

Incrétines et twinincrétines : le futur ?

Indications, bénéfices et aspects pratiques de leur prescription

Audrey Loumaye

Incretins and twincretins: the future?

Indications, benefits, and practical aspects of prescribing them

Obesity is a chronic, multifactorial disease whose global prevalence continues to rise. It is associated with significant cardiometabolic, hepatic, and psychological complications. Incretin-based therapies, including glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists (RA) and dual GLP-1/glucose-dependent insulintropic peptide (GIP) RAs, have transformed the management of obesity and type 2 diabetes. Semaglutide and tirzepatide result in a substantial mean weight loss of 15 to 20% in non-diabetic individuals and improve glycemic control in patients with type 2 diabetes. Large cardiovascular outcome trials have demonstrated significant reductions in major adverse cardiovascular events. Increasing evidence also shows hepatoprotective effects in metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (MASH), with semaglutide now being FDA-approved for MASH with moderate-to-severe fibrosis. Tirzepatide also improves steatohepatitis in MASH patients. GLP-1/glucagon RAs, such as survodutide, and triple (GLP-1/GIP/glucagon) RAs, such as retatrutide, demonstrate even greater metabolic efficacy, including substantial reductions in liver fat. Adverse events are mostly gastrointestinal, mild, and temporary. Rare risks include gallstones and pancreatitis. Very rare ocular complications have been reported, but they need to be confirmed. Since weight regain often occurs after treatment is stopped, long-term use is required. Although incretin therapies represent a major advance in obesity treatment, they must be integrated into a comprehensive, multidisciplinary care pathway, balancing long-term benefits, safety, and cost considerations.

KEYWORDS

Obesity, GLP-1, MASLD, incretin, glucagon, GIP

L'obésité est une maladie chronique multifactorielle, associée à de nombreuses complications métaboliques, cardiovasculaires, hépatiques et psychologiques. Les traitements incrétinomimétiques, incluant les agonistes du récepteur au GLP-1 et les agonistes combinés GLP-1/GIP, ont profondément modifié la prise en charge de l'obésité et du diabète de type 2. Le sémaglutide et le tirzépatide permettent une perte de poids moyenne de 15 à 20% chez des sujets non diabétiques, tout en améliorant le contrôle glycémique chez les patients diabétiques. Les études cardiovasculaires montrent une réduction significative du risque d'événements majeurs sous sémaglutide. Des données récentes démontrent également un effet hépatoprotecteur, caractérisé par une amélioration de la MASH et de la fibrose avec le sémaglutide, qui est désormais approuvé par la FDA pour traiter la MASH associée à une fibrose modérée à sévère. Les agonistes combinés GLP-1/glucagon, tel que le survodutide et GLP-1/GIP/ glucagon, tel que le rétatrutide, ouvrent la voie à des efficacités métaboliques encore plus importantes, notamment sur la stéatose hépatique. Les effets indésirables sont surtout digestifs, bien que des complications rares existent. La reprise pondérale après arrêt souligne la nécessité d'un traitement prolongé. Ces thérapies constituent une avancée majeure mais doivent s'inscrire dans une approche globale et durable de l'obésité.

INTRODUCTION

Selon l'Organisation mondiale de la Santé, la prévalence de l'obésité a doublé sur les 30 dernières années, atteignant 16% de la population adulte, tandis que 43% est en surpoids. L'obésité est une maladie chronique et multifactorielle associée à une augmentation de la mortalité et de nombreuses complications telles que les maladies métaboliques (diabète de type 2 [DT2] et maladie hépatique stéatosique associée à un dysfonctionnement métabolique [MASLD]), les maladies cardiovasculaires, les pathologies articulaires, les cancers et les troubles psychologiques. Les traitements incrétinomimétiques, incluant les agonistes du récepteur au GLP-1 (glucagon-like peptide-1) (GLP-1-AR) et les agonistes combinés des récepteurs au GLP-1 et au GIP (glucose-dépendant insulino-tropique peptide) (GLP-1/GIP-AR), ont profondément modifié la prise en charge de l'obésité depuis une dizaine d'années. Dans cet article, nous détaillerons les mécanismes d'action et les aspects pratiques de la prescription de ces traitements, leurs bénéfices et leurs limites en termes de perte pondérale et d'amélioration des complications liées à l'excès de poids, en particulier la MASLD. Enfin, compte tenu de leur efficacité, cette classe de médicaments est particulièrement étudiée et de nombreuses perspectives thérapeutiques sont en cours d'évaluation.

MÉCANISMES D'ACTION

Les incrétines, comprenant principalement le GLP-1 et le GIP, sont des hormones intestinales sécrétées après l'ingestion d'aliments et impliquées dans la régulation de l'appétit et de l'homéostasie glucidique (1). Les traitements par GLP-1-AR et GLP-1/GIP-AR vont induire une diminution de l'appétit et une augmentation de la satiété en stimulant les récepteurs au GLP-1 et au GIP au niveau de l'hypothalamus. C'est donc principalement via une diminution de l'apport alimentaire que ces traitements favorisent une perte de poids. Les effets sur l'appétit, la satiété et donc sur la perte de poids sont dose-dépendants.

ASPECT PRATIQUE DE LA PRESCRIPTION

Actuellement, 3 molécules ont été approuvées pour le traitement de l'obésité. Les 2 plus récentes sont : le sémaglutide (Wegovy®), GLP-1-AR, approuvé en 2021 et disponible en Belgique depuis 2025 et le tirzépate (Mounjaro®), GLP-1/GIP-AR, approuvé en 2023 et disponible en Belgique depuis 2024. Ces médicaments sont indiqués pour le contrôle du poids (perte et maintien du poids) en cas d'obésité ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) ou de surpoids ($\text{IMC} \geq 27 \text{ kg/m}^2$) associé à au moins une complication liée à l'excès de poids et uniquement après échec de mesures hygiéno-diététiques bien conduites pendant au moins un

an. Ils doivent être prescrits en complément d'un régime hypocalorique, d'une augmentation de l'activité physique et idéalement dans le cadre d'une prise en charge multidisciplinaire comprenant un suivi psycho-diététique. Le traitement est administré par injection sous-cutanée à l'aide d'un stylo prérempli à dose progressive afin d'améliorer la tolérance digestive. Le coût est à considérer car ils ne sont actuellement pas remboursés en Belgique pour le traitement de l'obésité. Dépendant de la molécule et de la dose utilisée, le coût peut varier entre 140 et 410 euros par mois. Les patients souffrant d'un DT2 peuvent dans certaines conditions bénéficier d'un remboursement.

BÉNÉFICES SUR LE CONTRÔLE DU POIDS ET LES COMORBIDITÉS LIÉES À L'EXCÈS DE POIDS

Le sémaglutide (études STEP 1-8) et le tirzépate (études SURMOUNT 1-4) ont déjà largement démontré leur efficacité en termes de perte de poids dans de larges populations de patients présentant une obésité ou un surpoids compliqué. Plus récemment l'étude SURMOUNT-5 a comparé les effets et la sécurité du tirzépate (10-15 mg/semaine) par rapport au sémaglutide (1,7 à 2,4 mg/semaine) chez des patients en surpoids ou avec obésité sans DT2 (2). Après 72 semaines, le tirzépate a permis une perte de poids moyenne significativement plus importante que le sémaglutide (-20,2% vs -13,7%; $p < 0,001$) (Tableau 1). De plus, une proportion plus importante de patients traités par tirzépate ont atteint l'objectif de perte pondérale $\geq 10\%$ par rapport aux patients traités par sémaglutide (81,6% vs 60,5%). Le tirzépate est également supérieur au sémaglutide en termes de contrôle du DT2 (3). En effet, la diminution de l'HbA1C (-2,30% vs -1,86%; $p < 0,001$) et la proportion de patients atteignant l'objectif d'HbA1C $< 7\%$ (86% vs 79%; $p < 0,05$) étaient plus importantes chez les patients traités par tirzépate par rapport au sémaglutide. Enfin, le sémaglutide a démontré une protection cardiovasculaire chez des patients en surpoids et à haut risque cardiovasculaire (maladie cardiovasculaire préexistante) avec une réduction de 20% des événements cardiovasculaires après 4 ans de traitement par rapport au placebo (4).

BÉNÉFICES SUR LA MASLD

Récemment, une première partie des résultats de l'étude ESSENCE, a mis en évidence un bénéfice du sémaglutide sur l'évolution de la stéatohépatite associée à une dysfonction métabolique du foie (MASH) compliquée d'une fibrose modérée à sévère, après 72 semaines de traitement (5). Ces résultats révèlent qu'une proportion plus importante de patients traités par sémaglutide par rapport au placebo ont présenté une résolution de la stéatohépatite sans aggravation de la fibrose (62,0% vs 34,3%; $p < 0,001$) et une réduction de la fibrose hépatique sans aggravation de

la stéatohépatite (36,8% vs 22,4%; $p < 0,001$) (Tableau 1). Depuis lors, l'agence américaine des médicaments (*US Food and Drug Administration*) a approuvé le sémaglutide comme traitement de la MASH avec fibrose modérée à sévère chez l'adulte. Le tirzépate a également permis une résolution de la stéatohépatite sans aggravation de la fibrose chez une plus grande proportion de patient par rapport au placebo (62% vs 10%; $p < 0,001$) mais sans effet significatif sur l'amélioration de la fibrose (réduction d'un stade de fibrose chez 51% par rapport à 30% dans le

groupe placebo) (Tableau 1) (6). En revanche, le sémaglutide a peu de bénéfice sur la stéatohépatite et l'évolution de la fibrose quand la maladie hépatique est plus avancée, soit au stade de cirrhose (7). Enfin, une étude de registre rétrospective a observé une diminution de 49% de la survenue de complications hépatiques graves (cirrhose décompensée, hépatocarcinome, transplantation hépatique et décès lié à une complication hépatique) chez des patients avec maladie chronique du foie et DT2 après un suivi de 10 ans (8).

TABEAU 1. EFFETS SUR LE POIDS ET BÉNÉFICES HÉPATIQUES DES AGONISTES AUX RÉCEPTEURS AU GLP-1 (SÉMAGLUTIDE), DES AGONISTES COMBINÉS GLP-1/GIP (TIRZÉPATIDE), GLP-1/GLUCAGON (SURVODUTIDE) ET GLP-1/GIP/GLUCAGON (RÉTATRUTIDE)

	Sémaglutide		Tirzépate		Survodutide		Rétatrutide	
	Traitement	Placebo	Traitement	Placebo	Traitement	Placebo	Traitement	Placebo
Perte de poids	-15%		-22% ###				-24%	-2%
Proportion de patients avec résolution MASH sans aggravation de la fibrose	63% ***	34%	62% ***	10%				
Proportion de patients avec réduction de la MASH sans aggravation de la fibrose					62% ***	14%		
Proportion de patients avec réduction ≥ 1 stade de fibrose sans aggravation de la MASH	37% ***	22%	51%	30%	36%	18%		
% de réduction de la graisse hépatique							-86% ***	-5%

Ces résultats ont été observés après en moyenne 1 an de traitement chez des adultes avec obésité ou surpoids compliqué pour l'évaluation de la perte de poids et avec une maladie hépatique stéatosique associée à un dysfonctionnement métabolique (MASLD) avec ou sans stéatohépatite et fibrose modérée à sévère pour l'évaluation des bénéfices hépatiques (2,5,6,14,15). ### $p < 0,001$ tirzépate vs sémaglutide; *** $p < 0,001$ traitement vs placebo

LIMITES ET EFFETS INDÉSIRABLES

La principale limite est le risque de reprise pondérale à l'arrêt du traitement suggérant la nécessité de poursuivre le traitement à long terme (9,10). Comme attendu, l'effet satiétogène disparaît à l'arrêt du traitement et la reprise de poids est alors généralement associée à une (ré)augmentation progressive des ingestas. Une activité physique régulière permet de limiter la reprise de poids.

Les effets indésirables les plus fréquents sont d'ordre digestif (nausées et troubles du transit) mais sont généralement légers à modérés et transitoires. Cependant, une attention particulière doit être portée aux patients fragiles (personnes âgées, insuffisants rénaux, ...), notamment pour prévenir le risque de déshydratation en cas de vomissements ou de diminution de l'apport hydrique. Des

complications per-anesthésiques (risque de fausses déglutitions) liées au ralentissement de la vidange gastrique ont également été rapportées. Les effets indésirables plus graves (lithiase biliaire et pancréatite) sont heureusement plus rares. Récemment, un risque très rare mais majoré de neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique a été rapporté de manière rétrospective et inconstante dans des groupes de patients prenant le sémaglutide (11). Des études prospectives sont en cours pour évaluer l'association de cette complication avec le traitement. Un risque majoré de cancer thyroïdien ou de suicide n'a pas été confirmé.

Dans tous les cas, les patients doivent être informés de ces effets indésirables et des symptômes associés. Les populations à risque de complications plus sévères doivent être identifiées afin d'évaluer le rapport risques/bénéfices à prendre un tel traitement.

PERSPECTIVES

Les hépatocytes n'exprimant pas les récepteurs au GLP-1, les bénéfices des GLP-1-AR sur la MASLD sont probablement indirects (12). D'une part, via la perte de poids et l'amélioration du contrôle glycémique qu'ils induisent et d'autre part via un probable effet anti-inflammatoire et immunomodulateur qui leur est attribué. En effet, les GLP1-AR auraient un effet protecteur sur les tissus face à l'inflammation et favoriseraient une diminution de l'inflammation chronique de bas grade.

En revanche, les hépatocytes expriment les récepteurs au glucagon. Dans ce contexte, de plus en plus de données montrent un bénéfice additionnel des glucagon-AR sur la perte de poids et la MASLD. Les glucagon-AR stimulent la lipolyse et la mobilisation des graisses au niveau hépatique et augmentent la dépense énergétique. En conséquence, des agonistes combinés (GLP-1/glucagon) ou (GLP-1/GIP/glucagon) sont en cours de développement. Par exemple, le survodutide, un GLP-1/glucagon-AR a permis une amélioration de la MASH sans aggravation de la fibrose chez une plus grande proportion de patient en comparaison au placebo (62% vs 14%; $p < 0,001$) (Tableau 1) (13). Le rétatrutide, un GLP-1/GIP/glucagon-AR induit une perte de poids impressionnante de 24%, se rapprochant des pertes de poids moyennes obtenues après chirurgie bariatrique et une diminution significative du contenu en graisse du foie de 86% (14,15) (Tableau 1).

CONCLUSION

Les GLP-1/GIP-AR représentent une avancée majeure dans la prise en charge de l'obésité et du DT2. Leur efficacité en termes de perte pondérale, de traitement du DT2, de réduction des événements cardiovasculaires et de bénéfices hépatiques est bien établie. Les molécules de nouvelle génération, notamment les agonistes combinés, incluant des glucagon-AR, laissent entrevoir une nouvelle ère thérapeutique. Ces traitements doivent néanmoins être intégrés dans une approche globale, personnalisée et durable de la prise en charge de l'obésité. Enfin, ces traitements nécessitent une administration chronique, posant des défis économiques.

RECOMMANDATION PRATIQUES

- Les agonistes du récepteur au GLP-1 et combinés des récepteurs au GLP-1 et au GIP sont indiqués comme traitement du diabète de type 2, de l'obésité et du surpoids associé à des complications.
- Leur efficacité en termes de contrôle du diabète de type 2 et du poids, de réduction des événements cardiovasculaires et d'amélioration de la MASLD est bien établie.
- Ces traitements doivent être intégrés dans une approche globale, personnalisée et durable de la prise en charge de l'obésité.

RÉFÉRENCES

1. Andersen A, Lund A, Knop FK, Vilsboll T. Glucagon-like peptide 1 in health and disease. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(7):390–403. DOI: 10.1038/s41574-018-0016-2.
2. Aronne LJ, Horn DB, le Roux CW, *et al*. Tirzepatide as Compared with Semaglutide for the Treatment of Obesity. *N Engl J Med*. 2025;393(1):26–36. DOI: 10.1056/NEJMoa2416394.
3. Frias JP, Davies MJ, Rosenstock J, *et al*. Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2021;385(6):503–515. DOI: 10.1056/NEJMoa2107519.
4. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, *et al*. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. *N Engl J Med*. 2023;389(24):2221–2232. DOI: 10.1056/NEJMoa2307563.
5. Sanyal AJ, Newsome PN, Kliers I, *et al*. Phase 3 Trial of Semaglutide in Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2025;392(21):2089–2099. DOI: 10.1056/NEJMoa2413258.
6. Loomba R, Hartman ML, Lawitz EJ, *et al*. Tirzepatide for Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis with Liver Fibrosis. *N Engl J Med*. 2024;391(4):299–310. DOI: 10.1056/NEJMoa2401943.
7. Loomba R, Abdelmalek MF, Armstrong MJ, *et al*. Semaglutide 2.4 mg once weekly in patients with non-alcoholic steatohepatitis-related cirrhosis: a randomised, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023;8(6):511–522. DOI: 10.1016/S2468-1253(23)00068-7.
8. Wester A, Shang Y, Toresson Grip E, Matthews AA, Hagstrom H. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and risk of major adverse liver outcomes in patients with chronic liver disease and type 2 diabetes. *Gut*. 2024;73(5):835–843. DOI: 10.1136/gutjnl-2023-330962.
9. Rubino D, Abrahamsson N, Davies M, *et al*. Effect of Continued Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Placebo on Weight Loss Maintenance in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 4 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;325(14):1414–1425. DOI: 10.1001/jama.2021.3224.
10. Aronne LJ, Sattar N, Horn DB, *et al*. Continued Treatment With Tirzepatide for Maintenance of Weight Reduction in Adults With Obesity: The SURMOUNT-4 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2024;331(1):38–48. DOI: 10.1001/jama.2023.24945.
11. Hidalgo Ramos RA, Ortiz M, Dufner Krieger S, Secades D. Semaglutide and Non-arteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy: A Systematic Review. *Cureus*. 2025;17(8):e89656. DOI: 10.7759/cureus.89656.

12. Targher G, Byrne CD, Tilg H. MASLD: a systemic metabolic disorder with cardiovascular and malignant complications. *Gut*. 2024;73(4):691–702. DOI: 10.1136/gutjnl-2023-330595.
13. Sanyal AJ, Bedossa P, Fraessdorf M, *et al.* A Phase 2 Randomized Trial of Survodutide in MASH and Fibrosis. *N Engl J Med*. 2024;391(4):311–319. DOI: 10.1056/NEJMoa2401755.
14. Jastreboff AM, Kaplan LM, Frias JP, *et al.* Triple-Hormone-Receptor Agonist Retatrutide for Obesity - A Phase 2 Trial. *N Engl J Med*. 2023;389(6):514–526. DOI: 10.1056/NEJMoa2301972.
15. Sanyal AJ, Kaplan LM, Frias JP, *et al.* Triple hormone receptor agonist retatrutide for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: a randomized phase 2a trial. *Nat Med*. 2024;30(7):2037–2048. DOI: 10.1038/s41591-024-03018-2.

CORRESPONDANCE

Pre Audrey Loumaye, MD, PhD
Cliniques universitaires Saint-Luc, UCLouvain
Service d'Endocrinologie et Nutrition
Avenue Hippocrate, 10
B-1200 Bruxelles
+32 2 764.60.01
audrey.loumaye@saintluc.uclouvain.be