Compte-rendu

Orforglipron, quand le GLP-1 devient simple et oral

Mots-clés

GLP-1; oral; diabètes
Orforglipron, an Oral Small-Molecule GLP-1 Receptor Agonist, in Early Type 2 Diabetes
Rosenstock J, et al, NEJM, Juine 2025
DOI: 10.1056/NEJMoa2505669

Introduction

Les analogues du GLP-1 occupent une place croissante dans le traitement du diabète de type 2, grâce à leur double bénéfice sur l'équilibre glycémique et la perte de poids, associés à une protection cardiovasculaire. L'orforglipron est un nouvel agoniste du récepteur GLP-1, non peptidique, administrable par voie orale, sans contrainte de repas ou de prise de liquide, contrairement au sémaglutide oral disponible en Suisse. Cette molécule innovante est ici évaluée dans une étude de phase 3, à différentes posologies, pour la prise en charge de patients atteints de diabète de type 2.

Méthode

Etude de phase 3, randomisée, en double aveugle, comparant l'orforglipron à 3 doses (3 mg, 12 mg ou 36 mg) versus placebo 1 fois par jour durant 40 semaines. Inclusion : diabète de type 2 traité uniquement par régime et activité physique, hémoglobine glyquée (HbA1c) entre 7.0% et 9.5% ; BMI > 23 kg/m^2. Exclusion : antécédent de pancréatite, maladie hépatique (excepté MASLD), insuffisance rénale terminale. Issue primaire : variation du taux d'HbA1c entre l'inclusion et la semaine 40. Issues secondaires principales : variation du poids corporel et des lipides à la semaine 40.

Résultats

Un total de 559 personnes ont été randomisés, avec une HbA1c moyenne de 8,0%. À 40 semaines, la réduction de l'HbA1c atteignait -1,24 points de pourcentage (3 mg), -1,47 (12 mg) et -1,48 (36 mg) sous orforglipron, contre -0,41% sous placebo. La proportion de participants atteignant une HbA1c < 7% était de 68–73% sous orforglipron versus 33 % sous placebo. La perte de poids moyenne variait de -4,5% à -7,6% selon les doses (*vs* -1,7% sous placebo). Des améliorations des lipides (cholestérol non-HDL et triglycérides) et de la pression artérielle systolique (-3 à -6 mmHg) étaient également notés. Les effets indésirables, essentiellement gastro-intestinaux et légers à modérés, étaient comparables à ceux de la classe, sans hypoglycémie sévère.

Discussion

L'orforglipron a démontré une efficacité significative sur l'HbA1c, avec un impact favorable sur le poids, les lipides et la pression artérielle. L'ampleur de ces effets apparaît comparable à celle rapportée dans d'autres études avec les agonistes injectables du GLP-1. Sa nouveauté essentielle réside dans une prise orale simple, sans contrainte de repas, qui pourrait améliorer l'adhésion thérapeutique.

Conclusion

Avec un traitement oral simple d'utilisation, l'orforglipron trouvera sans aucun doute sa place dans l'arsenal thérapeutique du diabète de type 2, et probablement aussi dans d'autres indications où les analogues du GLP-1 ont déjà démontré leur efficacité.

Date de publication	Auteurs