Compte-rendu

Quelle durée de traitement pour les analogues GLP-1 dans l'obésité ?

Continued Treatment With Tirzepatide for Maintenance of Weight Reduction in Adults with Obesity - The SURMOUNT-4 Randomized Clinical Trial
Aronne L.J. et al., JAMA, 11.12.2023
DOI : 10.1001/jama.2023.24945

Introduction

De multiples études ont démontré les effets favorables des incrétines, telles que les agonistes du glucagon-like peptide-1 (GLP-1), pour la perte de poids avec actuellement plusieurs molécules en développement et un marché en pleine expansion au vu des larges retombées économiques potentielles. Cependant, une question importante reste ouverte concernant la durée de traitement avec ces molécules. La première étude SURMOUNT-1 sur le Tirzepatide, un analogue à la fois du GLP-1 mais également du *glucose-dependent insulinotropic polypeptide* (GIP), a démontré un effet majeur en termes de perte pondérale. Cette nouvelle étude SURMOUNT-4 s'est intéressée à l'évolution du poids à plus long terme en cas d'arrêt ou de la poursuite d'un traitement de maintenance.

Méthode

Etude de phase 3, multicentrique, randomisée contrôlée en double aveugle, d'arrêt du traitement. Première phase en essai ouvert avec injection sous-cutanée de Tirzepatide 10 ou 15 mg selon tolérance 1x/semaine ainsi que des interventions de style de vie avec conseils nutritionnels et d'activités physiques. Après 36 semaines, randomisation pour la deuxième phase en double aveugle avec poursuite du Tirzepatide ou injection de placebo pour une durée de 52 semaines. **Inclusion** : participant·e·s >18 ans, BMI ≥30 kg/m² ou BMI ≥27 kg/m² avec complication liée au surpoids (HTA, dyslipidémie, SAOS, maladie cardiovasculaire). **Exclusion** : diabète, chirurgie bariatrique, traitements médicamenteux pour perte de poids dans les 3 mois précédents. **Issue primaire** : évolution du poids entre la randomisation (semaine 36) et la fin du suivi (semaine 88).

Résultats

670 participants randomisés sur les 783 inclus en première phase d'essai ouvert, 300/335 participants ont terminé la phase de poursuite du traitement contre seulement 275/335 dans le groupe placebo, principalement en raison de l'absence d'efficacité. Âge moyen 48 ans, 70.6% de femmes, poids et BMI moyen de 107.3 kg et 38.4 kg/m² en début de traitement puis 85.2 kg et 30.5 kg/m² à la randomisation à la semaine 36, correspondant à une perte de poids moyenne de 20.9%. Après la phase randomisée, **les participants sous traitement de maintenance présentaient une perte de poids de 5.5% à la semaine 88 contre une reprise pondérale de 14% dans le groupe placebo** (différence absolue -19.4% ; IC 95%, -21.2% à -17.7% ; p<0.001).

Discussion

Les résultats de cette étude montrent à nouveau les effets considérables de perte de poids des analogues d'incrétines. Cependant, ils confirment que **les effets sont très rapidement réversibles** dès l'arrêt de ces traitements. Les courbes d'évolution du poids sont particulièrement éloquentes avec, dès l'arrêt du traitement, une reprise pondérale qui ne semble pas atteindre de plateau même après une année de suivi. A cet égard, le Tirzepatide affiche des résultats similaires aux analogues GLP-1, soulevant la question d'un traitement à long terme, qui selon les auteurs de l'étude, devrait être envisagé à l'instar des traitements d'autres maladies chroniques.

Conclusion

Cette nouvelle étude montre donc que **les traitements par incrétines dans l'obésité, même s'ils montrent des effets bénéfiques, doivent être considérés dans un traitement au long cours**. Cela pose évidemment de multiples questions quant au remboursement par l'assurance maladie de ces traitements aux coûts considérables et plus largement au

niveau sociétal dans l'approche face au problème grandissant de l'obésité.

Date de publication	Auteurs
01.03.2024	Timothée Favre-Bulle