

Traitements de l'obésité en cas de diabète de type 1 : bénéfices et coût

Audrey Loumaye

Obesity treatments in case of type 1 diabetes: benefits and costs

Obesity has become an increasingly common comorbidity among people living with type 1 diabetes (T1D), with prevalence rates now similar to those observed in the general population. It results from several complex mechanisms involving insulin therapy-related factors, behavioral aspects, and an obesogenic environment. In T1D patients, obesity contributes to increased insulin resistance, poorer glycemic control, and a higher risk of cardiometabolic and microvascular complications.

The management of obesity in T1D primarily relies on a multidisciplinary approach combining dietary interventions, physical activity, and psychological support, with careful adjustment of insulin therapy to minimize the risk of hypoglycemia. When lifestyle interventions are insufficient, emerging evidence suggests that GLP-1 receptor agonists and dual GLP-1/GIP receptor agonists may represent therapeutic options in selected patients.

Recent studies indicate that semaglutide and tirzepatide induce clinically meaningful weight loss, along with improvements in glycemic control, increased time in range, and, in some cases, reduced insulin requirements, without a significant increase in hypoglycemia or diabetic ketoacidosis. However, most of the available evidence is based on small, short-term studies that were often conducted in highly optimized technological settings. Larger and longer randomized controlled trials are required to better define the safety, efficacy, cost, and appropriate role of these agents in the management of obesity associated with T1D.

KEYWORDS

Obesity, type 1 diabetes, GLP-1, GIP, incretins

L'obésité est devenue une comorbidité fréquente chez les personnes vivant avec le diabète de type 1 (PVDT1), avec une prévalence désormais comparable à celle observée dans la population générale. Elle résulte de différents mécanismes associant les spécificités du traitement insulinaire, des facteurs comportementaux et environnementaux, et contribue à une augmentation de la résistance à l'insuline, à des difficultés d'équilibre glycémique et à une augmentation du risque de complications cardiométaboliques et microvasculaires.

La prise en charge de l'obésité chez les PVDT1 repose avant tout sur une approche multidisciplinaire incluant les mesures diététiques, l'activité physique et le soutien psychologique, ainsi qu'une adaptation étroite de l'insulinothérapie afin de prévenir les hypoglycémies. En cas d'échec de ces mesures, les données récentes suggèrent que les agonistes des récepteurs du GLP-1 et du GLP-1/GIP constituent des options thérapeutiques chez des patients sélectionnés.

Les études disponibles montrent que le sémaglutide et le tirzépate permettent une perte pondérale cliniquement significative, associée à une amélioration du contrôle glycémique, une augmentation du temps passé dans la cible glycémique et, dans certains cas, une réduction des doses d'insuline, sans augmentation majeure du risque d'hypoglycémie ou d'acidocétose. Toutefois, ces résultats reposent principalement sur des études de faible effectif et de durée limitée. Des essais randomisés de plus grande ampleur sont nécessaires afin de préciser les rapports bénéfice-risque et bénéfice-coût et de définir la place de ces traitements dans la prise en charge de l'obésité associée au diabète de type 1.

INTRODUCTION

Selon l'Organisation mondiale de la Santé, la prévalence de l'obésité a doublé au cours des 30 dernières années, atteignant 16% de la population adulte mondiale, tandis que 43% de celle-ci est en surpoids. L'obésité est une maladie chronique complexe et multifactorielle, associée à une augmentation du risque de mortalité et à de nombreuses complications cardiométaboliques telles que le diabète de type 2 (DT2), l'hypertension artérielle, la maladie métabolique du foie associée à la stéatose (MASLD) et les maladies cardiovasculaires. Les personnes vivant avec le diabète de type 1 (PVDT1), historiquement caractérisées par un phénotype plutôt mince ne sont pas épargnées par cette épidémie d'obésité ni par les complications associées. L'obésité, en favorisant la résistance à l'insuline, ainsi que l'exposition à une alimentation obésogène constituent des facteurs contribuant aux difficultés d'équilibre glycémique dans le diabète de type 1 (DT1). Traiter l'obésité tout en maintenant un équilibre glycémique satisfaisant représente donc un défi majeur chez ces patients, alors que peu de recommandations existent à ce sujet. Dans cet article, nous détaillons la prévalence, les causes et les conséquences de l'obésité chez les PVDT1 ainsi que la place des thérapies basées sur les incrétines pour traiter l'obésité chez ces patients.

PRÉVALENCE DE L'OBÉSITÉ EN CAS DE DIABÈTE DE TYPE 1

Les PVDT1 présentaient historiquement un phénotype plutôt mince, en raison d'une attention plus particulière à la qualité de l'alimentation dans le cadre de leur traitement ainsi qu'aux effets cataboliques associés à un contrôle glycémique insuffisant. Actuellement, tout comme dans la population générale la prévalence de l'obésité est en augmentation chez les PVDT1. Les études de registre et de cohortes récentes rapportent une prévalence de l'obésité de 17 à 20% et de surpoids de 35% dans des populations de PVDT1, ce qui est comparable à la prévalence retrouvée dans la population générale (1,2). Les facteurs associés au surpoids ou à l'obésité étaient le sexe masculin, un niveau d'éducation plus faible, une plus longue durée du diabète, un âge plus avancé, une dose totale d'insuline plus élevée et l'utilisation de traitements à visée cardio-rénale.

LES CAUSES DE L'OBÉSITÉ EN CAS DE DIABÈTE DE TYPE 1

Les causes de l'obésité chez les PVDT1 sont multiples et bidirectionnelles. Elles sont, tout d'abord, liées aux spécificités du DT1 et à son traitement. En effet, l'intensification du traitement insulinaire, nécessaire à la correction de l'hyperglycémie, est associée à une prise de poids, en parti-

culier lorsque l'HbA1c initiale est élevée, que la réduction de l'HbA1c est importante et que le patient a présenté des hypoglycémies sévères (3). Cette prise de poids peut s'expliquer par la correction de l'hyperglycémie et, par conséquent, de la glycosurie, entraînant une diminution des pertes caloriques quotidiennes. De plus, l'administration d'insuline exogène induit un hyperinsulinisme périphérique et des concentrations d'insuline non physiologiques, susceptibles d'altérer la composition corporelle et de favoriser l'accumulation de tissu adipeux. Par ailleurs, l'intensification du traitement augmente la fréquence des hypoglycémies. Les patients sont alors amenés à consommer plus fréquemment des collations et à se resucrer, ce qui augmente l'apport calorique quotidien. Certains réduisent également de manière réactionnelle les situations favorisant les hypoglycémies telles que l'activité physique. L'âge au diagnostic et la durée d'évolution du DT1 sont également associés à la prise de poids.

En outre, les PVDT1 sont exposés aux mêmes déterminants environnementaux et génétiques favorisant la prise de poids que la population générale, notamment un environnement obésogène.

Enfin, différentes données suggèrent que le DT1 pourrait être plus fréquent chez les personnes en surpoids ou en obésité surtout durant l'enfance. La résistance à l'insuline secondaire à l'obésité pourrait être un facteur précipitant ou accélérateur du développement du DT1 tout comme pour le DT2 (2). Ainsi chez les enfants et les jeunes adultes, une relation inverse entre l'âge au diagnostic du DT1 et l'indice de masse corporelle (IMC) a été observée, suggérant une apparition plus précoce du DT1 chez les individus en surpoids ou en obésité. Cependant les données qui soutiennent cette hypothèse sont variables selon les pays et les fluctuations pondérales précédant et suivant le diagnostic du DT1 rendent l'interprétation des résultats complexe, soulignant la nécessité d'études supplémentaires.

LES CONSÉQUENCES DE L'OBÉSITÉ EN CAS DE DIABÈTE DE TYPE 1

Les conséquences de l'obésité chez les PVDT1 sont, d'une part, similaires à celles observées dans la population générale, incluant les complications métaboliques (résistance à l'insuline, dyslipidémie, MASLD), cardiovasculaires (hypertension artérielle, maladies cardiovasculaires), psychologiques (dépression, anxiété) ainsi qu'un risque accru de cancer. Les PVDT1 présentant un surpoids ou une obésité ont ainsi un risque augmenté de mortalité et de maladies cardiovasculaires par rapport à ceux ayant un statut pondéral normal (4).

D'autre part, l'obésité entraîne des conséquences spécifiques sur l'équilibre glycémique, le traitement et les complications du DT1. En comparaison aux patients avec un statut

pondéral normal, les PVDT1 en surpoids ou en obésité présentent une HbA1c plus élevée, des hypoglycémies moins fréquentes, une prévalence accrue de rétinopathie et de neuropathie et sont plus souvent traités par antidépresseurs et par traitements antidiabétiques non insuliniques (1). Les comportements alimentaires (grignotages, prise d'aliments à haute densité calorique, repas déstructurés...) qui mènent à la prise de poids ainsi que les doses élevées d'insuline fréquemment nécessaires en cas d'excès pondéral contribuent à un contrôle glycémique sous-optimal.

TRAITEMENTS DE L'OBÉSITÉ EN CAS DE DIABÈTE DE TYPE 1

GÉNÉRALITÉS

Comme dans la population générale, la prise en charge de l'obésité chez les PVDT1 repose sur une approche multidisciplinaire, dont les piliers sont les mesures diététiques, l'activité physique et le soutien psychologique. Les modifications du comportement alimentaire doivent être discutées et anticipées afin de sensibiliser le patient aux adaptations nécessaires du traitement insulinaire, notamment pour prévenir les hypoglycémies. En cas d'échec des mesures hygiéno-diététiques, un traitement médicamenteux de l'obésité peut être envisagé, selon les mêmes principes que dans la population générale, tout en tenant compte des spécificités du DT1.

Les thérapies basées sur les incrétines, incluant les agonistes du récepteur du GLP-1 (glucagon-like peptide-1) (GLP-1-AR) et les agonistes combinés du récepteur du GLP-1 et du GIP (glucose-dependant insulintropic peptide) (GLP-1/GIP-AR), ont profondément modifié la prise en charge de l'obésité depuis une dizaine d'années. Compte tenu de leur efficacité sur le contrôle du poids et de leurs bénéfices cardiovasculaires, rénaux et hépatiques, leur intérêt potentiel pour traiter l'obésité en cas de DT1 apparaît évident. Cependant, leur utilisation dans cette population soulève plusieurs questions, notamment concernant leur efficacité sur la perte de poids et l'amélioration du contrôle glycémique, ainsi que leur sécurité d'emploi en termes de risque d'hypoglycémie, d'acidocétose, d'aggravation de certaines complications du DT1 telles que la rétinopathie, et de leur tolérance digestive, notamment en cas de gastroparésie. Par ailleurs, comme dans la population générale, ces traitements ne sont pas remboursés en Belgique. Le coût doit donc être pris en compte et discuté avec le patient, au regard de la durée généralement prolongée du traitement et du risque de reprise de poids à l'arrêt du traitement.

LIRAGLUTIDE

Les premières études, notamment ADJUNCT ONE et ADJUNCT TWO, ayant évalué l'ajout d'un GLP-1-AR (liraglutide) au traitement du DT1, ont montré un bénéfice sur la

perte de poids (-4,9 à -5,1 kg), une réduction de l'HbA1c (-0,29 à -0,33%) ainsi qu'une diminution des doses quotidiennes d'insuline. En revanche, une augmentation de la fréquence des hypoglycémies et des épisodes d'hyperglycémie avec cétose a été observée par rapport au groupe placebo (5,6). Dans ces études, le GLP-1-AR était évalué comme traitement additionnel du DT1 et non spécifiquement comme traitement de l'excès de poids. Environ deux tiers des patients étaient en surpoids et la majorité étaient traités par des multi-injections d'insuline. Toutefois les effets du liraglutide n'étaient pas influencés par l'IMC et l'HbA1c de départ (7). Il faut également noter que les patients ne bénéficiaient probablement pas de système de monitoring continu du glucose (CGM) ni de pompe à insuline automatisée (PIA) rendant l'adaptation des doses d'insuline moins dynamique et précise.

SÉMAGLUTIDE

Plus récemment, le sémaglutide a été évalué chez les PVDT1 présentant une obésité. Une étude randomisée a montré qu'une proportion significativement plus élevée de PVDT1 traités par Sémaglutide (1 mg par semaine), comparativement au placebo (36% vs à 0%), atteignait l'objectif primaire composite (TIR [time into the range] [70-180 mg/dl] > 70%, TBR [time below range] [<70 mg/dl] < 4% et perte de poids ≥ 5%) après 26 semaines de traitement (8). L'HbA1c diminuait de 0,3% de manière concomitante à une réduction des doses d'insuline (-0,17 UI/kg/jour). Les hypoglycémies n'étaient pas plus fréquentes sous sémaglutide et aucun épisode d'acidocétose n'a été rapporté. Une autre étude randomisée de courte durée (11 semaines de suivi) supporte ces résultats sans mettre en évidence d'effets indésirables supplémentaires, notamment en termes de risque d'hypoglycémie sévère, d'acidocétose ou de progression de la rétinopathie (9). Il faut, cependant, souligner que dans ces études, tous les patients étaient traités par PIA, permettant une adaptation précise et rapide de l'administration de l'insuline et par conséquent une réduction du risque d'hyper- ou d'hypoglycémie.

Des études rétrospectives en vie réelle ont également montré des bénéfices du sémaglutide (1 mg par semaine) chez des PVDT1 en surpoids ou en obésité après un suivi de 1 à 2 ans, avec une réduction du poids, de l'HbA1c et une augmentation du TIR, sans modification significative des doses d'insuline ni du TBR par rapport à un groupe contrôle (10,11). Dans ces études, environ un tiers des patients bénéficiaient d'une PIA.

Enfin, une méta-analyse incluant 8 études ayant évalué le sémaglutide chez les PVDT1 en surpoids ou en obésité a mis en évidence une perte de poids moyenne de -7,6% (95% CI [-8,16 à -7,04]) à 12 mois, une diminution de l'HbA1c de -0,54% (95% CI [-0,62 à -0,46]) dès 3 mois et de

-0,60% (95% CI [-0,72 à -0,48]) à 12 mois, une augmentation du TIR de 4,62% (95% CI [-0,85 à 8,39]) dès 3 mois et de 2,73% (95% CI [-1,87 à 7,34]) à 12 mois, ainsi qu'une réduction transitoire de la dose totale d'insuline de -0,05 UI/kg/jours à 3 mois sans maintien à 12 mois (12). Les effets indésirables rapportés étaient principalement digestifs, légers à modérées et transitoires comparables à ceux observés dans la population sans DT1, sans augmentation du risque d'hypoglycémie sévère ou d'acidocétose. Les principales limites de ces études sont le nombre de patients (30 à 70 patients par étude) et la durée de suivi pour les études randomisées (11-26 semaines).

TIRZÉPATIDE

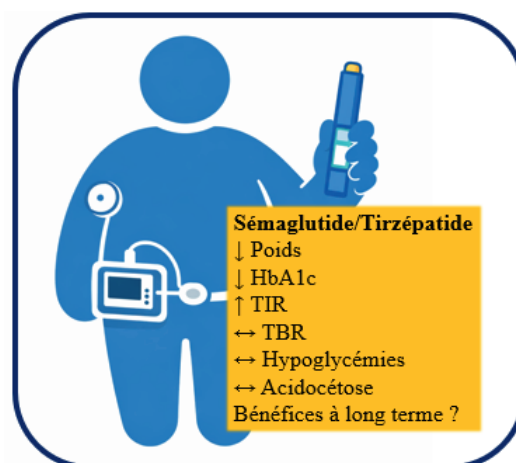
Le tirzépate a également été évalué comme traitement de l'obésité chez des PVDT1. Une étude randomisée a récemment évalué les bénéfices du tirzépate (5 mg par semaine) versus placebo pendant 12 semaines chez 24 PVDT1 avec obésité (13). La moitié des patients bénéficiaient d'une insulinothérapie par PIA. Les patients traités par tirzépate ont présenté une perte de poids de 8,8%, caractérisée majoritairement par une perte de masse grasse (80% de la perte de poids) comparativement au placebo. L'HbA1c diminuaient de 0,5%, le TIR augmentait de 3,2%, le TBR n'était pas modifié et la dose totale d'insuline diminuait de 0,19 UI/kg/J. Aucun effet indésirable spécifique à cette population a été observé.

Une étude rétrospective a comparé les effets du tirzépate et du sémaglutide à ceux d'un groupe contrôle chez 150 PVDT1 traités majoritairement par PIA (64-86%), avec un suivi d'un an (14). Les auteurs ont observé, dans le groupe sémaglutide et tirzépate comparativement au groupe contrôle, une perte de poids significative (-9,1%, -21,4% et 0%, respectivement) ainsi qu'une diminution de l'HbA1c ($-0,54 \pm 0,14\%$, $-0,68 \pm 0,16\%$ et $-0,04 \pm 0,13\%$, respectivement), associée à une réduction des doses d'insuline dans le groupe tirzépate. Le mode d'administration de l'insuline n'influait pas significativement les résultats. Par ailleurs, un traitement par tirzépate permet également d'améliorer le profil lipidique, la tension artérielle systolique et de stabiliser la fonction rénale chez des PVDT1 après 2 ans de traitement, après ajustement pour le poids et l'HbA1c (15).

MÉCANISMES D'ACTION

Les bénéfices des thérapies basées sur les incrétines sur l'équilibre glycémique chez les PVDT1 sont attribués d'une part à la perte de poids en tant que telle, qui s'accompagne d'une diminution de la résistance à l'insuline et d'une réduction de la dose totale d'insuline. D'autre part, la réduction de l'apport alimentaire induite par ces traitements contribue à limiter les hyperglycémies post-prandiales et permet une diminution des doses d'insuline prandiale.

FIGURE 1. BÉNÉFICES DES THÉRAPIES BASÉES SUR LES INCRÉTINES CHEZ LES PERSONNES VIVANT AVEC LE DIABÈTE DE TYPE 1 ET UNE OBÉSITÉ



CONCLUSIONS

L'obésité est désormais une comorbidité fréquente chez PVDT1, avec une prévalence comparable à celle observée dans la population générale. Elle résulte de mécanismes complexes, associant les spécificités du traitement insulinaire et des facteurs comportementaux et environnementaux. L'obésité contribue à une augmentation de la résistance à l'insuline, à un contrôle glycémique plus difficile et à une augmentation du risque de complications cardiométaboliques et microvasculaires, renforçant ainsi son impact clinique dans cette population.

En cas d'échec de l'approche multidisciplinaire classique, les données récentes suggèrent que les agonistes des récepteurs du GLP-1 et du GLP-1/GIP représentent des options thérapeutiques prometteuses chez des patients sélectionnés. Le sémaglutide et le tirzépate permettent une perte pondérale, associée à une amélioration du contrôle glycémique et une réduction des doses d'insuline, sans augmentation majeure du risque d'hypoglycémie sévère ou d'acidocétose. Ces bénéfices semblent principalement médiés par la réduction de l'apport énergétique, l'amélioration de la sensibilité à l'insuline et la diminution des excursions glycémiques post-prandiales.

Toutefois, les données actuelles reposent essentiellement sur des études de faible effectif et de durée limitée, souvent réalisées dans des contextes de prise en charge technologique optimisée par PIA et CGM, ce qui peut limiter la généralisation des résultats. Des essais randomisés de plus grande ampleur et à plus long terme sont nécessaires afin de préciser la sécurité d'emploi, la protection cardiovasculaire et les effets sur les complications du DT1, d'identifier les profils de patients les plus susceptibles de bénéficier de ces traitements et de définir leur place exacte dans la stratégie thérapeutique de l'obésité associée au DT1.

RÉFÉRENCES

1. Lalanne-Mistrih ML, Bonhoure A, Messier V, *et al.* Overweight and Obesity in People Living With Type 1 Diabetes: A Cross-Sectional Analysis of the BETTER Registry. *Diabetes Metab Res Rev.* 2024;40(6):e3837. DOI: 10.1002/dmrr.3837.
2. Van der Schueren B, Ellis D, Faradji RN, Al-Ozairi E, Rosen J, Mathieu C. Obesity in people living with type 1 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(11):776–785. DOI: 10.1016/S2213-8587(21)00246-1.
3. Weight gain associated with intensive therapy in the diabetes control and complications trial. The DCCT Research Group. *Diabetes Care.* 1988;11(7):567–73. DOI: 10.2337/diacare.11.7.567.
4. Edqvist J, Rawshani A, Adiels M, *et al.* BMI, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Type 1 Diabetes: Findings Against an Obesity Paradox. *Diabetes Care.* 2019;42(7):1297–1304. DOI: 10.2337/dc18-1446.
5. Mathieu C, Zinman B, Hemmingsson JU, *et al.* Efficacy and Safety of Liraglutide Added to Insulin Treatment in Type 1 Diabetes: The ADJUNCT ONE Treat-To-Target Randomized Trial. *Diabetes Care.* 2016;39(10):1702–10. DOI: 10.2337/dc16-0691.
6. Ahren B, Hirsch IB, Pieber TR, *et al.* Efficacy and Safety of Liraglutide Added to Capped Insulin Treatment in Subjects With Type 1 Diabetes: The ADJUNCT TWO Randomized Trial. *Diabetes Care.* 2016;39(10):1693–701. DOI: 10.2337/dc16-0690.
7. Dejgaard TF, von Scholten BJ, Christiansen E, *et al.* Efficacy and safety of liraglutide in type 1 diabetes by baseline characteristics in the ADJUNCT ONE and ADJUNCT TWO randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab.* 2021;23(12):2752–2762. DOI: 10.1111/dom.14532.
8. Shah VN, Akturk HK, Kruger D, *et al.* Semaglutide in Adults with Type 1 Diabetes and Obesity. *NEJM Evid.* 2025;4(8):EVI-Doa2500173. DOI: 10.1056/EVIDoa2500173.
9. Haidar L, Crane HM, Nance RM, *et al.* Weight loss associated with semaglutide treatment among people with HIV. *AIDS.* 2024;38(4):531–535. DOI: 10.1097/QAD.0000000000003791.
10. Garg SK, Kaur G, Haider Z, Rodriguez E, Beatson C, Snell-Bergeon J. Efficacy of Semaglutide in Overweight and Obese Patients with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2024;26(3):184–189. DOI: 10.1089/dia.2023.0490.
11. Al Hayek A, Klonoff DC, Al Zahrani WM, Ibrahim SE, Al Dawish MA. Evaluating the effect of Semaglutide as add-on therapy on glycemic control and continuous glucose monitoring outcomes in adults with type 1 diabetes: A two-year real-world data study. *J Diabetes Complications.* 2025;39(7):109064. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2025.109064.
12. Dutta D, Kamrul-Hasan ABM, Jindal R, Mohindra R, Nagendra L, Bhattacharya S. Impact of semaglutide use on glycemic and metabolic profile in adults with type 1 diabetes having overweight or obesity: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2025;104(50):e46446. DOI: 10.1097/MD.00000000000046446.
13. Snaith JR, Frampton R, Samocha-Bonet D, Greenfield JR. Tirzepatide in Adults With Type 1 Diabetes: A Phase 2 Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial. *Diabetes Care.* 2026;49(1):161–170. DOI: 10.2337/dc25-2379.
14. Snell-Bergeon JK, Kaur G, Renner D, Akturk HK, Beatson C, Garg SK. Effectiveness of Semaglutide and Tirzepatide in Overweight and Obese Adults with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2025;27(1):1–9. DOI: 10.1089/dia.2024.0328.
15. Garg SK, Kaur G, Renner D, *et al.* Cardiovascular and Renal Biomarkers in Overweight and Obese Adults with Type 1 Diabetes Treated with Tirzepatide for 21 Months. *Diabetes Technol Ther.* 2025;27(3):152–160. DOI: 10.1089/dia.2024.0481.

CORRESPONDANCE

Dre Audrey Loumaye
Cliniques universitaires Saint-Luc, UCLouvain
Service d'Endocrinologie et Nutrition
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles, Belgique
audrey.loumaye@saintluc.uclouvain.be