

## ZOOM

## La révolution de la pilule amincissante pour le traitement de l'obésité?

L'obésité est un enjeu majeur de santé publique en raison de ses complications cardiovasculaires entre autres. L'évidence scientifique démontre actuellement qu'il s'agit d'une maladie complexe impliquant de multiples mécanismes de régulation énergétique. Une fois l'obésité installée, ces mécanismes empêchent une perte de poids efficace ainsi que son maintien, ce qui explique pourquoi les simples prises en charge diététiques et de style de vie ne sont pas efficaces. Une première étude en 2015, puis une seconde en 2021 (STEP 1) ont démontré que les agonistes des récepteurs du GLP-1 (glucagon-like peptide-1) avaient un effet substantiel sur la perte de poids, et ce également chez les patients non diabétiques. L'étude SURMONT-1 investigate les effets du tirzépate, un analogue à la fois du GLP-1 mais aussi du GIP (polypeptide insulino-dépendant du glucose), sur la perte de poids.

**Méthode:** étude de phase 3, multicentrique, randomisée, contrôlée et en double aveugle. Inclusion: patient-e-s > 18 ans, IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> ou IMC  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> avec des complications liées au surpoids (HTA, dyslipidémie, syndrome d'apnée obstructive du sommeil, maladie cardiovasculaire), au moins un échec de perte de poids après une tentative de régime alimentaire. Exclusion: diabète, changement de poids > 5 kg dans les 90 jours, chirurgie bariatrique. Intervention: 4 bras avec injection sous-cutanée de 5, 10 ou 15 mg de tirzépate ou d'un placebo 1 x/semaine pendant 72 semaines

ainsi que des interventions de style de vie avec des conseils nutritionnels et d'activités physiques. Issue primaire: perte de poids de  $\geq 5\%$  et pourcentage de perte de poids totale après 72 semaines.

**Résultats:** 2539 participants (âge moyen 44,9 ans; 67,5% de femmes), poids et IMC moyen de 104,8 kg et 38 kg/m<sup>2</sup>, 94,5% avec un IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>, 40,6% avec un prédiabète. 86% de suivi complet sur 72 semaines mais avec un meilleur suivi dans les bras tirzépate (89%) que dans le bras placebo (77%). Perte de poids moyenne de 15, 19,5, 20,9 et 3,1% pour les les groupes ayant

respectivement reçu 5, 10 et 15 mg de tirzépate ou le placebo ( $p < 0,001$  pour toutes les comparaisons avec placebo). Pourcentage de participants avec perte de poids de  $\geq 5\%$  selon les bras respectifs de 85, 89, 91 et 35% (placebo). 50 et 57% des participants dans les bras 10 et 15 mg ont obtenu une perte de poids  $\geq 20\%$  comparés à seulement 3% dans le bras placebo. Les issues secondaires montraient une amélioration de tous les paramètres cardiométaboliques dans les bras tirzépate. Les effets secondaires étaient essentiellement gastro-intestinaux et non sévères, avec un arrêt du traitement chez 4 à 6% des participants.

**Discussion et interprétation:** Les résultats de cette étude démontrent un effet majeur des agonistes doubles GLP-1/GIP sur la perte de poids. Le tirzépate semble par ailleurs avoir une efficacité plus importante que le sémaglutide testé dans l'étude STEP-1 (perte pondérale de 12% en moyenne), probablement en raison de la double cible GLP-1 et GIP. En comparaison avec la chirurgie bariatrique, qui conduit à des

pertes de poids de 25 à 30% à 2 ans, cette étude démontre que plus d'un tiers des participants dans le bras 15 mg obtiennent une perte de poids similaire. La limitation principale de l'étude est évidemment le suivi à plus long terme pour déterminer si la perte de poids perdure dans le temps. **Conclusion:** cette étude apporte de nouveaux résultats impressionnants dans le traitement de l'obésité après les premières études sur les analogues du GLP-1 chez les patients non diabétiques. La question maintenant va être le remboursement par l'assurance-maladie de ces nouveaux traitements, actuellement réservés aux spécialistes de l'obésité avec plusieurs limitations.

**Dr Timothée Favre-Bulle**  
Avec la collaboration du groupe

**MIAjour**, Service de médecine interne, Centre hospitalier universitaire vaudois, Lausanne

Jastreboff AM, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *New Engl J Med* 2022;DOI: 10.1056/NEJMoa2206038

## CARTE BLANCHE

## ENSEMBLE FACE AUX LIMITES



Dr Jean-Luc Vonnez

Clos de la Pépinière 6  
1040 Echallens  
cabinet.vonnez@svmed.ch

La foule des mélomanes se presse devant la grande scène installée au fond de la cour du Collège Saint-Michel à Fribourg. Le soleil de midi tape fort en cette fin d'été caniculaire. Les

deux mélèzes plantés devant le bâtiment sont étrangement ternes. Au lieu de ce tendre glissement du vert au jaune, c'est drapés de gris que les deux géants attendent fatigués les flamboiements de l'automne.

La voix de la présentatrice, portée par un mur de haut-parleurs, module au gré du vent. Le silence se fait et la foule entonne avec le chœur la Messe Allemande de Schubert, une tradition des Schubertiades. Les lignes simples et ferventes de la partition se perdent un peu dans la distance. Mais ce qui me touche en cet instant, c'est de retrouver ce sentiment

presque oublié de la communauté.

J'aime observer la foule. Une grand-mère installée depuis le matin sur son siège pliable pour être certaine de ne rien manquer de ce moment aimé. Un petit garçon endormi sur l'épaule de sa mère. Ses cils en paix. Ou encore, à mes côtés, ce couple de retraités, partitions frémissantes à la main, qui chante doucement les voix d'alto et de ténor. Et moi, qui me tais simplement, je respire avec tous et je me sens ému de faire avec mes amis cette expérience partagée de l'immatériel et du fragile.

Je ne peux m'empêcher de penser que je résonne très particulièrement à cette expérience dans l'atmosphère particulière de ces derniers mois, marqués par une guerre qui devient banale, par des craintes de pénuries – qui alimentent plus souvent des réflexes défensifs que des pensées sur la possibilité de faire mieux avec moins –, par l'expérience tangible des changements climatiques. Et à plus petite échelle, autre signe de limites qui se rapprochent, par l'annonce de hausses probables des primes d'assurance-maladie.