

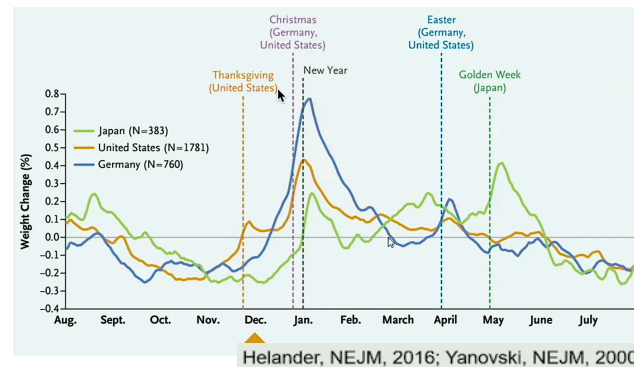
Agonistes du GLP-1, au-delà du contrôle du diabète et du poids?

Pr Tinh-Hai Collet, Endocrinologie et Diabétologie

La prise pondérale pendant les fêtes est un sujet récurrent. Elle peut aller jusqu'à 1% du poids initial.

Chez les personnes sans surpoids, c'est perdu en quelques semaines, alors qu'elle s'accumule chez les personnes obèse et en surpoids.

Le traitement de l'obésité comprend des mesures de style de vie (alimentation, activité physique), une prise en charge psycho-sociale (troubles familiaux fréquents), et en cas d'éligibilité, la chirurgie bariatrique et métabolique.



Même si les aGLP-1 sont sur toutes les bouches aujourd'hui, les traitements pharmacologiques contre l'obésité sont en développement depuis près d'un siècle, avec peu de succès jusque lors: DNP (1933-1938, découplage mitochondrial), sympathomimétiques, un bloqueur de récepteur aux cannabinoïde (Rimonabant), opiacés dans certains pays (naltrexone/bupropion) et, enfin, les agonistes GLP1, Liraglutide, Semaglutide, tirzépate.

GLP-1 fait partie des incrétines, des hormones sécrétées par le tube digestif. Elle diminue l'appétit, augmente la satiété et réduit le cycle de récompense au niveau cérébral, augmente la synthèse d'insuline et la survie des cellules β au niveau du pancréas, augmente la sensibilité à l'insuline dans les muscles...

Il existe une 15^{aine} d'incrétines. GLP-1 influe sur le noyau arqué de l'hypothalamus, mais ses consoeurs peuvent modifier le signal, Leptine, Ghreline, PYY... une soupe de lettres.

CAVE: Distinguer les indications dans le compendium et les conditions de remboursement!

- Indications: sémaglutide + tirzépate si:
 - Régime hypocalorique + activité physique
 - Adultes BMI ≥ 27 kg/m² avec comorbidités liées au poids
 - [Sémaglutide] Ados dès 12 ans avec >60 kg et BMI > 95 e percentile
 - [Sémaglutide] Maladie cardiovasculaire établie et BMI ≥ 27 kg/m²
- Conditions: [Sémaglutide]
 - Régime hypocalorique (-500kcal) + conseils diététiques + activité physique $\uparrow\uparrow$
 - Adultes motivés, sans aGLP-1 préalable, ni chirurgie bariatrique prévue/passée
 - BMI ≥ 35 , ou ≥ 28 kg/m² + comorbidités (prédiabète, DT2, HTA, dyslipidémie)
 - FMH en endocrino-diabétologie ou spécialiste d'un centre de l'obésité
 - Demande préalable nécessaire, prix 179.-/mois (traitement hors assurance ++)

Perte de poids

L'étude [SURMOUNT-1](#), de phase trois, recrute 2 500 adultes (67% ♀) avec un BMI ≤ 30 , ou ≥ 27 kg/m² + comorbidités. Le tirzépatide est augmenté toutes les 4 semaines, et la perte de poids suivie sur 72 semaines.

Résultat: perte de 20% du poids de départ en moyenne. (moy BMI 38 ± 6 kg/m²)

L'extension de l'étude analyse les 1032 personnes (63% ♀) avec un prédiabète et montre une forte réduction de la progression du prédiabète à 3 ans.

[STEP-10](#) est une étude de phase 3 qui rassemble 207 adultes (71% ♀) avec un BMI ≥ 30 kg/m² et un prédiabète, et pour qui le semaglutidé est incrémenté toutes les 4 semaines.

A 52 semaines, la perte de poids est de 15%. Les cas de diabète n'ont que légèrement augmenté (+1%), alors que 80% des patients ont retrouvé une normoglycémie.

Reprise de poids à l'arrêt

Comme lorsqu'à l'arrêt des antihypertenseurs la pression remonte, lorsque le aGLP-1 est arrêté, la prise de poids reprend.

A savoir qu'après 1 an d'arrêt, une certaine perte de poids est maintenue (~6% vs ~20% à l'arrêt). Malgré la reprise de poids après traitement, la perte initiale offre des avantages métaboliques et permet une baisse de risque pendant un certain temps. (Dans la chirurgie bariatrique aussi, les patients reprennent du poids sur 5-10ans).

[Cette étude](#) sur la reprise de poids après un régime hypocalorique de 8 semaines, divisée en 4 bras, montre une reprise de poids majeure sous placebo seul, un maintien de la perte si \uparrow activité physique + placebo, et une poursuite de la perte de poids si liraglutide, et encore plus lorsque combiné à une \uparrow de l'activité physique.

1 an après l'arrêt, le groupe activité + liraglutide est celui qui a le moins repris de poids, alors que le groupe liraglutide seul rattrape le groupe placebo seul, en tête.

Masse maigre ou grasse?

Quelque soit l'agoniste GLP-1 utilisé, la perte de masse maigre correspond à environ 30% de la perte de masse, contre ~70% de perte de masse grasse. (tirzepatide gagne à 75/25).

Dans quelle mesure l'activité physique peut remédier à cela? Quid de la fonction musculaire, les muscles conservés sont-ils \pm efficaces qu'avant la perte de poids?

Maladies cardiovasculaires

Chez les personnes avec maladies cardiovasculaires (infarctus, AVC, AOMI), sans diabète mais en surpoids, le sémaglutide améliore de 20% les issues cardiovasculaires non-fatales, dans [SELECT](#), comprenant 17 600 patients (27% ♀). (\emptyset effet sur la mortalité CV)

Hors indications et remboursement

Insuffisance cardiaque à FEVG préservée

[Une analyse](#) combinée de SELECT, STEP-HFpEF ± DM et FLOW montre que le sémaglutide permet une réduction de 40% des hospitalisations pour insuffisance cardiaque, mais reste sans effet sur la mortalité cardiovasculaire. (n ~22 000)

[SUMMIT](#) inclut 700 patients (53% ♀) avec insuffisance cardiaque existante et obésité, et montre un ralentissement de la perte de fonction cardiaque sous tirzépate, comparé au placebo, à 2,5 ans.

Fonction rénale

Une [sous-analyse](#) de SELECT (n = 17'000) se concentre sur une issue composite rénale, avec une réduction de l'issue de 40% sous sémaglutide, maintenue entre 20 et 200 semaines. Et ce, principalement marqué dans les issues suivantes: eGFR réduit de ≥50%, microalbuminurie nouvelle et persistante.

c'est à dire moins d'effets sur la mortalité rénale, la dialyse, la transplantation, l'IRT.

Syndrome d'apnée du sommeil SAOS

[Cette étude](#) inclut des patients en surpoids avec un SAOS, sous tirzépate incrémenté toutes les 4 semaines, et montre une réduction de l'index apnée-hypopnée, ± concomitante à la perte de poids.

Douleurs aux genoux - Gonalgies

Dans [cette étude](#) dédiée, des patients en obésité, avec des gonarthroses avec critères radiologiques et des douleurs importantes (sans chirurgie), la perte de poids liée à la prise de sémaglutide permet une réduction de 70% des gonalgies, ainsi que de la prise d'anti-douleur.

Consommations de substances et maladies psychiatriques

Notamment avec le Rimonabant, qui est retiré du marché depuis, mais avec d'autres également, des troubles psychotiques, des tentatives et des suicides avérés ont eu lieu.

Plusieurs analyses de registre de dossiers informatisés aux USA ont eu lieu l'année passée:

- Sémaglutide vs autres anti obésité non-aGLP1: ↓ 40-60% abus d'alcool et cannabis
- Sémaglutide vs autres antidiabétiques: ↓ consultations tabac, ↓ prescriptions tabac
- Sémaglutide vs autres antidiabétiques: ↓ 40% diagnostic alzheimer chez diabétiques
CAVE: étude de registre! de cohorte (biais ++) et seulement sur 3 ans (court pour A).
- La plupart des aGLP-1 semblent réduire l'anxiété et la dépression, mais c'est un sujet à suivre car certains registres montrent une augmentation. (rester attentif)

Développements futurs

- co-agoniste GLP-1/Glucagon → phase 1 et 2 terminée
- Rétatrutide: tri-agoniste GLP-1/GIP/Glucagon
- GLP1 + amyline (traitement diabète, ø en Suisse) ou autres combinaisons amyline ou amyline modifiée.
- Pour la stéatose hépatique (MAFLD) et l'artériopathie des membres inférieurs...

Cibler l'axe leptine-mélanocortine pourrait permettre une synergie avec les incrétines

Conclusions

- Agonistes du GLP-1 et GLP-1/GIP : en expansion, met le système de santé sous pression (demandes aux assurances, pénurie..)
- Aussi efficace pour les maladies CV, insuffisance cardiaque, insuffisance rénale chronique, SAOS, gonalgies, addictions
- Effets 2aires: digestifs (gastroparésie), tachycardie réactionnelle, psychiatriques. Le cancer thyroïdien semble avoir été écarté, à suivre.
- Prescrire selon les indications et limitations, ne pas commencer sans l'accord de l'assurance!
- Attention aux contrefaçons sur internet! (message aux patients)

Questions/réponses

Troubles ophtalmologiques déclarés dans une étude danoise en cours: L'orateur n'a pas les détails, mais rappelle qu'une correction très rapide de la glycémie provoque des troubles ophtalmologiques en diabétologie. C'est fonction de la vitesse.

→ Contrôler le fond de l'œil avant prescription.

Difficulté de remboursement de aGLP-1 + iSGLT2, même pour des diabétiques alors que c'est indiqué pour préserver la fonction rénale... des conseils?

Les deux ensemble c'est toujours compliqué! Les automates de l'assurance estiment que si un traitement est prescrit l'autre n'est pas nécessairement remboursé...mais la lettre est un envoi automatique (ne regarde pas l'indication), il faut contre-argumenter que c'est pour le diabète et non la perte de poids.

A priori, pas d'influence des aGLP-1 sur le risque de fracture ou la masse osseuse. (étude récente)

Le traitement est remboursé sur 3 ans: augmenter le dosage jusqu'à stabilisation du poids, et après quelques mois, réduction progressive.



Compte-rendu de Valentine Borcic

valentine.borcic@gmail.com

Transmis par le laboratoire MGD

colloque@labomgd.ch