

UNE NOUVELLE ÈRE POUR LES INCRÉTINES :

DES AGONISTES DES RÉCEPTEURS DU GLP-1 AUX CO-AGONISTES ET POLY-AGONISTES

SCHEEN AJ (1)

RÉSUMÉ : Les hormones digestives à effet incrétine, en particulier le «glucagon-like peptide-1» (GLP-1) et le «glucose-dependent insulintropic polypeptide» (GIP) suscitent un intérêt considérable en diabétologie. Les agonistes des récepteurs du GLP-1 ont acquis une place de choix dans la prise en charge des patients avec un diabète de type 2 (DT2). Ils améliorent le contrôle glycémique, sans provoquer des hypoglycémies, tout en faisant perdre du poids. De plus, ils protègent contre les maladies cardiovasculaires athéromateuses. Enfin, ils contribuent à réduire le risque d'insuffisance cardiaque et de maladie rénale chronique, deux autres complications fréquentes du DT2. Une innovation récente consiste dans le développement de co-agonistes ciblant à la fois les récepteurs du GLP-1 et du GIP. Alors que la co-infusion de GIP et de GLP-1 ne réduit pas davantage l'hyperglycémie du DT2 qu'une perfusion isolée de GLP-1, le tirzépatide, un agoniste biaisé unimoléculaire original à effet double sur les récepteurs GIP/GLP-1, a montré une amélioration remarquable du contrôle glycémique, tout en favorisant l'amaigrissement, dans le programme SURPASS chez le patient avec DT2. Ce médicament est maintenant commercialisé dans de nombreux pays. Des co-agonistes GLP-1/glucagon (GCG) et des poly-agonistes GIP/GLP-1/GCG sont actuellement développés, profitant des effets favorables du glucagon sur les dépenses énergétiques et le métabolisme lipidique hépatique, tout en maîtrisant les effets hyperglycémisants de cette hormone grâce aux actions balancées du GLP-1 et/ou du GIP. Ils pourraient occuper à l'avenir une place intéressante dans le traitement de l'obésité et ses complications métaboliques dont le DT2 et la stéatopathie hépatique.

MOTS-CLÉS : *Diabète de type 2 - GIP - GLP-1 - Glucagon - Obésité - Tirzépatide - Poly-agonistes*

A NEW ERA FOR INCRETINS : FROM GLP-1 RECEPTOR AGONISTS TO CO-AGONISTS AND POLY-AGONISTS

SUMMARY : Incretin gut hormones, especially glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and glucose-dependent insulintropic polypeptide (GIP), raise a huge interest in diabetology. GLP-1 receptor agonists have gained a privileged role in the management of type 2 diabetes (T2D). They improve glucose control without inducing hypoglycaemia, while promoting weight loss. Furthermore, they protect people with T2D against atherosclerotic cardiovascular disease and contribute to reduce the risk of heart failure and chronic kidney disease, two other common complications of T2D. A recent innovation consists in the development of co-agonists that target both GIP and GLP-1 receptors. Whereas the co-infusion of GIP and GLP-1 failed to further reduce hyperglycaemia of T2D compared to GLP-1 single infusion, tirzepatide, an original dual unimolecular biased GIP/GLP-1 agonist, showed a remarkable improvement of glucose control in the SURPASS programme in patients with T2D. Consequently, it is now commercialized in many countries for the management of T2D. GLP-1/glucagon (GCG) co-agonists and GIP/GLP-1/GCG poly-agonists are currently in development, aiming to benefit from the favourable effects of GCG on energy expenditure and liver lipid metabolism, while mitigating the hyperglycaemic effects of this hormone thanks to balanced effects of GLP-1 and/or GIP. They might occupy in the future an interesting place in the management of obesity and its metabolic complications among which T2D and liver steatosis.

KEYWORDS : *Type 2 diabetes- GIP - GLP-1 - Glucagon - Obesity - Tirzepatide - Poly-agonists*

INTRODUCTION

Alors que le concept «incrétine» est connu depuis une centaine d'années (1), ce n'est que depuis le début de ce 21^{ème} siècle qu'il a pu être implémenté en clinique pour le traitement du diabète de type 2 (DT2), avec le succès que l'on connaît (2, 3). Les résultats obtenus dans le DT2 ont ouvert la porte à d'autres opportunités, dont principalement la prise en charge de l'obésité. D'abord fondée sur le «glucagon-like peptide-1» (GLP-1) (4), l'approche est maintenant

étendue au «glucose-dependent insulintropic polypeptide» (GIP), avec la commercialisation d'un agoniste double biaisé des récepteurs GIP/GLP-1, le tirzépatide. D'autres co-agonistes et des poly-agonistes sont en phase finale de développement (5-7).

Les buts de cet article, dédié à cette «success story» des incrétines, sont les suivants : (i) d'abord, rappeler brièvement l'historique du développement du concept incrétine et de ses deux principales applications centrées sur le GLP-1 déjà largement utilisées en clinique, les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) ou gliptines, d'une part, les agonistes des récepteurs du GLP-1 (ARGLP-1), d'autre part; (ii) ensuite, décrire les actions physiologiques des deux hormones incrétines GLP-1 et GIP, en insistant sur leur complémentarité au niveau du système nerveux central et des tissus périphériques impliqués dans la régulation du métabolisme puis de décrire brièvement les

(1) Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies Métaboliques et Unité de Pharmacologie clinique, CHU Liège, ULiège, Belgique.

particularités d'un co-agoniste unimoléculaire biaisé GIP/GLP-1, le tirzépate; (iii) enfin, de présenter le rationnel soutenant le développement actuellement en cours de co-agonistes GLP-1/glucagon (GCG) et de poly-agonistes GIP/GLP-1/GCG, notamment pour favoriser encore davantage une perte de poids et améliorer la stéatopathie métabolique chez les patients présentant une MASLD («Metabolic dysfunction–Associated Steatotic Liver Disease») (8).

RAPPEL HISTORIQUE DU CONCEPT INCRÉTINE ET APPLICATIONS CLINIQUES

Les prémices de l'histoire du concept incrétine ont bien été décrits dans un article de rétrospective (1). En 1906, déjà, il a été suggéré qu'un extrait de la muqueuse intestinale (duodénale en l'occurrence) pouvait exercer une action anti-hyperglycémiant (9). Mais c'est en 1932 que le physiologiste bruxellois J. La Barre a publié dans les «Bulletins de l'Académie Royale de Médecine de Belgique» les résultats de ses travaux de recherche confirmant un rôle de l'intestin dans la sécrétion d'insuline en réponse au glucose. Il a été le premier à introduire le concept «incrétine», mot-valise composé de ingestion (parce que ces hormones intestinales sont libérées en réponse à l'ingestion des aliments) et sécrétine (une hormone, produite par la muqueuse duodénale, entraînant la sécrétion par le pancréas d'enzymes digestives). Il a été avant-gardiste en proposant que cette approche pourrait représenter un traitement du DT2 (10). À la fin des années 1960, il a été démontré qu'une charge orale de glucose stimulait la sécrétion d'insuline plus efficacement qu'une charge réalisée par voie intraveineuse pour un même niveau d'hyperglycémie (11). Le concept d'hormone gluco-incrétine de La Barre était confirmé, définissant l'action d'un facteur intestinal potentialisant la sécrétion d'insuline en réponse au glucose.

Le GIP a été découvert en 1969 et le GLP-1, bien plus tard, en 1984. Dans le même temps, le concept «incrétine» s'est considérablement développé, d'abord dans les années 70-80 avec W. Creutzfeld et son école (12), dont M. Nauck. Celui-ci a été le premier, en 1986, à montrer une réduction de l'effet incrétine chez les patients avec DT2 en comparaison aux sujets sans diabète (13), déficit important, précoce et spécifique confirmé par la suite (14). Dans l'intervalle, l'effet incrétine a pu être attribué, au moins en partie, à l'hormone intestinale GLP-1. Ces deux découvertes fondamentales ont ouvert la voie vers un ciblage des récepteurs du GLP-1. Mais

ce n'est qu'au cours des 20 dernières années que les applications cliniques ont émergé, avec la commercialisation des inhibiteurs de la DPP-4 (gliptines) et des ARGLP-1, comme rappelé plus loin (2, 3, 15).

Le GIP est la première hormone incrétine à avoir été découverte, 15 années avant le GLP-1. En 1973, il a été montré que le GIP stimule la sécrétion d'insuline dans des conditions d'hyperglycémie, mais pas en hypoglycémie, chez le sujet normal (16). Cependant, l'activité insulinothèque du GIP, dépendante du glucose, disparaît en présence d'un DT2 (17), ce qui a fait abandonner l'intérêt des cliniciens pour cette hormone incrétine pendant de très nombreuses années au profit du GLP-1. En effet, l'activité insulinothèque du GLP-1 reste préservée au cours du DT2 (17), ce qui a conduit à focaliser la recherche clinique sur cette hormone dans l'espoir de pouvoir l'utiliser comme médicament anti-hyperglycémiant dans cette pathologie (18).

Comme le GLP-1 est rapidement inactivé par une enzyme protéolytique, la DPP-4, une première approche originale a été de mettre au point des inhibiteurs spécifiques de cette enzyme. Cela a conduit à l'avènement des gliptines, dont la première (sitagliptine) a été commercialisée en Belgique en 2008 (19). Une autre approche a été de développer des ARGLP-1 résistant à la DPP-4 et susceptibles d'être injectés par voie sous-cutanée. Le premier commercialisé en Belgique, également en 2008, nécessitait deux injections journalières (exénatide) (20). Depuis d'autres agents de cette classe sont devenus disponibles, en une seule injection par jour (liraglutide, lixisénatide), puis en une injection hebdomadaire (exénatide retard, sémaglutide, dulaglutide), les plus plébiscités actuellement (15).

Les ARGLP-1 ont démontré, outre une remarquable activité anti-hyperglycémiant, sans causer d'hypoglycémie, leur capacité à réduire le poids corporel chez les personnes en surpoids ou avec obésité. De plus, ils offrent une protection d'organes avec des effets cardio- et néphroprotecteurs chez les patients avec un DT2 à haut risque de complications cardiovasculaires et/ou rénales (21, 22). L'effet indésirable le plus souvent associé aux ARGLP-1 est la survenue de nausées et plus exceptionnellement de vomissements, surtout au début, d'où le conseil de titrer progressivement la posologie lors de l'instauration du traitement (2, 3).

ACTIONS COMPLÉMENTAIRES DES DEUX HORMONES INCRÉTINES GLP-1 ET GIP

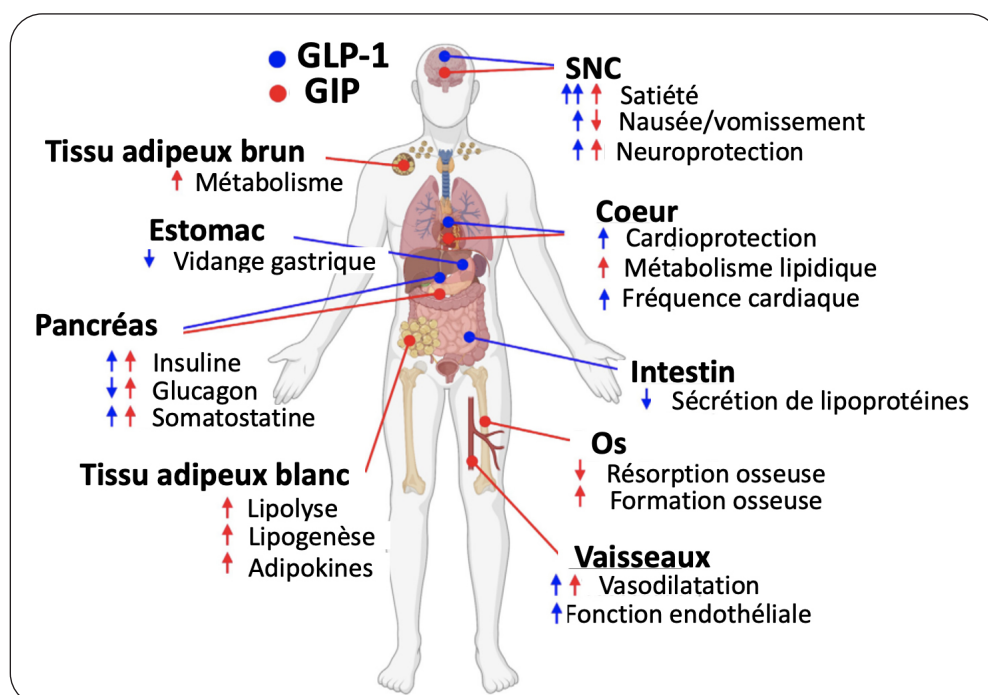
Les deux hormones incrétines exercent certains effets communs et d'autres spécifiques à chacune d'entre elles. Au final, ils peuvent aboutir à une complémentarité d'action sur le plan endocrino-métabolique qui pourrait s'avérer utile en pratique clinique (Figure 1).

Le GLP-1 est une hormone intestinale sécrétée par les cellules entéro-endocrines situées principalement dans l'iléon (cellules L) en réponse à un repas. Une fois dans la circulation, la durée de vie du GLP-1 n'est que de quelques minutes avant d'être inactivé par la DPP-4, d'où l'intérêt de bloquer spécifiquement cette enzyme (inhibiteurs de la DPP-4, connus sous le nom de gliptines) ou le recours à des agonistes résistants à la DPP-4 (4) (18). Le GLP-1 se lie à un récepteur membranaire spécifique couplé aux protéines G et présent dans différents organes. Après s'être lié à son récepteur, l'hormone active une cascade de régulateurs intracellulaires. D'une part, cet effet inclut la sous-unité Gas qui active l'adénylate cyclase, ce qui augmente les concentrations intracellulaires d'AMP cyclique. D'autre part, cet effet comporte les bêta-arres-

tines, qui jouent un rôle plus complexe dans le trafic des récepteurs et la transduction du signal (23). Cette distinction est sans doute importante lorsqu'on analysera les effets d'un co-agoniste biaisé comme le tirzépate (voir plus loin).

Dans le pancréas endocrine, le GLP-1 augmente la sécrétion d'insuline par les cellules B et diminue la sécrétion de glucagon par les cellules A. Ces deux actions s'exercent de façon gluco-dépendante, à savoir qu'elles sont présentes en cas d'hyperglycémie (situation physiologique après un repas), mais s'estompent en normoglycémie et disparaissent en hypoglycémie. Le GLP-1 joue également un rôle important dans le fonctionnement du glucodétecteur hépatoportal. Celui-ci réagit à la présence d'un gradient de glucose entre la veine porte et le sang périphérique, comme cela est observé lors d'une absorption de nourriture. Par ailleurs, le GLP-1 ralentit la vidange gastrique et agit sur le centre de la satiété au niveau hypothalamique, essentiellement via un relais vagal (24). Cette double action périphérique et centrale induit un effet anorexigène qui contribue à promouvoir une perte pondérale. Enfin, le GLP-1 exerce aussi des effets cardiovasculaires. Au niveau cardiaque, il augmente la fréquence cardiaque et la contraction myocardique, ce qui résulte en un accroissement du débit cardiaque. Au niveau

Figure 1. Représentation schématique des principaux sites d'action du glucagon-like peptide-1 (GLP-1, en bleu) et du glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP, en rouge). SNC : Système nerveux central. Adapté de la référence (32)



de la paroi artérielle, il entraîne une vasodilatation et améliore la fonction endothéliale en augmentant la production locale de monoxyde d'azote (NO) (25).

Le GIP est une hormone gastro-intestinale sécrétée par les cellules K du duodénum en période post-prandiale. Ce peptide de 42 acides exerce un effet inhibiteur sur la sécrétion gastrique acide d'où le nom de «gastric inhibitory peptide» qui lui avait été donné initialement. De façon plus intéressante d'un point de vue métabolique, le GIP potentialise la sécrétion d'insuline stimulée par le glucose, d'où son nouveau nom de «glucose-dependent insulintropic polypeptide» (même acronyme GIP). Cette hormone incrétine se lie à un récepteur à 7 domaines transmembranaires, couplé à une protéine G, présent dans différents organes. Dans le pancréas endocrine, le GIP potentialise la sécrétion d'insuline, mais, comme déjà mentionné, cet effet s'amenuise en présence d'un DT2 (17). En ce qui concerne le glucagon, la réponse est plus complexe. Alors qu'elle dépend de la glycémie ambiante chez le sujet sain (stimulation en cas d'hypoglycémie mais pas en normoglycémie, ni en hyperglycémie, condition où elle peut même être freinée), la sécrétion de glucagon est plus systématiquement augmentée par le GIP en présence d'un DT2 (26). Le GIP a des récepteurs sur les adipocytes et est capable de moduler leur biologie en favorisant plutôt le stockage de triglycérides en présence d'une surcharge calorique; le rôle du GIP, favorable ou possiblement délétère, sur le métabolisme du tissu adipeux chez l'homme avec DT2 reste cependant encore imparfaitement connu (27). L'action du GIP sur le centre de la satiété a d'abord été controversée et considérée comme moins évidente que celle du GLP-1 (28). Cependant, des études animales récentes ont démontré que le GIP, tout comme le GLP-1, est capable de contrôler la consommation des aliments et le poids corporel via des récepteurs spécifiques localisés dans le système nerveux central (29). Enfin, le GIP exerce également des effets favorables sur la physiologie du tissu osseux et est une hormone indispensable dans l'obtention d'un os de bonne qualité.

Comme les deux hormones «incrétines» agissent de façon conjointe comme des amplificateurs du signal glucose sur les cellules B du pancréas endocrine, on pouvait émettre logiquement l'hypothèse que la co-administration du GLP-1 et du GIP réduirait davantage l'hyperglycémie du patient avec DT2 qu'une administration isolée de GLP-1. Cependant, cela ne s'est pas avéré vrai, sans doute suite à la «GIP-résistance» décrite en présence d'un DT2 (14,

17). Ainsi, la co-perfusion intraveineuse de GIP ne potentialise pas l'effet anti-hyperglycémiant obtenu par une perfusion de GLP-1 seule (30). Malgré ces résultats décevants, l'industrie pharmaceutique a continué à creuser cette voie en développant des co-agonistes originaux, avec un succès qui dépasse les espérances (6, 31).

CO-AGONISTE GIP/GLP-1 (TIRZÉPATIDE)

Le tirzépate (LY3298176) est un peptide de 39 acides aminés. Cette molécule originale a été construite à partir de la structure moléculaire du GIP, en remplaçant certains acides aminés de façon à exercer également une action agoniste sur le récepteur du GLP-1 (32, 33). Par ailleurs, le peptide est conjugué à une structure diacylée d'acide gras à longue chaîne. Grâce à cette technique, le peptide se lie à l'albumine, ce qui en augmente la demi-vie biologique et permet une seule injection sous-cutanée par semaine (34). L'efficacité et la sécurité du tirzépate chez les patients avec DT2 ont été évaluées dans un grand programme de développement clinique appelé SURPASS (33-35). À noter également que le tirzépate a été étudié dans l'obésité dans le programme SURMOUNT, dans lequel il a également fait preuve d'efficacité avec une bonne sécurité (31, 36, 37).

La question fondamentale qui se pose à ce stade est de comprendre comment ce co-agoniste GIP/GLP-1 original exerce des effets remarquables chez le patient avec DT2 (33) alors que, nous l'avons déjà mentionné, le DT2 est caractérisé par une certaine «GIP-résistance» (17), et que la co-infusion intraveineuse de GIP avec du GLP-1 ne potentialise pas l'effet antihyperglycémiant obtenu avec le GLP-1 seul (30).

Le tirzépate a une haute affinité pour le récepteur du GIP ($K_i = 0,135$ nM) et dans une moindre mesure pour le récepteur du GLP-1 ($K_i = 4,23$ nM). Une étude pharmacologique centrée sur le récepteur a montré une liaison fonctionnelle au récepteur du GIP comparable au GIP natif; par contre, l'affinité de liaison du tirzépate est environ cinq fois plus faible pour le récepteur au GLP-1 par rapport au GLP-1 natif. Par ailleurs, la signalisation sur le récepteur du GLP-1 est biaisée dans le sens où elle favorise plutôt la génération d'AMP cyclique par rapport au recrutement de la bêta-arrestine (voir plus haut). Outre les aspects pharmacocinétiques déjà évoqués, l'acylation du peptide, à un endroit bien précis, module aussi les carac-

téristiques de la liaison sur les deux types de récepteurs. L'acylation ne modifie pas l'action du tirzépate comme agoniste complet («full agonist») sur le récepteur du GIP, tandis que sur le récepteur du GLP-1, l'agonisme est à nouveau biaisé, avec un moindre recrutement bêta-arrestine conduisant à une moindre internalisation du récepteur. Les particularités du tirzépate, avec son action biaisée plus prononcée sur le récepteur GIP et son action, également biaisée, sur les récepteurs GLP-1, permettent d'expliquer ses effets métaboliques supérieurs par rapport à ceux décrits avec le sémaglutide dans des comparaisons directes et indirectes (38). Force est cependant de reconnaître qu'il reste encore des inconnues pour démêler le mécanisme d'action très particulier du tirzépate (32).

Un prochain article sera consacré plus spécifiquement au tirzépate au moment de sa commercialisation en Belgique sous le nom de Mounjaro®). Ce co-agoniste GIP/GLP-1, approuvé par l'Agence Européenne du Médicament (EMA), est déjà disponible dans de nombreux pays. Il a démontré son efficacité et sa sécurité dans le vaste programme de recherche clinique «SURPASS» chez les patients vivant avec un DT2 (34, 35). Par ailleurs, il a ouvert la voie à une nouvelle génération de poly-agonistes biaisés susceptibles d'être utilisés en clinique dans les prochaines années (7, 39).

CO-AGONISTES OU POLY-AGONISTES IMPLIQUANT LE GLUCAGON

Le glucagon (GCG) est surtout connu en diabétologie pour ses effets hyperglycémisants s'opposant à ceux de l'insuline (40). Dès lors, il peut paraître contre-intuitif de recourir à un agoniste des récepteurs GCG pour traiter un DT2. Cette hormone exerce cependant d'autres effets potentiellement bénéfiques, comme une stimulation des dépenses énergétiques et une action sur le métabolisme lipidique susceptible de limiter la stéatose hépatique (41). Certains agonistes doubles GLP-1/GCG ont déjà montré des résultats prometteurs dans une étude de phase 2 chez des personnes avec obésité (42) et ont maintenant progressé en recherche clinique de phase 3.

Le GIP, le GLP-1 et le GCG sont trois hormones dotées d'activités potentiellement complémentaires, ce qui fait qu'une action agoniste combinée peut s'avérer bénéfique sur le plan métabolique (Tableau I). Divers poly-agonistes biaisés ont été développés au cours des dernières années et peuvent représenter un nouveau paradigme pour traiter l'obésité et ses complications métaboliques, dont le DT2 (7, 43, 44). Il ne s'agit pas d'une simple juxtaposition de différents agonistes, mais bien de la construction de molécules nouvelles originales, des polypeptides unimoléculaires qui ciblent les récepteurs du GIP, du GLP-1 et du GCG. Ils sont dits biaisés car leur action agoniste sur ces divers récepteurs n'est pas uniforme, mais

Tableau I. Effets métaboliques des trois hormones : GLP-1, GIP et glucagon

Effets	GLP-1	GIP	GCG
Sécrétion insulinaire	Stimulation	Stimulation	Stimulation
Sécrétion de glucagon	Diminution	Fonction de la glycémie et du statut de l'individu	Sans objet
Vidange gastrique	Ralentissement	Pas d'effet	Ralentissement
Effet anorexigène central	Oui	Oui	Non
Sensibilité à l'insuline	Augmentation (effet indirect via perte de poids)	Augmentation (via effet sur tissu adipeux)	Diminution
Dépense énergétique	Pas d'effet	Pas d'effet	Augmentation
Poids corporel	Diminution	Diminution	Diminution
Production hépatique du glucose	Diminution (effet indirect via ↑ insuline et ↓ glucagon)	Diminution (effet indirect via ↑ insuline)	Augmentation
Hyperglycémie	Diminution	Diminution (modeste)	Augmentation
Stéatose hépatique	Diminution	Pas d'effet	Diminution

GCG : glucagon. GIP : glucose-dependent insulintropic polypeptide. GLP-1 : glucagon-like peptide-1.

peut être différenciée avec une action plus prononcée sur un type de récepteur plutôt que sur l'autre. Ce point est important surtout si l'on veut limiter les effets hyperglycémiants bien connus du glucagon (41, 45). Cette activité hyperglycémiante peut être annihilée par la combinaison avec une action agoniste sur les récepteurs du GLP-1 (pour les co-agonistes GLP-1/GCG) ou sur les récepteurs du GIP et du GLP-1 (pour les agonistes triples GIP/GLP-1/GCG).

Plusieurs poly-agonistes sont actuellement en cours de développement par l'industrie pharmaceutique (7, 46, 47). Les premiers résultats, obtenus dans un grand essai de phase 2 mené aux Etats-Unis chez des patients avec un DT2, sont prometteurs, notamment en termes d'amélioration du contrôle glycémique et de perte de poids (48).

AUTRES POLY-AGONISTES

Divers poly-agonistes en cours de développement ciblent d'autres récepteurs que le seul récepteur au GLP-1 ou le récepteur au GCG (7). Citons une association du sémaglutide, un analogue du GLP-1 bien connu en clinique, et de cagrilintide, un analogue de longue durée d'action de l'amyline, une hormone co-sécrétée avec l'insuline par le pancréas connue pour ralentir la vidange gastrique et augmenter la satiété. Cette association a déjà montré des effets favorables dans une étude de phase 2 (49) et est actuellement en développement dans des études de phase 3 pour le traitement du DT2 et/ou de l'obésité (50). Cependant, comme l'amyline ne fait pas partie de la famille des incrélines, ce médicament ne sera pas développé davantage dans le présent article.

Une éventuelle commercialisation des tri-agonistes GIP/GLP-1/GCG et d'autres poly-agonistes n'est cependant pas attendue avant plusieurs années, à la fin des programmes de recherche clinique de phase 3 actuellement en cours.

CONCLUSION

Alors que le concept «incrétine» date de près d'un siècle, il a trouvé un regain d'intérêt au cours des deux dernières décennies avec l'émergence des ARGLP-1 qui occupent maintenant une place de choix reconnue dans le traitement du DT2. L'intérêt s'est encore amplifié ces dernières années avec l'arrivée de coagonistes dont l'agoniste double GIP/GLP-1 (tirzépatide),

pour lequel un prochain article sera publié dans la revue au moment de sa commercialisation en Belgique pour le traitement du DT2. D'autres poly-agonistes sont en développement dont des co-agonistes GLP-1/GCG et des agonistes triples GIP/GLP-1/GCG, mais d'autres combinaisons sont également testées. L'avenir nous dira si ces molécules actuellement en développement en phases 2/3 trouveront une place de choix pour la prise en charge des personnes obèses avec complications métaboliques, dont le DT2 et la MASLD.

BIBLIOGRAPHIE

1. Rehfeld JF. The origin and understanding of the incretin concept. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018;**9**:387.
2. Nauck MA, Meier JJ. The incretin effect in healthy individuals and those with type 2 diabetes: physiology, pathophysiology, and response to therapeutic interventions. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;**4**:525-36.
3. Drucker DJ. The GLP-1 journey: from discovery science to therapeutic impact. *J Clin Invest* 2024;**134**:e175634.
4. Scheen AJ. Le glucagon-like peptide-1 (GLP-1), nouvelle cible dans le traitement du diabète de type 2. *Rev Med Liege* 2007;**62**:217-21.
5. Drucker DJ. Efficacy and safety of GLP-1 medicines for type 2 diabetes and obesity. *Diabetes Care* 2024;doi:10.2337/dci24-0003.
6. Tschop M, Nogueiras R, Ahren B. Gut hormone-based pharmacology: novel formulations and future possibilities for metabolic disease therapy. *Diabetologia* 2023;**66**:1796-808.
7. Allard C, Cota D, Quarta C. Poly-agonist pharmacotherapies for metabolic diseases: hopes and new challenges. *Drugs* 2024;**84**:127-48.
8. Neuville MF, Paquot N, A.J. S. Une nouvelle ère pour les agonistes des récepteurs du glucagon-like peptide-1. *Rev Med Liege* 2023;**78**:40-5.
9. Moore B. On the treatment of diabetes mellitus by acid extract of duodenal mucous membrane. *Biochem J* 1906;**1**:28-38.
10. La Barre J. Sur les possibilités d'un traitement du diabète par l'incrétine. *Bull Acad Royal Med Belg* 1932;**12**:620-34.
11. Perley MJ, Kipnis DM. Plasma insulin responses to oral and intravenous glucose: studies in normal and diabetic subjects. *J Clin Invest* 1967;**46**:1954-62.
12. Creutzfeldt W. The incretin concept today. *Diabetologia* 1979;**16**:75-85.
13. Nauck M, Stockmann F, Ebert R, et al. Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1986;**29**:46-52.
14. Holst JJ, Knop FK, Vilsboll T, et al. Loss of incretin effect is a specific, important, and early characteristic of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011;**34**(Suppl 2):S251-7.
15. Nauck MA, Quast DR, Wefers J, et al. The evolving story of incretins (GIP and GLP-1) in metabolic and cardiovascular disease: A pathophysiological update. *Diabetes Obes Metab* 2021;**23**(Suppl3):5-29.
16. Dupre J, Ross SA, Watson D, et al. Stimulation of insulin secretion by gastric inhibitory polypeptide in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1973;**37**:826-8.
17. Nauck MA, Heimesaat MM, Orskov C, et al. Preserved incretin activity of glucagon-like peptide 1 [7-36 amide] but not of synthetic human gastric inhibitory polypeptide in patients with type-2 diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1993;**91**:301-7.

18. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006;**368**:1696-705.
19. Scheen AJ, Van Gaal LF. Sitagliptine (Januvia®). Incrétinopontiateur indiqué comme insulinosécrétagogue dans le traitement du diabète de type 2. *Rev Med Liege* 2008;**63**:105-9.
20. Scheen AJ, Van Gaal LF. Exénatide (Byetta®). Incrétinomimétique indiqué dans le traitement du diabète de type 2 après échec et en complément des antidiabétiques oraux. *Rev Med Liege* 2008;**63**:158-65.
21. Sattar N, Lee MMY, Kristensen SL, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021;**9**:653-62.
22. Ussher JR, Drucker DJ. Glucagon-like peptide 1 receptor agonists: cardiovascular benefits and mechanisms of action. *Nat Rev Cardiol* 2023;**20**:463-74.
23. Sladek R. Predicting the response to GLP-1 receptor agonists: an unexpected role for beta-arrestin-1. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2023;**11**:3-4.
24. Krieger JP. Intestinal glucagon-like peptide-1 effects on food intake: Physiological relevance and emerging mechanisms. *Peptides* 2020;**131**:170342.
25. Ussher JR, Drucker DJ. Cardiovascular biology of the incretin system. *Endocr Rev* 2012;**33**: 87-215.
26. El K, Campbell JE. The role of GIP in alpha-cells and glucagon secretion. *Peptides* 2020;**125**:170213.
27. Thondam SK, Cuthbertson DJ, Wilding JPH. The influence of Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide (GIP) on human adipose tissue and fat metabolism: Implications for obesity, type 2 diabetes and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *Peptides* 2020;**125**:170208.
28. Holst JJ, Rosenkilde MM. GIP as a therapeutic target in diabetes and obesity: insight from incretin co-agonists. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;**105**:e2710-e6.
29. Zhang Q, Delessa CT, Augustin R, et al. The glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) regulates body weight and food intake via CNS-GIPR signaling. *Cell Metab* 2021;**33**:833-44 e5.
30. Mentis N, Vardarli I, Kothe LD, et al. GIP does not potentiate the antidiabetic effects of GLP-1 in hyperglycemic patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2011;**60**:1270-6.
31. Nogueiras R, Nauck MA, Tschöp MH. Gut hormone co-agonists for the treatment of obesity: from bench to bedside. *Nat Metab* 2023;**5**:933-44.
32. Campbell JE, Muller TD, Finan B, et al. GIPR/GLP-1R dual agonist therapies for diabetes and weight loss-chemistry, physiology, and clinical applications. *Cell Metab* 2023;**35**:1519-29.
33. France NL, Syed YY. Tirzepatide: a review in type 2 diabetes. *Drugs* 2024;**84**:227-38.
34. Scheen AJ, Radermecker RP, Paquot N. Focus sur le tirzépate, un double agoniste unimoléculaire GIP-GLP-1 dans le diabète de type 2. *Rev Med Suisse* 2022;**18**:1539-44.
35. Scheen AJ. Dual GIP/GLP-1 receptor agonists : new advance for treating type 2 diabetes. *Ann Endocrinol* 2023;**84**:316-21.
36. Chetty AK, Rafi E, Bellini NJ, et al. A review of incretin therapies approved and in late-stage development for overweight and obesity management. *Endocr Pract* 2024;**30**:292-303.
37. Qin W, Yang J, Ni Y, et al. Efficacy and safety of once-weekly tirzepatide for weight management compared to placebo: An updated systematic review and meta-analysis including the latest SURMOUNT-2 trial. *Endocrine* 2024. doi: 10.1007/s12020-024-03896-z.
38. Karagiannis T, Malandris K, Avgerinos I, et al. Subcutaneously administered tirzepatide vs semaglutide for adults with type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *Diabetologia* 2024;**67**:1206-22.
39. Douros JD, Mokrosinski J, Finan B. The GLP-1R as a model for understanding and exploiting biased agonism in next-generation medicines. *J Endocrinol* 2024;**261**:e230226.
40. Scheen AJ, Lefebvre PJ. Glucagon, from past to present: a century of intensive research and controversies. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2023;**11**:129-38.
41. Finan B, Capozzi ME, Campbell JE. Repositioning glucagon action in the physiology and pharmacology of diabetes. *Diabetes* 2020;**69**:532-41.
42. le Roux CW, Steen O, Lucas KJ, et al. Glucagon and GLP-1 receptor dual agonist survodutide for obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-finding phase 2 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2024;**12**:162-73.
43. Scheen AJ, Paquot N. A new paradigm for treating obesity and diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 2015;**11**:196-8.
44. Ryan DH. Drugs for treating obesity. *Handb Exp Pharmacol* 2022;**274**:387-414.
45. Darbalaei S, Yuliantie E, Dai A, et al. Evaluation of biased agonism mediated by dual agonists of the GLP-1 and glucagon receptors. *Biochem Pharmacol* 2020;**180**:114150.
46. Bailey CJ, Flatt PR, Conlon JM. Recent advances in peptide-based therapies for obesity and type 2 diabetes. *Peptides* 2024;**173**:171149.
47. Jakubowska A, Roux CWL, Viljoen A. The road towards triple agonists: glucagon-like peptide 1, glucose-dependent insulinotropic polypeptide and glucagon receptor - An update. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2024;**39**:12-22.
48. Rosenstock J, Frias J, Jastreboff AM, et al. Retatrutide, a GIP, GLP-1 and glucagon receptor agonist, for people with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo and active-controlled, parallel-group, phase 2 trial conducted in the USA. *Lancet* 2023;**402**:529-44.
49. Frias JP, Deenadayalan S, Erichsen L, et al. Efficacy and safety of co-administered once-weekly cagrilintide 2.4 mg with once-weekly semaglutide 2.4 mg in type 2 diabetes: a multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2023;**402**:720-30.
50. Apovian CM, McDonnell ME. CagriSema and the link between obesity and type 2 diabetes. *Lancet* 2023;**402**:671-3.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr Scheen AJ, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies Métaboliques, CHU Liège, Belgique.
Email : andre.scheen@chuliege.be

Dualités d'intérêt : cet article a été réalisé avec le soutien financier d'Eli Lilly. Tous les textes sont et restent la responsabilité de l'auteur.

PP-TR-BE-0128 – Juillet 2024 - Eli Lilly Benelux - Markiesstraat 1/4B Rue du Marquis, 1000 Brussel/ Bruxelles.

24 139 LILMOU SMPC FR01.indd 1