

Les promesses vertigineuses d'une nouvelle classe de médicaments

Initialement destinés au traitement du diabète, les « analogues du GLP-1 » auraient aussi des effets bénéfiques sur des maladies cardiovasculaires, rénales ou encore Alzheimer.

Nicolas Berrod
et Véronique Hunsinger

ON LES APPELLE « analogues du GLP-1 », car ils simulent le fonctionnement d'une hormone naturelle appelée glucagon-like peptide-1. Initialement destinés à des patients diabétiques, ces médicaments sont désormais également prescrits à des personnes en situation d'obésité sévère. Lundi, le gouvernement a même annoncé qu'il voulait que des généralistes puissent s'en charger, et pas seulement des spécialistes. Ces traitements seront-ils aussi, bientôt, proposés à des malades souffrant d'insuffisance cardiaque, aux reins ou encore d'Alzheimer ?

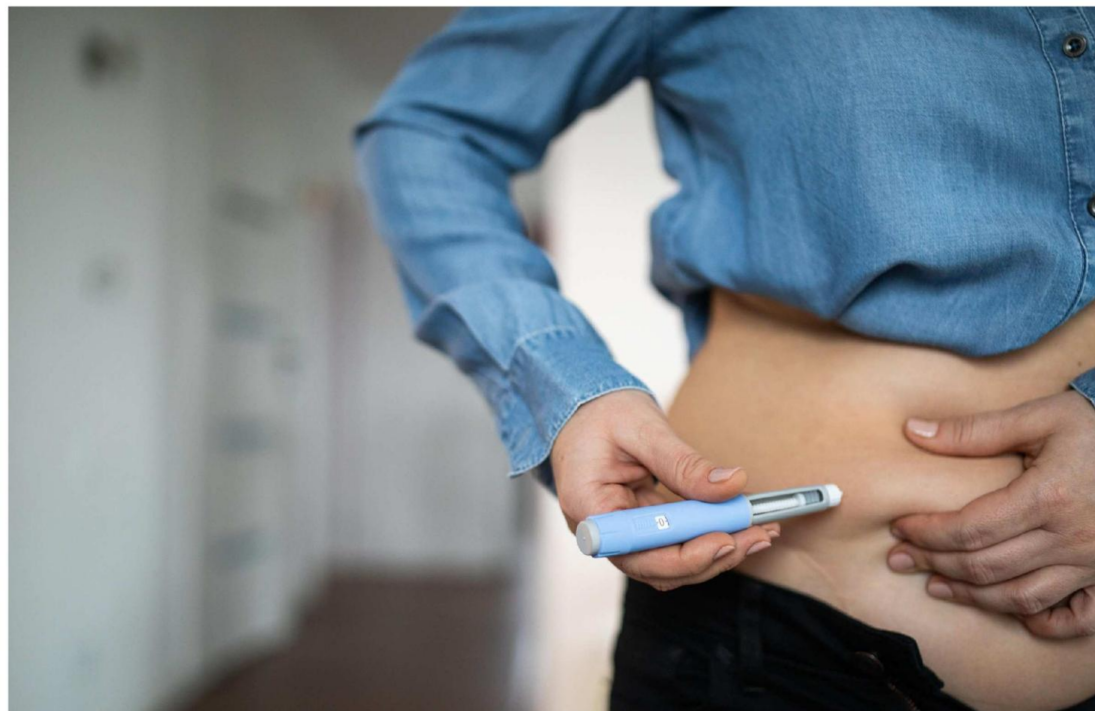
Ce n'est pas pour demain, mais l'espoir grandit chez de nombreux patients, aidants, médecins et laboratoires. Car au fil du temps, des tests cliniques menés chez des animaux puis chez l'humain ont montré que ces molécules pouvaient avoir des effets positifs au-delà du diabète et de l'obésité.

De même que l'on s'est rendu compte que les personnes diabétiques qui prenaient un analogue du GLP-1 perdaient du poids, « d'autres effets bénéfiques ont été découverts au fil du temps en cascade », résume Isabelle Lonjon-Domanec, directrice médicale de Novo Nordisk, qui commercialise la molécule sémaglutide (Ozempic, Wegovy, etc.).

Un simple cercle vertueux ?

Les cardiologues, en particulier, se sont vite intéressés à cette nouvelle classe de médicaments. Et pour cause : « Le surpoids, le diabète et les anomalies des taux de lipides dans le sang sont les trois tueurs du cœur et du cerveau au plan vasculaire », souligne le professeur Ariel Cohen, président de la Fondation Cœur et recherche. Et les praticiens n'ont pas été déçus.

« Les études faites sur le tirzepatide, la plus récente molécule de cette classe, chez des personnes en surpoids ont montré une diminution du risque cardiovasculaire de 20 % et du taux de décès par maladie cardiovasculaire de 10 % », détaille le cardiologue. Mais attention : perdre du poids entraîne déjà, de façon générale, une diminution de



Même si la prudence s'impose, notamment sur le suivi des effets secondaires, les médecins s'intéressent de près à ces molécules dont on découvre en cascade les actions positives.

la tension artérielle. Mécaniquement, cela réduit le risque d'infarctus et d'AVC. Autrement dit, on ne sait pas dire, pour l'instant, si le médicament ne fait qu'enclencher un cercle vertueux ou s'il agit également aux différentes étapes.

C'est un peu la même histoire pour les maladies rénales. « C'est une nouvelle classe thérapeutique qui nous semblait jusqu'à peu très prometteuse mais sans preuve évidente qu'elle allait avoir une place majeure dans la protection des reins », se rappelle le professeur Dominique Guerrot, néphrologue au CHU de Rouen. En effet, ce sont des médicaments qui permettent de traiter la maladie qui elle-même conduit à l'insuffisance rénale. C'est pourquoi, dans les études sur les analogues des GLP-1, on a commencé à regarder les effets positifs sur les reins.

La certitude est arrivée l'année dernière. Une étude présentée en juin 2024 au congrès européen de néphrologie sur plusieurs milliers de patients diabétiques, baptisée « Flow », « a fait la preuve du

bénéfice de ces médicaments sur ce qu'on appelle le cercle cardio-réno-métabolique », détaille le praticien. « C'est une avancée majeure pour ces patients, parce qu'on peut vraiment contrôler la dégradation de la fonction rénale avec des effets secondaires acceptables au regard des bénéfices. » Et pour les autres, ceux qui ne sont pas diabétiques ? Des études sont en cours sur un éventuel effet protecteur pour leurs reins, mais la réponse n'est pas attendue avant plusieurs années.

Des effets possibles aussi sur Parkinson et l'arthrose

Ces médicaments sont aussi aujourd'hui porteurs d'espoir pour la maladie d'Alzheimer, contre laquelle il n'existe encore aucun traitement efficace pour l'ensemble des patients. « On en parle depuis l'été dernier, quand on a commencé à voir apparaître de premiers résultats précliniques chez l'animal », souligne Philippe Amouyel, professeur de santé publique au CHU de Lille et directeur général de la Fondation Alzheimer. Une

vaste étude réalisée sur plusieurs milliers d'humains est en cours et ses résultats sont attendus en fin d'année.

Comme pour les molécules testées par le passé, « on ne parle pas de guérison, mais de ralentissement de la progression de la maladie », souligne Isabelle Lonjon-Domanec. « On ne guérira pas d'Alzheimer, mais on vivra mieux avec », résume Philippe Amouyel. Et le médecin de se réjouir : « Les laboratoires pharmaceutiques qui avaient déserté Alzheimer sont en train de revenir ! »

Des recherches sont également en cours sur les possibles effets de cette nouvelle famille de médicaments dans d'autres maladies neurodégénératives, en particulier Parkinson. Mais aussi, de façon plus surprenante, pour une pathologie aussi fréquente que l'arthrose. Comment ? Un effet direct de ces traitements pourrait s'expliquer par la présence de récepteurs du GLP-1 ailleurs que dans le tube digestif, notamment dans le cerveau et le cœur.

Reste qu'à ce jour la prudence s'impose. Avant qu'un

médicament appartenant à cette gamme parée de toutes les vertus ne soit autorisé sur le marché européen contre d'autres pathologies que l'obésité et le diabète, « il faut impérativement des essais cliniques bien conduits démontrant un bénéfice réel et solide pour accepter les risques », prévient le pharmacologue Jean-Luc Faillie, chargé des suivis des effets secondaires des analogues du GLP-1 depuis leur utilisation en France.

Car, de l'autre côté de la balance, les risques sont désormais bien identifiés. Les effets secondaires les plus fréquents, avec ce type de traitement, sont les troubles digestifs (nausées, vomissements, etc.). Certains peuvent être très graves, comme une paralysie de l'estomac, même s'ils restent rares. Et le pharmacologue de conclure : « On connaît ces médicaments depuis une quinzaine d'années et on a, désormais, un recul assez important sur leur profil de sécurité dans le diabète de type 2. Mais on peut toujours découvrir de nouveaux risques. »



Il faut impérativement des essais cliniques bien conduits démontrant un bénéfice réel et solide pour accepter les risques

Jean-Luc Faillie, pharmacologue