

Agonistes du GLP-1 et GLP-1/GIP

—

Au-delà du contrôle du diabète et du poids ?

Prof. ass. Tinh-Hai Collet

Service d'endocrinologie et diabétologie

Colloque REMED

28 novembre 2024

Potential conflicts of interest

- Consultancy : Rhythm Pharmaceuticals
- Committee : Association Suisse pour l'Étude du Métabolisme et de l'Obésité (ASEMO)

Research funding



Fondation
Nutrition 2000+



Traitement de l'obésité

- Mesures de style de vie : alimentation et activité physique
- Prise en charge psycho-sociale
- Chirurgie bariatrique et métabolique
- Traitement pharmacologique : 90 ans de développement →

Drug (full dose and administration)	Company	Approval	Weight loss (placebo/drug)	Side effects
Mitochondrial uncoupler				
DNP	Stanford University	1933–1938 (USA)	No data for controlled treatment ≥52 weeks	Hyperthermia, tachycardia, fever, tachypnoea, death
Sympathomimetic				
Diethylpropion/afepromone	Merrell National Drug	1959–present (EU)	No controlled treatment ≥52 weeks	Nausea, constipation, insomnia, headache, tension and irritation, seizures
Polypharmacy				
Rainbow pills	Clark & Clark and others	1961–1968 (USA)	No controlled treatment ≥52 weeks	Insomnia, palpitations, anxiety, increase in heart rate and blood pressure, death
CB1 receptor blocker				
Rimonabant (20 mg, OD)	Sanofi SA	2006–2009 (EU)	–1.6%/–6.4%	Depression, suicidal ideation
Pancreatic lipase inhibitor				
Orlistat (120 mg TID, oral)	Roche Pharmaceuticals	1999–present (USA, EU)	–6.1%/–10.2%	Liver injury, gastrointestinal symptoms
5-HT_{2c} serotonin agonist				
Lorcaserin (10 mg, BID, oral)	Arena Pharmaceuticals, Eisai	2012–2020 (USA)	–2.2%/–5.8%	Depression, suicidal ideation, palpitations, gastrointestinal symptoms, increased cancer risk
Sympathomimetic/anticonvulsant				
Phentermine/topiramate ER (with titration) (15 mg/92 mg, OD, oral)	Vivus	2012–present (USA)	–1.2%/–7.8% to 9.3% (dose-dependent)	Depression, suicidal ideation, cardiovascular events, memory loss, birth defects
Opioid receptor antagonist/dopamine and noradrenaline reuptake inhibitor				
Naltrexone SR/bupropion SR (with titration) (32 mg/360 mg, BID, oral)	Orexigen Therapeutics Inc.	2014–present (USA, EU)	–1.3%/–5.0% to –6.1% (dose-dependent)	Seizures, palpitations, transient blood pressure elevations
GLP1R agonists				
Liraglutide (with titration) (3.0 mg, OD, subcutaneous injection)	Novo Nordisk	2014–present (USA, EU)	–2.6%/–8%	Nausea/vomiting, diarrhoea, constipation, pancreatitis, gallstones
Semaglutide (2.4 mg, once weekly, subcutaneous injection)	Novo Nordisk	2021 (USA)	–2.4%/–14.9%	Nausea/vomiting, diarrhoea, constipation

Tirzépate 15 mg

Agonistes GLP-1 et GLP-1/GIP

Indications (Compendium) : sémaglutide (Wegovy[®]) + tirzépatide (Mounjaro[®])

- Régime hypocalorique + activité physique ↑
- Adultes avec BMI ≥ 30 kg/m² ou ≥ 27 kg/m² avec comorbidités liées au poids
- [sémaglutide] Adolescents dès 12 ans avec obésité et poids > 60 kg

Indications dans le diabète : pas discutées aujourd'hui
liraglutide (Victoza[®]), sémaglutide (Ozempic[®]), tirzépatide (Mounjaro[®]), ...

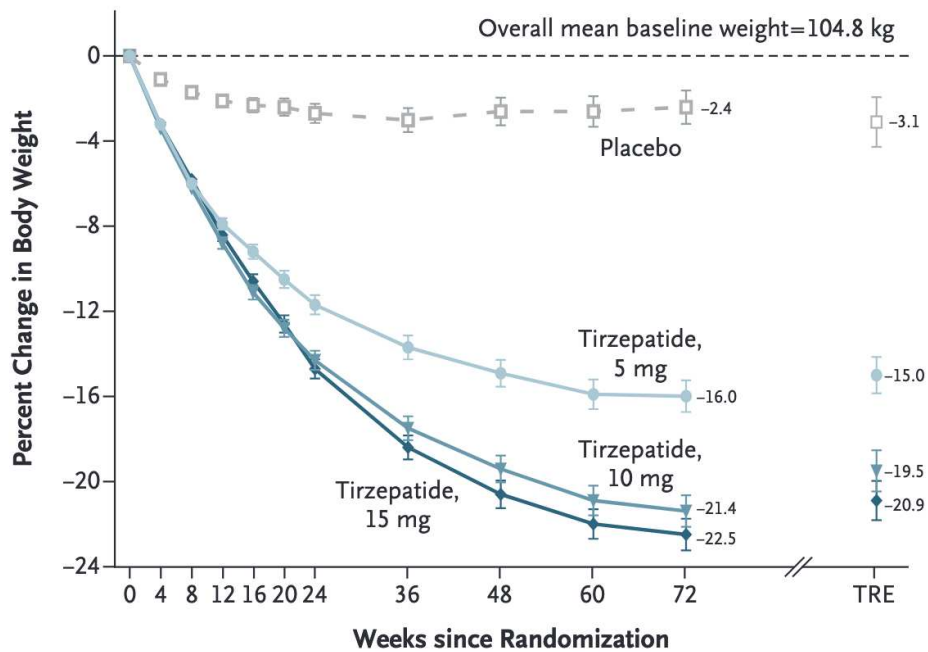
Remboursement par l'assurance maladie ('Limitatio') : sémaglutide

- Régime hypocalorique (-500 kcal) + conseils diététiques + activité physique renforcée
- Adultes motivés, sans agoniste GLP-1 préalable, ni chirurgie bariatrique prévue ou passée
- BMI ≥ 35 kg/m² ou ≥ 28 kg/m² avec comorbidités (prédiabète ou type 2, HTA, dyslipidémie)
- FMH en endocrinologie-diabétologie ou spécialiste d'un centre de l'obésité (critères)
- Demande préalable avant de débiter, prix 179.-/mois

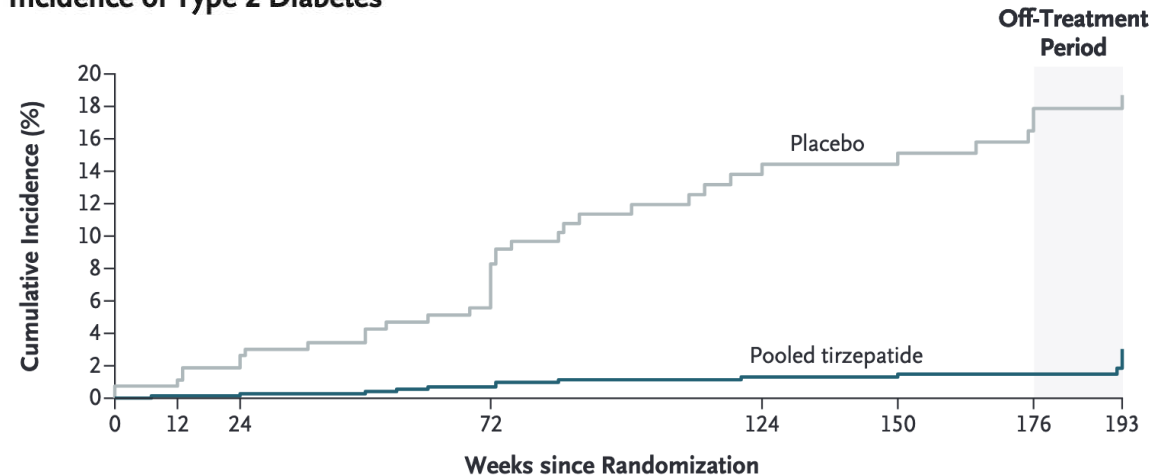
Perte de poids et prédiabète – tirzépatide

- Population : adultes, BMI ≥ 30 kg/m² ou 27 kg/m² avec comorbidités (**extension** : + prédiabète)
- Intervention : tirzépatide 2.5–15 mg vs placebo, progression par palier chaque 4 sem
- Outcome co-primaire : perte de poids (%) et proportion avec perte $\geq 5\%$ à 72 sem (**extension** : 176 sem)
- N = 2'539, âge 44.9 ± 12.5 ans, femmes 67.5%, BMI 38.0 ± 6.1 kg/m², 41% prédiabète
- N = 1'032, âge 48.2 ± 11.8 ans, femmes 63.9%, BMI 38.8 ± 7.1 kg/m², tous prédiabète (**extension**)

Percent Change in Body Weight by Week (efficacy estimand)



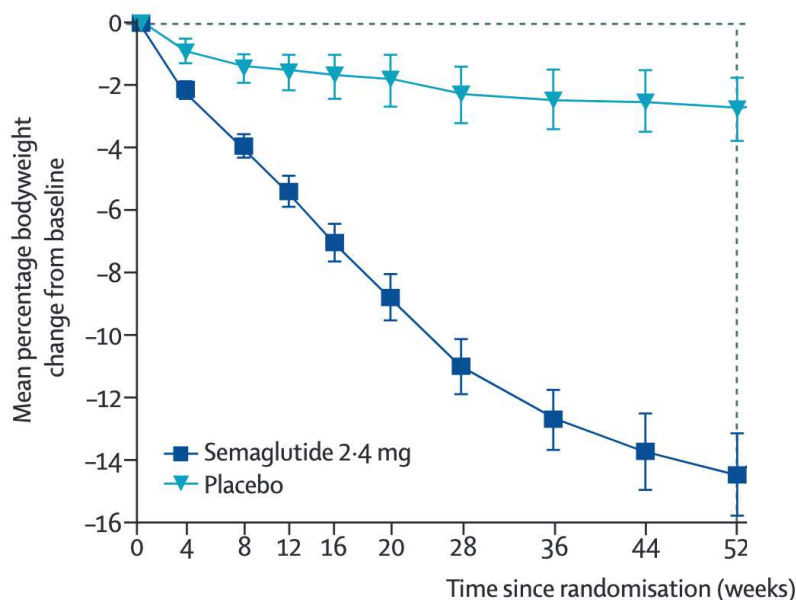
Incidence of Type 2 Diabetes



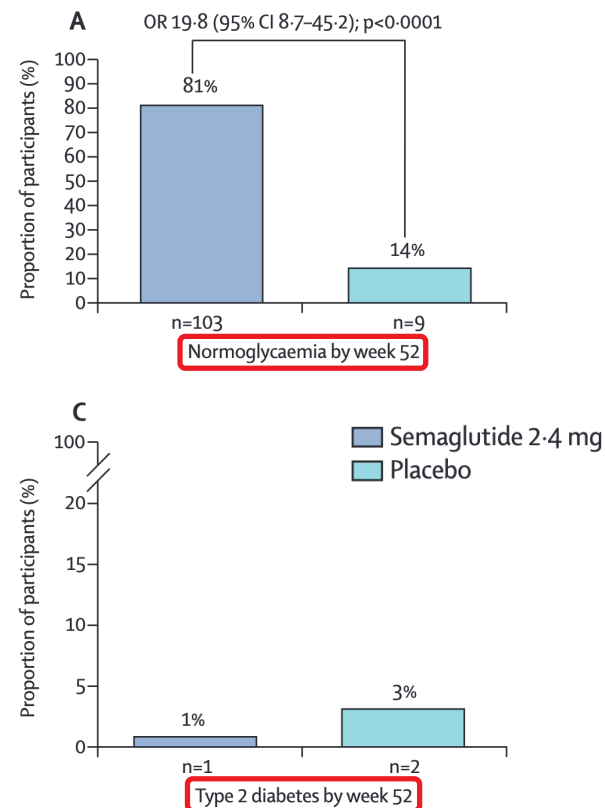
Jastreboff, NEJM, 2022 (SURMOUNT-1) & 2024 (SURMOUNT-1 extension)

Perte de poids et prédiabète – sémaglutide

- Population : adultes, BMI ≥ 30 kg/m² et prédiabète (NICE : HbA1c 6.0-6.4%)
- Intervention : sémaglutide 2.4 mg vs placebo, progression par palier chaque 4 sem
- Outcome co-primaire : perte de poids (%) et proportion en rémission du prédiabète à 52 sem
- N = 207, âge 53 ± 11 ans, femmes 71%, BMI 40.1 ± 6.9 kg/m², 41% prédiabète



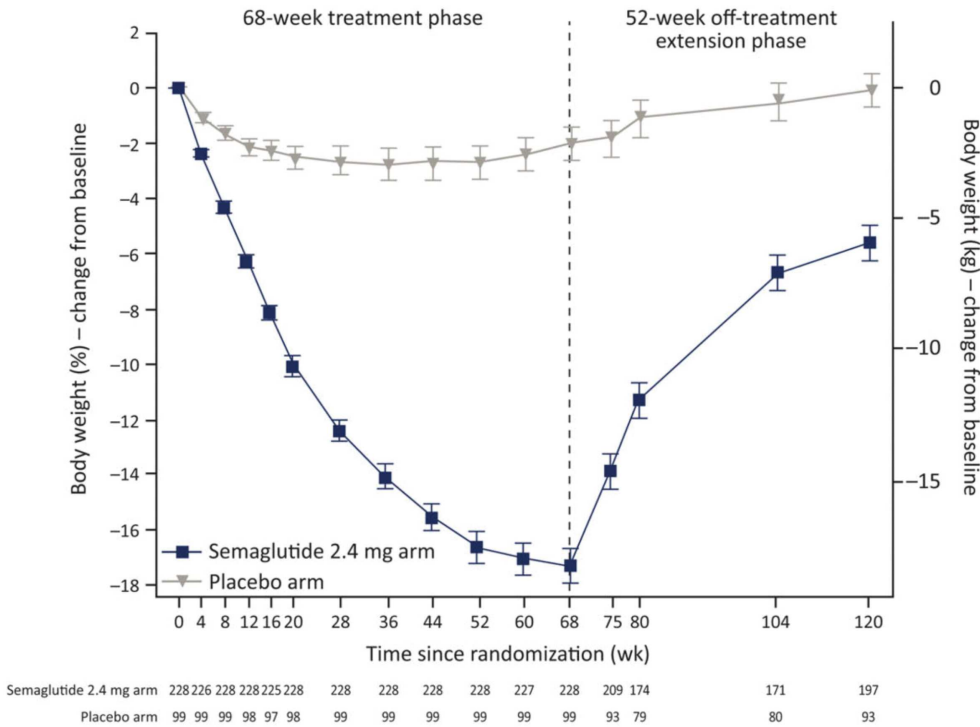
Semaglutide 2.4 mg	138	137	135	133	133	134	132	130	127	129
Placebo	69	68	69	68	69	68	67	67	64	66



McGowan, Lancet D&E, 2024 (STEP-10)

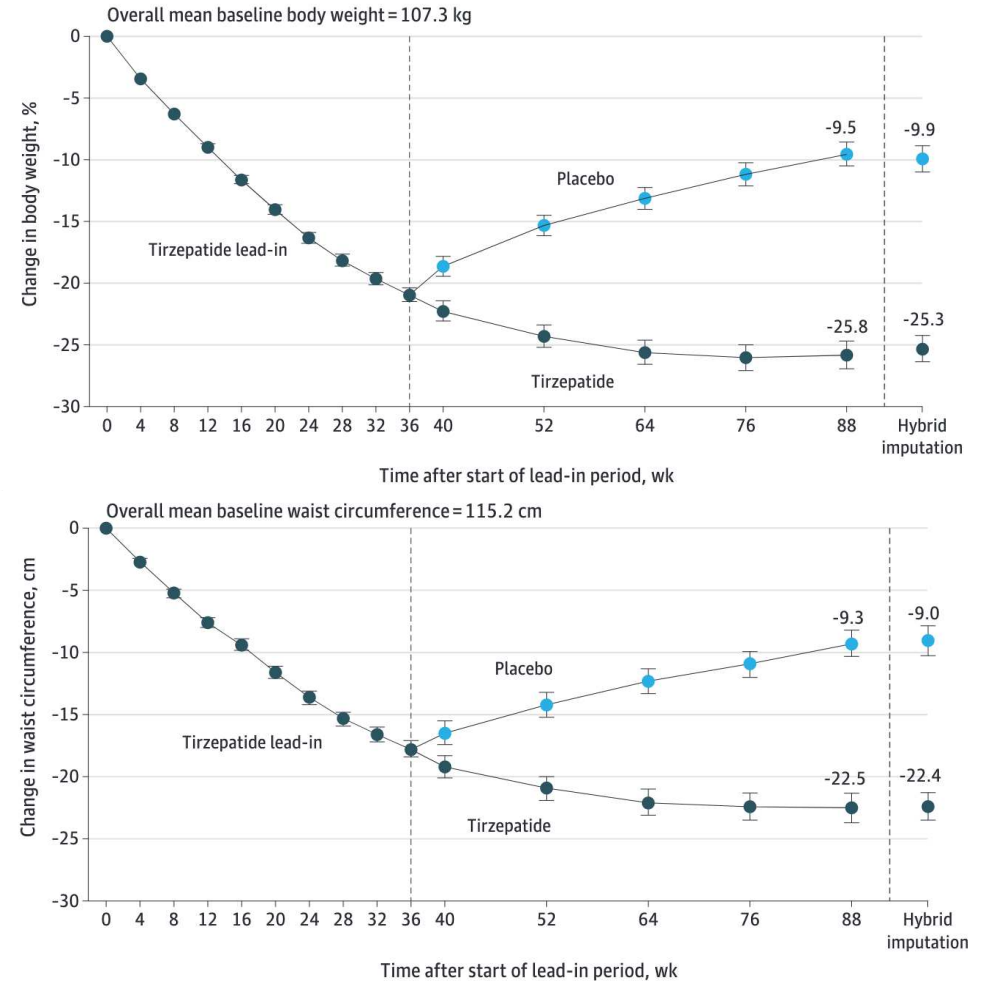
Reprise du poids à l'arrêt

Sémaglutide 2.4 mg



Wilding, Diabetes Obes Metab, 2022 (STEP-1 extension);
 Aronne, JAMA, 2024 (SURMOUNT-4); réseaux sociaux

Tirzépate 10-15 mg



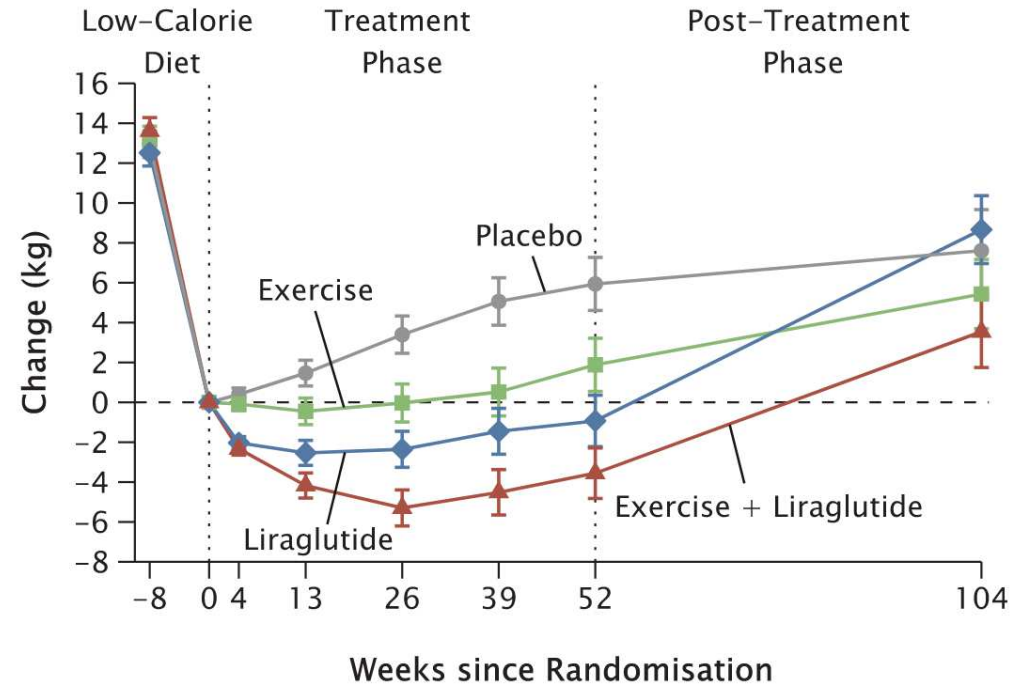
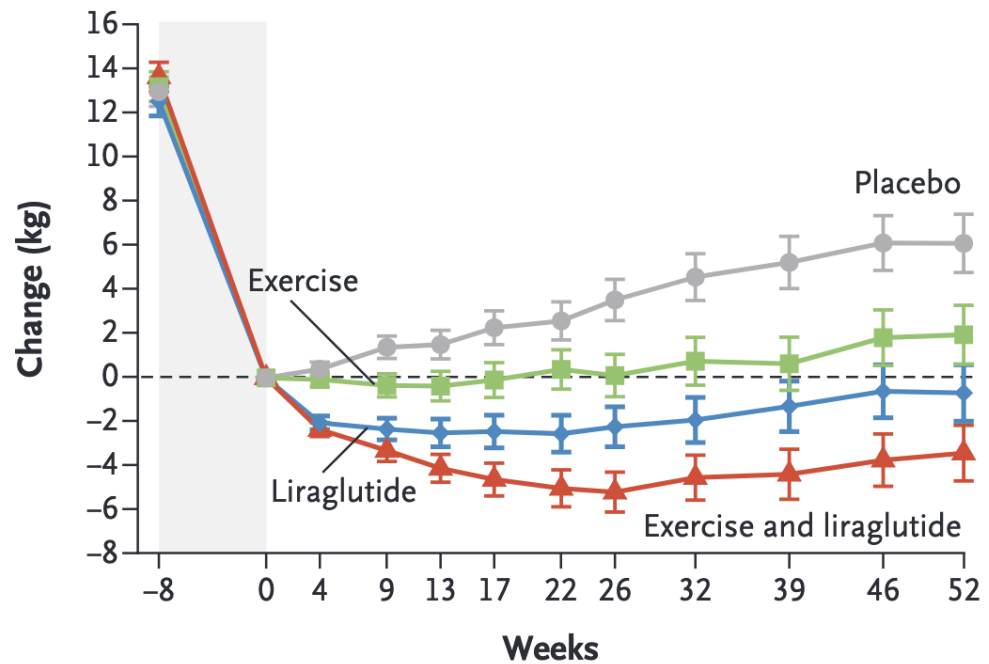
No. at risk

Time (wk)	Tirzepatide lead-in	Tirzepatide	Placebo
0	670	335	335
4	666	333	328
8	669	333	317
12	668	328	310
16	666	317	292
20	667	310	289
24	669	310	289
28	663	310	289
32	659	310	289
36	670	310	289
40	670	335	335
52	670	333	335
64	670	328	335
76	670	317	335
88	670	310	335
Hybrid imputation	670	310	335

Comment éviter la reprise du poids à l'arrêt ?

Liraglutide ± activité physique sur 1 an

Suivi à 1 an après l'arrêt



No. of Participants

215	195	187	183	181	178	178	175	171	169	168	166
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

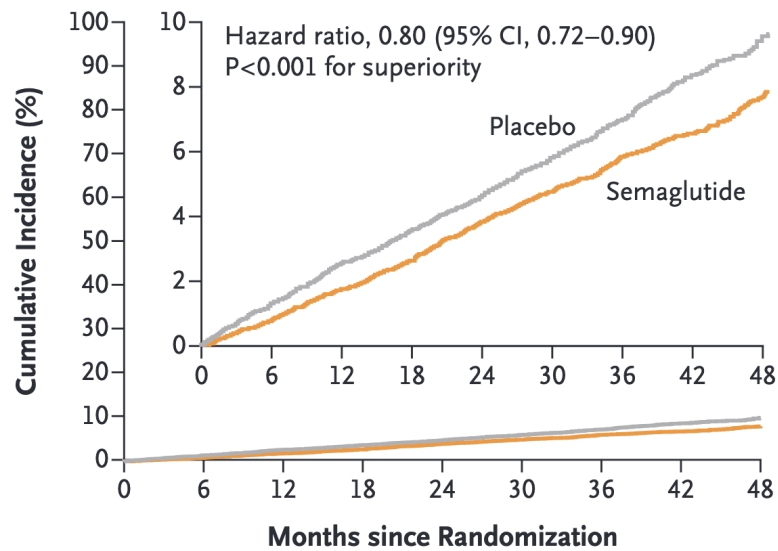
Diapositives suivantes

Hors indications et remboursement actuellement

Maladies cardiovasculaires – sémaglutide

- Population : ≥ 45 ans, BMI ≥ 27 kg/m², maladies CV (infarctus, AVC, AOMI), sans diabète
- Intervention : sémaglutide 2.4 mg vs placebo, avec progression des dosages chaque 4 sem
- Outcome composite : mortalité CV, infarctus non-fatal, AVC non-fatal (prévention 2°)
- N = 17'604, âge 61.6 ± 8.9 ans, femmes 27.7%, BMI moy 33.3 ± 5.0 kg/m², 66% prédiabète

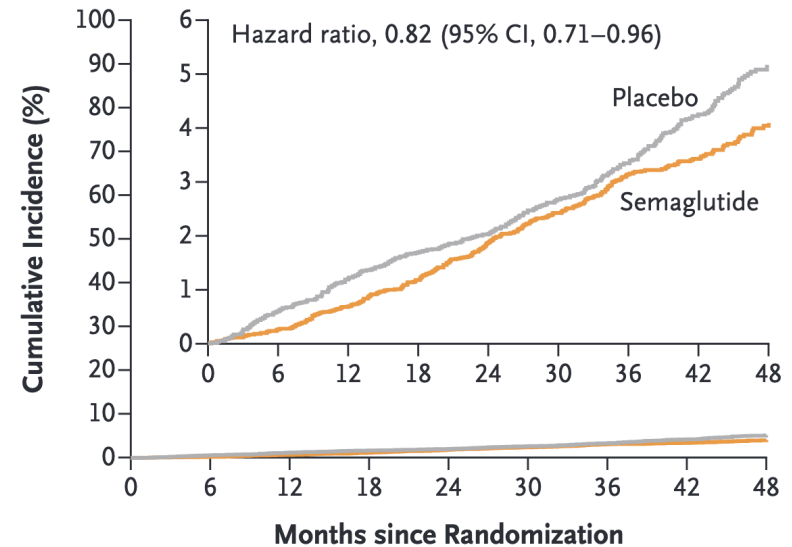
A Primary Cardiovascular Composite End Point



No. at Risk

Placebo	8801	8652	8487	8326	8164	7101	5660	4015	1672
Semaglutide	8803	8695	8561	8427	8254	7229	5777	4126	1734

C Heart Failure Composite End Point

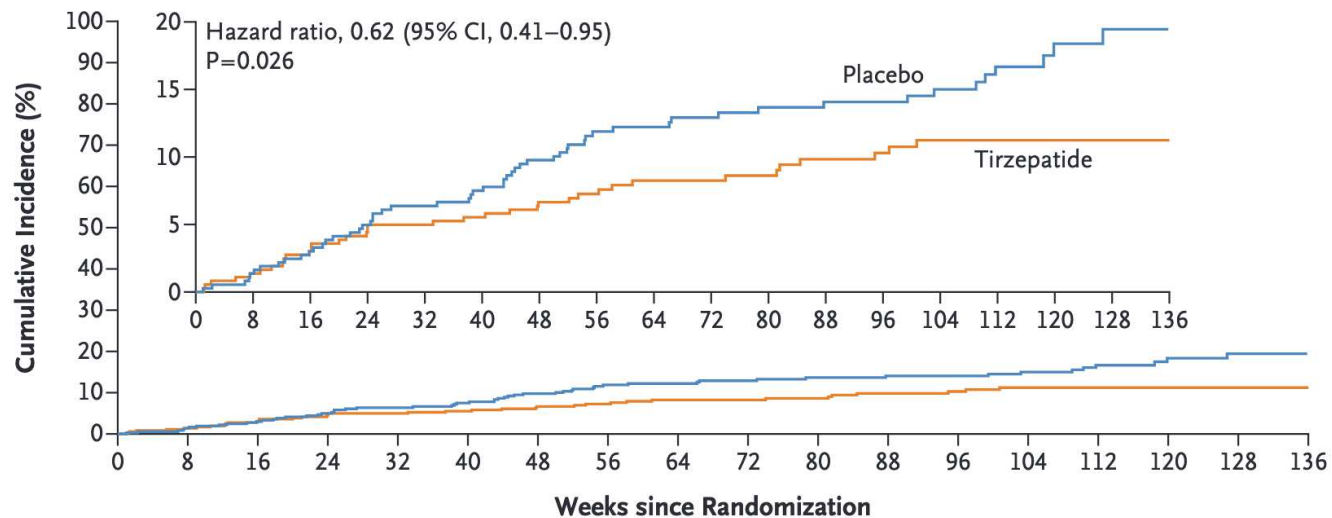


No. at Risk

Placebo	8801	8711	8601	8485	8381	7341	5885	4198	1766
Semaglutide	8803	8740	8654	8557	8425	7409	5944	4277	1816

Insuffisance cardiaque à FEVG préservée – tirzépatide

- Population : ≥ 40 ans, BMI ≥ 30 kg/m², insuff. cardiaque NYHA II-IV, FEVG $\geq 50\%$
- Intervention : tirzépatide 2.5–15 mg vs placebo, progression par palier chaque 4 sem
- Outcome co-primaire : mortalité CV ou aggravation insuff. cardiaque
- N = 731, âge moy 65.2 ans, femmes 53.8%, BMI moy 38.3 kg/m², test de 6 min 303 m, 47% hosp IC



No. at Risk

Placebo	367	361	349	339	332	328	318	268	259	240	219	215	195	165	145	94	73	45
Tirzepatide	364	359	349	344	340	338	333	284	275	251	228	220	196	167	146	105	82	46

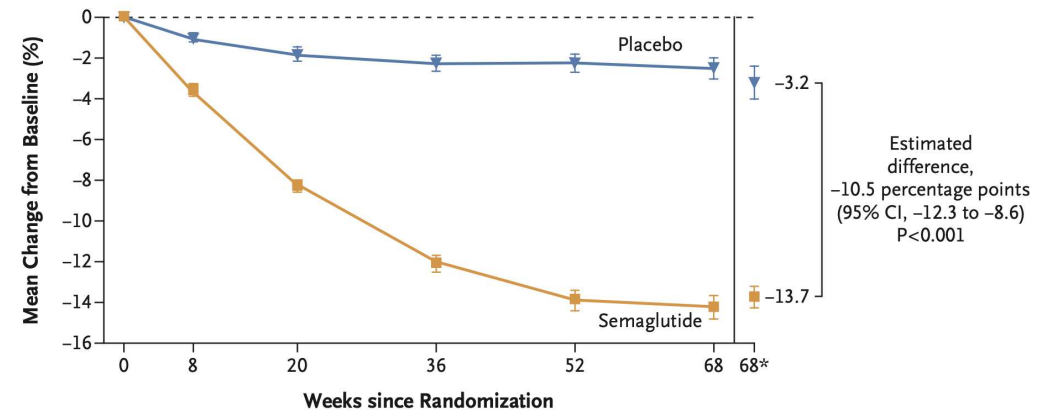
Réduction des gonalgies – sémaglutide

- Population : BMI ≥ 30 kg/m², adultes, gonarthrose avec critères RX + douleurs $\geq 40\%$ (WOMAC)
- Exclusion de chirurgie du genou / bariatrique préalable
- Intervention : sémaglutide 2.4 mg vs. placebo pour 68 sem

Résultats (N = 407)

- 82% femmes, âge 56 ± 10 ans
- BMI initial 40.3 ± 7.2 kg/m²
- Gonalgies $71\% \pm 16$ (baseline)
- ↓ anti-douleurs (AINS, paracétamol, opiacés)

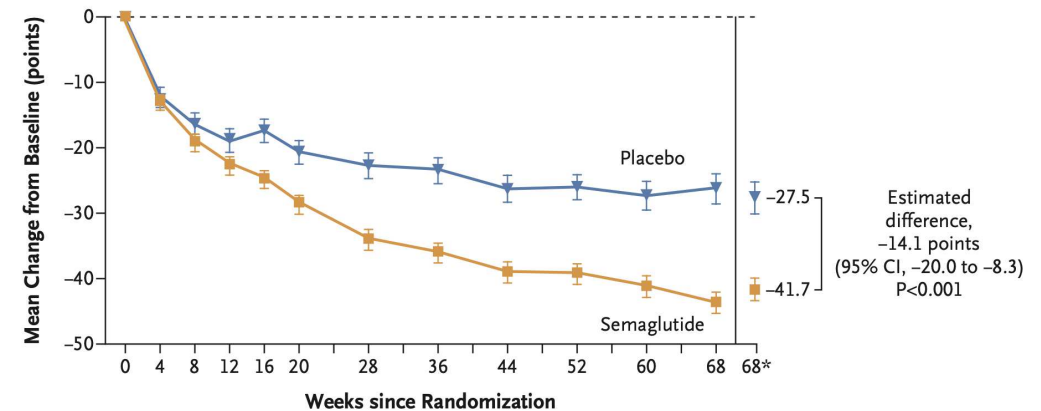
A Change in Body Weight



No. of Participants

Placebo	136	132	127	123	120	120	136
Semaglutide	271	263	259	254	245	253	271

C Change in WOMAC Pain Score



No. of Participants

Placebo	136	132	129	126	126	128	126	117	116	118	111	117	136
Semaglutide	271	262	260	256	257	256	251	250	245	245	239	245	271

Bliddal, NEJM, 2024 (STEP-9)

Consommation d'alcool, tabac et maladies psychiatriques

Consommation d'alcool

- **Sémaglutide** vs. autres ttt d'obésité non-agonistes du GLP-1 (registre US) :
↓ 50-60% d'incidence et récurrence d'abus d'alcool

Consommation de tabac

- **Sémaglutide** vs. autres ttt du diabète (ADO, insuline, inh SGLT-2, autres agonistes GLP-1) :
↓ consultations pour le tabac, ↓ prescriptions et conseils sur l'arrêt du tabac

Maladie d'Alzheimer

- **Sémaglutide** vs. autres ttt du diabète (ADO, insuline, inh SGLT-2, autres agonistes GLP-1) :
↓ 40% diagnostics de maladie d'Alzheimer chez patients diabétiques

Risque suicidaire

- ↑ des cas avec **liraglutide + sémaglutide** dans un registre islandais
- Pas plus avec **agonistes GLP-1** ou inhibiteurs SGLT-2 dans une cohorte espagnole, registre US
- Signal ↑ avec **sémaglutide** ajusté pour BZD et antidépresseurs dans une cohorte de l'OMS

Conclusions

Agonistes du GLP-1 et GLP-1/GIP

- Classe de médicaments en expansion → système de santé sous pression
- Efficaces pour le diabète et la perte de poids, mais aussi : maladies CV, insuffisance cardiaque, IRC, SAOS, gonalgies, addictions
- Effets 2° : digestifs (gastroparésie), tachycardie, cancer (MTC?), psychiatriques (?)

Prescrire selon les indications et les limitations
→ ne pas commencer sans l'accord de l'assurance

Eviter les contre-façons (insuline, Oat-zempic) →



Merci pour votre attention

Tinh-Hai.Collet@hug.ch