

# LE MÉDICAMENT DU MOIS

## LE TIRZÉPATIDE ▼ : RÉSUMÉ DES ÉTUDES CLINIQUES SURPASS DANS LE DIABÈTE DE TYPE 2 ET SURMOUNT DANS L'OBÉSITÉ

SCHÉEN AJ (1, 2)

**RÉSUMÉ :** Le tirzépate est un agoniste, unimoléculaire, double des récepteurs du glucagon-like peptide-1 (GLP-1) et du «glucose-dependent insulinotropic polypeptide» (GIP), développé, en injection hebdomadaire, d'abord pour le traitement du diabète de type 2 (DT2) puis pour celui de l'obésité. De par la complémentarité des deux incrétines, il a montré chez les patients avec DT2, de façon dose-dépendante (5, 10 et 15 mg), une efficacité supérieure (plus forte réduction du taux d'HbA<sub>1c</sub> et du poids corporel) par rapport au placebo, au sémaglutide 1 mg, à l'insuline basale et aux bolus préprandiaux de l'insuline lispro dans les six études du programme SURPASS. Dans le programme SURMOUNT, le tirzépate a montré une réduction importante du poids corporel, jamais atteinte jusqu'à présent avec un médicament, chez des patients avec obésité ou en surpoids avec des complications liées à l'excès de poids, avec une amélioration des comorbidités (comme le syndrome d'apnée du sommeil) et des facteurs de risque cardiovasculaire. De grands essais de prévention cardiovasculaire sont en cours tant chez les patients avec DT2 (SURPASS-CVOT) que chez les patients avec obésité (SURMOUNT-MMO).

**MOTS-CLÉS :** Agoniste double - Co-agoniste GIP/GLP-1 - Diabète de type 2 - Obésité - Tirzépate

### TIRZEPATIDE : OVERVIEW OF CLINICAL STUDIES SURPASS IN TYPE 2 DIABETES AND SURMOUNT IN OBESITY

**SUMMARY :** Tirzepatide is a unimolecular dual agonist of both glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) receptors, which has been developed as once-weekly injection first for the treatment of type 2 diabetes (T2DM), then for the treatment of obesity. Because of the complementarity of action of the two incretins, tirzepatide showed, in a dose-dependent manner (5, 10 and 15 mg), a better efficacy (greater reduction in HbA<sub>1c</sub> and body weight) compared with placebo, semaglutide 1 mg, basal insulin and preprandial boluses of insulin lispro in six studies of the SURPASS programme. In the SURMOUNT programme, tirzepatide showed a marked reduction in body weight, never reached before with a drug, among people with obesity or overweight associated with complications linked to excess weight. Such weight loss was accompanied by an improvement of comorbidities (as sleep apnea syndrome) and cardiovascular risk factors. Two large cardiovascular outcome trials are ongoing in patients with T2DM (SURPASS-CVOT) and in patients with obesity (SURMOUNT-MMO).

**KEYWORDS :** Dual agonist - GIP/GLP-1 co-agonist - Obesity - Tirzepatide - Type 2 diabetes

### INTRODUCTION

Deux hormones digestives dites incrétines, le «glucagon-like peptide-1» (GLP-1) et le «glucose-dependent insulinotropic polypeptide» (GIP), jouent un rôle important, non seulement dans le contrôle de l'homéostasie glycémique, en particulier en période post-prandiale, mais aussi dans le contrôle de l'appétit, et par conséquent du poids corporel (1). Les agonistes des récepteurs du GLP-1 (ARGLP-1) ont acquis une place de choix dans les recommandations internationales pour le traitement du diabète de type 2 (DT2), d'abord pour leurs effets positifs sur le contrôle glycémique et le poids, ensuite en raison de leur capacité à améliorer le pronostic cardiovasculaire et rénal des patients avec un DT2 à risque de développer de telles complications (2). L'ARGLP-1 sémaglutide a également été développé et commercialisé à une dose plus

élevée de 2,4 mg, une injection par semaine, pour le traitement de l'obésité, en complément des mesures hygiéno-diététiques.

Le tirzépate est un polypeptide unimoléculaire original agissant comme co-agoniste sur les récepteurs GIP/GLP-1 (3). L'intérêt d'avoir une double action agoniste a été décrit en détail dans un article récent de la revue (4). L'efficacité du tirzépate s'est révélée supérieure à celle des ARGLP-1 purs, le dulaglutide mais aussi le sémaglutide 1mg considéré comme l'ARGLP-1 le plus puissant (5), en termes de réduction du taux d'hémoglobine glyquée (HbA<sub>1c</sub>) et de perte pondérale (6, 7). Le tirzépate a été investigué dans deux grands programmes d'études cliniques, l'un consacré au traitement du DT2 (programme SURPASS) (8-10), l'autre à la prise en charge de l'obésité (programme SURMOUNT) (11, 12).

Le but de cet article est de résumer les principaux résultats obtenus avec le tirzépate dans

(1) Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU Liège, Belgique.

(2) Unité de Pharmacologie clinique, Centre Interdisciplinaire de Recherche sur le Médicament (CIRM), ULiège, Belgique.

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté.

ces deux programmes de recherche et développement clinique. Ils ont abouti à une autorisation de mise sur le marché du tirzépate (Mounjaro®), d'une part pour le traitement du DT2, d'autre part pour celui de l'obésité, à la fois par la Food and Drug Administration (FDA) aux Etats-Unis et par l'Agence Européenne du Médicament (EMA). Nous focaliserons surtout notre attention sur l'efficacité, sachant que le profil de tolérance du co-agoniste est sensiblement comparable à celui bien connu des ARGLP-1 purs, à savoir une incidence modérément accrue de manifestations digestives (nausées, vomissement, diarrhée) survenant surtout en début de traitement, ce qui justifie une titration initiale et ce, dans les deux populations avec DT2 ou avec obésité sans DT2.

## PROGRAMME SURPASS DANS LE DT2

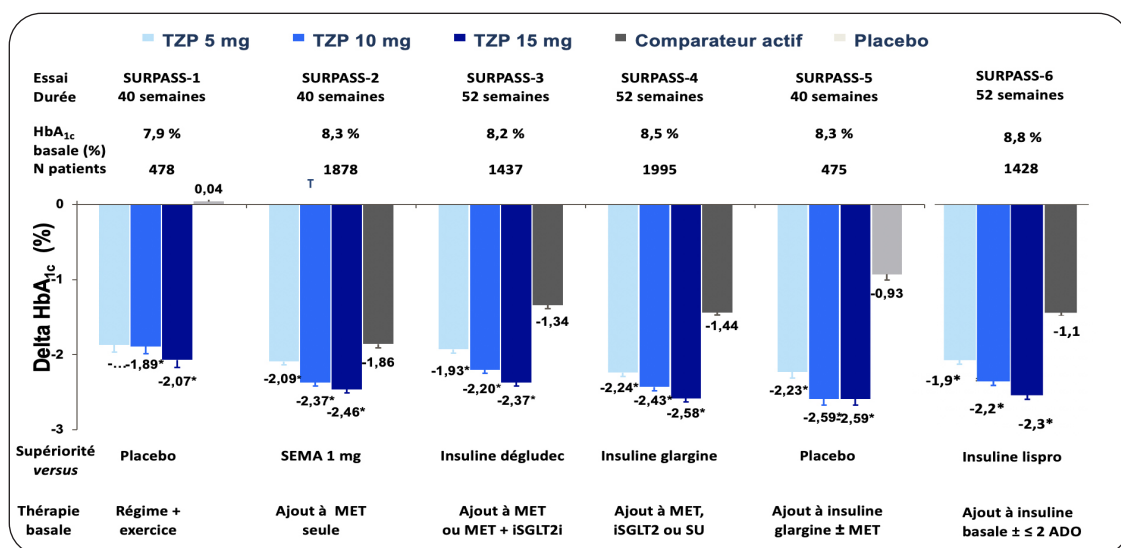
Le tirzépate a été testé dans le vaste programme SURPASS chez des patients avec un DT2 insuffisamment contrôlé sous différents traitements anti-hyperglycémiant (8-10) : mesures hygiéno-diététiques seules (SURPASS-1) (13), monothérapie avec la metformine (SURPASS-2) (14), metformine avec ou sans une gliflozine (SURPASS-3) (15), metformine, gliflozine et/ou sulfamide (SURPASS-4) (16), insuline glargine avec ou sans metformine (SURPASS-5) (17)

et insuline basale ± maximum deux antidiabétiques oraux (SURPASS-6) (18).

Tous les essais, d'une durée de 26 à 52 semaines (dans SURPASS-4, le suivi a été prolongé jusque 104 semaines pour collecter suffisamment d'événements cardiovasculaires majeurs, par ailleurs adjudiqués), ont comparé différentes doses de tirzépate, 5 mg, 10 mg et 15 mg en une injection sous-cutanée hebdomadaire, en commençant avec une dose de 2,5 mg et en augmentant progressivement la posologie par palier de 2,5 mg toutes les 4 semaines pour améliorer la tolérance digestive. Ces essais ont comparé le tirzépate à un placebo (SURPASS-1 et SURPASS-5) (13, 17), au sémaglutide, un AR GLP-1 pur en injection sous-cutanée hebdomadaire de 1 mg utilisé comme référence (SURPASS-2) (14), à l'insuline basale dégludec (SURPASS-3) (15) ou à l'insuline rapide lispro en trois injections pré-prandiales journalières (SURPASS-6) (18). Les patients inclus avaient une durée moyenne de DT2 allant de 4,7 années dans SURPASS-1 à 13,6 années dans SURPASS-6, un taux moyen d'hémoglobine glyquée (HbA<sub>1c</sub>) compris entre 7,9 % (63 mmol/mol) et 8,8 % (73 mmol/mol) et un indice de masse corporelle (IMC) élevé entre 32 et 34 kg/m<sup>2</sup>.

Le critère d'évaluation principal était la réduction du taux d'HbA<sub>1c</sub> par rapport à la valeur basale (Figure 1). Dans tous les essais du programme SURPASS, le tirzépate exerce une

Figure 1. Réduction moyenne (delta) du taux d'HbA<sub>1c</sub> dans les six études SURPASS



ADO : antidiabétique oral. HbA<sub>1c</sub> : hémoglobine glyquée. MET : metformine ISGLT2 : inhibiteur des co-transporteurs sodium-glucose de type 2. SEMA : sémaglutide. SU : sulfamide hypoglycémiant. TZP : tirzépate. \* : p < 0,001 versus placebo ou comparateur actif.

réduction du taux d'HbA<sub>1c</sub> selon un effet dose-réponse, systématiquement plus marquée que celles rapportées avec les comparateurs, bien entendu le placebo, mais aussi le sémaglutide 1 mg (14), l'insuline basale (15) ou les bolus préprandiaux d'insuline lispro (18) et ce, quel que soit le traitement antidiabétique sous-jacent. Les réductions d'HbA<sub>1c</sub> étaient de l'ordre de 1,9 à 2,0 % à la posologie de 5 mg, de 1,9 à 2,6 % à la posologie de 10 mg et de 2,1 à 2,6 % à la posologie de 15 mg (Figure 1).

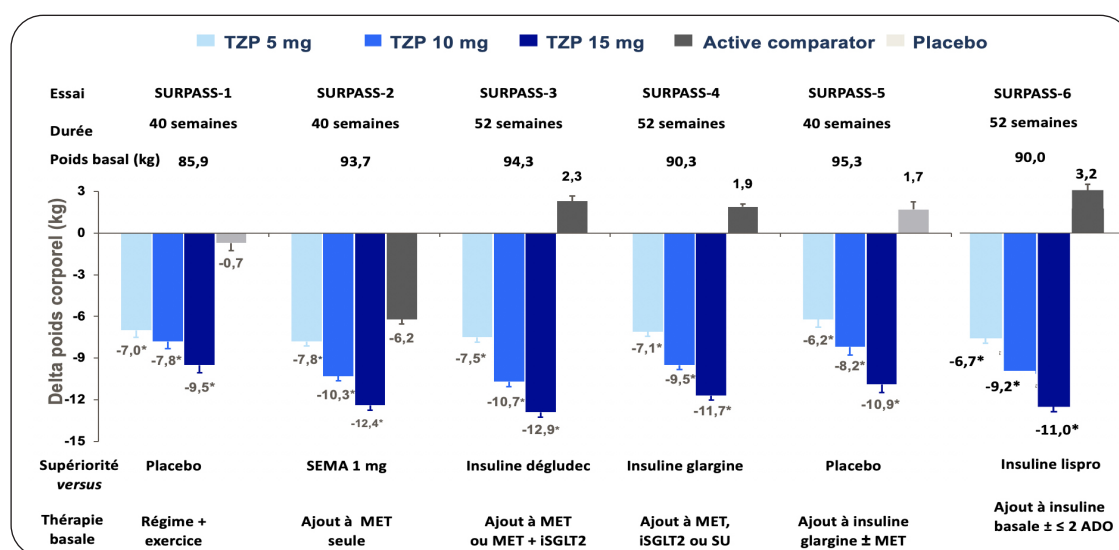
Parmi les critères de jugement secondaire pré-spécifiés figurait la réduction du poids corporel par rapport à la valeur au moment de l'inclusion (Figure 2). À nouveau, les résultats sont très reproductibles d'un essai à l'autre, avec des pertes de poids, selon un effet dose-réponse, allant de 6 à 7 kg avec la dose de 5 mg, de 8 à 10 kg avec la dose de 10 mg et de 9,5 à 13 kg avec la dose de 15 mg. Le tirzépate exerce une diminution du poids plus marquée que celles observées avec les comparateurs, que ce soit le placebo mais aussi le sémaglutide à la dose de 1 mg dans SURPASS-2 (14). Les différences pondérales sont nettement plus marquées en faveur du tirzépate lorsque ce co-agoniste est comparé à l'insuline basale dégludec (15) ou aux suppléments d'insuline lispro (18), ces deux options thérapeutiques faisant plutôt prendre du poids (Figure 2).

Une méta-analyse a compilé les résultats des cinq premiers essais de phase 3 du pro-

gramme SURPASS (SURPASS 1-5), en plus de deux études préliminaires de phase 2 (8). Une supériorité dose-dépendante (de 5 à 15 mg une fois par semaine) apparaît évidente pour ce qui concerne la diminution du taux d'HbA<sub>1c</sub> avec le tirzépate *versus* les autres comparateurs. Les différences moyennes vont de -1,62 % à -2,06 % *versus* placebo, de -0,29 % à -0,92 % *versus* un AR GLP-1 (sémaglutide 1 mg) et de -0,70 % à -1,09 % *versus* une insuline basale (glargine U100 titrée jusque 43,5 U/jour ou dégludec titrée jusque 48,8 U/jour). Ces différences se traduisent par un pourcentage plus élevé de patients DT2 qui atteignent l'objectif classique d'un taux d'HbA<sub>1c</sub> < 7 % (53 mmol/mol) (jusqu'à 85-95 % des sujets, partant d'un taux d'HbA<sub>1c</sub> moyen de 7,9 à 8,5 % selon les essais) ; il en est de même pour les patients qui normalisent leur valeur d'HbA<sub>1c</sub> (de 43 à 62 % des patients atteignent un taux < 5,7 % ou 39 mmol/mol avec la dose de 15 mg de tirzépate) et ce, dans tous les essais du programme SURPASS.

La même méta-analyse démontre que le tirzépate entraîne une perte de poids moyenne plus importante que le placebo, de façon dose-dépendante : -6,31 kg avec 5 mg, -8,43 kg avec 10 mg et -9,36 kg avec 15 mg au bout d'un suivi de 12 à 52 semaines. Par rapport à un ARGLP-1 (sémaglutide 1 mg), la perte de poids s'avère plus forte déjà avec la dose de 5 mg de tirzépate (différence de 1,68 kg) et plus encore avec

**Figure 2. Réduction moyenne (delta) du poids corporel dans les six études SURPASS**



ADO : antidiabétique oral. MET : metformine ISGLT2 : inhibiteur des co-transporteurs sodium-glucose de type 2. SEMA : sémaglutide. SU : sulfamide hypoglycémiant. TZP : tirzépate. \* : p < 0,001 *versus* placebo ou comparateur actif.

la dose de 15 mg de tirzépate (-7,16 kg). Les pourcentages de patients qui obtiennent une perte de poids > 5 %, > 10 % et > 15 % sont significativement plus élevés avec le tirzépate qu'avec les autres comparateurs. Ainsi, par rapport au placebo, les odds ratio d'atteindre ces objectifs pondéraux sont considérablement élevés, respectivement 14,5, 34,3 et 16,7, déjà pour la dose de 5 mg de tirzépate et, bien évidemment, encore plus élevés avec les posologies de 10 et 15 mg par semaine (8).

Dans l'étude SURPASS-2 qui compare directement les effets du tirzépate 5, 10, 15 mg à ceux du sémaglutide 1 mg, les réductions du taux d'HbA<sub>1c</sub> (respectivement, -2,09 %, -2,37 %, -2,46 % *versus* -1,86 %) (Figure 1) et du poids (respectivement, -7,8 kg, -10,3 kg, -12,4 kg *versus* -6,2 kg) (Figure 2) sont significativement plus importantes avec le tirzépate aux trois doses qu'avec le sémaglutide (14). Cette supériorité du co-agoniste par rapport au sémaglutide a été confirmée dans une méta-analyse récente comprenant 28 essais pour un total de 23.622 participants (19). Dans une analyse de comparaison indirecte, les trois doses de tirzépate entraînent une réduction du taux d'HbA<sub>1c</sub> plus importante que le sémaglutide aux doses de 0,5 mg et 1,0 mg, mais non significativement différente par rapport à la dose de 2,0 mg de sémaglutide. En ce qui concerne la perte de poids, les trois doses de tirzépate 15 mg, 10 mg et 5 mg entraîne un amaigrissement significativement plus important que les trois doses de sémaglutide 2,0 mg, 1,0 mg et 0,5 mg, respectivement (19).

Comme le tirzépate entraîne une perte pondérale importante et au vu de la connexion étroite entre obésité et DT2 (20), la question se pose quant à la contribution de l'amaigrissement à l'amélioration du contrôle glycémique. Dans une analyse *post-hoc* du programme SURPASS, une association statistiquement significative, mais relativement modeste, a été objectivée entre les changements du taux d'HbA<sub>1c</sub> et du poids corporel, ce qui plaide pour des effets à la fois poids-dépendants et poids-indépendants du tirzépate dans l'amélioration du contrôle glycémique (21).

Enfin, l'amaigrissement obtenu avec le tirzépate peut également contribuer à faire baisser la pression artérielle. Une analyse des résultats des cinq premières études du programme SURPASS conclut à une contribution importante, mais incomplète de la perte de poids à la baisse observée de la pression artérielle systolique avec le tirzépate, ce qui doit faire investiguer des mécanismes indépendants du poids pour expliquer cette baisse tensionnelle

(22). La plus forte réduction est observée dans la catégorie de patients avec la pression artérielle systolique à l'inclusion la plus élevée (> 140 mm Hg) tandis que chez ceux appartenant au quartile le plus bas (< 122 mm Hg), aucune baisse de pression artérielle systolique n'a été objectivée. Ces résultats sont intéressants à prendre en compte pour la pratique clinique.

En ce qui concerne la tolérance, l'incidence des hypoglycémies avec le tirzépate a été comparable à celle observée avec le placebo et les ARGLP-1, mais plus basse par rapport à l'insuline basale (15) ou aux bolus d'insuline lispro (18). Les épisodes de nausée sont plus fréquents avec le tirzépate qu'avec le placebo (surtout à la dose maximale de 15 mg : odds ratio ou OR 5,60 ; intervalle de confiance ou IC 95% 3,12-10,06), avec également une plus haute incidence de vomissement (OR 5,50; IC 95 % 2,40- 12,59) et de diarrhée (OR 3,31; IC 95 % 1,40-7,85). La fréquence de ces manifestations indésirables digestives a été comparable à celle observée avec les ARGLP-1, sauf pour la diarrhée plus fréquemment rapportée avec le tirzépate (augmentation statistiquement significative avec la dose 10 mg). Par ailleurs, le taux d'arrêt du traitement pour intolérance s'est avéré plus élevé avec la posologie de 15 mg de tirzépate par rapport aux autres comparateurs, sans différence toutefois en ce qui concerne les effets secondaires sérieux (8). De façon intéressante, une analyse de médiation des études 1-5 du programme SURPASS a conclu à une contribution minimale (< 6 %) des troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhée) à la perte pondérale obtenue avec le tirzépate *versus* les différents comparateurs (23).

Enfin, une méta-analyse pré-spécifiée des études du programme SURPASS a montré une bonne sécurité CV, avec même une tendance à moins d'événements CV majeurs par rapport aux différents comparateurs (HR 0,80; IC 95 % 0,57-1,11) (24). Ces essais de phase 3 n'avaient pas la puissance statistique suffisante pour démontrer une réduction significative en raison du relativement faible taux d'événements chez des patients DT2 non spécialement à haut risque CV et avec une durée de suivi relativement courte ( $\leq$  une année). Un grand essai prospectif multinational (640 sites dans 30 pays à travers le monde) ayant enrôlé 13.299 patients DT2 à haut risque CV (dont deux tiers avec une maladie coronaire avérée) est en train de se terminer, SURPASS-CVOT «A study of tirzepatide (LY3298176) compared with dulaglutide on major cardiovascular events in Participants with type 2 diabetes».

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04255433) (25). Il a la particularité intéressante que, contrairement aux études cardiovasculaires réalisées précédemment avec les autres médicaments antidiabétiques (toutes *versus* placebo), cet essai compare les effets du tirzépate à un agent actif, le dulaglutide, un ARGLP-1 pur qui a démontré une supériorité par rapport à un placebo (étude REWIND) (25). Les résultats de SURPASS-CVOT sont attendus en 2025.

Au terme du programme SURPASS, le tirzépate a obtenu l'autorisation de mise sur le marché du tirzépate pour le traitement du DT2, sous le nom de Mounjaro®, en association avec les mesures hygiéno-diététiques, en monothérapie chez les patients pour qui la metformine ne peut être prescrite (intolérance ou contre-indication) ou en combinaison avec n'importe quel antidiabétique. L'ajout à un ARGLP-1 pur ou une gliptine n'est cependant pas recommandé en raison de mécanismes d'action fort similaires et donc redondants.

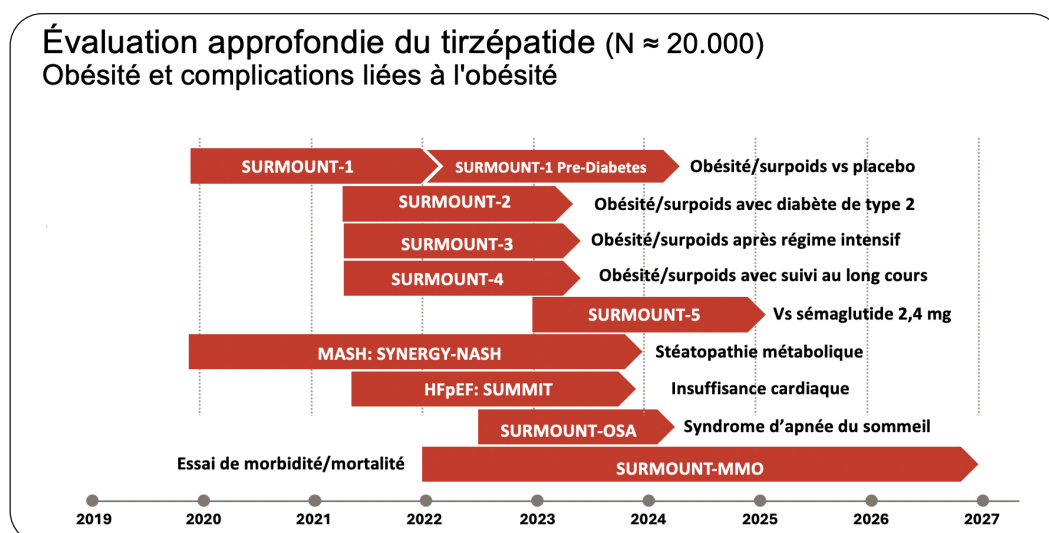
## PROGRAMME SURMOUNT DANS L'OBÉSITÉ

Au vu de la perte de poids impressionnante rapportée de façon consistante dans tous les essais réalisés chez des patients DT2 en surpoids ou obèses dans le programme SURPASS, plusieurs études spécifiques ont été planifiées chez des patients obèses, indépendamment de la présence d'un DT2 (26). En effet, les ARGLP-1, et plus encore les co-

agonistes, offrent de nouveaux espoirs en faveur d'une approche efficace et bien tolérée pour le traitement de l'obésité et de ses complications, après bien des déboires avec d'autres molécules antérieurement, faut-il le rappeler (27). Généralement, les pertes de poids obtenues chez les patients obèses ou en surpoids sans DT2 sont plus importantes que chez les personnes avec DT2 (chez ces dernières, en effet, la réduction de la glycosurie suite à l'amélioration glycémique entrave la perte pondérale).

Un programme d'essais cliniques dénommé SURMOUNT a été mis sur pied pour tester les effets du tirzépate dans le traitement de l'obésité (11, 12). Il comprenait initialement quatre grandes études (28-31). Par la suite d'autres essais ont été programmés, l'un en comparaison avec le sémaglutide 2,4 mg chez des patients avec obésité et comorbidités mais sans DT2 (SURMOUNT-5) et d'autres dans des populations spéciales avec complications liées à l'obésité : une étude SYNERGY-NASH dans la stéatopathie métabolique (MASH pour «Metabolic dysfunction-Associated SteatoHepatitis») (32), une étude (HFpEF-SUMMIT) dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée et une étude plus spécifiquement dédiée au syndrome, d'apnée, hypopnée obstructive du sommeil (SAHOS, SURMOUNT-OSA) (33). À ces études, il faut encore ajouter une étude de prévention cardiovasculaire actuellement en cours (SURMOUNT-MMO, voir plus loin) (Figure 3). Dans SURMOUNT, le schéma de titration initial du tirzépate était identique à celui du programme SURPASS. Le critère de

**Figure 3.** Programme d'investigation SURMOUNT avec le tirzépate dans la population avec surpoids ou obésité et diverses complications liées à l'excès de poids



jugement principal des études SURMOUNT 1-4 était la perte de poids entre l'inclusion et la fin de l'essai (Figure 4).

SURMOUNT-1, un premier essai contrôlé en double *insu* ayant testé les trois posologies de tirzépate (5, 10 et 15 mg) *versus* placebo, a recruté 2.539 adultes avec un IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> ou  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> et au moins une complication liée à l'excès de poids à l'exclusion d'un DT2 (28). Après un suivi de 72 semaines chez des patients avec un poids moyen de 104,8 kg et un IMC de 38,0 kg/m<sup>2</sup> à l'inclusion, une perte de poids dose-dépendante a été observée avec le tirzépate : en moyenne, -16,0 % avec la dose de 5 mg, -21,4 % avec 10 mg et -22,5 % avec 15 mg, en comparaison avec une diminution de 2,4 % sous placebo. Le pourcentage de patients qui ont perdu au moins 5 % de leur poids initial s'élève à 85-91 % sous tirzépate *versus* 35 % sous placebo; si l'on prend comme critère une perte d'au moins 20 %, cela concerne 50 % et 57 % des patients traités par tirzépate 10 et 15 mg, respectivement, *versus* 3 % sous placebo. L'amaigrissement sous tirzépate résulte essentiellement d'une perte de masse grasse, -33,9 % *versus* -8,2 % sous placebo. Il s'accompagne d'une amélioration des divers paramètres cardio-métaboliques et facteurs de risque pré-spécifiés (voir plus loin) ainsi que d'une augmentation d'un score évaluant l'aptitude physique (28).

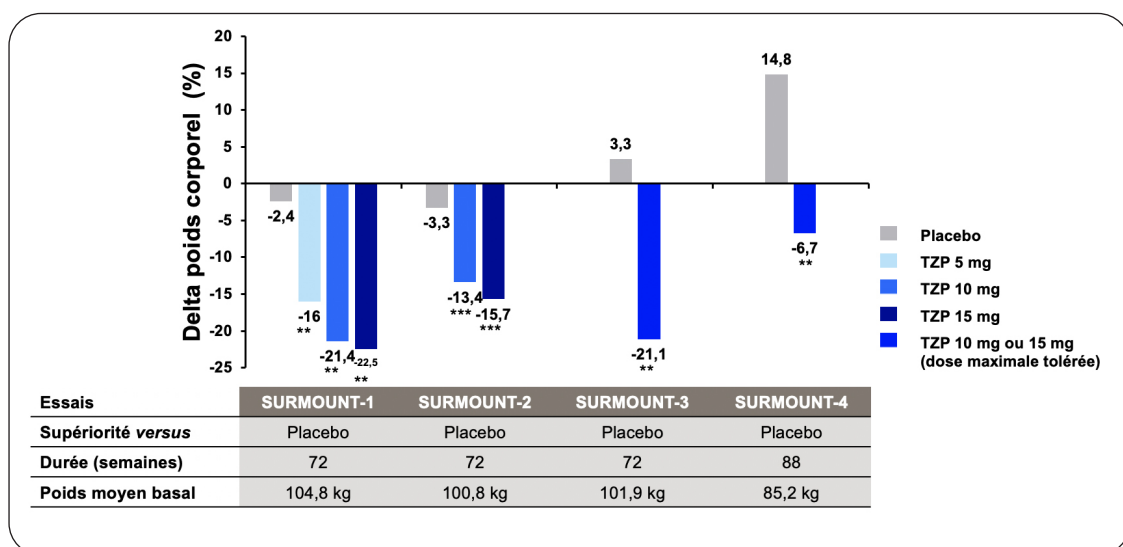
SURMOUNT-2 a enrôlé 1.514 adultes, avec un IMC  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> et un DT2 attesté

par un taux d'HbA<sub>1c</sub> compris entre 7 et 10% (53-86 mmol/mol), répartis, en double aveugle, en trois groupes : placebo, tirzépate 10 mg, tirzépate 15 mg (29). À l'inclusion, le poids moyen était de 100,8 kg, l'IMC de 36,1 kg/m<sup>2</sup> et le taux d'HbA<sub>1c</sub> de 8,02 % (64 mmol/mol). Après un suivi de 72 semaines, la perte de poids moyenne a été de -13,4 % sous tirzépate 10 mg et de -15,7 % sous tirzépate 15 mg *versus* -3,3 % sous placebo. Davantage de participants réussissent à perdre au moins 5 % de leur poids initial sous tirzépate 10 mg (79 %) ou tirzépate 15 mg (83 %) que sous placebo (32 %).

SURMOUNT-3 a utilisé les mêmes critères d'inclusion que SURMOUNT-1, avec l'objectif de vérifier l'effet du tirzépate sur l'évolution pondérale chez des patients (n = 579) qui avaient réussi à perdre  $\geq 5$  % de leur poids après une période de 12 semaines de mesures intensives d'amélioration du style de vie (régime et activité physique). À la semaine 72, la dose maximale tolérée de tirzépate (10 ou 15 mg/semaine) est associée à une perte pondérale supplémentaire de 21,1 % comparée à une reprise pondérale de 3,3 % sous placebo. Le pourcentage de participants qui arrivent à obtenir une perte de poids additionnelle de  $\geq 5$  % durant le suivi atteint 87,5 % avec le tirzépate *versus* 16,5 % sous placebo (30).

SURMOUNT-4 avait pour but de vérifier le maintien d'une bonne efficacité du tirzépate au long cours. Cet essai a enrôlé 670 participants

Figure 4. Réduction moyenne (delta) du poids corporel dans quatre études SURMOUNT



\*\* P < 0,001 vs placebo. \*\*\* P < 0,0001 vs placebo.

avec un poids moyen initial de 107,3 kg, qui ont terminé, en ouvert, une première période de traitement de 36 semaines par tirzépate (dose maximale tolérée de 10 ou 15 mg) en combinaison avec des mesures hygiéno-diététiques, avec une perte pondérale moyenne de 20,9 % (31). Ensuite, les sujets ont été randomisés en deux groupes, placebo ou tirzépate, et suivis en double aveugle pendant 72 semaines. De la semaine 36 à la semaine 88, les patients sous tirzépate ont encore perdu 6,7 % supplémentaires de leur poids tandis que ceux sous placebo ont repris 14,8 % de leur poids. À la semaine 88, 89,5 % des patients sous tirzépate ont maintenu une perte d'au moins 80 % de la perte de poids observée durant la phase initiale intensive pour seulement 16,6 % dans le groupe placebo (31).

Dans l'étude SYNERGY-NASH, un essai de phase 2 de 52 semaines ayant inclus des patients avec une MASH et une fibrose hépatique modérée à sévère (IMC moyen 36,1 kg/m<sup>2</sup>, 58 % de DT2, 57 % de stade de fibrose F3) a démontré que le tirzépate, aux trois doses testées, est plus efficace pour obtenir une résolution de la MASH sans aggravation de la fibrose, par rapport au placebo : 44 % des patients avec 5 mg, 56 % avec 10 mg et 62 % avec 15 mg versus seulement 10 % sous placebo (32).

Deux études (SURMOUNT-OSA) se sont intéressées aux personnes avec obésité compliquée d'un SAHOS : patients avec SAHOS modéré à sévère non appareillés (groupe 1 : IMC moyen 39,1 kg/m<sup>2</sup>) ou patients avec SAHOS traités par pression positive continue (CPAP) (groupe 2 : IMC moyen 38,7 kg/m<sup>2</sup>) (32). À la semaine 52, les deux groupes obtiennent une perte pondérale nettement plus marquée sous tirzépate (10-15 mg dose maximale tolérée) que sous placebo. Cet amaigrissement s'accompagne d'une réduction hautement significative des indices d'apnée-hypopnée dans les deux groupes (33).

Une analyse *post-hoc* de l'étude SURMOUNT-1, après un suivi de 72 semaines, a démontré que le traitement par tirzépate est associé à une réduction du risque prédit à 10 ans de maladie cardiovasculaire athéromateuse par rapport au placebo (-23,5 % à -16,4 % sous tirzépate *versus* +12,7 % sous placebo;  $p < 0,001$ ), grâce à une amélioration de plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire (tour de taille, glycémie, pression artérielle systolique, profil lipidique) chez les patients avec obésité ou surpoids (34). À nouveau, et comme dans la population avec DT2 (SURPASS-CVOT), une grande étude visant à démontrer une réduction de la morbidité et de la mortalité chez les

adultes avec obésité est en cours de réalisation (SURMOUNT-MMO) (ClinicalTrials.gov : NCT05556512).

Au terme du programme SURMOUNT et au vu de ces résultats jamais égalés auparavant en termes de perte pondérale grâce à un médicament, avec un profil de tolérance/sécurité satisfaisant, le tirzépate a obtenu l'autorisation de mise sur le marché pour le traitement de l'obésité, également sous le nom de Mounjaro®, dans les mêmes groupes de patients inclus dans SURMOUNT-1, décrits précédemment.

## CONCLUSION

Le tirzépate, un agoniste unimoléculaire double GIP-GLP-1, a fait l'objet de deux larges programmes d'investigation clinique dénommés SURPASS dans la population avec un DT2 et SURMOUNT dans la population avec obésité. Ceux-ci ont donné des résultats remarquables tant pour la réduction des taux d'HbA<sub>1c</sub> que pour la diminution du poids corporel, à des niveaux jamais atteints jusqu'à présent avec les autres médicaments antidiabétiques, y compris le sémaglutide 1 mg considéré comme l'ARGLP-1 le plus puissant actuellement disponible en clinique. De même, le tirzépate s'avère être le traitement le plus puissant pour obtenir un amaigrissement conséquent chez les personnes avec obésité ou surpoids sans diabète et améliorer les facteurs de risque associés. Les résultats des deux études en cours de protection cardiovasculaire (SURPASS-CVOT et SURMOUNT-MMO) sont attendus avec grand intérêt. En attendant, le tirzépate a l'obtenu l'autorisation de mise sur le marché par les agences réglementaires dans les deux indications et fait déjà partie intégrante des recommandations internationales de bonnes pratiques cliniques.

## BIBLIOGRAPHIE

1. 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.
2. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of care in diabetes-2024. *Diabetes Care* 2024;**47**:S158-S78.
3. France NL, Syed YY. Tirzepatide: a review in type 2 diabetes. *Drugs* 2024;**84**:227-38.
4. Scheen A. Une nouvelle ère pour les incrélines : des agonistes des récepteurs du GLP-1 aux co-agonistes et poly-agonistes. *Rev Med Liege* 2024;**79**:605-12.
5. Scheen AJ, Delanaye P, Lancellotti P. Nouvelles études cliniques avec le sémaglutide injectable dans différentes populations à risque. *Rev Med Liege* 2024;**79**:676-82.

6. 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.
  7. Scheen AJ. Dual GIP/GLP-1 receptor agonists : new advance for treating type 2 diabetes. *Ann Endocrinol* 2023;**84**:316-21.
  8. Karagiannis T, Avgerinos I, Liakos A, et al. Management of type 2 diabetes with the dual GIP/GLP-1 receptor agonist tirzepatide: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2022;**65**:1251-61.
  9. Lingvay I, Cheng AY, Levine JA, et al. Achievement of glycaemic targets with weight loss and without hypoglycaemia in type 2 diabetes with the once-weekly glucose-dependent insulinotropic polypeptide and glucagon-like peptide-1 receptor agonist tirzepatide: A *post hoc* analysis of the SURPASS-1 to -5 studies. *Diabetes Obes Metab* 2023;**25**:965-74.
  10. Frias JP. An update on tirzepatide for the management of type 2 diabetes: a focus on the phase 3 clinical development program. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2023;**18**:111-30.
  11. Tan B, Pan XH, Chew HSJ, et al. Efficacy and safety of tirzepatide for treatment of overweight or obesity. A systematic review and meta-analysis. *Int J Obes (Lond)* 2023;**47**:677-85.
  12. le Roux CW, Zhang S, Aronne LJ, et al. Tirzepatide for the treatment of obesity: Rationale and design of the SURMOUNT clinical development program. *Obesity (Silver Spring)* 2023;**31**:96-110.
  13. Rosenstock J, Wysham C, Frias JP, et al. Efficacy and safety of a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide in patients with type 2 diabetes (SURPASS-1): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2021;**398**:143-55.
  14. 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**:503-15.
  15. Ludvik B, Giorgino F, Jodar E, et al. Once-weekly tirzepatide *versus* once-daily insulin degludec as add-on to metformin with or without SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes (SURPASS-3): a randomised, open-label, parallel-group, phase 3 trial. *Lancet* 2021;**398**:583-98.
  16. Del Prato S, Kahn SE, Pavo I, et al. Tirzepatide *versus* insulin glargine in type 2 diabetes and increased cardiovascular risk (SURPASS-4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 2021;**398**:1811-24.
  17. Dahl D, Onishi Y, Norwood P, et al. Effect of subcutaneous tirzepatide *vs* placebo added to titrated insulin glargine on glycaemic control in patients with type 2 diabetes: the SURPASS-5 randomized clinical trial. *JAMA* 2022;**327**:534-45.
  18. Rosenstock J, Frias JP, Rodbard HW, et al. Tirzepatide *vs* insulin lispro added to basal insulin in type 2 diabetes: the SURPASS-6 randomized clinical trial. *JAMA* 2023;**330**:1631-40.
  19. 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.
  20. Scheen AJ, Van Gaal LF. Combating the dual burden : therapeutic targeting of common pathways in obesity and type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;**2**:911-22.
  21. Pedersen SD, Giorgino F, Umpierrez G, et al. Relationship between body weight change and glycaemic control with tirzepatide treatment in people with type 2 diabetes: A *post hoc* assessment of the SURPASS clinical trial programme. *Diabetes Obes Metab* 2023;**25**:2553-60.
  22. Lingvay I, Mosenzon O, Brown K, et al. Systolic blood pressure reduction with tirzepatide in patients with type 2 diabetes: insights from SURPASS clinical program. *Cardiovasc Diabetol* 2023;**22**:66.
  23. Patel H, Khunti K, Rodbard HW, et al. Gastrointestinal adverse events and weight reduction in people with type 2 diabetes treated with tirzepatide in the SURPASS clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2024;**26**:473-81.
  24. Sattar N, McGuire DK, Pavo I, et al. Tirzepatide cardiovascular event risk assessment: a pre-specified meta-analysis. *Nat Med* 2022;**28**:591-8.
  25. Nicholls SJ, Bhatt DL, Buse JB, et al. Comparison of tirzepatide and dulaglutide on major adverse cardiovascular events in participants with type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease: SURPASS-CVOT design and baseline characteristics. *Am Heart J* 2024;**267**:1-11.
  26. Baggio LL, Drucker DJ. Glucagon-like peptide-1 receptor co-agonists for treating metabolic disease. *Mol Metab* 2021;**46**:101090.
  27. Scheen AJ, De Flines J, Paquot N. Médicaments anti-obésité : des déceptions aux espoirs. *Rev Med Liege* 2023;**78**:147-52.
  28. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *N Engl J Med* 2022;**387**:205-16.
  29. Garvey WT, Frias JP, Jastreboff AM, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity in people with type 2 diabetes (SURMOUNT-2): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2023;**402**:613-26.
  30. Wadden TA, Chao AM, Machineni S, et al. Tirzepatide after intensive lifestyle intervention in adults with overweight or obesity: the SURMOUNT-3 phase 3 trial. *Nat Med* 2023;**29**:2909-18.
  31. 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**:38-48.
  32. Loomba R, Hartman ML, Lawitz EJ, et al. Synergy-Nash Investigators. Tirzepatide for metabolic dysfunction-associated steatohepatitis with liver fibrosis. *N Engl J Med* 2024;**391**:299-310.
  33. Malhotra A, Grunstein RR, Fietze I, et al. Tirzepatide for the treatment of obstructive sleep apnea and obesity. *N Engl J Med* 2024;**39**:1193-1205.
  34. Hankosky ER, Wang H, Neff LM, et al. Tirzepatide reduces the predicted risk of atherosclerotic cardiovascular disease and improves cardiometabolic risk factors in adults with obesity or overweight: SURMOUNT-1 post hoc analysis. *Diabetes Obes Metab* 2024;**26**:319-28.
- 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-0198 – November 2024 – Eli Lilly Benelux – Rue du Marquis ¼, 1000, Bruxelles.
- Ce matériel est réservé aux personnes habilitées légalement à prescrire ou délivrer des médicaments. Médicament soumis à prescription médicale.
- Depuis le 15 novembre 2024, Mounjaro® (tirzépate) est disponible (non-remboursé) en Belgique (doses de 2,5 mg et 5 mg) et peut dès à présent être prescrit.
- Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr Scheen AJ, Service de Diabétologie, CHU Liège, Belgique.  
Email : andre.scheen@chuliege.be

