

Agonistes des récepteurs du GLP-1 et du GIP: des thérapies émergentes de l'obésité

Dr DIONYSIOS CHARTOUMPEKIS^a et Dre LUCIE FAVRE^a

Rev Med Suisse 2023; 19: 555-61 | DOI: 10.53738/REVMED.2023.19.819.555

L'obésité est une maladie métabolique chronique et récidivante associée à de graves complications et à une mortalité accrue. La chirurgie bariatrique était jusqu'à récemment la seule intervention permettant d'obtenir une perte de poids significative et son maintien. Une meilleure compréhension de la régulation endocrinienne de l'appétit a permis le développement de nouveaux traitements. Les analogues du GLP-1 sont déjà disponibles et une double activation des récepteurs du GLP-1 et du GIP (double agoniste) a récemment montré une efficacité encore plus importante en termes de perte pondérale. Nous proposons une synthèse des mécanismes d'action connus et des données cliniques qui soutiennent l'utilisation de ces molécules dans le traitement de l'obésité.

GLP-1 and GIP receptor agonists: emerging therapies for obesity

Obesity is a chronic and recurrent metabolic disease associated with serious complications and increased mortality. Bariatric surgery was until recently the only intervention that could lead to significant and sustained weight loss. A better understanding of the endocrine regulation of appetite has allowed the development of new treatments. GLP-1 analogues are already available and a dual treatment of GLP-1 analogue and GIP has recently shown even greater efficacy in terms of weight loss. We present a summary of the known mechanisms of action and clinical data that support the use of these molecules in the treatment of obesity.

INTRODUCTION

Une meilleure compréhension des mécanismes de régulation des besoins énergétiques et de l'appétit a permis le développement récent de traitements médicamenteux de l'obésité. Les agonistes des récepteurs du glucagon-like peptide 1 (GLP-1), GLP-1RA, et du glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP), GIP-RA, ont démontré leur efficacité pour la perte pondérale chez les patients diabétiques et non diabétiques. Les connaissances concernant les mécanismes d'action et les effets pléiotropes du GLP-1 et du GIP ne cessent de s'étendre mais les mécanismes impliqués dans la perte pondérale restent incomplètement élucidés. Nous proposons une synthèse des mécanismes d'action connus et des études cliniques publiées.

^aService d'endocrinologie, diabétologie et métabolisme, Département de médecine, Centre hospitalier universitaire vaudois, 1011 Lausanne
dionysios.chartoumpekis@chuv.ch | lucie.favre@chuv.ch

EFFET INCRÉTINE ET CONCEPTION DES AGONISTES DU GLP-1 ET DU GIP

La consommation d'aliments est à l'origine d'une réponse hormonale complexe, dont le but est notamment de minimiser les variations glycémiques. Il a été démontré que la sécrétion d'insuline est plus importante après l'ingestion orale de glucose qu'après une perfusion intraveineuse de glucose isoglycémique, ce phénomène étant appelé «effet incrétine». Deux hormones incrétine ont été identifiées: le GIP et GLP-1, qui sont respectivement sécrétés par les cellules entéroendocrines intestinales K et L. Les GLP-1RA sont utilisés depuis plusieurs années dans le traitement du diabète de type 2 pour cet effet hypoglycémiant.¹ Leur potentiel sur la réduction pondérale a été rapidement exploité.²

Le GIP n'a pas soulevé le même intérêt dans le traitement du diabète de type 2. Même à dose pharmacologique, le GIP-RA ne parvenait pas à augmenter la sécrétion d'insuline chez les patients diabétiques. De plus, il occasionnait une augmentation du glucagon, avec une exacerbation de l'hyperglycémie, et on lui a attribué un potentiel obésogène par son action directe sur le tissu adipeux.³ Ces données ont été remises en question, forçant une nouvelle considération de ce traitement. L'avènement d'une nouvelle molécule, le tirzépate, qui a la propriété d'activer les récepteurs du GLP-1 (GLP-1R) et du GIP (GIP-R) (double agoniste) a montré une efficacité supérieure en termes de contrôle glycémique et de perte pondérale. La **figure 1** montre la structure moléculaire et la demi-vie du GLP-1 naturel et des différents GLP-1RA utilisés dans le traitement de l'obésité.

ORGANES CIBLES

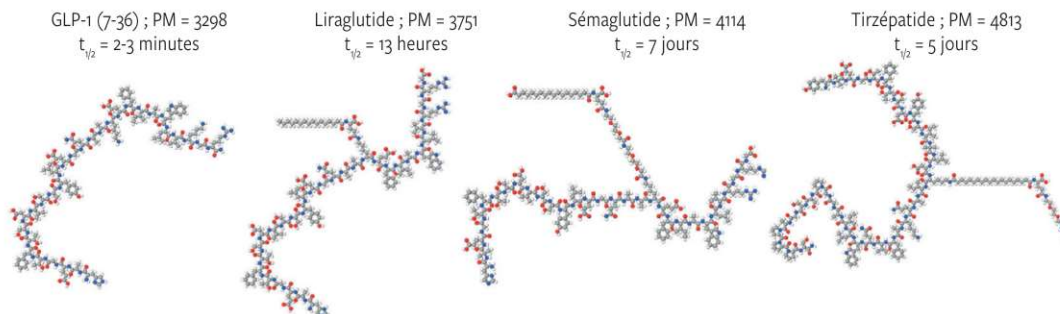
La **figure 2** résume les rôles établis et probables du GLP-1 et du GIP sur différents organes cibles.

Augmentation de la sécrétion d'insuline

Les GLP-1R et GIP-R sont présents sur les cellules β et α du pancréas. Leur activation sur les cellules β augmente la sécrétion d'insuline. Le GLP-1 réduit la sécrétion de glucagon par les cellules α alors que le GIP l'augmente. Cet effet du GIP, initialement jugé comme délétère, a été révisé puisqu'il a été démontré que le glucagon n'est pas seulement un agent hyperglycémique, son action sur les cellules β réduisant la glycémie par une communication paracrine entre les cellules

FIG 1 Structure moléculaire du GLP-1 et des agonistes des récepteurs du GLP-1 et du GIP

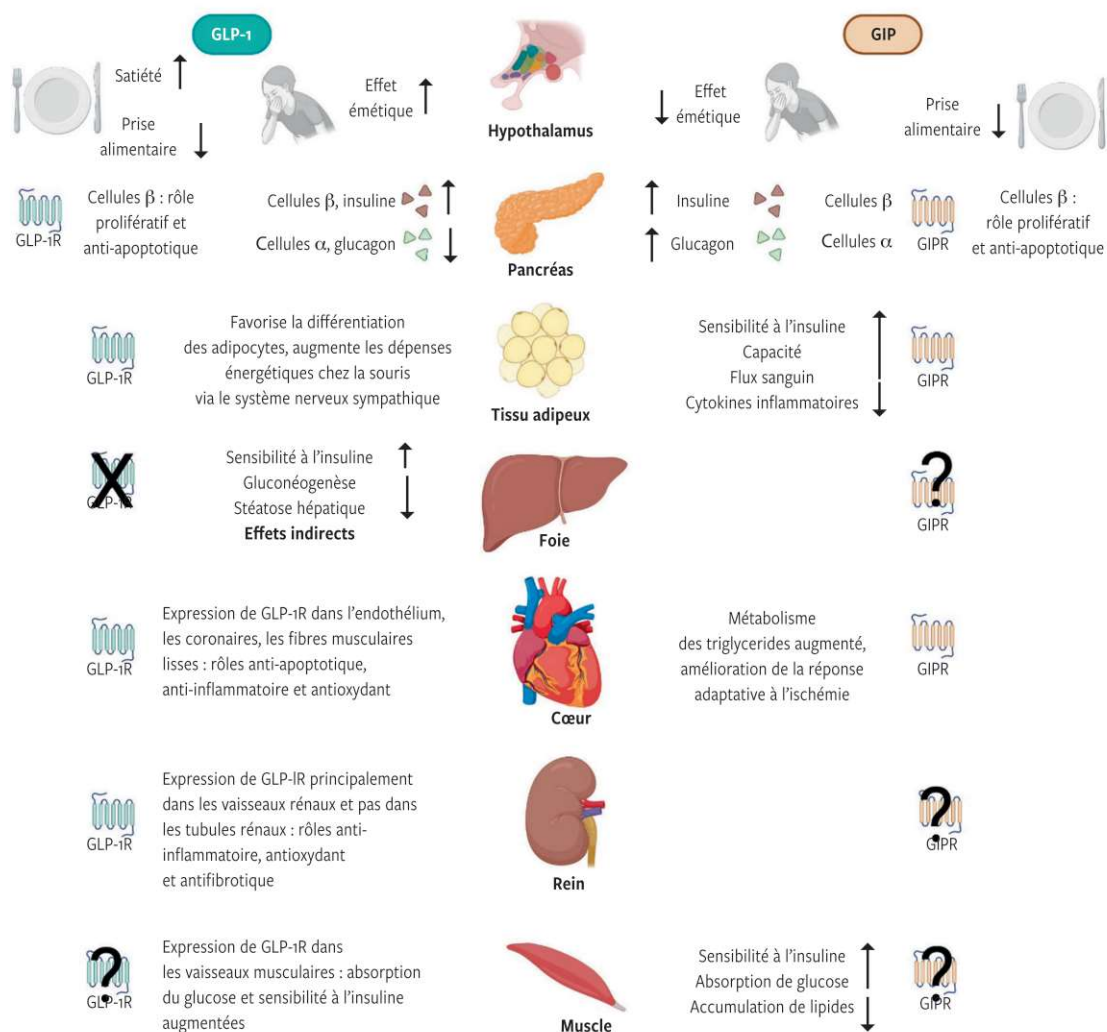
La structure moléculaire (ball and stick model), le poids moléculaire (PM) et la demi-vie ($t_{1/2}$) du GLP-1 naturel et des agonistes des récepteurs du GLP-1 et du GIP utilisés pour le traitement de l'obésité.
GLP-1: glucagon-like peptide 1.



(Les images des molécules ont été générées par MolView.org en utilisant PubChem comme source. Gris: carbone; blanc: hydrogène; rouge: oxygène; bleu: azote).

FIG 2 Rôles établis et probables de GLP-1 et GIP sur différents organes cibles

↑: augmentation; ↓: diminution; ?: inconnu, partiellement connu ou sous investigation; X: absence d'expression.
GIP-R: gastric inhibitory polypeptide receptor.



(Image créée avec BioRender.com).

α et β .⁴ En outre, ces deux incréтины augmentent la prolifération et inhibent l'apoptose des cellules β .

Perte pondérale et action centrale

Le ralentissement de la vidange gastrique a longtemps été proposé comme étant le mécanisme principal à l'origine de la diminution de la prise alimentaire. Toutefois, les GLP-1RA à longues durées d'action, liraglutide et sémaglutide, qui occasionnent une perte pondérale plus importante ont justement un impact très faible sur la vidange gastrique en raison d'un phénomène de tachyphylaxie.⁵ Il a été également postulé que les effets indésirables digestifs étaient la cause de la perte pondérale mais cette hypothèse a été écartée. Bien que la survenue des troubles digestifs soit dose-dépendante, la perte pondérale n'est pas proportionnelle à l'importance de ces effets indésirables.⁶ C'est finalement l'action centrale des GLP-1RA qui est à l'origine de la perte pondérale. La grande majorité des études du GLP-1 au niveau central a été réalisée chez des rongeurs. L'expression des GLP-1R a été retrouvée au niveau de plusieurs noyaux hypothalamiques (noyaux arqué, paraventriculaire, supraoptique), où les GLP-1RA activent les neurones anorexigènes et réduisent ainsi la prise alimentaire.⁷ Le GIP stimule également les neurones hypothalamiques qui contrôlent l'appétit et il est aussi suggéré qu'il agisse comme agent antiémétique.⁸

Tissu adipeux

Les GLP-1R et les GIP-R sont exprimés dans le tissu adipeux blanc mais la signalisation des GIP-R est plus importante. Leur activation permet une signalisation intracellulaire qui augmente la capacité du tissu adipeux à stocker les lipides, favorisant une expansion saine de ce tissu et limitant l'accumulation de graisse ectopique au niveau du foie, des muscles squelettiques ou du cœur.⁹ Une augmentation de la dépense énergétique a été observée avec les GLP-1RA chez la souris par un effet indirect, via le système nerveux sympathique, au niveau du tissu adipeux beige ou brun.¹⁰ Ceci n'a pas été à ce jour démontré chez l'être humain.

Foie

La présence des récepteurs hépatiques du GLP-1 et du GIP n'a pas été démontrée. Les effets favorables des agonistes de ces molécules sur la stéatose hépatique¹¹ est possiblement indirect, en lien avec la perte pondérale et la réduction du flux de lipides vers le foie.

Cœur, reins et muscles squelettiques

Les GLP-1R sont exprimés au niveau de plusieurs types de cellules cardiovasculaires telles que les cellules musculaires lisses, les cellules endothéliales et les cardiomyocytes. Leur activation aurait des propriétés de réduction du stress oxydatif au niveau des artères coronaires.¹² Les GLP-1RA ont démontré un effet protecteur au niveau rénal, indépendamment de la réduction de la glycémie, avec des effets anti-inflammatoire et antifibrotique.¹³ Finalement, les vaisseaux musculaires expriment les GLP-1R et possiblement les GIP-R. Les agonistes de ces récepteurs augmentent la sensibilité à l'insuline. L'activation des GIP-R au niveau des muscles squelettiques

réduirait l'accumulation de lipides. Ces mécanismes d'action directs se conjuguent avec les effets indirects résultant de la perte pondérale et du contrôle glycémique.

PERTE PONDÉRALE AVEC LES ANALOGUES DU GLP-1 ET DU GLP-1/GIP CHEZ LES NON-DIABÉTIQUES

Le **tableau 1** résume les données des études de phase III évaluant le liraglutide,¹⁴ le sémaglutide¹⁵ et le tirzépate¹⁶ dans le traitement de la surcharge pondérale et de l'obésité chez des patients non diabétiques. Dans toutes ces études, les traitements ont été instaurés en plus d'interventions sur l'hygiène de vie proposées par un professionnel de la santé afin de favoriser une alimentation équilibrée et encourager à la pratique d'une activité physique.

Bien qu'il n'existe pas d'essai comparatif entre ces trois molécules, une comparaison indirecte peut être déduite de leurs résultats respectifs. En effet, les caractéristiques des sujets inclus étaient très similaires, de même que les objectifs principaux. Le pourcentage de perte pondérale avec liraglutide (3 mg/jour) est de 8%, de 15% avec le sémaglutide (2,4 mg/semaine) et de 21% avec tirzépate (15 mg/semaine). Il est particulièrement important de souligner que cette augmentation d'efficacité en termes de réduction pondérale ne s'accompagne pas d'une augmentation des effets indésirables digestifs, d'un arrêt de la médication en raison des effets indésirables ou d'effets indésirables graves.

Le liraglutide à la dose de 3 mg/jour est le seul agoniste du GLP-1 actuellement autorisé en Suisse pour le traitement de l'excès pondéral. Il est indiqué pour les patients avec un IMC entre 28 et 35 kg/m² en présence d'au moins une comorbidité métabolique (diabète, prédiabète, hypertension artérielle ou dyslipidémie) ainsi que pour les patients avec un IMC \geq 35 kg/m². Le sémaglutide à raison de 2,4 mg/semaine est déjà autorisé aux États-Unis dans le traitement de l'obésité. En Suisse, une autorisation de Swissmedic a été obtenue pour cette molécule en 2022 mais elle n'est pas encore commercialisée. La Food and Drug Administration (FDA) a récemment octroyé un processus d'évaluation accéléré (fast track) pour le tirzépate.

ÉTUDES DE VIE RÉELLE

Au-delà des essais randomisés, l'efficacité du liraglutide à la dose de 3,0 mg/jour a été démontrée dans quelques études en situation réelle (real life). Dans une cohorte canadienne impliquant 311 patients avec un IMC moyen de 40 kg/m², une réduction pondérale de 7,1% a été observée à 6 mois de traitement chez les 167 patients qui l'avaient poursuivi pour cette durée.¹⁷ Une publication italienne portant sur 93 individus également traités par 3,0 mg de liraglutide rapporte une perte moyenne de 7,4% parmi les 43 patients qui étaient toujours sous traitement à 6 mois.¹⁸ Une étude similaire, réalisée dans notre unité et récemment publiée, a montré une efficacité plus importante: 54 patients ont été inclus et 49 étaient sous traitement à 10 mois, avec une réduction pondérale de 12,4%.¹⁹ Un accompagnement multidisciplinaire a précédé l'introduc-

TABLEAU 1 Études de phase III avec les agonistes des récepteurs du GLP-1 et du GLP-1/GIP

Dans le traitement de l'obésité chez des patients non diabétiques.

^ap < 0,001 pour toutes les comparaisons avec le placebo.

GIP: polypeptide insulino-trope dépendant du glucose; GLP-1: glucagon-like peptide 1.

Nom	Liraglutide (SCALE Obesity) ¹⁴	Sémaglutide (STEP 1) ¹⁵	Tirzépate (SURMOUNT 1) ¹⁶															
Type de molécule	Agoniste des récepteurs du GLP-1	Agoniste des récepteurs du GLP-1	Co-agoniste des récepteurs du GIP et GLP-1															
Design	Randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, ratio 2:1, 56 semaines	Randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, ratio 2:1, 68 semaines	Randomisée, en double aveugle, contrôlée, 4 groupes (1:1:1:1) avec 3 dosages de tirzépate et placebo, 72 semaines															
Caractéristique des patients	n = 3731 79% de femmes Âge moyen: 45 ans Poids moyen: 106 kg IMC moyen: 38,3 kg/m ²	n = 1961 74,1% de femmes Âge moyen: 46 ans Poids moyen: 105 kg IMC moyen: 37,9 kg/m ²	N = 2539 67,5% de femmes Âge moyen: 45 ans Poids moyen: 105 kg IMC moyen: 38,0 kg/m ²															
Intervention	Liraglutide 3 mg/j (n = 2487) vs placebo (n = 1244) Intervention sur le style de vie chez tous les patients	Sémaglutide 2,4 mg/sem (n = 1306) vs placebo (n = 655) Intervention sur le style de vie chez tous les patients	Tirzépate 5 mg/sem (n = 630) vs tirzépate 10 mg/sem (n = 636) vs tirzépate 15 mg/sem (n = 630) vs placebo Intervention sur le style de vie chez tous les patients															
Résultats																		
% de perte de poids à partir de l'inclusion	Liraglutide: -8,0% Placebo: -2,6% (IC 95%: de -5,8 à -5,0; p < 0,001)	<i>Co-objectif principal</i> Sémaglutide: -14,9% Placebo: -2,4% (IC 95%: de -13,4 à -11,5; p < 0,001)	<i>Co-objectif principal</i> Tirzépate 5 mg/sem: -15% Tirzépate 10 mg/sem: -19,5% Tirzépate 15 mg/sem: -20,9% Placebo: -3,1% ^a															
% de patients avec perte de poids ≥ 5%	<i>Co-objectif principal</i> Liraglutide: 63,2% Placebo: 27,1% (p < 0,001)	<i>Co-objectif principal</i> Sémaglutide: 86,4% Placebo: 31,5% (p < 0,001)	<i>Co-objectif principal</i> Tirzépate 5 mg/sem: 85% Tirzépate 10 mg/sem: 89% Tirzépate 15 mg/sem: 91% Placebo: 35% ^a															
% de patients avec perte de poids ≥ 10%	<i>Co-objectif principal</i> Liraglutide: 33,1% Placebo: 10,6% (p < 0,001)	Sémaglutide: 69,1% Placebo: 12% (p < 0,001)	Tirzépate 5 mg/sem: 69% Tirzépate 10 mg/sem: 78% Tirzépate 15 mg/sem: 84% Placebo: 19% ^a															
% de patients avec perte de poids ≥ 20% / > 25%	<i>Données non publiées</i>	≥ 20% Sémaglutide: 32% Placebo: 1,7% (p < 0,001) > 25%: <i>données non disponibles</i>	<table border="1"> <tr> <td>Tirzépate 5 mg/sem</td> <td>≥ 20%</td> <td>> 25%</td> </tr> <tr> <td>Tirzépate 10 mg/sem</td> <td>30%</td> <td>15%</td> </tr> <tr> <td>Tirzépate 15 mg/sem</td> <td>50%</td> <td>32%</td> </tr> <tr> <td>Placebo</td> <td>57%</td> <td>36%</td> </tr> <tr> <td></td> <td>3,1%</td> <td>1,5%</td> </tr> </table>	Tirzépate 5 mg/sem	≥ 20%	> 25%	Tirzépate 10 mg/sem	30%	15%	Tirzépate 15 mg/sem	50%	32%	Placebo	57%	36%		3,1%	1,5%
Tirzépate 5 mg/sem	≥ 20%	> 25%																
Tirzépate 10 mg/sem	30%	15%																
Tirzépate 15 mg/sem	50%	32%																
Placebo	57%	36%																
	3,1%	1,5%																
Effets indésirables																		
Arrêt en raison d'effets indésirables	Liraglutide: 9,9% Placebo: 3,8%	Sémaglutide: 4,5% Placebo: 0,8%	Tirzépate 5 mg/sem: 4,3% Tirzépate 10 mg/sem: 7,1% Tirzépate 15 mg/sem: 6,2% Placebo: 2,6%															
Effets indésirables graves	Liraglutide: 6,2% Placebo: 5,0%	Sémaglutide: 9,8% Placebo: 6,4%	Tirzépate 5 mg/sem: 6,3% Tirzépate 10 mg/sem: 6,9% Tirzépate 15 mg/sem: 5,1% Placebo: 6,8%															

tion du traitement, avec des interventions diététiques et infirmières ciblant le comportement alimentaire et les sensations alimentaires. Cette préparation a possiblement permis de réduire l'intensité des effets indésirables digestifs et explique l'excellente adhérence au traitement à 10 mois (91%), comparativement aux études précédemment citées.

EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables digestifs (nausées, diarrhées, constipation) sont très fréquents à l'initiation de ces thérapies, affectant 20 à 40% des patients, essentiellement durant les premières semaines de traitement. Une augmentation progressive des doses est nécessaire pour limiter leur survenue.

L'effet incrétine de ces molécules, stimulant la sécrétion d'insuline, est dépendant de la glycémie, donc efficace en cas d'hyperglycémie mais sans risque d'hypoglycémie chez les patients non traités avec des médicaments à potentiel hypoglycémiant.²⁰

CONTRE-INDICATIONS

Les analogues du GLP-1 ne doivent pas être utilisés chez les patients avec une pancréatite aiguë ou chronique et la thérapie doit être arrêtée immédiatement en cas de symptômes évoquant une pancréatite. Parmi les 1992 patients exposés au liraglutide (3 mg/jour) dans l'étude SCALE, 4 ont présenté une pancréatite aiguë (0,2%) comparés à aucun dans le

groupe placebo.¹⁴ Dans l'étude STEP-1,¹⁵ trois épisodes de pancréatites ont été décrits (0,2%) parmi les 1 306 patients ayant reçu le sémaglutide (2,4 mg/semaine) et aucun dans le groupe placebo. Finalement, il n'y a pas de différence en termes d'incidence de pancréatite dans l'étude SURMONT-1¹⁶ chez les patients exposés au tirzépate ou au placebo (0,2% dans chaque groupe). Une élévation asymptomatique de l'amylase et/ou de la lipase peut être observée. La pertinence de cette observation, réversible à l'arrêt du traitement, n'est pas établie. Leur utilisation est contre-indiquée chez les patients avec un antécédent, personnel ou familial, de cancer médullaire de la thyroïde ou de néoplasie endocrinienne multiple de type 2 (MEN2).

IMC moins élevé. D'autres hypothèses sont avancées telles que la prise concomitante de certains traitements favorisant la prise pondérale (insuline, sulfonyleurée, bêtabloquants), la crainte des hypoglycémies inhérentes à l'association avec d'autres traitements antidiabétiques, un microbiote particulièrement altéré chez les patients souffrant d'obésité et de diabète ou une susceptibilité génétique. Le **tableau 2** résume les études portant sur la perte pondérale des patients diabétiques de type 2 sous traitement de liraglutide et de sémaglutide. L'étude SCALE Insulin²² est la seule qui a exploré l'efficacité d'un analogue du GLP-1 chez les patients diabétiques traités par insuline. L'étude SURMOUNT-2²⁴ évaluant la perte pondérale avec le tirzépate chez les patients diabétiques de type 2 est en cours.

PERTE PONDÉRALE AVEC LES AGONISTES DU GLP-1 CHEZ LES PATIENTS DIABÉTIQUES

Une perte pondérale est plus difficile à obtenir pour les patients diabétiques et la différence entre les diabétiques et non diabétiques est sans surprise confirmée avec les agonistes des récepteurs du GLP-1.²¹⁻²³ Les caractéristiques différentes des patients suivis peuvent en partie expliquer ces résultats avec, dans les études sur les patients diabétiques, une proportion plus importante d'hommes, un âge plus avancé et un

MAINTIEN DE LA PERTE PONDÉRALE SOUS TRAITEMENT

Il a été clairement démontré, qu'après une perte pondérale, des modifications de plusieurs hormones de régulation favorisent la reprise de poids lorsqu'elle est induite par un régime. Cette adaptation métabolique est notamment caractérisée par une réduction de la leptine et une augmentation de la ghréline.²⁵ Dans les différentes études avec le liraglutide, le

TABLEAU 2 Études évaluant l'efficacité et la sécurité des agonistes des récepteurs du GLP-1

Dans le traitement de l'obésité chez des patients diabétiques.

Nom	Liraglutide (SCALE Diabetes) ²¹	Liraglutide (SCALE Insulin) ²²	Sémaglutide (STEP 2) ²³
Type de molécule	Agoniste des récepteurs du GLP-1	Agoniste des récepteurs du GLP-1	Agoniste des récepteurs du GLP-1
Design	Randomisée, en double aveugle, contrôlée, 3 groupes (2:1:1), 56 semaines	Randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, ratio 1:1, 56 semaines	Randomisée, en double aveugle, double-factrice, contrôlée contre placebo, ratio 1:1:1, 68 semaines
Caractéristiques des patients	n = 846 50% de femmes Âge moyen: 55 ans Poids moyen: 106 kg IMC moyen: 38,3 kg/m ² HbA1c moyenne: 7,9%	n = 396 48% de femmes Âge moyen: 56,5 ans Poids moyen: 99,8 kg IMC moyen: 35,6 kg/m ² HbA1c moyenne: 8,0%	n = 1 210 51% de femmes Âge moyen: 55 ans Poids moyen: 99,8 kg IMC moyen: 35,7 kg/m ² HbA1c moyenne: 8,1%
Traitements diabétiques	0-3 traitements oraux (metformine, thiazolidinedione, sulfonyleurée) Exclusion des patients sous insuline	Tous les patients inclus étaient sous traitement d'insuline et ≤ 2 traitements oraux	0-3 traitements oraux (metformine, sulfonyleurée, inhibiteur du SGLT2 ou thiazolidinedione) Exclusion des patients sous insuline
Intervention	Liraglutide 3 mg/j (n = 423) Liraglutide 1,8 mg/j (n = 211) Placebo (n = 212) Intervention sur le style de vie chez tous les patients	Liraglutide 3 mg/j (n = 198) Placebo (n = 198) Thérapie comportementale intensive (réduction apport, activité physique, thérapie comportementale)	Sémaglutide 2,4 mg/sem (n = 404) Sémaglutide 1,0 mg (n = 403) Placebo (n = 403) Intervention sur le style de vie chez tous les patients
Résultats			
% de perte de poids à partir de l'inclusion	Liraglutide 3 mg/j: -6,0% Liraglutide 1,8 mg/j: -4,7% Placebo: -2% Différence liraglutide 3 mg/j vs placebo: -4% (IC 95%: de -5,1 à -2,9; p < 0,001)	Liraglutide 3 mg/j: -5,8% Placebo: -1,5% Différence liraglutide 3 mg/j vs placebo: -4,3% (IC 95%: de -5,5 à -3,2; p < 0,0001)	Sémaglutide 2,4 mg/sem: -9,6% Sémaglutide 1,0 mg/sem: -7,0% Placebo: -3,4% Différence sémaglutide 2,4 mg/sem vs placebo: -6,2% (IC 95%: de -7,3 à -5,2; p < 0,0001)
% de patients avec perte de poids ≥ 5%	Liraglutide 3 mg/j: 54,3% Liraglutide 1,8 mg/j: 40,4% Placebo: 19% (p < 0,001)	Liraglutide 3 mg/j: 51,8% Placebo: 24,0% (p < 0,001)	Sémaglutide 2,4 mg/sem: 68,8% Placebo: 28,5% (p < 0,0001) Sémaglutide 1,0 mg/sem: 57,1%
% de patients avec perte de poids ≥ 10%	Liraglutide 3 mg/j: 25,2% Liraglutide 1,8 mg/j: 15,9% Placebo: 6,7% (p < 0,001)	Liraglutide 3 mg/j: 22,8% Placebo: 6,6% (p < 0,0001)	Sémaglutide 2,4 mg/sem: 45,6% Placebo: 8,2% (p < 0,0001) Sémaglutide 1,0 mg/sem: 28,7%

sémaglutide ou le tirzépate, un plateau est généralement observé après 10 mois de traitement. Il est plus probablement la conséquence de cette adaptation métabolique que d'une résistance au traitement.

SÉCURITÉ CARDIOVASCULAIRE

Dans l'étude LEADER,²⁶ le liraglutide à la dose de 1,8 mg/jour a permis une réduction des événements cardiovasculaires chez les patients avec diabète de type 2 et une maladie cardiovasculaire établie dans le cadre d'un suivi sur 5 ans. Le sémaglutide à raison de 1 mg/semaine, toujours chez les patients diabétiques avec maladie cardiovasculaire établie, a permis une réduction des événements cardiovasculaires majeurs (MACE) de 26% par rapport au placebo.²⁷ Un essai clinique de grande envergure (SELECT; NCT 03574597²⁸) est actuellement en cours pour évaluer l'effet du sémaglutide à la dose de 2,4 mg/semaine sur les événements cardiovasculaires majeurs chez des patients souffrant d'obésité avec une maladie cardiovasculaire établie.

L'AVENIR EST AUX TRIPLE-AGONISTES

Le tirzépate, double agoniste des récepteurs du GLP-1 et du GIP, a montré une efficacité plus importante. L'avenir est l'activation simultanée des récepteurs du GLP-1, du GIP et du glucagon (triple agoniste) qui combine les activités anorexigène et insulinothèque du GLP-1 et du GIP, ainsi que l'augmentation de la dépense énergétique par le glucagon.

CONCLUSION

Après le liraglutide à la dose de 3 mg/jour, le sémaglutide à raison de 2,4 mg/semaine devrait prochainement permettre une avancée remarquable dans le traitement médicamenteux

de l'obésité. Les récentes études cliniques de phase III avec le tirzépate suggèrent que la combinaison d'hormones sera la prochaine étape. Des recherches additionnelles sur la sécurité, l'efficacité et le rapport coût-bénéfice de ces traitements, ainsi que des études de vie réelles avec le sémaglutide et le tirzépate, permettront de définir un algorithme pour la prise en charge médicamenteuse de l'obésité.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

ORCID ID:

D. Chartoumpakis: <https://orcid.org/0000-0002-6139-6067>

L. Favre: <https://orcid.org/0000-0003-0337-3219>

IMPLICATIONS PRATIQUES

- La perte de poids obtenue par les traitements d'agonistes du GLP-1 et de double agoniste du GLP-1 et du GIP est essentiellement la conséquence d'une action centrale (hypothalamique) de ces molécules mais ils ont également des effets pléiotropes sur différents organes cibles.
- Le liraglutide à la dose de 3 mg/jour permet d'obtenir une perte pondérale moyenne de 8% et est disponible en Suisse pour le traitement de la surcharge pondérale avec comorbidités et de l'obésité.
- Le sémaglutide à raison de 2,4 mg/semaine a induit une perte pondérale de 15% en moyenne, ce traitement devrait être bientôt commercialisé en Suisse.
- Le tirzépate 15 mg/semaine, un double agoniste des récepteurs du GLP-1 et du GIP a récemment induit une perte pondérale de 21%, sans effets indésirables plus importants que ceux observés avec le liraglutide ou le sémaglutide.

1 Nauck MA, Heimesaat MM, Orskov C, et al. Preserved incretin activity of glucagon-like peptide 1 [7-36 amide] but not of synthetic human gastric inhibitory polypeptide in patients with type-2 diabetes mellitus. *J Clin Invest.* 1993 Jan;91(1):301-7.
 2 Flint A, Raben A, Astrup A, Holst JJ. Glucagon-like peptide 1 promotes satiety and suppresses energy intake in humans. *J Clin Invest.* 1998 Feb 1;101(3):515-20.
 3 Miyawaki K, Yamada Y, Ban N, et al. Inhibition of gastric inhibitory polypeptide signaling prevents obesity. *Nat Med.* 2002 Jul;8(7):738-42.
 4 *El K, Gray SM, Capozzi ME, et al. GIP mediates the incretin effect and glucose tolerance by dual actions on alpha cells and beta cells. *Sci Adv.* 2021 Mar 12;7(11).
 5 Madsbad S. Review of head-to-head comparisons of glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Diabetes Obes Metab.* 2016 Apr;18(4):317-32.
 6 Ahren B, Atkin SL, Charpentier G, et al. Semaglutide induces weight loss in subjects with type 2 diabetes regardless of baseline BMI or gastrointestinal

adverse events in the SUSTAIN 1 to 5 trials. *Diabetes Obes Metab.* 2018 Sep;20(9):2210-9.
 7 Knudsen LB, Lau J. The Discovery and Development of Liraglutide and Semaglutide. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019 Apr 12;10:155.
 8 Samms RJ, Sloop KW, Gribble FM, et al. GIPR Function in the Central Nervous System: Implications and Novel Perspectives for GIP-Based Therapies in Treating Metabolic Disorders. *Diabetes.* 2021 Sep;70(9):1938-44.
 9 Samms RJ, Coghlan MP, Sloop KW. How May GIP Enhance the Therapeutic Efficacy of GLP-1? *Trends Endocrinol Metab.* 2020 Jun;31(6):410-21.
 10 Krieger JP, Santos da Conceição EP, Sanchez-Watts G, et al. Glucagon-like peptide-1 regulates brown adipose tissue thermogenesis via the gut-brain axis in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2018 Oct 1;315(4):R708-20.
 11 Patel Chavez C, Cusi K, Kadiyala S. The Emerging Role of Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists for the Management of NAFLD. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022 Jan 1;107(1):29-38.

12 Pahud de Mortanges A, Sinaci E, Salvador Jr D, et al. GLP-1 Receptor Agonists and Coronary Arteries: From Mechanisms to Events. *Front Pharmacol.* 2022 Mar 8;13:856111.
 13 Kawanami D, Takashi Y. GLP-1 Receptor Agonists in Diabetic Kidney Disease: From Clinical Outcomes to Mechanisms. *Front Pharmacol.* 2020 Jun 30;11:967.
 14 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 Jul;373(1):11-22.
 15 **Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med.* 2021 Mar 18;384(11):989-1002.
 16 **Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, et al. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *N Engl J Med.* 2022 Jul 21;387(3):205-16.
 17 Wharton S, Liu A, Pakesherst A, et al. Real-World Clinical Effectiveness of Liraglutide 3.0 mg for Weight Management in Canada. *Obesity.* 2019 Jun;27(6):917-24.

18 Ferrari F, Fierabracci P, Salvetti G, et al. Weight loss effect of liraglutide in real-life: the experience of a single Italian obesity center. *J Endocrinol Invest.* 2020 Dec;43(12):1779-85.
 19 Santini S, Vionnet N, Pasquier J, et al. Marked weight loss on liraglutide 3.0 mg: Real-life experience of a Swiss cohort with obesity. *Obesity.* 2023 Jan;31(1):74-82.
 20 Ja'arah D, Al Zoubi MS, Abdelhady G, et al. Role of Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Receptor Agonists in Hypoglycemia. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes.* 2021 Oct 17;14:11795514211051697.
 21 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 Aug 18;314(7):687-99.
 22 Garvey WT, Birkenfeld AL, Dicker D, et al. Efficacy and Safety of Liraglutide 3.0 mg in Individuals With Overweight or Obesity and Type 2 Diabetes Treated With Basal Insulin: The SCALE Insulin Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care.* 2020 May;43(5):1085-93.

23 Davies M, Færch L, Jeppesen OK, 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. *Lancet*. 2021 Mar 13;397(10278):971-84.

24 ClinicalTrials.gov. A Study of Tirzepatide (LY3298176) in Participants With

Type 2 Diabetes Who Have Obesity or Are Overweight (SURMOUNT-2) [En ligne]. 7 décembre 2020. Disponible sur: clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04657003

25 Sumithran P, Prendergast LA, Delbridge E, et al. Long-term persistence of hormonal adaptations to weight loss. *N Engl J Med*. 2011 Oct 27;365(17):1597-604.

26 Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016 Jul 28;375(4):311-22.

27 Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016 Nov 10;375(19):1834-44.

28 ClinicalTrials.gov. Semaglutide Effects on Heart Disease and Stroke in Patients With Overweight or Obesity (SELECT) [En ligne]. 2 juillet 2018. Disponible sur: clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03574597

* à lire
** à lire absolument