

Incrétinomimétiques

Entre opportunités, limites et utilisation appropriée

BIENNE – Les incréto mimétiques et incréto potentioteurs sont des médicaments efficaces devenus précieux qui ont été développés initialement pour le traitement du diabète de type 2. Malheureusement, l'engouement autour de leur utilisation comme « injection amaigrissante » conduit à des abus qui se sont inscrits dans le cadre d'un véritable mode de vie. Non seulement cela n'a pas sens d'un point de vue médical, mais la forte demande entraîne des pénuries d'approvisionnement, ce qui compromet l'accès aux traitements pour ceux qui en ont vraiment besoin.

Les incréto mimétiques, telles que le *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) ou le *glucose-dependent insulinotropic peptide* (GIP), sont des hormones produites par l'organisme qui sont libérées dans l'intestin après la prise alimentaire. Elles stimulent la libération d'insuline par le pancréas, inhibent la libération de glucagon et ralentissent la vidange gastrique. Cet effet incréto contribue de manière significative au maintien d'une tolérance normale au glucose. Il va donc de soi d'exploiter ces effets pour traiter le diabète de type 2. Ainsi, ces 20 dernières années, toute une série de médicaments fondés sur les incréto mimétiques, en particulier des agonistes des récepteurs du GLP-1, ont été développés et approuvés. Parmi les plus connus, on citera le liraglutide, le sémaglutide et le tirzépate.

L'effet hypoglycémiant des agonistes du récepteur du GLP-1 dépend de la glycémie. Le risque d'hypoglycémie est donc minime. Il s'avère que les agonistes du GLP-1 ont également des effets cardio-, neuro- et néphroprotecteurs. De plus, l'activation du récepteur du GLP-1 dans le cerveau, en particulier dans l'hypothalamus, augmente la sensation de

satiété et réduit la faim. Cette activation influence également la libération de neurotransmetteurs et de peptides régulateurs de l'appétit, ce qui s'accompagne souvent d'une perte pondérale.

Le mythe de l'injection minceur idéale

L'effet amaigrissant des médicaments fondés sur l'incrétine a été démontré dans plusieurs études.

Les incréto mimétiques sont libérés par la paroi de l'intestin grêle. L'image montre les villosités de l'intestin grêle sous un microscope optique

Ainsi, l'étude SURMOUNT-5 a montré une perte pondérale d'environ 20 % du poids initial (perte moyenne de 22,8 kg) chez des non-diabétiques obèses ayant au moins une comorbidité liée au à la surcharge pondérale, après 72 semaines sous tirzépate à la dose maximale (15 mg). Ce médicament est donc également autorisé dans l'indication « régulation chronique du poids ». Son effet cardioprotecteur, particulièrement précieux chez les patients obèses, constitue un avantage supplémentaire.

Malheureusement, ce succès a également donné lieu à la publication de messages à sensation, en particulier sur les réseaux sociaux, avec des cas de personnes qui avaient réussi à résoudre radicalement leur

problème de poids en très peu de temps, dont des stars et des influenceurs, avec l'écho que l'on imagine. Un véritable engouement est né autour de l'injection amaigrissante comme miracle *lifestyle*. De là à une utilisation abusive, le pas était vite franchi.

Pas d'effets sans effets secondaires

Les troubles gastro-intestinaux ont été les effets secondaires les plus fréquents dans les études cliniques. Des nausées, des vomissements et des diarrhées sont survenus chez jusqu'à 45 % des personnes traitées, ce qui a souvent conduit à l'arrêt du traitement. Les patients sous médicaments fondés sur les incréto mimétiques doivent donc privilégier les collations pauvres en graisses, manger lentement et cesser de manger dès qu'ils se sentent rassasiés.

Plus important encore, si les médicaments fondés sur les incréto mimétiques peuvent entraîner une perte pondérale considérable de 20 % et plus par rapport au poids initial, il y a une reprise pondérale après environ 6 à 12 mois. Après l'arrêt du traitement, on observe même une prise pondérale significative dans la plupart des cas. Seule la poursuite du traitement permet de stabiliser durablement la perte pondérale. Il faut également noter que la perte de poids s'accompagne d'une perte de masse musculaire. Des études ont



Les cahiers à thèmes « pharmActuel » peuvent être souscrits par abonnement. Informations sous <https://pharmactuel.ch/fr/cahiers/>

ainsi montré qu'environ 25 à 40 % du poids perdu correspond à de la masse maigre, dont la masse musculaire, ce qui doit être considéré de façon extrêmement critique, en particulier chez les patients âgés, obèses et/ou sédentaires.

Le fait que l'engouement pour les injections amaigrissantes entraîne une forte augmentation de la demande et donc des pénuries régulières est particulièrement problématique. Il est en effet important que le médicament soit réservé à ceux qui en tirent un réel bénéfice médical, en particulier les diabétiques de type 2 à haut risque de maladies cardiovasculaires.

L'utilisation d'incrétinomimétiques doit donc rester du seul ressort des spécialistes et ne doit en aucun cas résulter d'une décision prise à la légère, pour le confort d'une mesure liée au mode de vie. Le cahier thématique 05-2025 de *pharmActuel*, consacré aux médicaments fondés sur les incréto mimétiques et à leurs indications, présente le contexte et fournit les éléments nécessaires pour garantir un conseil avisé. EW

Références

Cahier scientifique à thèmes *pharmActuel* Médicaments à base d'incrétines et leurs indications (cahier n° 05/2025)

Patients sous analogues du GLP-1

Moins de cas de démence, d'AVC et de décès

BÂLE – Le sémaglutide et le tirzépate sont associés à un moindre risque de démence, d'accident vasculaire cérébral (AVC) et de décès chez les patients obèses diabétiques de type 2, et l'ensemble de la classe des analogues du GLP-1 semble réduire le risque de démence mieux que la metformine, selon deux études sino-taiwanaises.

Les analogues du GLP-1 présentent des bénéfices cardiométaboliques chez les patients obèses et/ou diabétiques de type 2 mais leur efficacité pour prévenir les maladies neurodégénératives et cérébrovasculaires reste à déterminer, rappellent le **Dr Huan-Tang Lin**, hôpital Memorial Chang Gung, Linkou, Taoyuan, et ses collègues dans *JAMA Network Open*.

Les chercheurs ont analysé en particulier le sémaglutide et le tirzépate, analogues du GLP-1 de nouvelle génération. Pour cette étude rétrospective, ils ont exploité la base de données du réseau TriNetX, identifiant 290 606 adultes obèses et diabétiques de type 2 de 40 ans et plus ayant initié un trai-

tement antidiabétique entre décembre 2017 et juin 2024.

Sémaglutide et tirzépate vs autres antidiabétiques

Après exclusion des patients ayant des antécédents de maladies neurodégénératives ou cérébrovasculaires, les chercheurs ont constitué une cohorte de 60 860 patients appariés sur score de propension dont une moitié avait initié un traitement par sémaglutide ou tirzépate, et l'autre moitié un autre antidiabétique (biguanide, sulfonurée, thiazolidinédione, inhibiteur de la DPP-4, gliflozine, inhibiteur de l'alpha-glucosidase), et suivis pendant sept ans en moyenne.

L'analyse des données montre que le traitement par analogue

du GLP-1 est associé de manière statistiquement significative à une réduction des risques de démence, d'AVC ischémique et de mortalité de toute cause, avec un hazard ratio (HR) de resp. 0,63, 0,81 et 0,70 par rapport à l'ensemble des autres antidiabétiques. Par contre, les analogues du GLP-1 ne semblent pas avoir d'effet protecteur contre les risques de maladie de Parkinson ou d'AVC hémorragique.

Dans l'analyse de sous-groupes, l'effet neuroprotecteur du sémaglutide ou du tirzépate se retrouve chez les femmes mais pas chez les hommes, chez les 60 ans et plus mais pas chez les 40-59 ans, chez les patients ayant un indice de masse corporelle (IMC) de 30-40 kg/m² mais pas chez ceux ayant un IMC supérieur.

Ces résultats tendent à confirmer les bénéfices neuroprotecteurs potentiels des analogues du GLP-1, qui devront néanmoins être confirmés dans d'autres

essais cliniques, concluent les chercheurs.

La metformine cède le pas

Dans la seconde étude, **Mingyang Sun**, hôpital de la province du Henan, Zhengzhou, et ses collègues ont évalué l'effet sur le risque de démence des analogues du GLP-1 et de la metformine en première ligne chez des diabétiques de type 2.

Pour cela, ils ont mené une étude rétrospective à partir de la base de données du réseau TriNetX, analysant 87 229 patients ayant initié un traitement par analogue du GLP-1 et 87 229 autres appariés sur score de propension ayant initié un traitement par metformine entre 2004 et 2024, avec des données de suivi sur au moins deux ans.

Il apparaît que par rapport à la metformine, un traitement par analogue du GLP-1 est associé de manière statistiquement significative à une baisse du risque de

démence, avec un HR de 0,90, et en particulier du risque de maladie d'Alzheimer (HR de 0,88) et de démences non vasculaires (HR de 0,75). L'association à la démence vasculaire en particulier n'était pas significative.

L'analyse montre également une baisse de la mortalité de toute cause chez les patients sous analogue du GLP-1, avec un HR de 0,89 par rapport aux patients sous metformine. Enfin, dans l'analyse de sous-groupes, les bénéfices des analogues du GLP-1 étaient plus marqués chez les femmes et les patients les plus âgés.

À la connaissance des chercheurs, cette étude est la plus grande à comparer les analogues du GLP-1 et la metformine pour le risque de démence associé au diabète de type 2. D'autres essais cliniques devront confirmer ces résultats, concluent-ils. ld

JAMA Network Open. 2025 Jul 15

BMJ Open Diab. Research & Care. 2025 Jul 22