SAS (24)	32	180 vs 179	-6,7 vs -1,9	-4,9 (-6,2 à -3,7)	46,3 vs 18,5	23,4 vs 1,7

Delta : différence par rapport au moment de la randomisation. IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %.

DT2 : diabète de type 2. SAS : syndrome d'apnée du sommeil.

(\*) Ayant maintenu une perte de 5 % ou 10 % par rapport à l'entrée dans l'étude avant régime hypocalorique. (\*\*) Plus de 60 % avaient un prédiabète.

#### A) ETUDE PILOTE DOSE-RÉPONSE CHEZ LE SUJET OBÈSE

Une étude pilote dose-réponse de 20 semaines a comparé les effets de 4 doses de liraglutide (1,2, 1,8, 2,4 et 3,0 mg une fois par jour) à ceux d'un placebo et d'un traitement par orlistat (3 x 120 mg/jour) chez des patients obèses (indice de masse corporelle ou IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>) non diabétiques (environ 95 patients dans chaque groupe) (19). La perte de poids sous liraglutide a été croissante de façon dose-dépendante : -4,8, -5,5, - 6,3 et -7,2 kg, respectivement. L'amai-grissement a été plus important sous liraglutide, quelle que soit la dose, que sous placebo (diminution de -2,8 kg), et sous liraglutide aux doses de 2,4 et 3,0 mg que sous orlistat (diminution de -4,1 kg). Davantage de patients ont obtenu une perte de poids d'au moins 5 % sous liraglutide 3 mg que sous placebo (Tableau I) ou sous orlistat (76 % vs 30 % ou 44 %, respectivement). Le traitement par liraglutide, aux doses de 1,8-3,0 mg, réduit la prévalence de pré-diabète (détecté lors d'une hyperglycémie provoquée par voie orale) d'environ 90 %, alors qu'il n'y a pas de diminution significative ni sous placebo, ni sous orlistat. Enfin, toutes les doses de liraglutide réduisent significativement la pression artérielle systolique (PAS) et diminuent numériquement le pourcentage de patients avec un syndrome métabolique (19). Au terme des 20 semaines sous liraglutide 3,0 mg, la perte de masse grasse a été de 15,4 % et la perte de masse maigre de seulement 2,0 % (20).

#### B) ETUDE DE SUIVI À 1 ET 2 ANS CHEZ LE PATIENT OBÈSE

Après la période initiale de 20 semaines dont les résultats ont été rapportés ci-dessus, cette étude s'est poursuivie, selon les mêmes modalités, sur une période d'un an; puis, tous les sujets (sauf ceux sous orlistat) ont été transférés vers un traitement par liraglutide de 2,4 mg une fois par jour, pour finalement terminer l'étude (à partir de la 70-96<sup>ème</sup> semaine) avec une dose de 3,0 mg jusqu'au terme de deux années de suivi (20). Globalement, les résultats à un an confirment les résultats à 20 semaines (Tableau I). Au bout des deux années de suivi, la perte pondérale chez les 92 patients ayant terminé l'étude en ayant reçu 2,4-3,0 mg de liraglutide une fois par jour pendant la seconde année a été de 7,8 kg par rapport à la visite d'inclusion. Par rapport au groupe orlistat, le groupe liraglutide a présenté des diminutions du poids (différence de -3,1 kg, intervalle de confiance à 95 % ou IC 95 % -4,6 à -1,7; P < 0,0001), de la circonférence de la taille (différence de -1,5 cm, IC

95 % -3,0 à -0,1; P = 0,04 et de la PAS (différence de -3,4 mm Hg, IC 95 % -6,5 à -0,4, P = 0,03) significativement plus importantes au bout des deux années de suivi.

#### C) ETUDE DE MAINTENANCE CHEZ LE SUJET EN SURPOIDS OU OBÈSE APRÈS RÉGIME HYPOCALORIQUE STRICT

Une étude s'est particulièrement intéressée à analyser la capacité du liraglutide 3,0 mg à maintenir au long cours (56 semaines) une perte pondérale initiale induite par une diète hypocalorique liquide artificielle de 4 à 12 semaines chez des sujets en surpoids avec comorbidités ou obèses non diabétiques («SCALE Maintenance study») (21). Les résultats ont démontré une meilleure maintenance du poids au terme du suivi (différence de -5,9 kg, IC 95 % -7,3 à -4,4) (Tableau I), ainsi qu'une amélioration de certains facteurs de risque cardiométaboliques comme la glycémie, les triglycérides, la hsCRP (C-réactive protéine hautement sensible), la PAS, dans le groupe liraglutide par comparaison au groupe placebo (21).

#### D) ETUDE CHEZ LE SUJET EN SURPOIDS OU OBÈSE OU AVEC COMORBIDITÉS

Un essai d'envergure (3.731 patients avec une randomisation liraglutide : placebo de 2 :1) de 56 semaines a étudié le liraglutide 3,0 mg chez des patients non diabétiques (mais dont 61,2 % avaient un prédiabète), caractérisés par un IMC > 30 kg/m<sup>2</sup> ou > 27 kg/m<sup>2</sup> mais avec une hypertension artérielle et/ou une dyslipidémie, traitées ou non («SCALE Obesity and Prediabetes study») (22). La perte de poids a été significativement plus importante dans le groupe liraglutide que dans le groupe placebo (différence de -5,6 kg, IC 95 % -6,0 à -5,1) (Tableau I). La plupart des facteurs/marqueurs de risque cardiométaboliques ont été significativement améliorés dans le groupe liraglutide par rapport au groupe placebo (glycémie, hémoglobine glyquée ou HbA<sub>1c</sub>, paramètres lipidiques, hsCRP, adiponectine, PAS). Parmi les patients avec un pré-diabète à l'inclusion, seulement 30,8 % gardaient un pré-diabète en fin de suivi sous liraglutide vs 67,3 % sous placebo (P < 0,001) et moins de patients ont progressé vers un diabète avéré (4 vs 14 %, P < 0,001). En fin d'étude, l'échelle de qualité de vie en relation avec le poids corporel («Impact of Weight on Quality of Life-Lite [IWQOL-Lite]») a obtenu globalement un meilleur score chez les patients sous liraglutide que chez ceux sous placebo.

## E) ÉTUDES CHEZ LE SUJET EN SURPOIDS OU OBÈSE DT2

Une autre grande étude de 56 semaines a été spécifiquement consacrée à des patients avec un IMC > 27 kg/m<sup>2</sup> et un DT2 imparfaitement équilibré sous traitement oral, avec un taux d'HbA<sub>1c</sub> entre 7 et 10 % («SCALE Diabetes study») (23). Elle a comparé le liraglutide 3,0 mg au liraglutide 1,8 mg (dose classiquement utilisée dans le traitement du DT2) et à un placebo, selon une randomisation 2:1:1. La perte de poids a été plus importante avec la dose de 3,0 mg (-6,4 kg) qu'avec la dose de 1,8 mg (-5,0 kg) et le placebo (-2,2 kg). La diminution du taux d'HbA<sub>1c</sub> a été de -1,3 % avec le liraglutide 3,0 mg, de -1,1 % avec le liraglutide 1,8 mg et de -0,3 % avec le placebo, avec une réduction plus importante du traitement antidiabétique oral dans les deux groupes actifs. Le pourcentage de patients atteignant une valeur d'HbA<sub>1c</sub> < 7 % a été de 69,2 %, 66,7 % et 27,2 %, respectivement. Les paramètres lipidiques (cholestérol total, cholestérol HDL, triglycérides), la PAS, les marqueurs inflammatoires et la microalbuminurie ont été significativement améliorés sous liraglutide 3,0 mg par rapport au placebo, et, dans l'ensemble, les améliorations ont été plus marquées avec la dose de 3,0 mg qu'avec celle de 1,8 mg (pas d'analyses statistiques spécifiques entre les deux doses). A nouveau, l'échelle de qualité de vie en relation avec le poids a été globalement et significativement améliorée dans le groupe liraglutide 3,0 mg par rapport au groupe placebo (P = 0,007).

## F) ÉTUDES CHEZ LES SUJETS OBÈSES AVEC SYNDROME D'APNÉE DU SOMMEIL

Enfin, une étude récente a analysé les effets du liraglutide 3,0 mg par rapport au placebo chez des patients obèses (IMC moyen : 39,1 kg/m<sup>2</sup>) présentant un syndrome d'apnée du sommeil («SCALE Sleep Apnea study») (24). Après 32 semaines, l'indice d'apnée-hypopnée a été significativement diminué dans le groupe liraglutide par rapport au groupe placebo : -12,2 vs -6,1 événements/heure, P = 0,015). Dans le même temps, il existait une plus grande perte de poids sous liraglutide (différence de -4,9 kg, IC 95 % -6,2 à -3,7) (Tableau I) ainsi qu'une diminution significative de la PAS. Enfin, une analyse *post hoc* a démontré une corrélation significative entre l'amélioration de l'indice d'apnée-hypopnée et l'importance de la perte de poids (P < 0,01).

## TOLÉRANCE ET SÉCURITÉ DANS LES ÉTUDES CLINIQUES

Les données de tolérance/sécurité ont été analysées dans le cadre de quatre essais cliniques multicentriques de phase 3, contre placebo, en double insu, avec répartition aléatoire (un de 32 semaines et trois de 56 semaines) et d'un essai de soutien de phase 2. Lors de ces essais, les patients ont reçu le liraglutide 3,0 mg pendant une période moyenne de 46 semaines (médiane de 56 semaines). Parmi les sujets, 1.087 patients sous liraglutide 3,0 mg et 497 sous placebo ont poursuivi leur traitement après la fin de l'étude initiale (pour une période additionnelle moyenne de 53 semaines [médiane de 57 semaines]), de sorte que 906 patients ont été traités par liraglutide 3,0 mg pendant 24 mois ou plus. Les manifestations indésirables les plus souvent rencontrées (> 10 % des patients et plus fréquemment que sous placebo) ont été les nausées (39,3 vs 13,8 %), la diarrhée (20,9 vs 9,9 %), la constipation (19,4 vs 8,5 %) et les vomissements (15,7 vs 3,9 %). Ces troubles gastro-intestinaux apparaissaient en début du traitement et avaient tendance à diminuer avec le temps. Ils étaient plus souvent sévères (4,8 vs 1,4 % avec le placebo) et ont mené plus fréquemment à l'arrêt du traitement (6,2 vs 0,8 % avec le placebo).

Ces données ont été analysées de façon plus spécifique dans une étude multicentrique européenne de 20 semaines avec une extension de 84 semaines (25). Globalement, les résultats ont été comparables à ceux rapportés dans l'ensemble des essais. La perte de poids à un an sous liraglutide 3,0 mg a été significativement plus importante chez les patients qui ont rapporté des épisodes de nausées ou vomissements par rapport à ceux indemnes de ces événements : -9,2 kg vs -6,3 kg, soit une différence de -2,9 kg (IC 95 % -0,5 à -5,3; P=0,02). L'amélioration de la qualité de vie objectivée à 20 semaines dans le groupe traité par liraglutide 3,0 mg était comparable chez les patients avec ou sans troubles digestifs initiaux (25).

Un risque d'atteinte pancréatique exocrine (pancréatite aiguë, cancer du pancréas) a été suspecté sous traitement par agoniste des récepteurs du GLP-1, mais ce risque apparaît faible et la relation de cause à effet n'est pas aisée à démontrer (26). Un comité d'évaluation des essais cliniques précédemment cités a confirmé qu'une pancréatite aiguë était survenue chez 9 (0,3 %) des 3.291 patients traités par liraglutide

3,0 mg et chez 1 (0,1 %) des 1.843 patients traités par placebo.

De légères augmentations de la fréquence cardiaque, de 2 à 4 battements par minute en moyenne, ont été observées avec les agonistes des récepteurs du GLP-1 dont, notamment, le liraglutide à la dose de 1,2 -1,8 mg, dans les études réalisées chez les patients DT2, peut-être en partie liées à la diminution de la PAS (27). Cette augmentation a également été retrouvée dans les études conduites chez les patients en surpoids ou obèses avec le liraglutide 3,0 mg. Les conséquences cliniques de cette augmentation ne sont pas connues. Cependant, dans la grande étude de sécurité cardiovasculaire LEADER avec le liraglutide titré jusqu'à 1,8 mg par jour chez des patients DT2 à risque (28), le traitement par liraglutide est annoncé être associé à une réduction des événements cardiovasculaires (résultats présentés au prochain congrès de l'American Diabetes Association en juin 2016).

#### PRÉSENTATION, INDICATIONS ET MODALITÉS D'UTILISATION

Saxenda® est disponible sous forme de stylo prérempli de 3 ml de solution, ce qui équivaut à 18 mg de liraglutide. Il peut être injecté par voie sous-cutanée (dans l'abdomen, la cuisse ou le haut du bras), une fois par jour, à n'importe quelle heure, indépendamment des repas. Pour réduire la probabilité de symptômes gastro-intestinaux, une titration initiale par paliers de 0,6 mg toutes les semaines est recommandée, jusqu'à la dose d'entretien finale de 3,0 mg. Si des patients ne tolèrent pas une nouvelle dose pendant la période d'augmentation, le schéma peut être modifié en reportant chaque augmentation de 7 jours au maximum.

Les indications reconnues par l'EMA sont les suivantes :

Saxenda® est indiqué en complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique dans le contrôle du poids chez des patients adultes ayant un IMC initial :

- $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> (obésité), ou
- $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> et  $< 30$  kg/m<sup>2</sup> (surpoids) en présence d'au moins un facteur de comorbidité lié au poids tel qu'une dysglycémie (prédiabète ou DT2), une hypertension artérielle, une dyslipidémie ou un syndrome d'apnée obstructive du sommeil.

Le traitement par Saxenda® doit être interrompu après 12 semaines à la dose de 3,0 mg/

jour si les patients n'ont pas perdu au moins 5 % de leur poids initial.

L'innocuité et l'efficacité de Saxenda® n'ont pas été évaluées chez des patients de moins de 18 ans et les données sont très limitées chez les personnes âgées de plus de 75 ans. Le liraglutide est contre-indiqué chez les femmes enceintes ou qui allaitent. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée (clairance de la créatinine  $\geq 30$  ml/min). Saxenda® n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine  $< 30$  ml/min), y compris les patients présentant une insuffisance rénale terminale. Il doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée et n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.

Saxenda® sera disponible à partir du 1<sup>er</sup> juin 2016. Comme pour tous les autres médicaments contre l'obésité, ce traitement ne bénéficie d'aucun remboursement en Belgique. Compte tenu du coût élevé du traitement, une analyse pharmaco-économique mériterait d'être réalisée.

#### CONCLUSION

Le liraglutide, déjà indiqué dans le traitement du DT2 à la dose usuelle de 1,2 ou 1,8 mg par jour (Victoza®), a fait l'objet d'un large programme d'investigation dans le domaine de l'obésité et a bénéficié récemment de nouvelles études mécanistiques remarquables, expliquant les effets centraux sur le contrôle de l'appétit. Au vu des résultats favorables obtenus dans les essais cliniques, en termes d'efficacité et de sécurité, le liraglutide a reçu l'approbation de mise sur le marché sous le nom de Saxenda®, à la dose de 3,0 mg en une injection sous-cutanée par jour. L'indication retenue est le traitement d'appoint à un régime hypocalorique et à une augmentation de l'activité physique chez des patients adultes obèses ou avec un surpoids (IMC  $> 27$  kg/m<sup>2</sup>) compliqué d'au moins une comorbidité directement liée à l'excès de poids.

#### BIBLIOGRAPHIE

1. Scheen AJ.— Le glucagon-like peptide-1 (GLP-1), nouvelle cible dans le traitement du diabète de type 2. *Rev Med Liege*, 2007, **62**, 217-221.
2. Scheen AJ, Paquot N.— Actualisation 2015 des recommandations américaines et européennes pour le traitement du diabète de type 2. *Rev Med Liege*, 2015, **70**, 122-128.

3. Vilsboll T, Christensen M, Junker AE, et al.— Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ*, 2012, **344**, d7771.
4. Sun F, Chai S, Li L, et al.— Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss in patients with type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. *J Diabetes Res*, 2015, **2015**, 157201.
5. Blonde L, Russell-Jones D.— The safety and efficacy of liraglutide with or without oral antidiabetic drug therapy in type 2 diabetes: an overview of the LEAD 1-5 studies. *Diabetes Obes Metab*, 2009, **11** (Suppl 3), 26-34.
6. Scheen AJ, Van Gaal LF.— Liraglutide (Victoza®): analogue du glucagon-like-peptide-1 humain en une injection par jour pour le traitement du diabète de type 2. *Rev Med Liege*, 2010, **65**, 464-470.
7. Perry CM.— Liraglutide: a review of its use in the management of type 2 diabetes mellitus. *Drugs*, 2011, **71**, 2347-2373.
8. Niswender K, Pi-Sunyer X, Buse J, et al.— Weight change with liraglutide and comparator therapies: an analysis of seven phase 3 trials from the liraglutide diabetes development programme. *Diabetes Obes Metab*, 2013, **15**, 42-54.
9. Jendle J, Nauck MA, Matthews DR, et al.— Weight loss with liraglutide, a once-daily human glucagon-like peptide-1 analogue for type 2 diabetes treatment as monotherapy or added to metformin, is primarily as a result of a reduction in fat tissue. *Diabetes Obes Metab*, 2009, **11**, 1163-1172.
10. Scheen AJ, Van Gaal LF.— Combating the dual burden : therapeutic targeting of common pathways in obesity and type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2014, **2**, 911-922.
11. Van Gaal L, Scheen A.— Weight management in type 2 diabetes: current and emerging approaches to treatment. *Diabetes Care*, 2015, **38**, 1161-1172.
12. European Medicines Agency.— Assessment Report: Saxenda (International Non-Proprietary Name: Liraglutide). Committee for Medicinal Products for Human Use. Available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/003780/WC500185788.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003780/WC500185788.pdf) (accessed 7 April 2016). 2015
13. Nuffer WA, Trujillo JM.— Liraglutide: a new option for the treatment of obesity. *Pharmacotherapy*, 2015, **35**, 926-934.
14. Kanoski SE, Hayes MR, Skibicka KP.— GLP-1 and weight loss: unraveling the diverse neural circuitry. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2016, Mar 30:ajpregu.00520.2015. doi: 10.1152/ajpregu.00520.2015. [Epub ahead of print].
15. Farr OM, Sofopoulos M, Tsoukas MA, et al.— GLP-1 receptors exist in the parietal cortex, hypothalamus and medulla of human brains and the GLP-1 analogue liraglutide alters brain activity related to highly desirable food cues in individuals with diabetes: a crossover, randomised, placebo-controlled trial. *Diabetologia*, 2016, **54**, 954-965. [Epub ahead of print].
16. Sisley S, Gutierrez-Aguilar R, Scott M, et al.— Neuronal GLP1R mediates liraglutide's anorectic but not glucose-lowering effect. *J Clin Invest*, 2014, **124**, 2456-2463.
17. van Can J, Sloth B, Jensen CB, et al.— Effects of the once-daily GLP-1 analog liraglutide on gastric emptying, glycemic parameters, appetite and energy metabolism in obese, non-diabetic adults. *Int J Obes (Lond)*, 2014, **38**, 784-793.
18. Secher A, Jelsing J, Baquero AF, et al.— The arcuate nucleus mediates GLP-1 receptor agonist liraglutide-dependent weight loss. *J Clin Invest*, 2014, **124**, 4473-4488.
19. Astrup A, Rossner S, Van Gaal L, et al.— Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet*, 2009, **374**, 1606-1616.
20. Astrup A, Carraro R, Finer N, et al.— Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1 analog, liraglutide. *Int J Obes (Lond)*, 2012, **36**, 843-854.
21. Wadden TA, Hollander P, Klein S, et al.— Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: the SCALE Maintenance randomized study. *Int J Obes (Lond)*, 2013, **37**, 1443-1451.
22. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al.— A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. *N Engl J Med*, 2015, **373**, 11-22.
23. Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, et al.— Efficacy of liraglutide for weight loss among patients with type 2 diabetes : The SCALE Diabetes Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2015, **314**, 687-699.
24. Blackman A, Foster GD, Zammit G, et al.— Effect of liraglutide 3.0 mg in individuals with obesity and moderate or severe obstructive sleep apnea: The SCALE Sleep Apnea randomized clinical trial. *Int J Obes (Lond)*, 2016, Mar 23. doi: 10.1038/ijo.2016.52. [Epub ahead of print].
25. Lean ME, Carraro R, Finer N, et al.— Tolerability of nausea and vomiting and associations with weight loss in a randomized trial of liraglutide in obese, non-diabetic adults. *Int J Obes (Lond)*, 2014, **38**, 689-697.
26. Egan AG, Blind E, Dunder K, et al.— Pancreatic safety of incretin-based drugs--FDA and EMA assessment. *N Engl J Med*, 2014, **370**, 794-797.
27. Sun F, Wu S, Guo S, et al.— Impact of GLP-1 receptor agonists on blood pressure, heart rate and hypertension among patients with type 2 diabetes : a systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*, 2015, **110**, 26-37.
28. Masmiquel L, Leiter LA, Vidal J, et al.— LEADER 5: prevalence and cardiometabolic impact of obesity in cardiovascular high-risk patients with type 2 diabetes mellitus: baseline global data from the LEADER trial. *Cardiovasc Diabetol*, 2016, **15**, 29.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr A.J. Scheen, Département de Médecine, CHU de Liège, Site du Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique. Email : [andre.scheen@chu.ulg.ac.be](mailto:andre.scheen@chu.ulg.ac.be)