

## FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA DÉCEMBRE 2025

### LU POUR VOUS

#### Tirzépatide versus sémaglutide dans l'obésité

Tirzépatide ou sémaglutide ? Voici les résultats de la première étude randomisée les comparant directement, chez des patients souffrant d'obésité. Des données utiles, mais encore insuffisantes pour trancher en pratique.

### AUDITORIUM

Nouvel e-learning : Gliflozines (inhibiteurs du SGLT2) dans le diabète de type 2 - ce que tout médecin traitant et pharmacien doit savoir

### NOUVEAUTÉS MÉDICAMENTS

#### Arrêts de commercialisation

- Actrapid® Penfill®
- Insulatard® Penfill®
- alvérine (Spasmine®)
- ciprofibrate (Hyperlipen®)
- lisinopril 10 mg + hydrochlorothiazide 12,5mg (Co-Lisinopril Sandoz® 10/12,5)
- sildénafil suspension orale (Revatio®)

## Tirzépatide versus sémaglutide dans l'obésité

Depuis la parution de nos Folias consacrés au tirzépatide (Folias de septembre 2023 et de novembre 2024), l'étude SURMOUNT-5 a été publiée. Il s'agit de la première RCT comparant directement le tirzépatide et le sémaglutide injectable, chez des patients non diabétiques et souffrant d'obésité. Voici un court compte rendu de cette étude et quelques commentaires.

### Messages clés

- L'étude SURMOUNT-5 est la première RCT comparant directement le tirzépatide et le sémaglutide entre eux, à la dose maximale tolérée. Les patients inclus **ne sont pas diabétiques** et présentent un BMI  $\geq 30 \text{ Kg/m}^2$  (ou  $\geq 27 \text{ Kg/m}^2$  avec au moins une pathologie associée à l'obésité).
- L'efficacité du tirzépatide sur le poids a été supérieure à celle du sémaglutide injectable (perte de 8 kilos supplémentaires après 72 semaines de traitement ;  $p<0,001$ ), mais le caractère « open label » de cette étude pourrait introduire un biais de performance.
- La tolérance digestive a été moins bonne avec le sémaglutide (responsable de quasi 2 fois plus d'arrêts de traitement). Par contre, il y a eu plus de réactions au point d'injection avec le tirzépatide (8,6 % versus 0,3 %).
- **Conclusion du CBIP : Dans l'obésité et en dehors du diabète**, le tirzépatide entraîne une perte de poids plus importante que le sémaglutide. Il reste à démontrer si cette différence se traduit par une réduction des complications cliniques à long terme de l'obésité. **Chez les patients atteints de diabète**, la supériorité clinique du tirzépatide par rapport au sémaglutide reste incertaine, tant pour le contrôle du poids et de la glycémie que pour la prévention des complications cliniques.

### En quoi cette étude est-elle importante ?

Dans l'article Folia de novembre 2024, nous indiquions que des données indirectes laissaient penser que le tirzépatide, un double analogue GIP/GLP-1, pourrait entraîner une perte de poids plus importante que des analogues du GLP-1 comme le sémaglutide.

Nous y signalions également une RCT en cours évaluant son effet pondéral chez des patients non diabétiques et souffrant d'obésité, constituant la première comparaison directe avec le sémaglutide (étude SURMOUNT-5).<sup>1-3</sup> Cette étude est désormais publiée ; en voici les principaux éléments.

### Protocole de l'étude

- Il s'agit d'une RCT « **open-label** » sponsorisée par la firme qui commercialise le tirzépatide.
- Les patients inclus (environ 750) étaient exclusivement **non diabétiques**. Ils ont reçu soit du tirzépatide soit du sémaglutide injectable, à la dose maximale tolérée, en plus d'une intervention sur le mode de vie. Ils ont été traités pendant 72 semaines.

### Résultats en bref

- **L'efficacité sur le poids** (critère primaire de cette étude) **est supérieure** chez les patients qui ont reçu le tirzépatide. En effet, les patients sous tirzépatide ont perdu environ 20% de leur poids (soit 23 kilos environ), contre environ 14% sous sémaglutide (soit 15 kilos). La différence se traduit par une perte de 8 kilos supplémentaires avec le tirzépatide par rapport au sémaglutide, après 72 semaines de traitement ( $p<0,001$ ).
- La même proportion de patients (environ 9 patients sur 10) a atteint la dose maximale tolérée de 15 mg s.c./semaine pour le tirzépatide et de 2,4 mg s.c./semaine pour le sémaglutide.
- La tolérance digestive a été moins bonne avec le sémaglutide (quasi 2 fois plus d'arrêts de traitement liés aux effets indésirables gastro-intestinaux).
- Il y a eu plus de réactions au point d'injection avec le tirzépatide (8,6 % versus 0,3 %).

### Limites de l'étude

- La limite principale est que l'étude a été menée de manière non aveugle.
- Il s'agit d'une étude qui est sponsorisée par la firme qui commercialise le tirzépatide.
- Les caractéristiques de la prise en charge hygiéno-diététique concomitante sont peu détaillées.

### Commentaire du CBIP

- Cette étude SURMOUNT-5 montre une efficacité supérieure sur le poids avec le tirzépatide en comparaison au sémaglutide, dans une population souffrant d'obésité et exclusivement non diabétique. Néanmoins, il nous semble utile de formuler

quelques commentaires.

- Le caractère « open-label » de cette étude constitue une limite importante, car il peut avoir influencé l'ampleur de la différence observée. La connaissance du traitement reçu – dans un contexte où des données antérieures laissaient déjà supposer une supériorité du tirzépatide – peut induire un **biais de performance** : des patients convaincus de recevoir la molécule la plus efficace peuvent être davantage engagés dans d'autres changements de mode de vie, tandis que les cliniciens, conscients du traitement administré, peuvent ajuster certains comportements ou décisions cliniques susceptibles d'influencer les résultats.
- La perte de poids conférée dans cette étude tant par le tirzépatide que le sémaglutide est cliniquement pertinente. Nous ne savons pas encore si l'écart de perte de poids entre ces 2 molécules se traduirait par une différence d'efficacité dans la prévention des complications cliniques à plus long terme liées à l'obésité.
- Plus de données sont nécessaires, en particulier sur des critères d'évaluation forts (autrement dit, sur les complications à long terme), pour préciser la place des doubles analogues GIP/GLP- 1 en comparaison aux analogues du GLP-1, **tant dans le diabète de type 2 que dans l'obésité**.
- Pour mémoire, plusieurs analogues du GLP-1 ont déjà montré un impact clinique positif, au-delà de la perte de poids.
  - **Dans le diabète**, des bénéfices cardiovasculaires ont été mis en évidence dans les études LEADER (liraglutide) et SUSTAIN 6 (semaglutide injectable) (voir Folia de février 2017 et Folia de mai 2019 pour quelques commentaires concernant ces études).
  - **Dans l'obésité en dehors du diabète**, l'étude SELECT a montré des bénéfices cardiovasculaires du sémaglutide injectable (voir Folia de janvier 2024 pour quelques commentaires concernant cette étude).
  - Nous reviendrons prochainement dans nos Folias sur les résultats de 2 études. D'une part, l'étude FLOW qui montre un effet positif du sémaglutide injectable sur la progression de la maladie rénale **chez des patients diabétiques avec atteinte rénale chronique**. D'autre part, l'étude SOUL qui montre un bénéfice du sémaglutide oral sur les complications cardiovasculaires **chez des patients diabétiques à haut risque de complications cardiovasculaire et/ou rénale**.
- Concernant le tirzépatide, deux études randomisées et à large échelle sont actuellement en cours, **tant dans le diabète que dans l'obésité**.
- **Conclusion du CBIP : Dans l'obésité et en dehors du diabète**, le tirzépatide entraîne une perte de poids plus importante que le sémaglutide. Il reste à démontrer si cette différence se traduit par une réduction des complications cliniques à long terme de l'obésité. **Chez les patients atteints de diabète**, la supériorité clinique du tirzépatide par rapport au sémaglutide reste incertaine, tant pour le contrôle du poids et de la glycémie que pour la prévention des complications cliniques.

### Noms des spécialités concernées:

- Sémaglutide injectable dans l'obésité: Wegovy® (voir Répertoire)
- Tirzépatide: Mounjaro® (voir Répertoire)

### Sources

**1** Aronne LJ, Horn DB, le Roux CX et al. Tirzepatide as Compared with Semaglutide for the Treatment of Obesity. NEJM2025;393:26-36 (DOI: 10.1056/NEJMoa2416394)

**2** NEJM Journal Watch 15/05/2025: Tirzepatide vs. Semaglutide for Patients with Obesity: A Head-to-Head Trial.

**3** ACP Journal Club (Ann Intern Med 2025;178:JC122; doi:10.7326/ANNALS-25-04321-JC): In adults with obesity but without type 2 diabetes, tirzepatide increased weight loss at 72 wk compared with semaglutide

## **Nouvel e-learning : Gliflozines (inhibiteurs du SGLT2) dans le diabète de type 2 - ce que tout médecin traitant et pharmacien doit savoir**

Vous vous demandez parfois quels patients peuvent réellement bénéficier d'un traitement par gliflozines?

Ces dernières années, les inhibiteurs du SGLT2 ont pris une place plus importante dans différentes recommandations relatives au diabète de type 2. Mais comment intégrer cela dans votre pratique quotidienne?

Différents aspects pratiques sont abordés dans cet e-learning:

- Quels patients peuvent tirer profit des gliflozines et chez qui vaut-il mieux les éviter?
- Comment commencer un traitement par gliflozines en toute sécurité et à quoi faire attention lors du suivi?
- Quels sont les principaux risques et comment éviter les complications?

Vous pourrez mettre ces connaissances en pratique à l'aide de cas concrets et de deux petits jeux interactifs, l'un destiné aux médecins et l'autre aux pharmaciens. Vous pourrez ainsi vous exercer directement à prendre les bonnes décisions dans des situations réalistes.

De plus, vous recevrez un outil pratique et une fiche d'information destinée aux patients, que vous pourrez utiliser immédiatement dans votre pratique.

Lancez-vous sans plus attendre!

Durée totale : 30 minutes

Une accréditation est prévue pour les médecins et les pharmaciens.

Une fois inscrit· e, vous avez accès gratuitement à toutes nos formations en ligne.

## Nouveautés médicaments décembre 2025

### Arrêts de commercialisation

- Actrapid® Penfill®
- Insulatard® Penfill®
- alvérine (Spasmine®)
- ciprofibrate (Hyperlipen®)
- lisinopril 10 mg + hydrochlorothiazide 12,5mg (Co-Lisinopril Sandoz® 10/12,5)
- sildénafil suspension orale (Revatio®)

: médicaments soumis à une surveillance particulière et pour lesquels la notification d'effets indésirables au Centre Belge de Pharmacovigilance est encouragée (entre autres médicaments contenant un nouveau principe actif, médicaments biologiques).

Folia mars 2015), telles que du matériel éducatif ou des brochures.

: contre-indication ou réduction de dose en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine entre 30 et 15 ml/min/1,73m<sup>2</sup>).

: contre-indication ou réduction de dose déjà en cas d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine inférieure ou égale à 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>), ou en cas d'insuffisance rénale sans précision du degré de sévérité.

Les actualités médicamenteuses de ce mois prennent en compte les changements portés à notre connaissance jusqu'au 28 novembre 2025. Les modifications signalées après cette date seront reprises dans les Weekly Folia du mois de janvier.

Les textes du Répertoire concernant ces actualités seront mis à jour à la date du 19 décembre 2025.

### Arrêts de commercialisation

Cette rubrique concerne les arrêts définitifs de commercialisation. Les spécialités concernées ne sont plus mentionnées dans le Répertoire.

La liste des médicaments indisponibles peut être consultée sur le site de l'AFMPS-Pharmastatut.

#### Actrapid® Penfill®

#### Insulatard® Penfill®

Les spécialités Actrapid® Penfill® et Insulatard® Penfill® ne sont plus commercialisées. Il s'agit d'insulines à durée d'action rapide et intermédiaire dans des stylos préremplis, largement utilisées dans le diabète. Des alternatives sont possibles mais nécessitent une transition (voir alternatives et modalités pratiques dans le Folia d'août 2025).

#### alvérine (Spasmine®)

L'alvérine (Spasmine®), un spasmolytique utilisé notamment dans le syndrome de l'intestin irritable, n'est plus commercialisée. D'autres spasmolytiques sont disponibles mais, comme pour l'alvérine, les preuves d'efficacité sont limitées (voir Répertoire-Spasmolytiques).

#### ciprofibrate (Hyperlipen®)

Le ciprofibrate (Hyperlipen®) n'est plus commercialisé. Il s'agit d'un hypolipidémiant utilisé en prévention cardiovasculaire pour diminuer le taux de triglycérides, sans effet démontré sur la morbi-mortalité cardiovasculaire. D'autres fibrates sont disponibles mais leur place est limitée. Si une prise en charge médicamenteuse d'une dyslipidémie est indiquée en prévention cardiovasculaire, les statines ont une efficacité démontrée (voir Répertoire-Hypolipidémiants).

#### lisinopril 10 mg + hydrochlorothiazide 12,5mg (Co-Lisinopril Sandoz® 10/12,5)

L'association de lisinopril 10 mg et d'hydrochlorothiazide 12,5 mg n'est plus commercialisée. Il reste le dosage 20 mg/12,5 mg. Ce type d'association fixe ne permet pas d'ajuster individuellement la dose de chacun des principes actifs, mais elle facilite

probablement l'observance thérapeutique.

### **sildénafil suspension orale (Revatio®)**

Le sildénafil en suspension orale 10 mg/ml pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (Revatio®) n'est plus commercialisé. Il existe encore sous forme de comprimés pelliculés de 20 mg. Ce dosage ne permet le traitement des enfants qu'à partir de 20 kg.

Pour les enfants de moins de 20 kg, le tadalafil est disponible en suspension buvable 2mg/ml (Adcirca® ).

#### **Colophon**

Les *Folia Pharmacotherapeutica* sont publiés sous l'égide et la responsabilité du *Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique* (Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie) a.s.b.l. agréée par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS).

Les informations publiées dans les *Folia Pharmacotherapeutica* ne peuvent pas être reprises ou diffusées sans mention de la source, et elles ne peuvent en aucun cas servir à des fins commerciales ou publicitaires.

#### **Rédacteurs en chef: (redaction@cbip.be)**

T. Christiaens (Universiteit Gent) et  
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

#### **Éditeur responsable:**

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.