

Les agonistes du récepteur du GLP-1 (101) pour le neurologue

Luc Trudeau, MD, FRCPC

Clinique de la Cité Vaudreuil

Professeur adjoint de Médecine (à la retraite)

Université McGill



Déclaration de conflits d'intérêts potentiels

- Consultant: Amgen, Bayer, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, HLS Therapeutics, Novo Nordisk, Novartis, Sanofi
- Conférencier: Amgen, Bayer, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Novo Nordisk, Novartis, Sanofi
- Subvention: Boehringer-Ingelheim (soutien à l'enseignement SSVQ)
Application OPCR-DT2 pour les patients diabétiques type 2 et à haut risque d'un évènement CV



Objectifs:

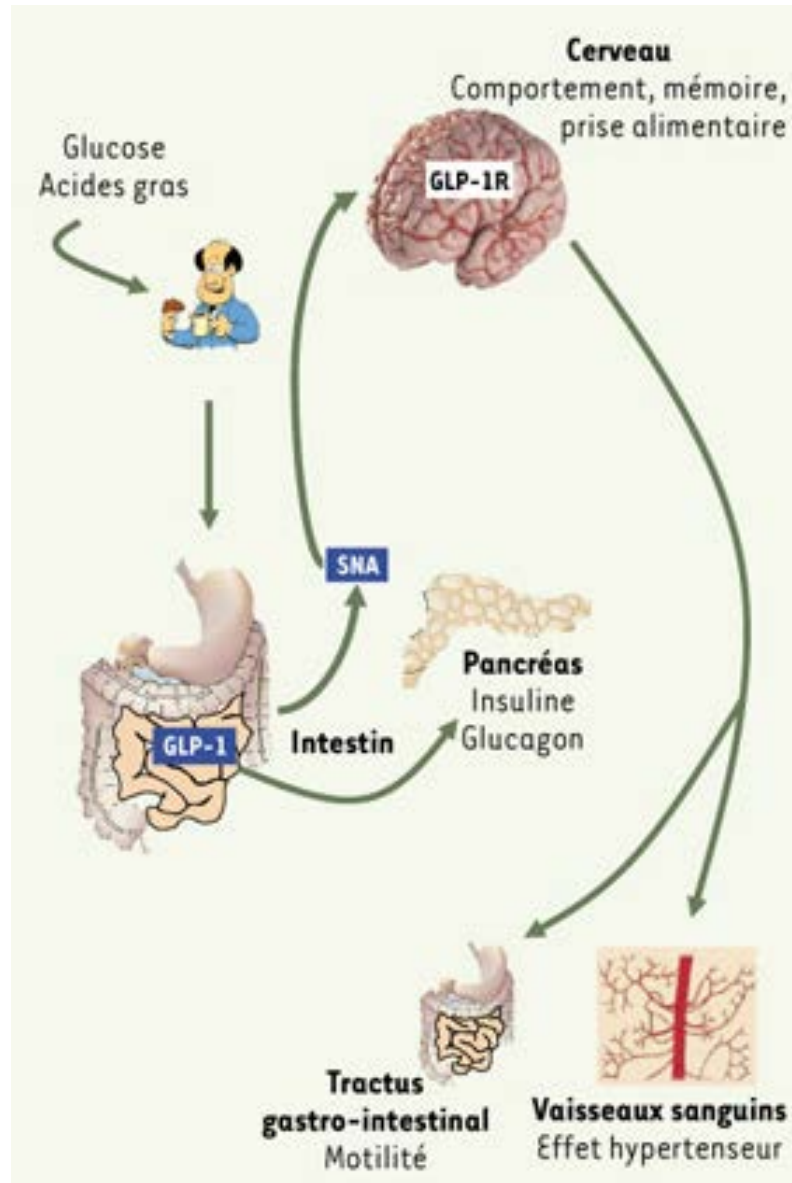
- Réviser les mécanismes d'action des a GLP-1
- Connaitre les indications présentes et à venir
- Explorer les effets secondaires potentiels

Rôle du GLP-1

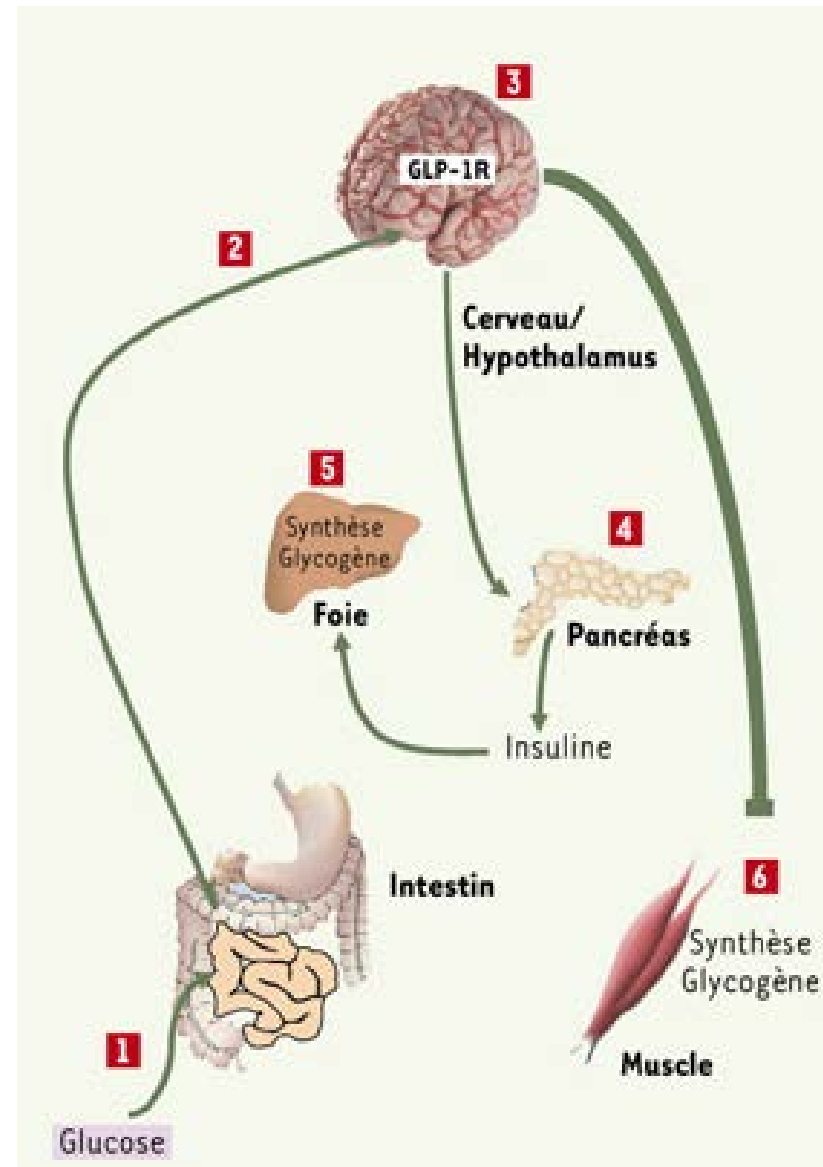
- Le GLP-1 (une incrétine) stimule la production d'insuline par le pancréas en réponse à une augmentation de la glycémie. Il inhibe également la sécrétion de glucagon qui augmente le taux de sucre dans le sang.
- Contrôle de l'appétit et de la satiété : Il envoie des signaux au cerveau pour indiquer la satiété et réduire l'appétit.
- Ralentissement de la vidange gastrique : Le GLP-1 ralentit la vitesse à laquelle l'estomac se vide, ce qui contribue à une sensation de satiété plus longue.
- Action sur le système nerveux : Des récepteurs du GLP-1 sont présents dans le cerveau et le système nerveux autonome, où il participe au contrôle de la prise alimentaire, de la pression artérielle et d'autres fonctions.



Effets physiologiques du GLP-1 : un arc réflexe métabolique



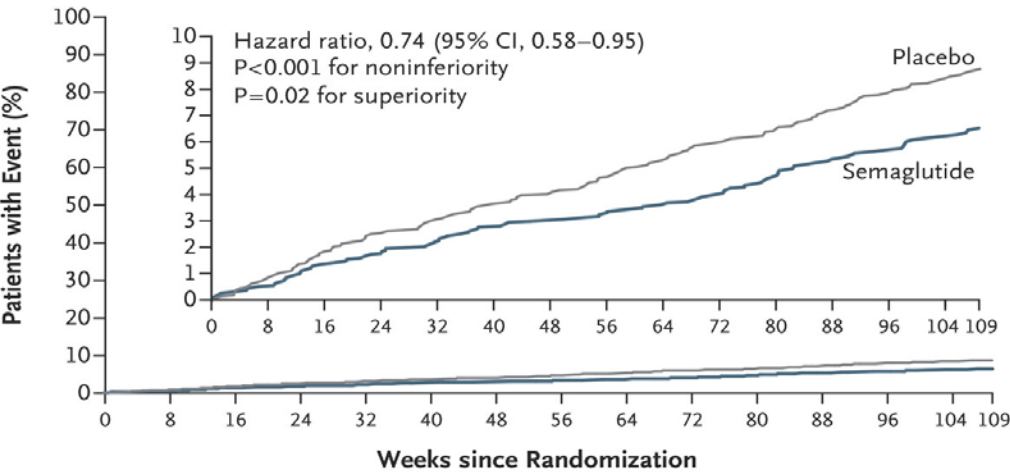
Effets centraux du GLP-1 sur l'homéostasie glucidique



Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes

N=3297

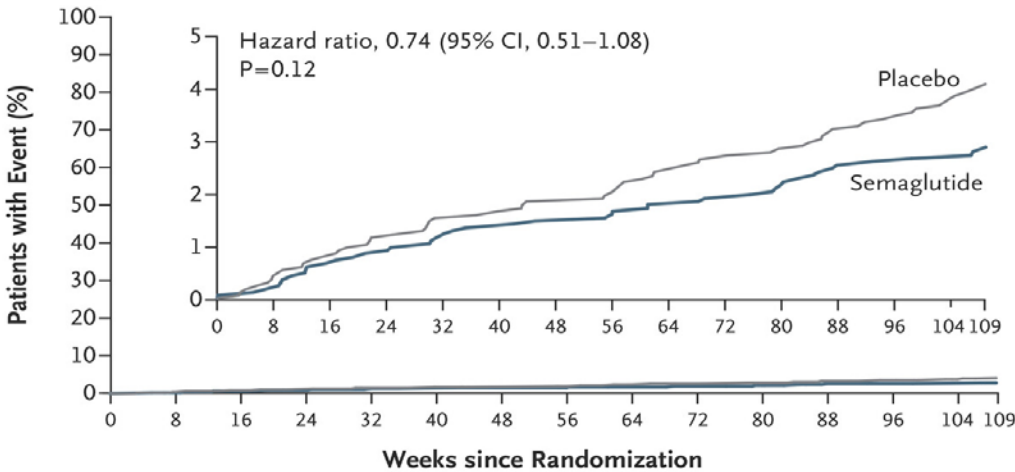
A Primary Outcome



No. at Risk

Placebo	1649	1616	1586	1567	1534	1508	1479
Semaglutide	1648	1619	1601	1584	1568	1543	1524

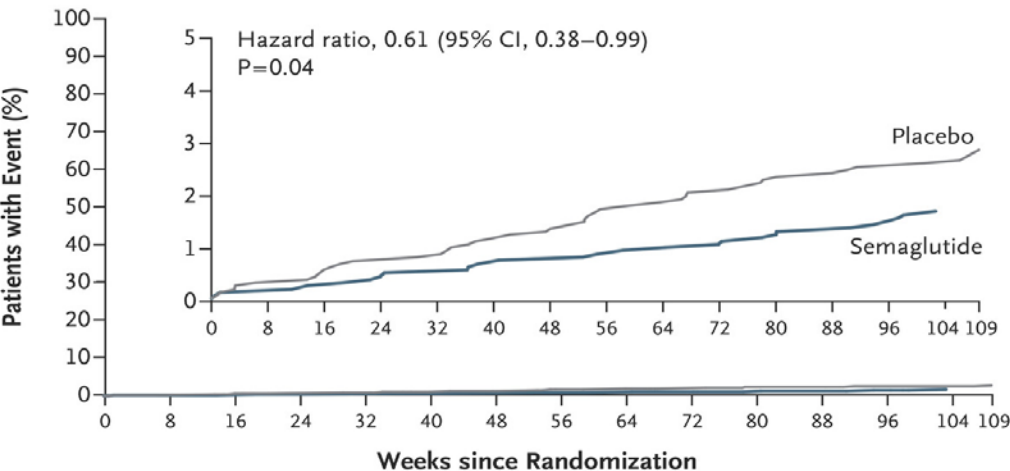
B Nonfatal Myocardial Infarction



No. at Risk

Placebo	1649	1624	1598	1587	1562	1542	1516
Semaglutide	1648	1623	1609	1595	1582	1560	1543

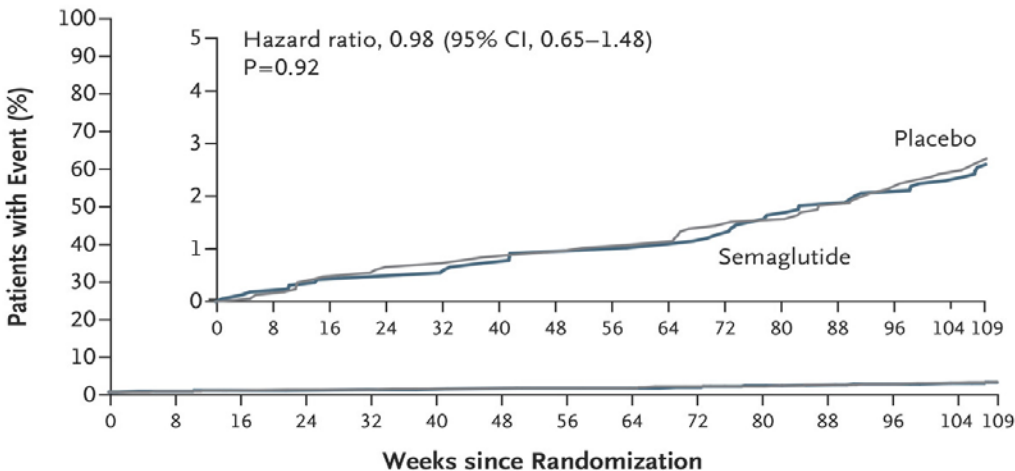
C Nonfatal Stroke



No. at Risk

Placebo	1649	1629	1611	1597	1571	1548	1528
Semaglutide	1648	1630	1619	1606	1593	1572	1558

D Death from Cardiovascular Causes

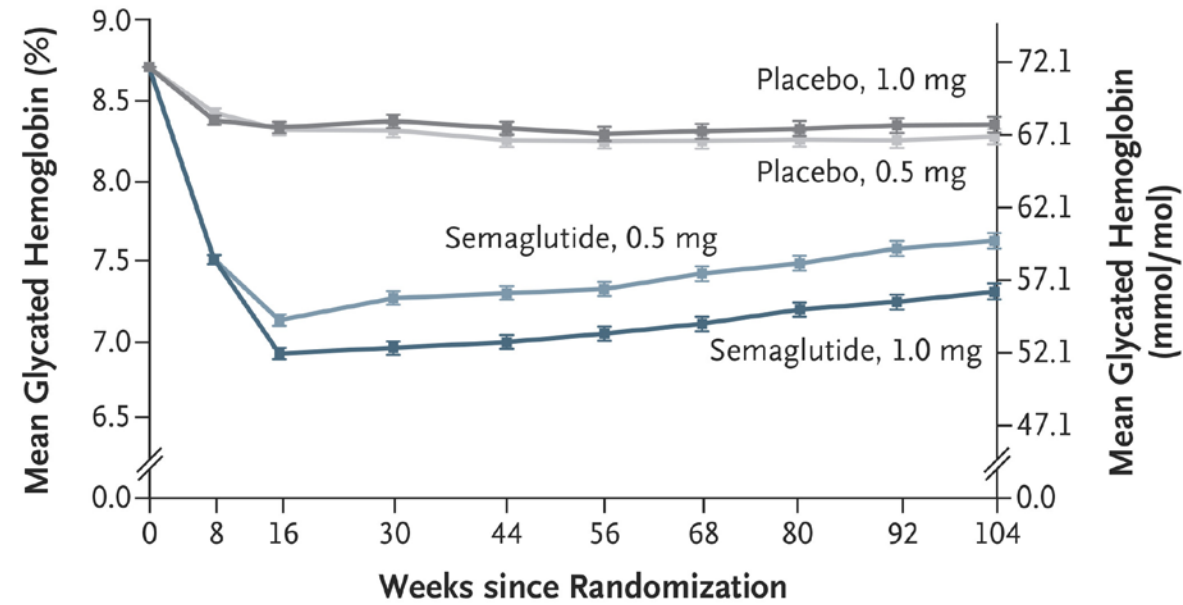


No. at Risk

Placebo	1649	1637	1623	1617	1600	1584	1566
Semaglutide	1648	1634	1627	1617	1607	1589	1579



A Glycated Hemoglobin



B Body Weight

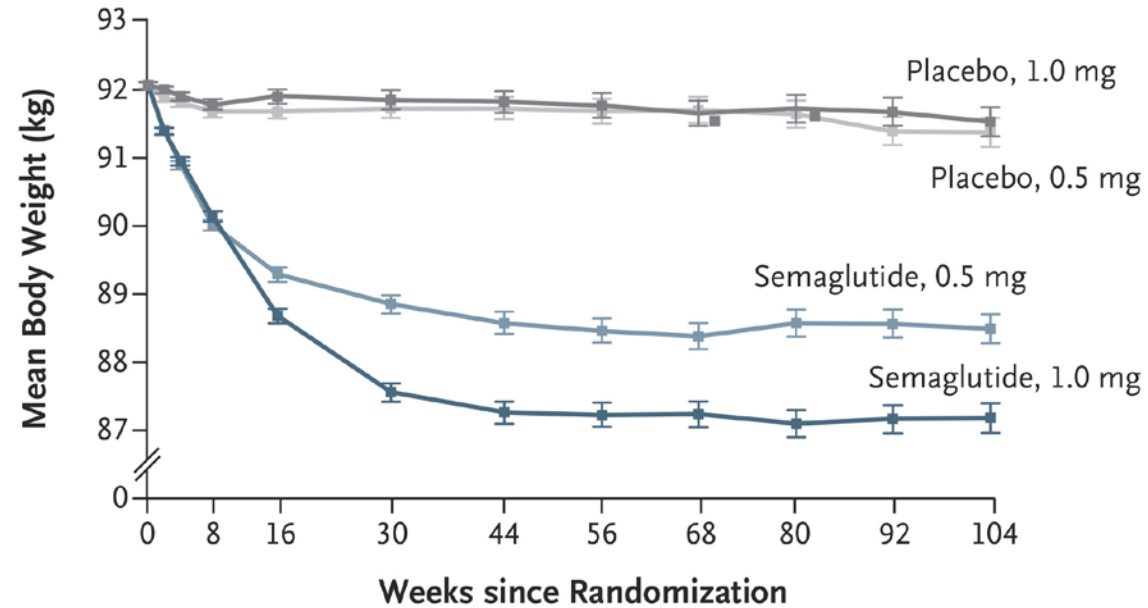


Table 3. Selected Adverse Events.^a

Event	Semaglutide		Placebo	
	0.5 mg (N=826)	1.0 mg (N=822)	0.5 mg (N=824)	1.0 mg (N=825)
	<i>number of patients (percent)</i>			
Adverse event	740 (89.6)	732 (89.1)	748 (90.8)	736 (89.2)
Serious adverse event†	289 (35.0)	276 (33.6)	329 (39.9)	298 (36.1)
Severe adverse event‡	200 (24.2)	207 (25.2)	216 (26.2)	194 (23.5)
Adverse event leading to treatment discontinuation	95 (11.5)	119 (14.5)	47 (5.7)	63 (7.6)
Nausea	18 (2.2)	38 (4.6)	2 (0.2)	2 (0.2)
Vomiting	14 (1.7)	23 (2.8)	3 (0.4)	2 (0.2)
Diarrhea	15 (1.8)	19 (2.3)	5 (0.6)	2 (0.2)
Gastrointestinal disorder§	419 (50.7)	430 (52.3)	294 (35.7)	290 (35.2)
Diarrhea	148 (17.9)	151 (18.4)	98 (11.9)	87 (10.5)
Nausea	143 (17.3)	180 (21.9)	62 (7.5)	67 (8.1)
Vomiting	87 (10.5)	122 (14.8)	43 (5.2)	34 (4.1)
Cardiac disorder¶	173 (20.9)	150 (18.2)	189 (22.9)	173 (21.0)
Atrial fibrillation	27 (3.3)	23 (2.8)	32 (3.9)	26 (3.2)
Acute pancreatitis¶¶	6 (0.7)	3 (0.4)	3 (0.4)	9 (1.1)
Gallbladder disorder	32 (3.9)	26 (3.2)	38 (4.6)	23 (2.8)
Cholelithiasis	21 (2.5)	17 (2.1)	19 (2.3)	12 (1.5)
Acute cholecystitis	4 (0.5)	0	6 (0.7)	2 (0.2)
Severe or symptomatic hypoglycemic event***	191 (23.1)	178 (21.7)	177 (21.5)	173 (21.0)
Acute renal failure	42 (5.1)	23 (2.8)	34 (4.1)	35 (4.2)
Allergic reaction	49 (5.9)	49 (6.0)	46 (5.6)	57 (6.9)
Injection-site reaction	8 (1.0)	9 (1.1)	9 (1.1)	12 (1.5)
Neoplasm¶¶	66 (8.0)	89 (10.8)	70 (8.5)	69 (8.4)
Benign	40 (4.8)	54 (6.6)	36 (4.4)	34 (4.1)
Premalignant	4 (0.5)	6 (0.7)	3 (0.4)	2 (0.2)
Malignant				
Any	26 (3.1)	40 (4.9)	35 (4.2)	35 (4.2)
Pancreatic	0	1 (0.1)	2 (0.2)	2 (0.2)

Effets secondaires principaux avec le semaglutide:

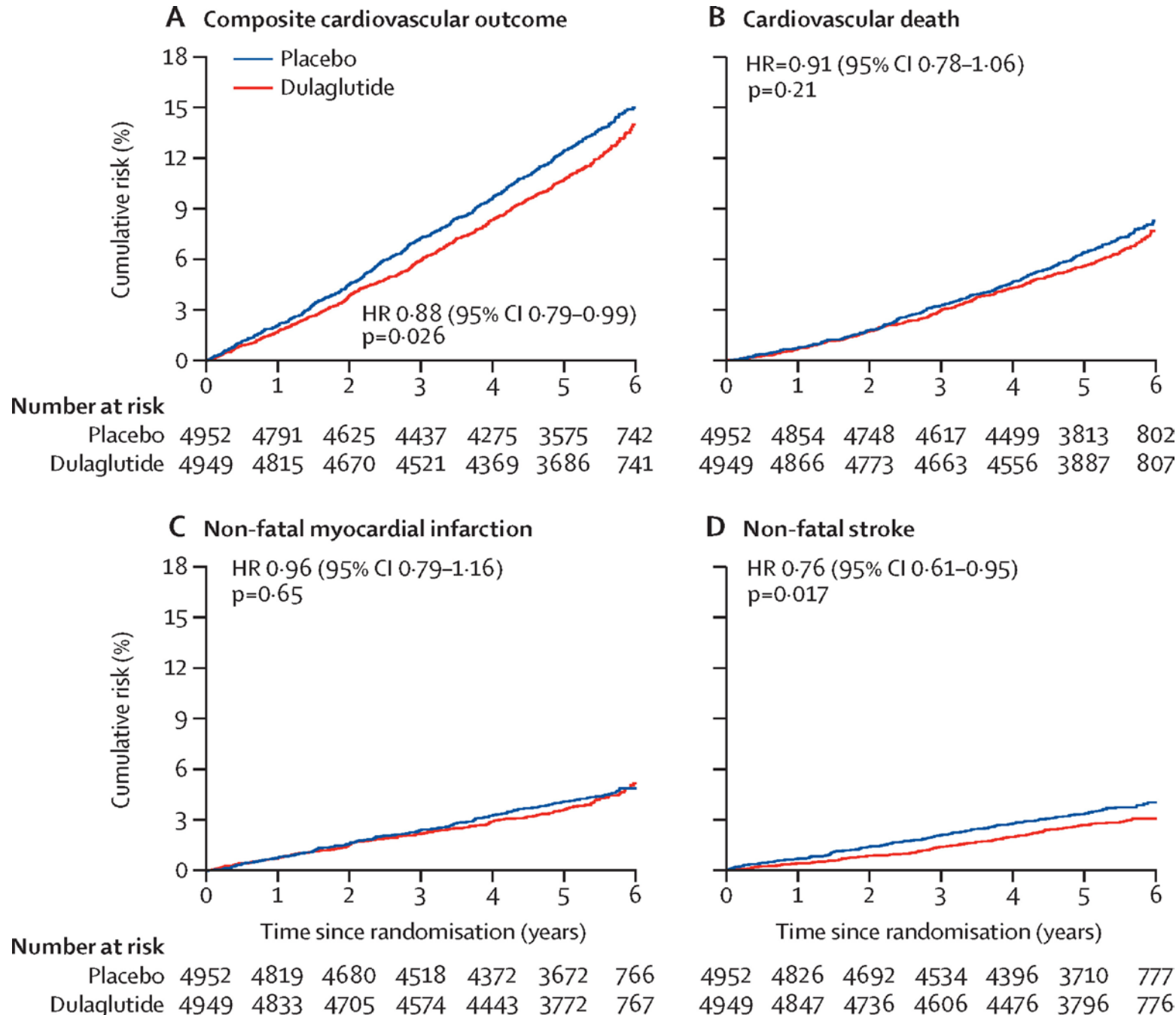
- Nausée: 21.9% vs 8.1%
- Vomissement: 14.8% vs 5.1%
- Diarrhée: 18.4 % vs 10.5%
- Pas plus de cancer
- Pas plus de maladie au système biliaire
- Pas plus de pancréatite
- Pas plus d'hypoglycémie

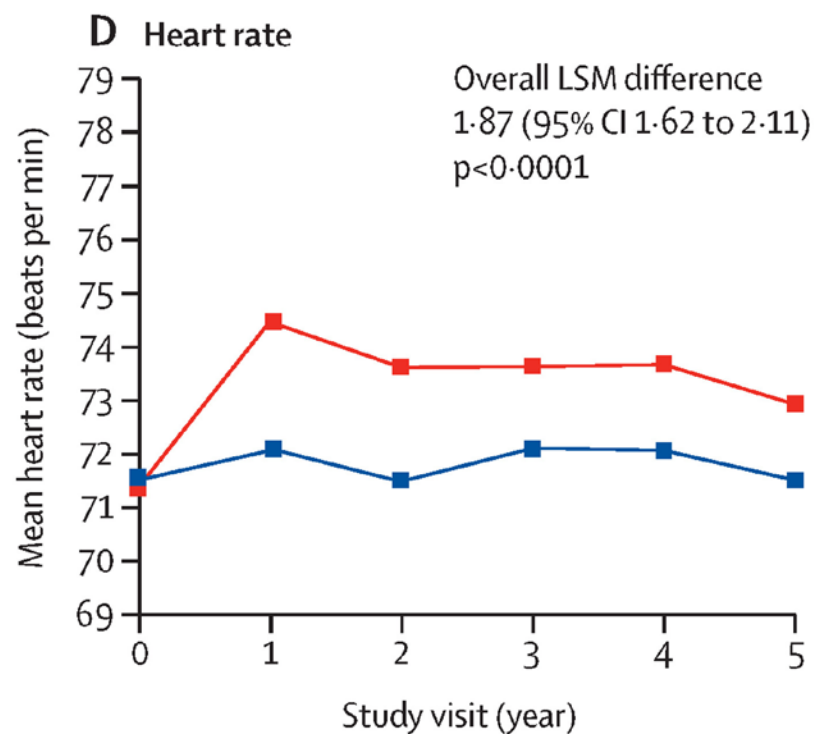
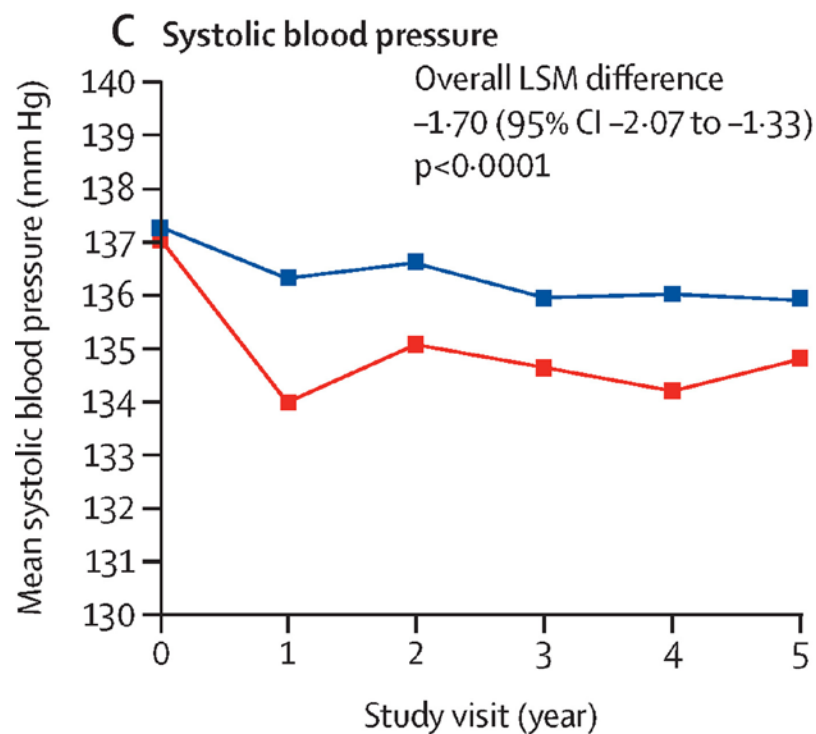
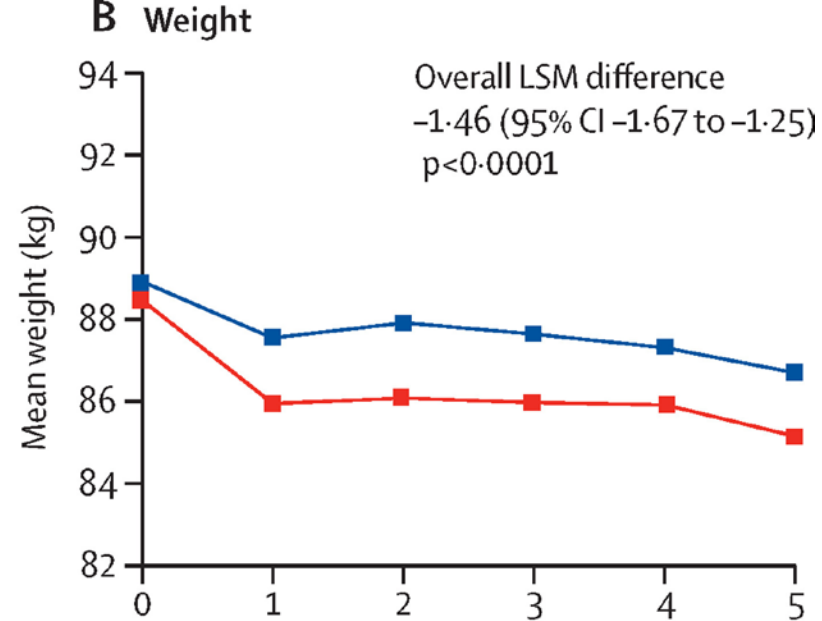
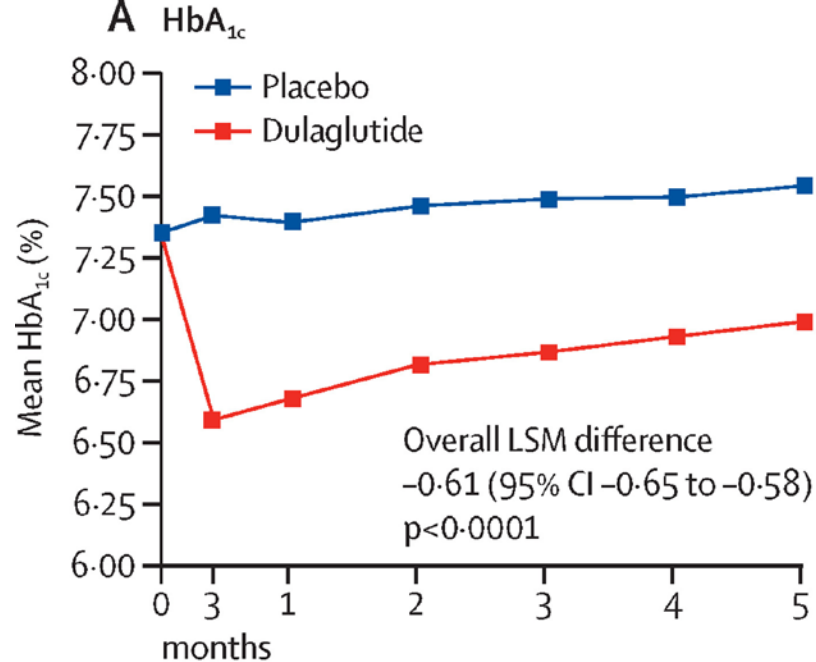
N=3297



Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND)

N=9901



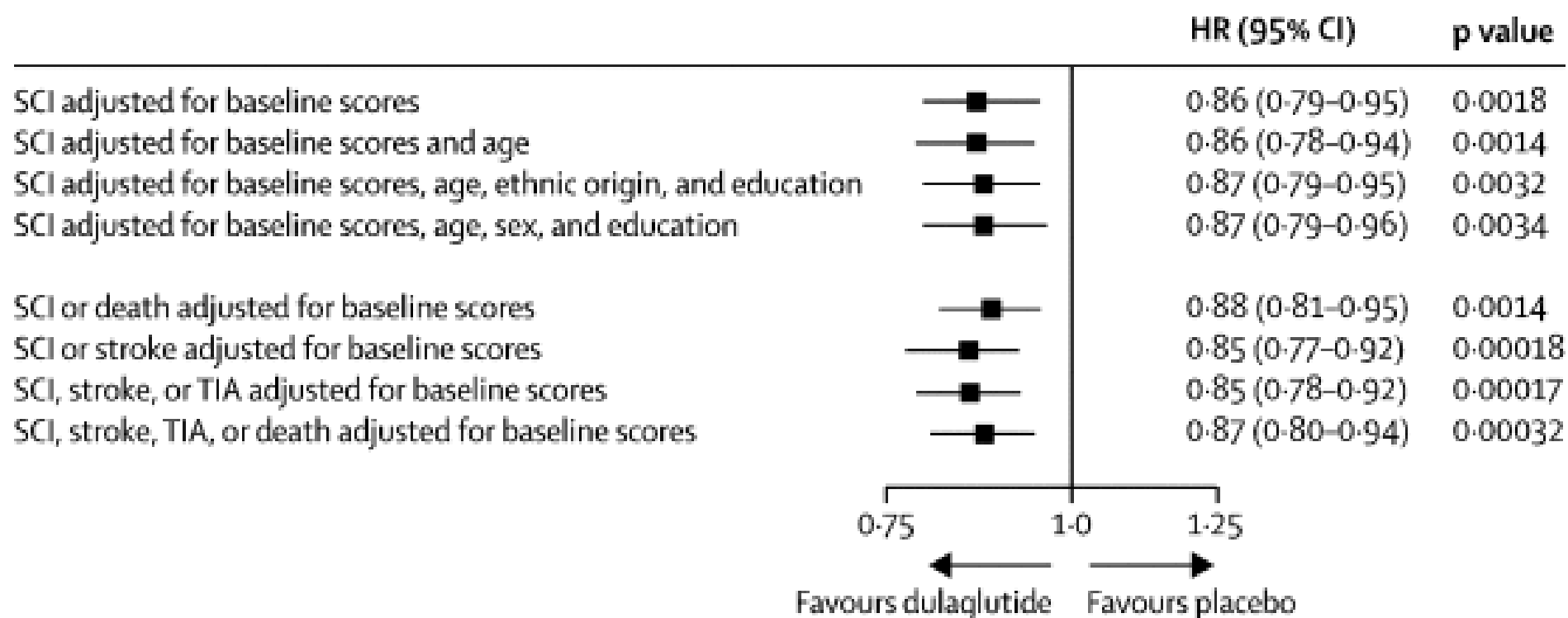


Reported Serious Adverse Events

	Dulaglutide N = 4949	Placebo N= 4952	P*
Blood/Lymphatic System Disorders	1.2%	1.0%	0.33
Cardiac Disorders	11.1%	11.3%	0.71
Congenital, Familial & Genetic Disorders	0.2%	0.1%	0.22
Ear & Labyrinth Disorders	0.2%	0.3%	0.26
Endocrine Disorders	0.5%	0.2%	0.05
Eye Disorders	0.8%	1.1%	0.17
Gastrointestinal Disorders	4.8%	4.6%	0.70
General & Administration Site Conditions	1.8%	2.2%	0.17
Hepatobiliary Disorders	2.4%	2.1%	0.45
Immune System Disorders	0.0%	0.1%	0.16
Infections & Infestations	9.8%	10.4%	0.34
Injury, Poisoning & Procedural Complications	5.3%	5.3%	0.92

*P from chi square test

Effect of dulaglutide on cognitive impairment in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND trial



- Scores MoCA ou DSST
- Suivi de 5.4 années
- Abaissement moyen de 14 %

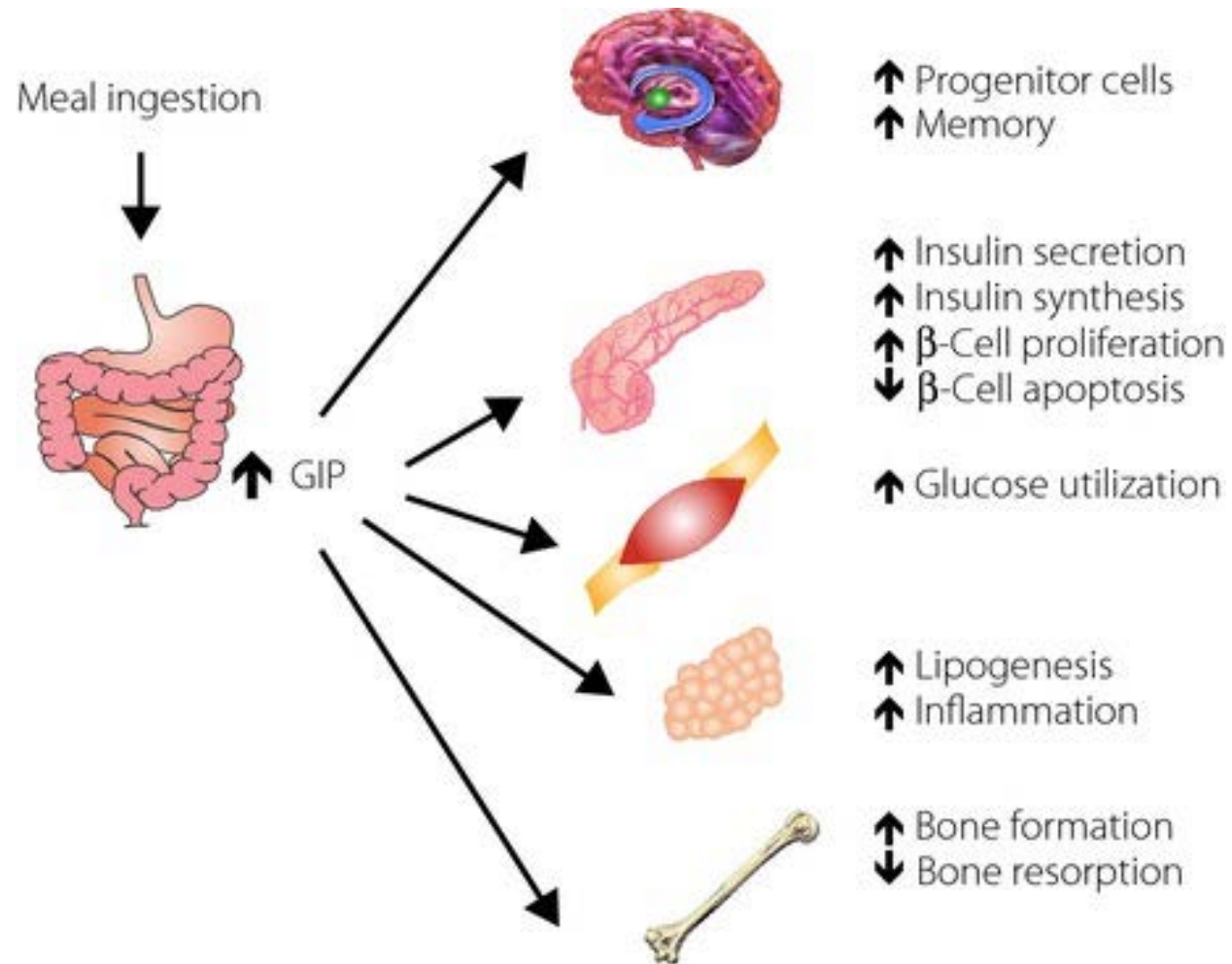


Le rôle du GIP

- Le GIP est l'autre des deux principales hormones incrétines, aux côtés du GLP-1, sécrétée par l'intestin en réponse à la prise de nourriture. Son rôle principal est de stimuler la libération d'insuline par les cellules bêta du pancréas, mais uniquement lorsque la glycémie est élevée.
- Stimulation de l'insuline : En se liant à des récepteurs spécifiques, le GIP active la production d'AMP cyclique dans les cellules bêta du pancréas, augmentant ainsi la sécrétion d'insuline de manière glucose-dépendante.
- Effet sur la glycémie : En favorisant la libération d'insuline, le GIP contribue à abaisser la glycémie après un repas.
- Équilibre énergétique : Le GIP joue également un rôle dans la régulation de l'équilibre énergétique.
- **Pas d'effet sur le glucagon, le ralentissement de la vidange gastrique et l'appétit.**



Effets du GIP à plusieurs niveaux



Et si on combinait un aGLP-1 avec du GIP ?

- Le tirzepatide est la seule combinaison de ces 2 incrétines
- Le tirzépatide est un peptide de 39 acides aminés. Il contient des séquences spécifiques empruntées aux hormones GIP et GLP-1 humaines
- Est-il supérieur aux aGLP-1 ?



Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes

N Engl J Med 2021;385:503-515

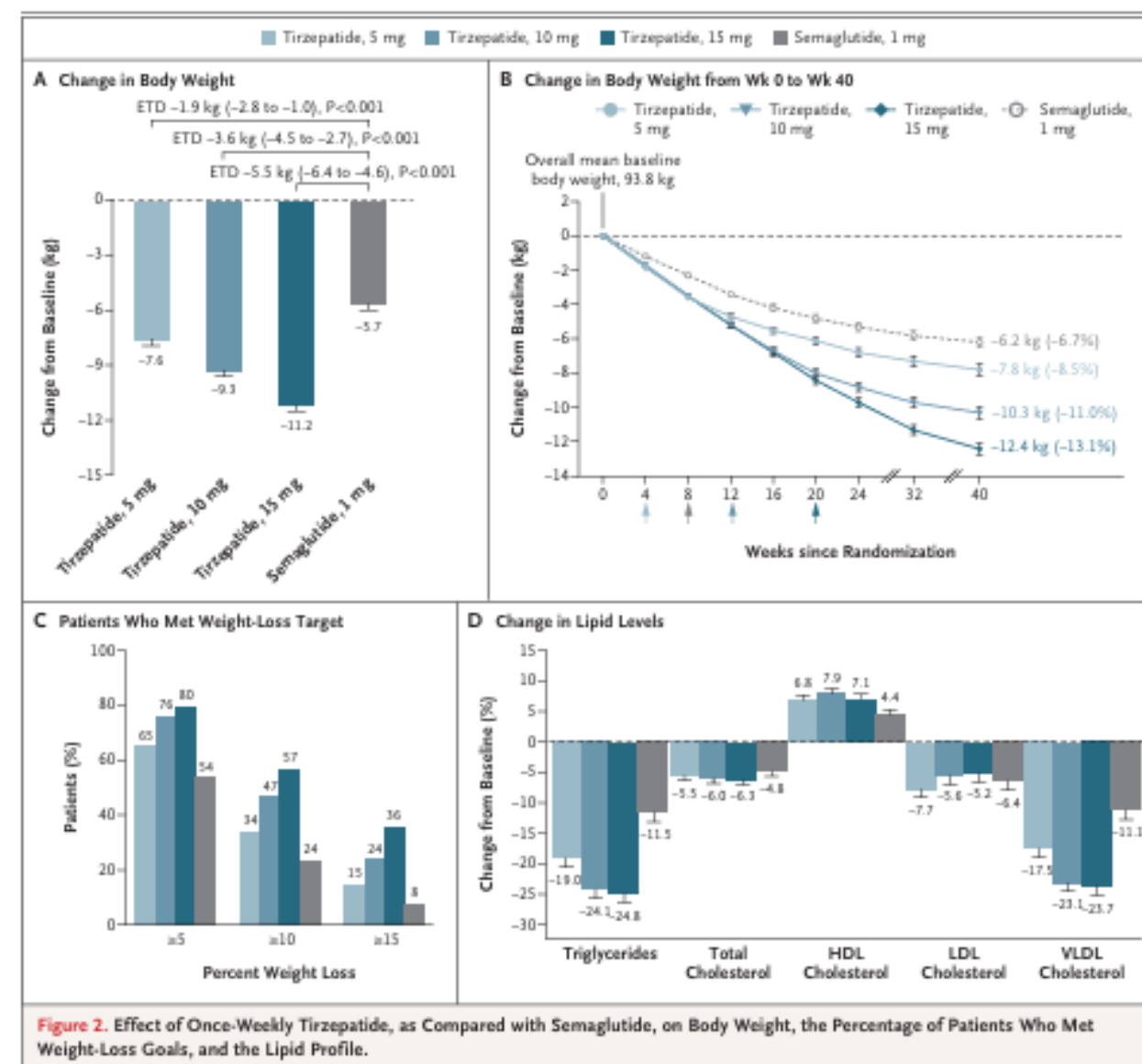
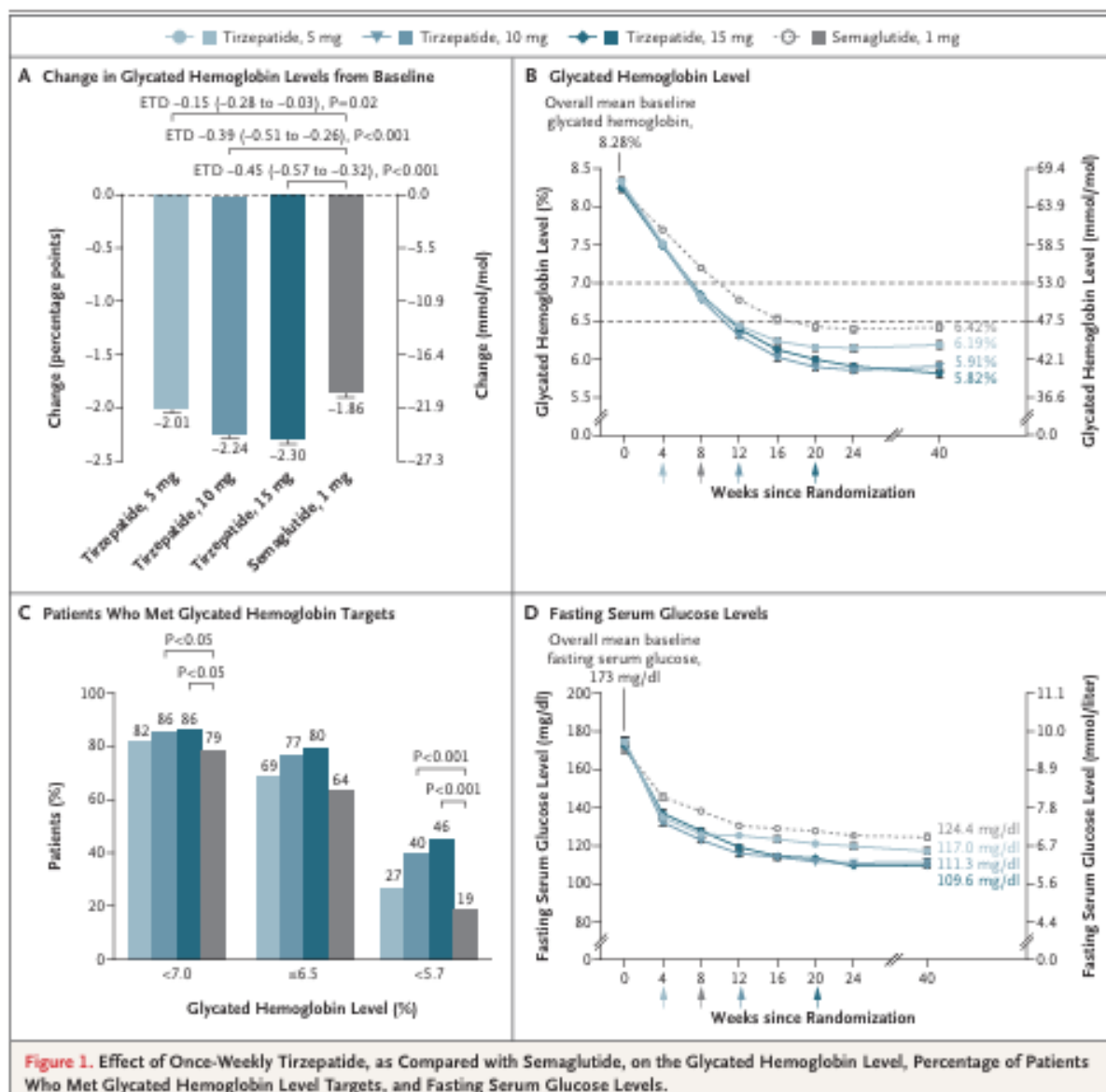
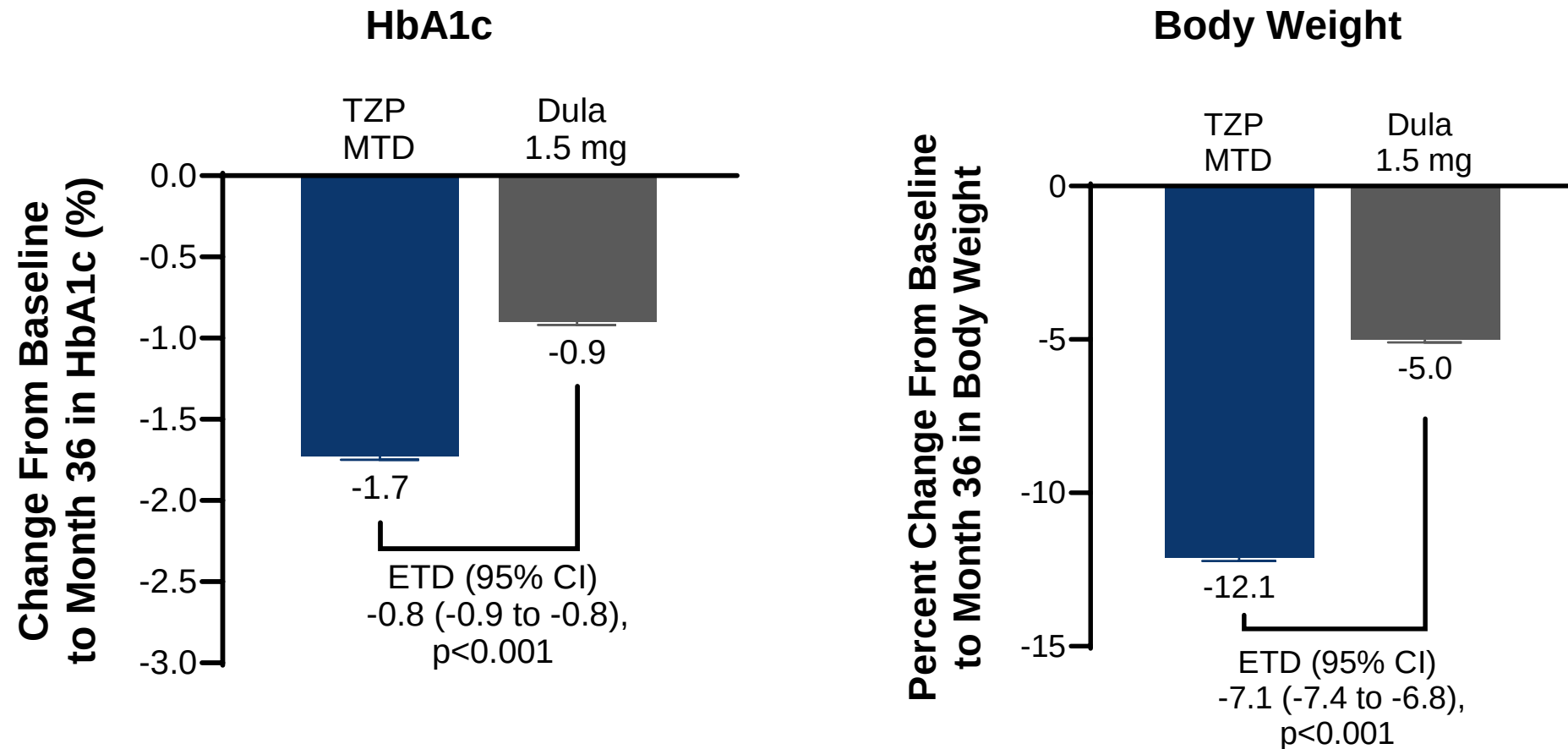


Figure 1. Effect of Once-Weekly Tirzepatide, as Compared with Semaglutide, on the Glycated Hemoglobin Level, Percentage of Patients Who Met Glycated Hemoglobin Level Targets, and Fasting Serum Glucose Levels.

Figure 2. Effect of Once-Weekly Tirzepatide, as Compared with Semaglutide, on Body Weight, the Percentage of Patients Who Met Weight-Loss Goals, and the Lipid Profile.

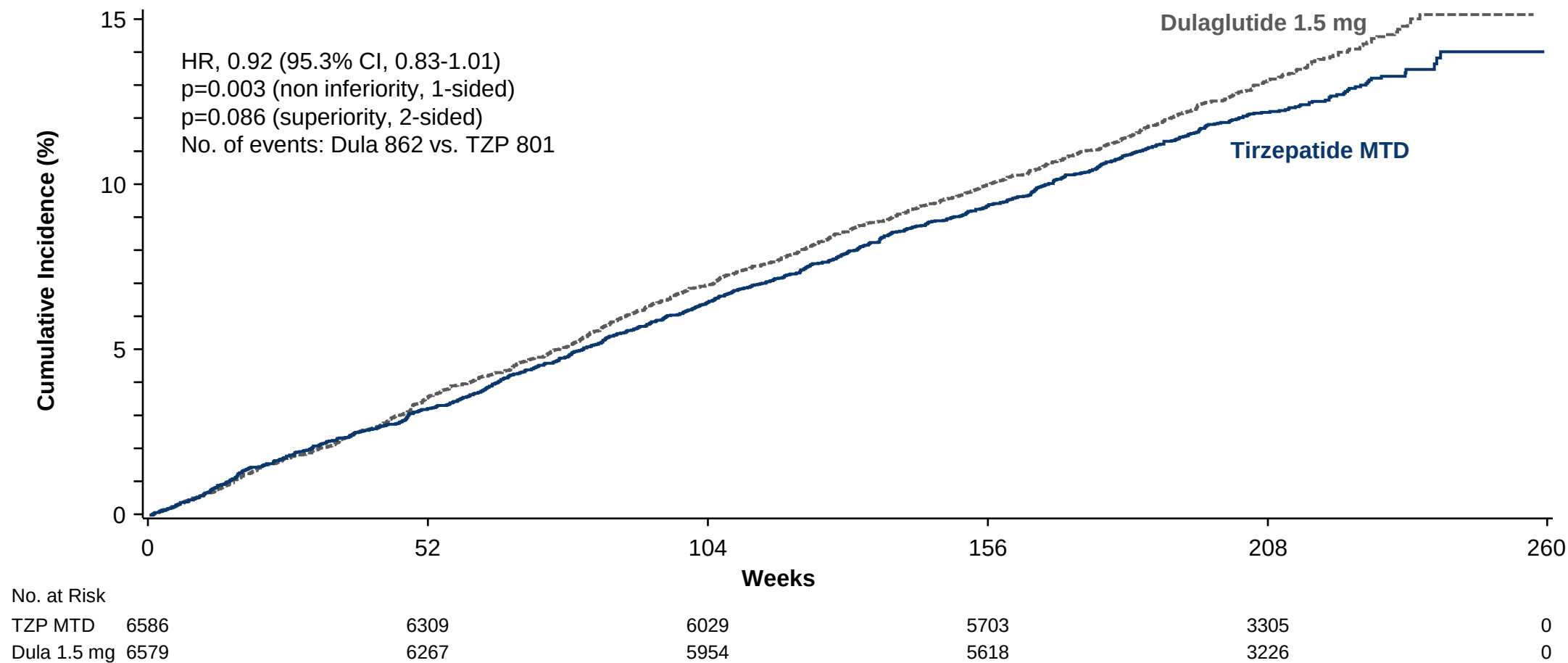
The Cardiovascular Outcomes in Participants on Tirzepatide Versus Dulaglutide of the SURPASS-CVOT

Change From Baseline in HbA1c and Weight



Notes: Data are mean estimates (SE). Change from baseline to Month 36 were analysed using an ANCOVA model with treatment, SGLT-2 inhibitor use at baseline and country as fixed factors and baseline value as a covariate, with multiple imputation of missing values.

Primary Endpoint: CV Death, MI or Stroke



Note: HR and 95.3% CI were derived from a Cox proportional hazards model with treatment as a fixed effect, stratified by SGLT-2 inhibitor use at baseline.

Key Secondary Efficacy Endpoints

Outcome	TZP MTD (N=6586)	Dula 1.5 mg (N=6579)	HR (95% CI)
Key Secondary Efficacy Endpoints, % of Participants With Event			
MI	4.7	5.4	0.86 (0.74-1.00)
Stroke	3.5	3.8	0.91 (0.76-1.09)
CV death	5.6	6.2	0.89 (0.77-1.02)
CV death, MI, stroke, coronary revascularisation	16.5	18.5	0.88 (0.81-0.96)
CV death or hospitalisation or urgent visits for HF	7.8	8.5	0.91 (0.81-1.03)
All-cause death	8.6	10.2	0.84 (0.75-0.94)
Outcome	TZP MTD (N=1520)	Dula 1.5 mg (N=1403)	Difference (95% CI)
Key Secondary Endpoint: Change in eGFR in high-risk CKD group ^a			
Change from baseline to 36 months in eGFR, mL/min/1.73 m ² , estimate	-5.0	-8.5	3.5 (2.6-4.5)

^aIn participants with high or very high-risk CKD as defined by KDIGO guidelines 2025 definition, identified as having eGFR ≥60 mL/min/1.73 m² and UACR >300 mg/g, eGFR 45-<60 mL/min/1.73 m² and UACR >30 mg/g, or eGFR <45 mL/min/1.73 m² at baseline.

Notes: Data are percentage of participants with event unless stated otherwise. HR and 95% CI were derived from a Cox proportional hazards model with treatment as a fixed effect, stratified by SGLT-2 inhibitor use at baseline. Change from baseline to Month 36 was analysed using an ANCOVA model with treatment, SGLT-2 inhibitor use at baseline, and country as fixed factors and baseline value as a covariate, with multiple imputation of missing values.

Safety Overview

Participants, %	TZP MTD (N=6647)	Dula 1.5 mg (N=6647)
Any TEAE	89.6	88.7
SAE ^a	31.8	31.9
AEs leading to study drug discontinuation	18.7	16.7
TEAEs occurring in ≥5% of participants ^b		
Nausea	25.1	22.4
Diarrhoea	24.8	19.1
COVID-19	16.4	16.2
Decreased appetite	17.1	9.7
Constipation	12.7	11.6
Vomiting	11.6	9.7
Dyspepsia	9.9	8.2
Urinary tract infection	7.1	7.5
Dizziness	7.0	6.2
Arthralgia	6.2	6.4
Cataract	5.8	6.1
Back pain	5.7	5.8
Nasopharyngitis	5.7	5.7
Hypertension	4.9	5.9

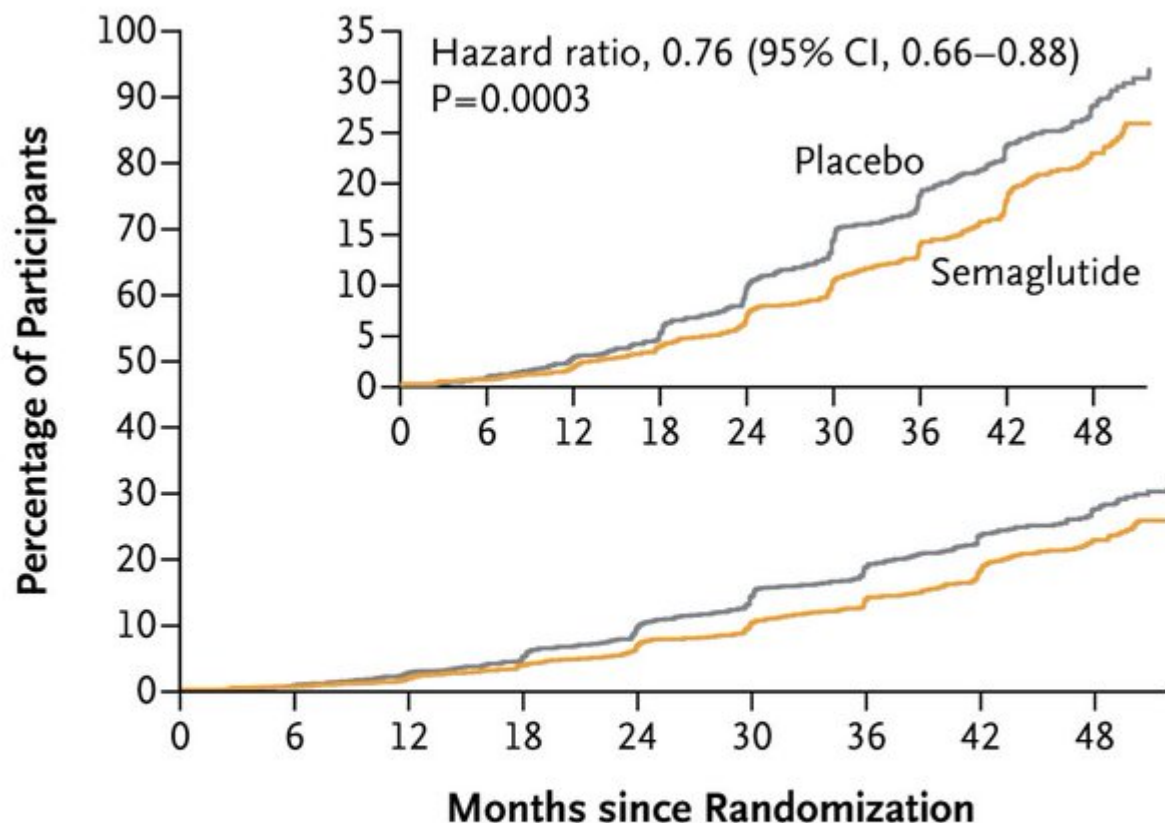
^aExcluding CV endpoints confirmed by clinical endpoint committee; ^bIn the total group from the safety population.

Nouvelles indications thérapeutiques et à venir

- Protection rénale: diabète type 2 sémaglutide (Ozempic)
- Surplus de poids/obésité: sémaglutide (Ozempic) et tirzepatide (Zepbound) pour IMC de 27 et en présence d'au moins une comorbidité liée au poids comme l'hypertension, le diabète de type 2, la dyslipidémie ou l'apnée obstructive du sommeil (aussi après évènement CV pour le tirzepatide) ou un IMC d'au moins 30 (obésité)
- Pour l'apnée du sommeil
- Pour l'arthrose des genoux
- Pour les fonctions cognitives
- Pour la santé mentale

Etude FLOW: effets sur la progression de la néphropathie diabétique

First Major Kidney Disease Event



No. at Risk

Placebo	1766	1736	1682	1605	1516	1408	1048	660	354
Semaglutide	1767	1738	1693	1640	1572	1489	1131	742	392

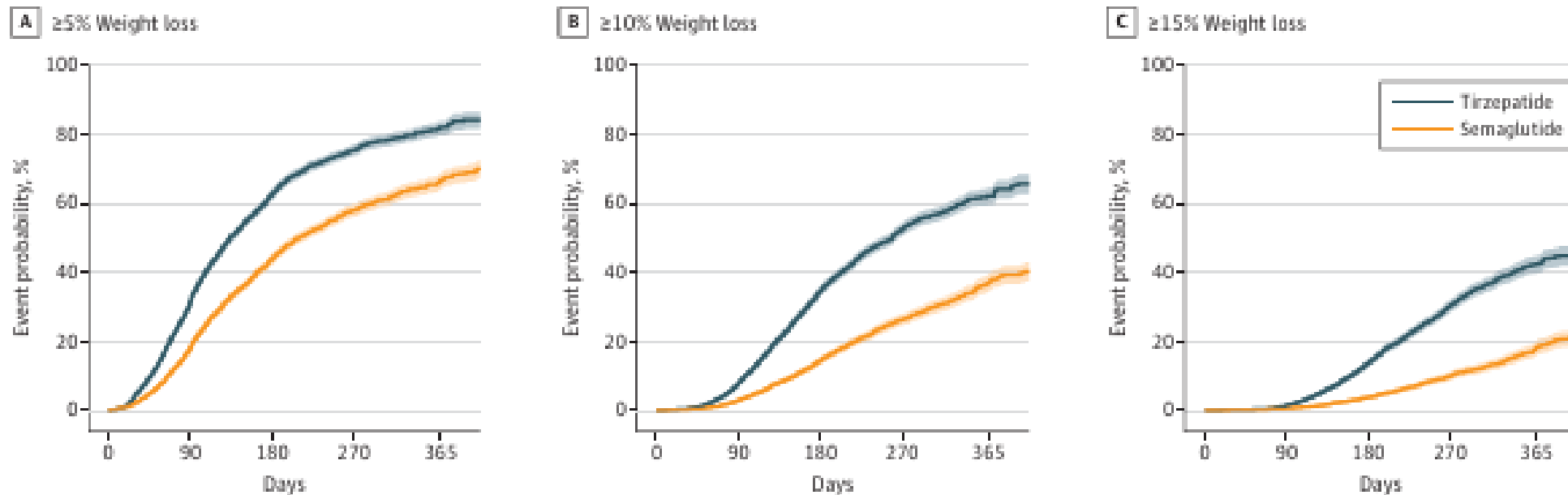
- Bénéfice primaire: événements rénaux majeurs, IRT, perte d'au moins 50% de la fonction rénale ou décès par causes rénales ou de causes cardiovasculaires
- ↓ 24 % ; NNT = 36
- ↓ 27 % insuffisance cardiaque
- ↓ 29 % mortalité cardiovasculaire



N Engl J Med 2024;391:109-121
JACC, 2024;84, 17, 1615-1628

Semaglutide vs Tirzepatide for Weight Loss in Adults With Overweight or Obesity (sans diabète)

Figure 2. Event Probabilities for 5% or Greater, 10% or Greater, and 15% or Greater Weight Reduction Among Propensity-Score Matched Patients on Treatment

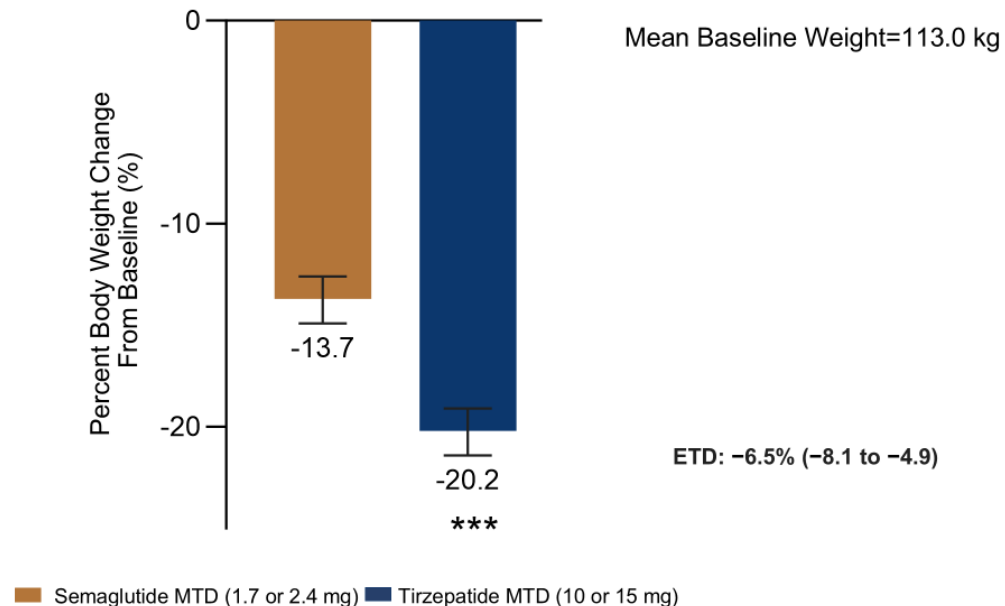


Cohorte n=41222

Tirzepatide as Compared with Semaglutide for the Treatment of Obesity (sans diabète)

Primary Endpoint: Percentage Change in Body Weight From Baseline to 72 Weeks

Modified Treatment Regimen Estimand (FAS)



***p<.001 vs. semaglutide.

Data are LSM (95% CI).

CI=Confidence Interval; ETD=Estimated Treatment Difference; FAS=Full Analysis Set; LSM=Least Squares Mean; MTD=Maximum Tolerated Dose.

Aronne LJ, et al. *N Engl J Med.* 2025; doi: 10.1056/NEJMoa2416394 (Ahead of print).



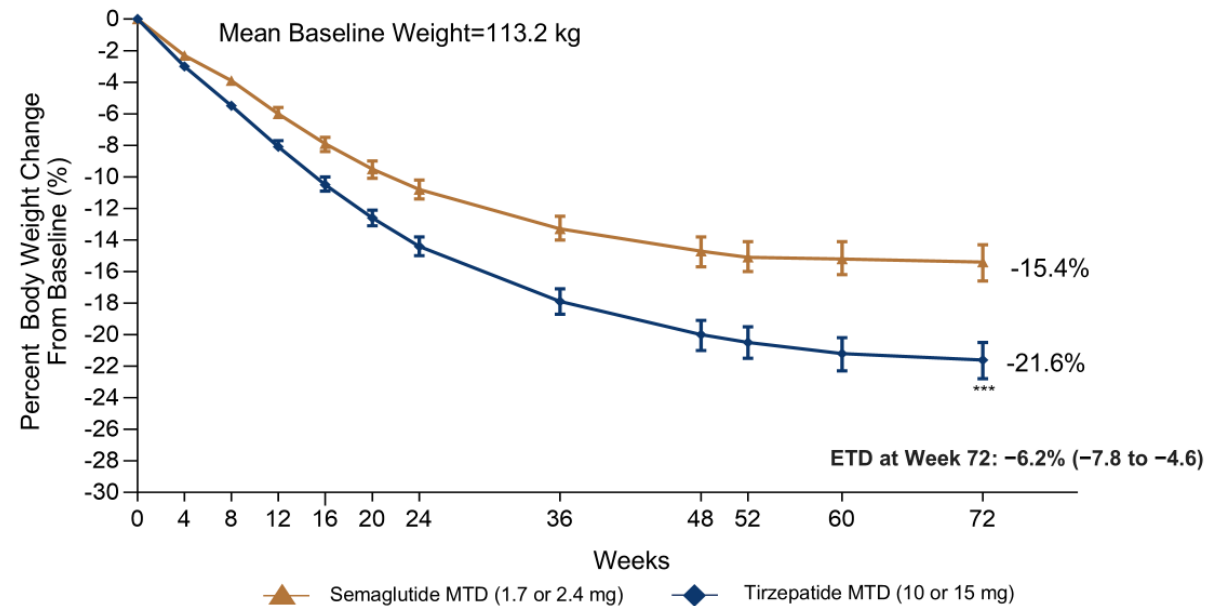
Company Confidential © 2025 Eli Lilly and Company

Tirzepatide as Compared with Semaglutide for the Treatment of Obesity

Primary Endpoint: Percentage Change in Body Weight From Baseline to 72 Weeks



Efficacy Estimand (EAS)



***p<.001 vs. semaglutide.

Data are LSM (95% CI). Data is derived from MMRM analysis for the efficacy estimand. Only the Week 72 timepoint was pre-specified and controlled for multiplicity.

CI=Confidence Interval; EAS=Efficacy Analysis Set; ETD=Estimated Treatment Difference; LSM=Least Squares Mean; MMRM=Mixed-Model for Repeated Measures; MTD=Maximum Tolerated Dose.

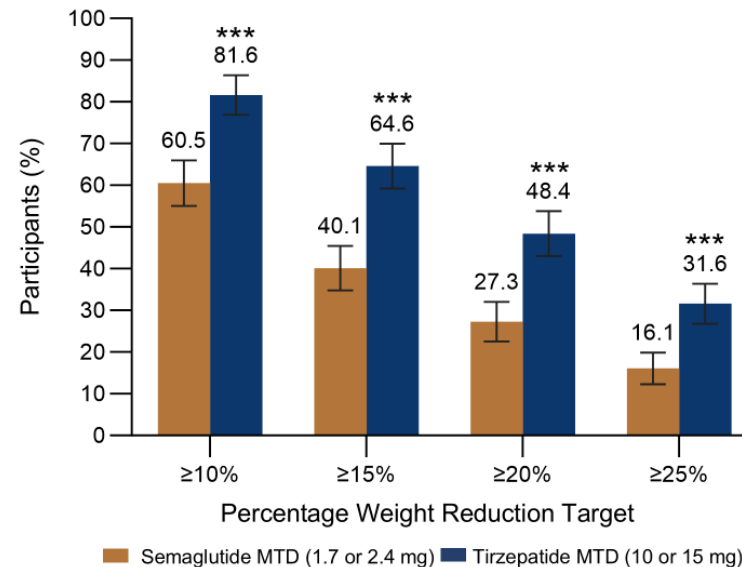
1. Aronne LJ, et al. *N Engl J Med*. 2025; doi: 10.1056/NEJMoa2416394 (Ahead of print). 2. Data on File, Eli Lilly and Company.



Tirzepatide as Compared with Semaglutide for the Treatment of Obesity

Key Secondary Endpoints: Percentage of Participants Achieving Body Weight Reduction Targets

Modified Treatment Regimen Estimand (FAS)



***p<.001 vs. semaglutide.

Data are LSM (95% CI). Percentages were calculated with the use of Rubin's rules by combining the percentage of participants who met the target in imputed data sets. CI=Confidence Interval; FAS=Full Analysis Set; LSM=Least Squares Mean; MTD=Maximum Tolerated Dose.

Aronne LJ, et al. *N Engl J Med*. 2025; doi: 10.1056/NEJMoa2416394 (Ahead of print).

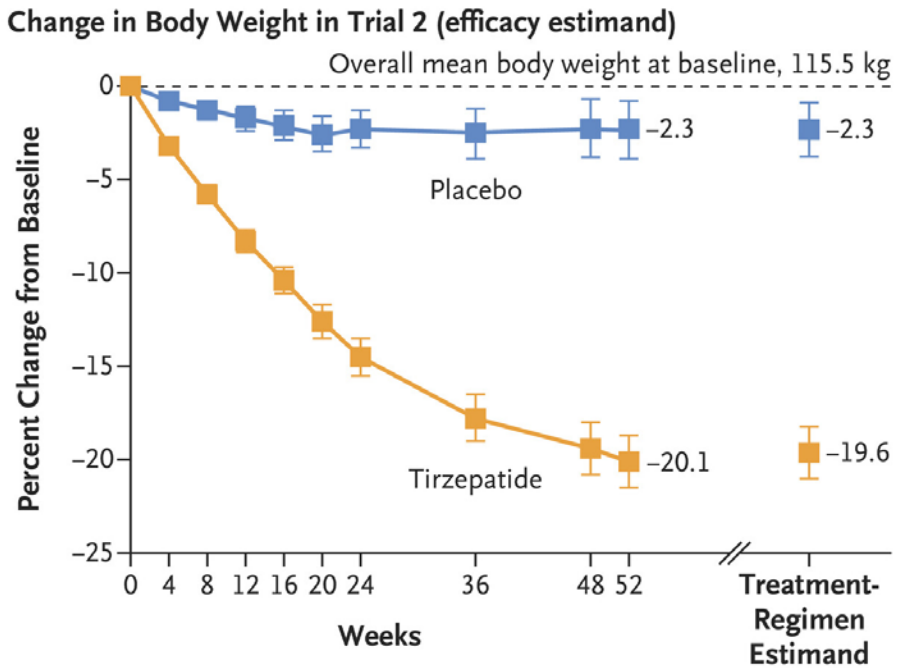
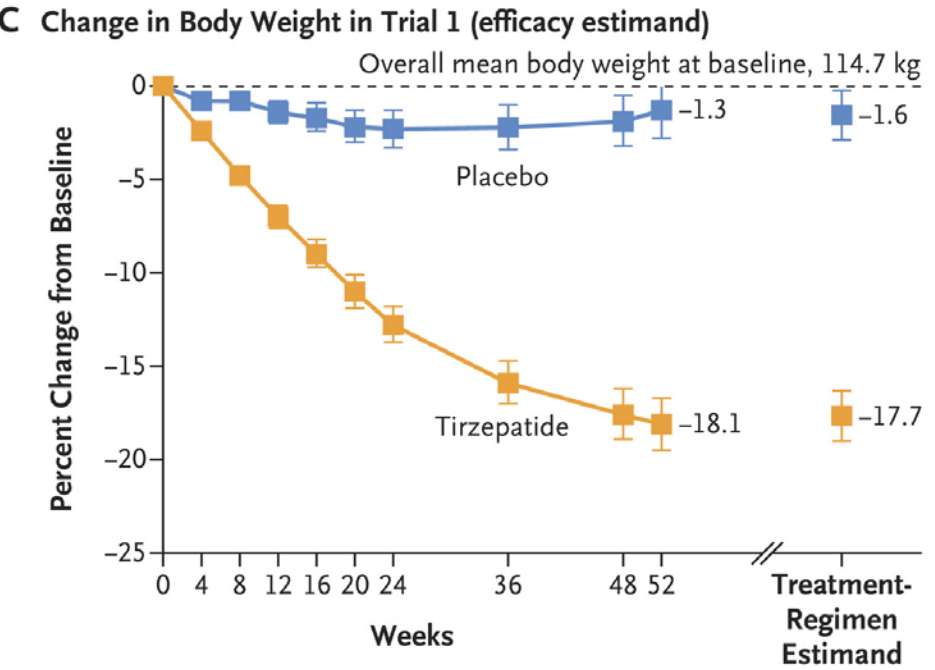
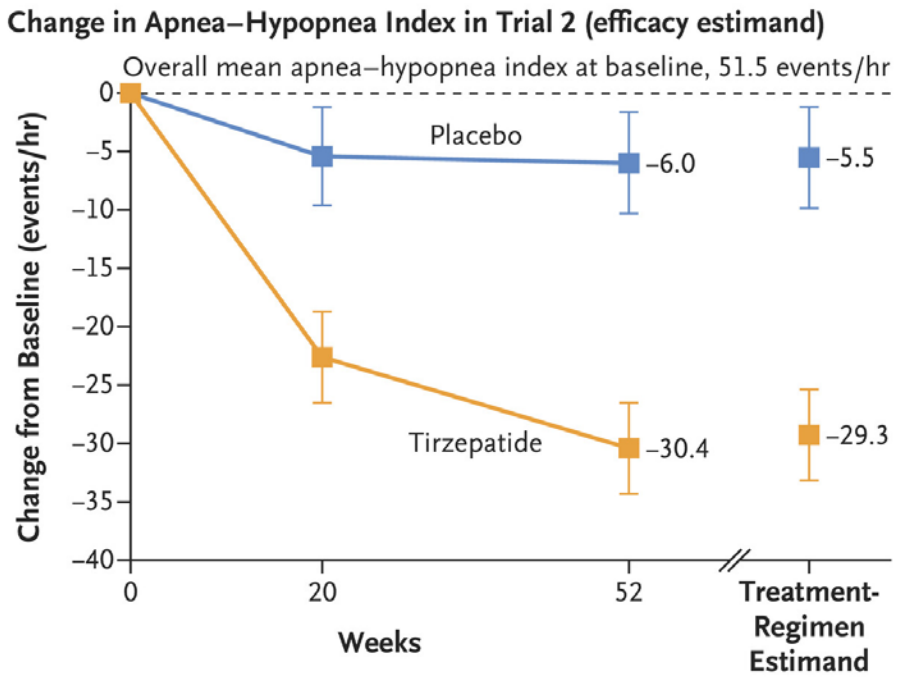
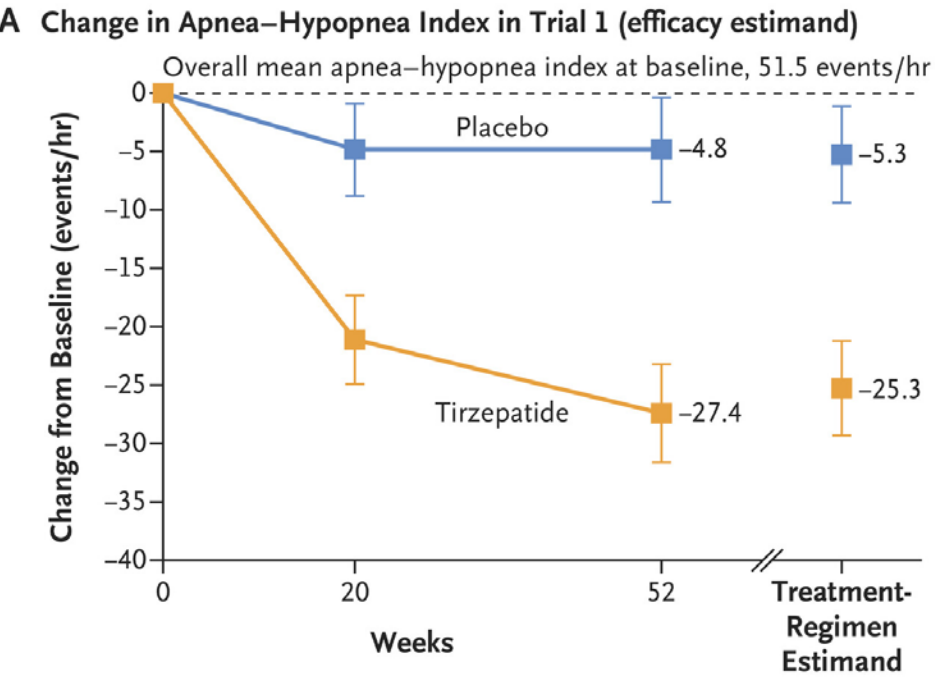


**Tirzepatide pour
le traitement de
l'apnée du
sommeil
modérée à sévère**

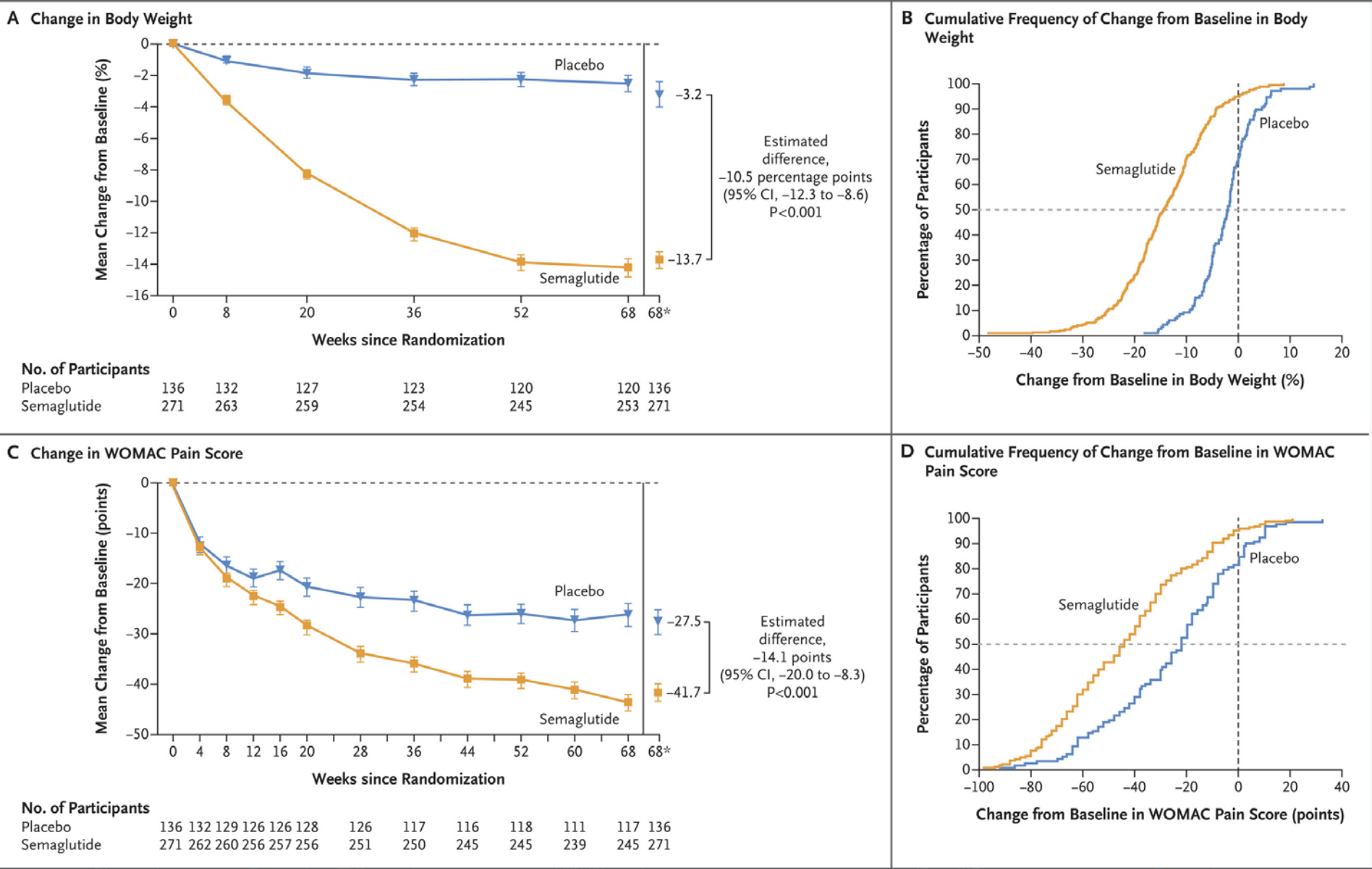
N= 469

non-diabétiques

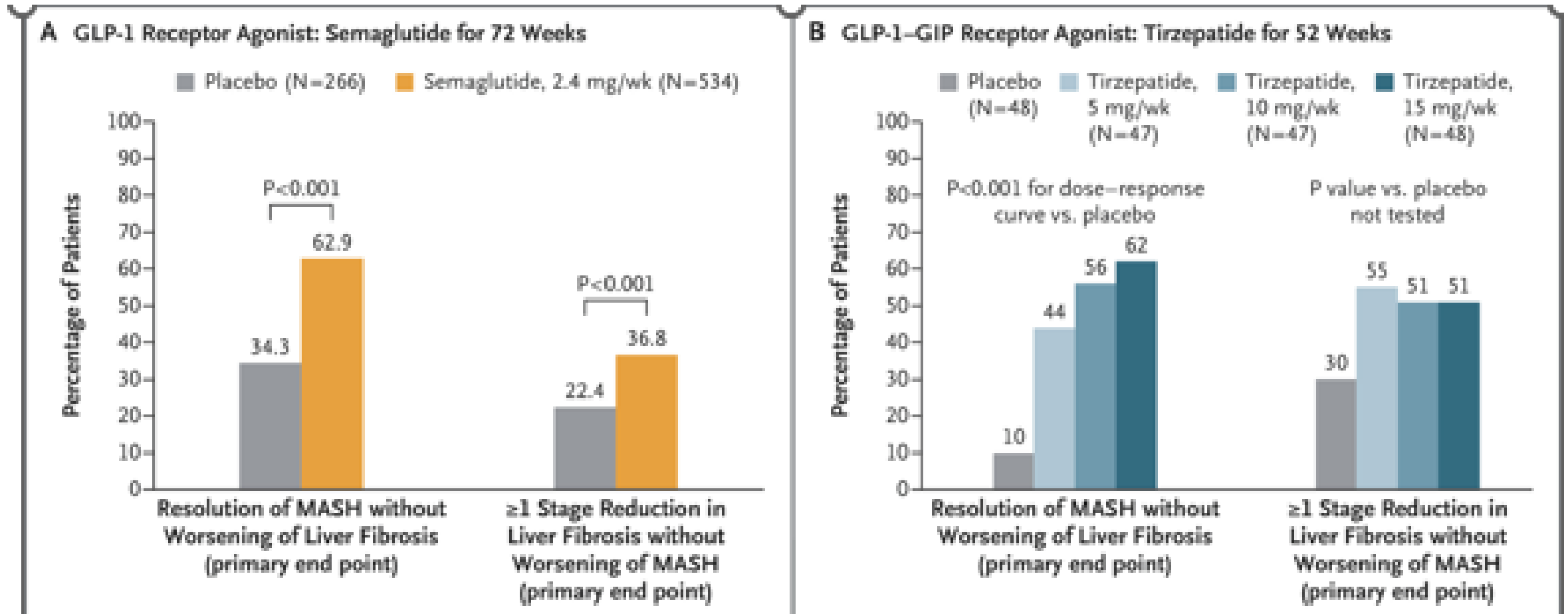
Malhotra A, NEJM
2024;391:1193-1205



Semaglutide in Persons with Obesity and Knee Osteoarthritis

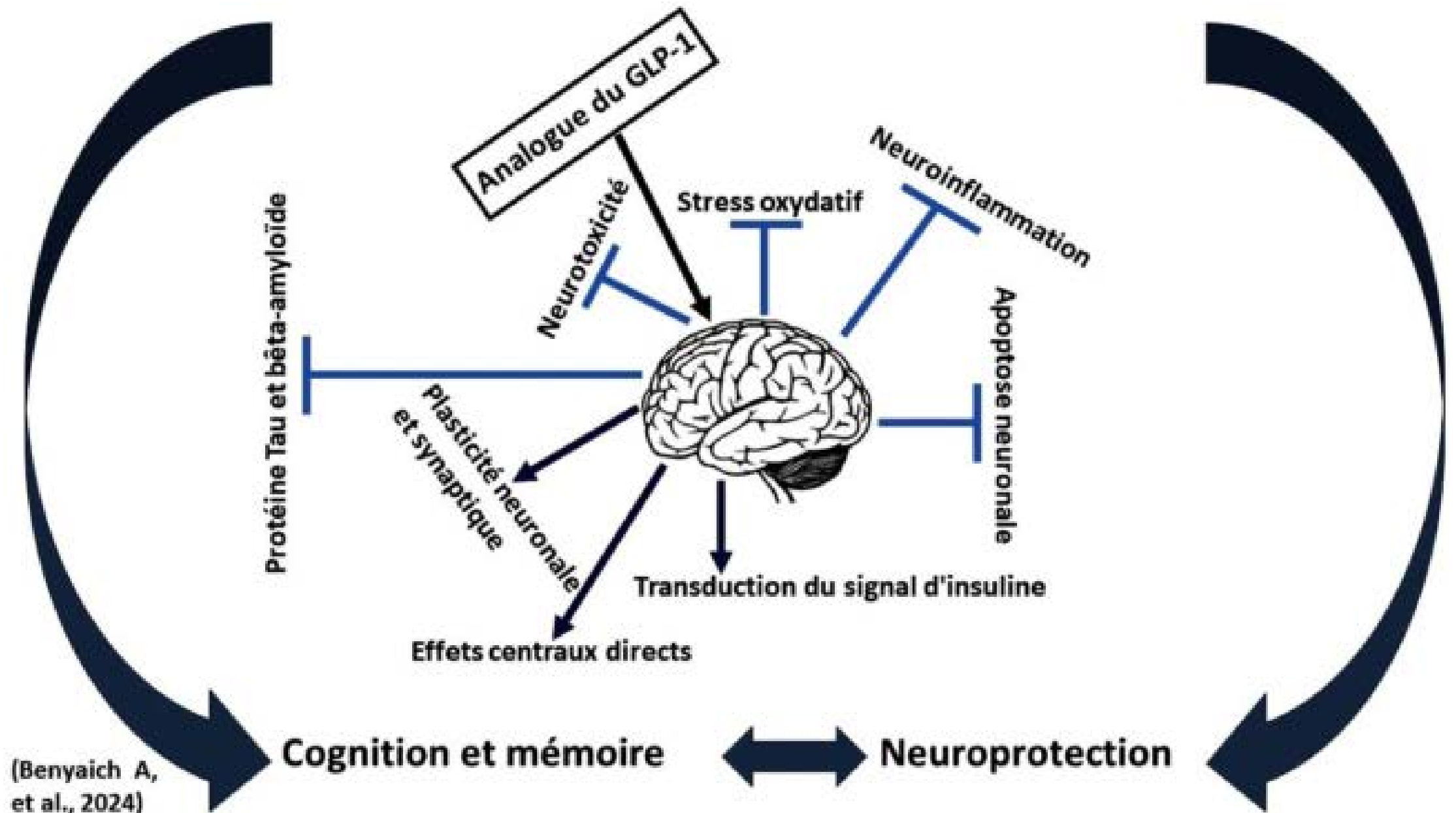


Amélioration de la stéatose hépatique



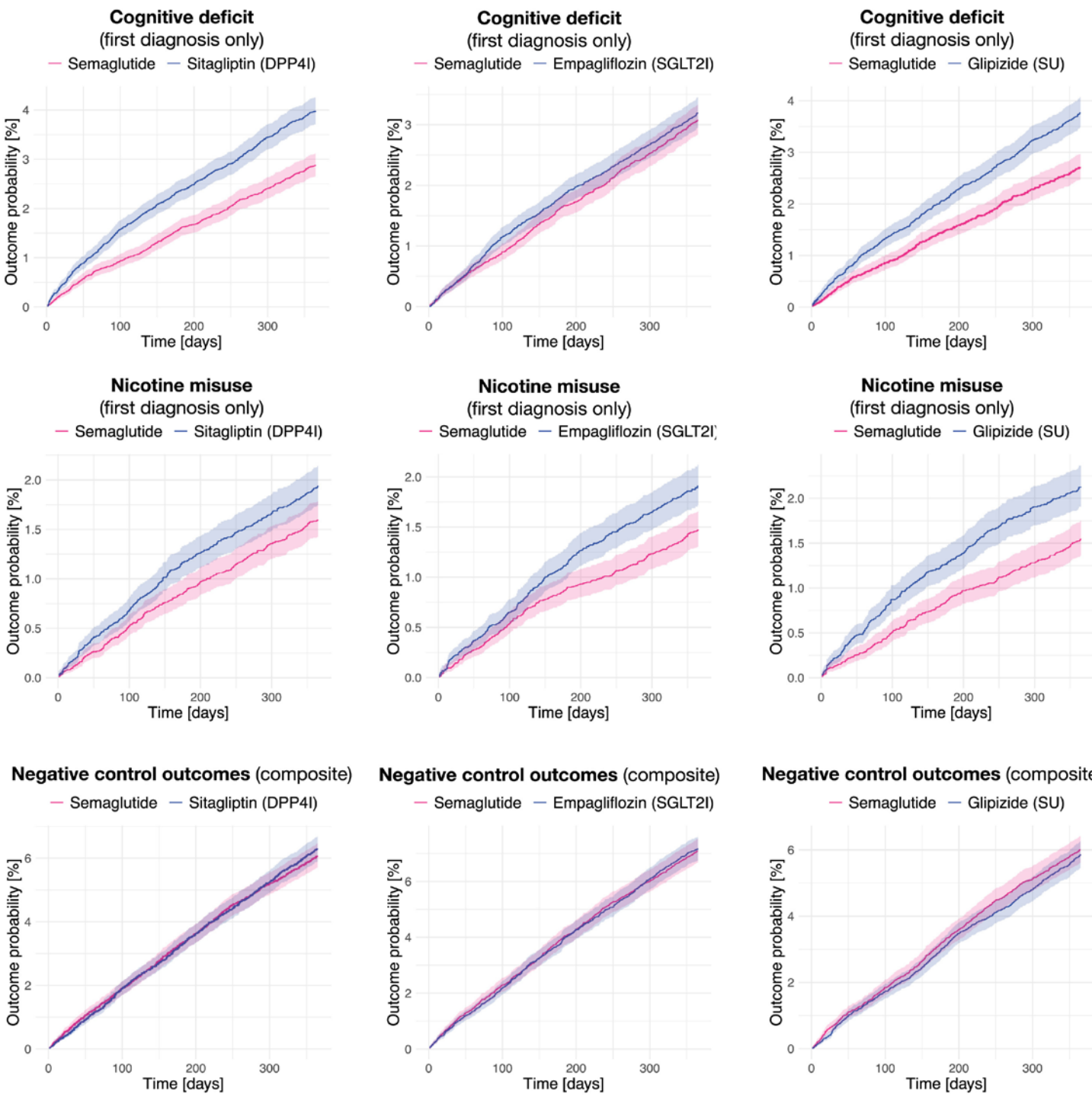
Sanyal A, NEJM, 2025;392:2089-2099

Loomba R, NEJM 2024;391:299-310



aGLP-1 et fonctions cognitives

- Les aGLP-1 peuvent réduire de manière significative le dépôt de beta-amyloïde et les niveaux de tau phosphorylé dans le cerveau des patients atteints de MA
- Meilleure pénétration du parenchyme cérébral par le dulaglutide (moins avec l'exénatide et le lixisénatide qui ne sont pas disponibles au Canada) et peu par le sémaglutide et le tirzépatide.
- Seulement 1.5-2.0 % du niveau plasmatique se retrouve dans le système nerveux central
- Une étude (Aviles-Olmos et al 2013) a démontré une amélioration de la motricité et des fonctions cognitives sous exénatide.
- Activation des cortex dorsolatéral/préfrontal et orbitofrontal a démontré une amélioration des scores cognitifs avec le liraglutide (Li Q, et al 2021)
- Étude avec le liraglutide vs la dapagliflozine a montré une amélioration cognitive avec l'aGLP-1 (Cheng et al).
- Beaucoup d'études ont montré un effet neutre, mais un bénéfice positif semble relié à la molécule, être diabétique, à l'obésité et plus longue exposition à L'aGLP-1.



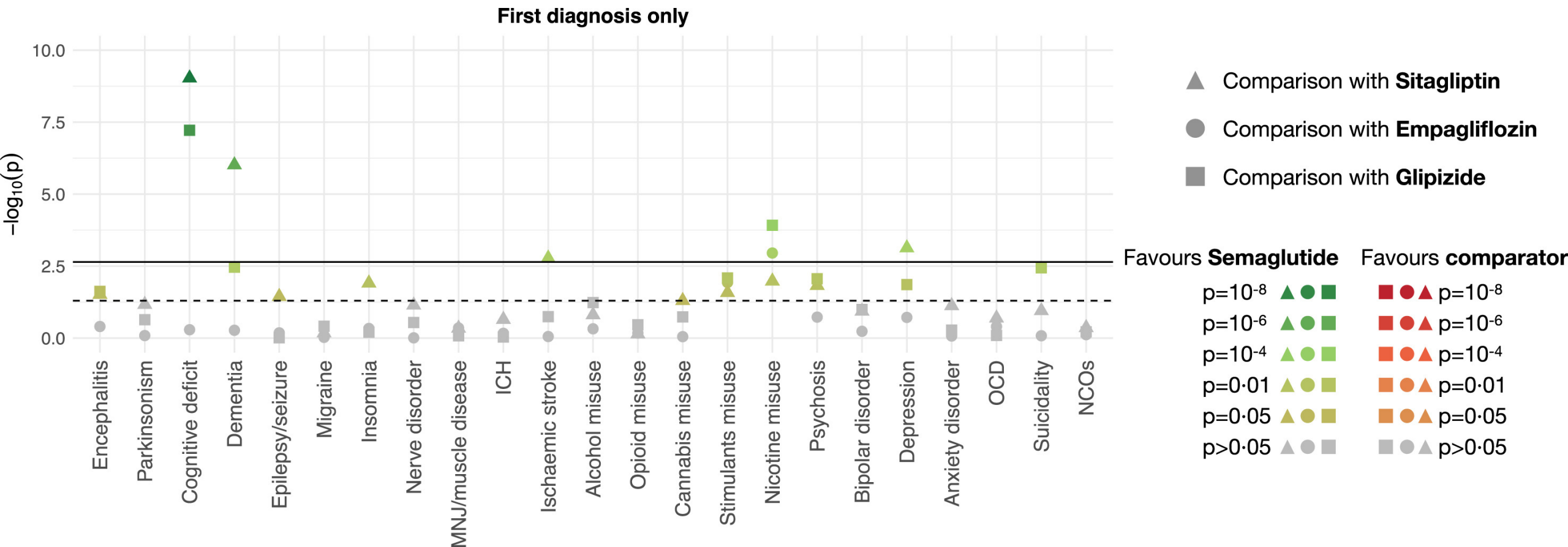
12-month neurological and psychiatric outcomes of semaglutide use for type 2 diabetes: a propensity-score matched cohort study

N=42 592



Lancet Discovery, 74, 102726, August 2022

Bénéfice du sémaglutide selon le déficit cognitif ou la cause du trouble de santé mentale



Merci de votre attention

