

Compte-rendu

# La révolution de la pilule amincissante pour le traitement de l'obésité ?

Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity

A. M. Jastreboff et al., NEJM, 21.07.2022

DOI: [10.1056/NEJMoa2206038](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206038)

## Introduction

L'obésité est un enjeu majeur de santé publique en raison de ses complications cardio-vasculaires entre autres. L'évidence scientifique démontre actuellement qu'il s'agit d'une maladie complexe impliquant de multiples mécanismes de régulation énergétique. Une fois l'obésité installée, ces mécanismes empêchent une perte de poids efficace ainsi que son maintien, ce qui explique pourquoi les simples prises en charge diététiques et de style de vie ne sont pas efficaces. Une première étude en 2015 puis une seconde en 2021 (STEP 1) ont montré que les agonistes des récepteurs au glucagon-like peptide-1 (GLP-1) avaient un effet substantiel sur la perte de poids, et ce également chez les patients non diabétiques. Cette étude SURMONT-1 investigate les effets du tirzepatide, un analogue à la fois du GLP-1 mais également du glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP), sur la perte de poids.

## Méthode

Etude de phase 3, multicentrique, randomisée contrôlée en double aveugle. **Inclusion:** patient.e.s >18 ans, BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> ou BMI  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> avec complications liées au surpoids (HTA, dyslipidémie, SAOS, maladie cardio-vasculaire), au moins un échec de perte de poids après une tentative de régime alimentaire. **Exclusion:** diabète, changement de poids >5kg dans les 90 jours, chirurgie bariatrique. **Intervention:** 4 bras avec injection sous-cutanée de tirzepatide 5 mg, 10 mg, 15 mg ou placebo 1x/semaine pour 72 semaines ainsi que des interventions de style de vie avec conseils nutritionnels et d'activités physiques. **Issue primaire:** perte de poids de  $\geq 5\%$  et pourcentage de perte de poids totale après 72 semaines.

## Résultats

2539 participants (âge moyen 44.9 ans, 67.5% de femmes), poids et BMI moyen de 104.8 kg et 38 kg/m<sup>2</sup>, 94.5% avec un BMI >30 kg/m<sup>2</sup>, 40.6% avec pré-diabète. 86% de suivi complet sur 72 semaines mais avec un meilleur suivi dans les bras tirzepatide (89%) que dans le bras placebo (77%). **Perte de poids moyenne de -15%, -19.5%, -20.9% et -3.1% pour les bras respectifs de tirzepatide 5 mg, 10 mg, 15 mg et placebo** ( $P < 0.001$  pour toutes les comparaisons avec placebo). Pourcentage de participants avec perte de poids de  $\geq 5\%$  selon les bras respectifs de 85%, 89%, 91% et 35% (placebo). **50% et 57% des participants dans les bras 10 mg et 15 mg avaient une perte de poids  $\geq 20\%$  contre seulement 3% dans le bras placebo.** Les issues secondaires montraient une amélioration de tous les paramètres cardio-métaboliques dans les bras tirzepatide. Les effets secondaires étaient essentiellement gastro-intestinaux et non sévères avec un arrêt du traitement chez 4-6% des participants.

## Discussion

Les résultats de cette étude démontrent **un effet majeur des analogues GLP-1/GIP sur la perte de poids**. Le tirzepatide semble par ailleurs avoir une efficacité plus importante que le semaglutide testé dans l'étude STEP-1 (-12% en moyenne), probablement en raison de la double cible GLP-1 et GIP. En comparaison avec la chirurgie bariatrique qui conduit à des pertes de poids de 25-30% à 2 ans, cette étude montre que plus d'un tiers des participants dans le bras 15 mg obtiennent une perte de poids similaire. La limitation principale de l'étude est évidemment le suivi à plus long terme pour déterminer si la perte de poids perdure dans le temps.

## Conclusion

Cette étude apporte de nouveaux résultats impressionnants dans le traitement de l'obésité après les premières études sur les analogues GLP-1 chez les patients non diabétiques. La question maintenant va être le remboursement par l'assurance maladie de ces nouveaux traitements, actuellement réservés aux spécialistes de l'obésité avec plusieurs limitations.

Date de publication	Auteurs
30.08.2022	