

Tirzepatide (Mounjaro®) – Une classe à part [1]

# Le premier et unique agoniste des récepteurs du GIP/GLP-1 pour le traitement du diabète de type 2 [2]

Les résultats de l'étude de comparaison directe (SURPASS-2) évaluant le tirzepatide (Mounjaro®), un agoniste des récepteurs du GIP/GLP-1, et le semaglutide injectable montrent que les trois doses de tirzepatide (5 mg, 10 mg et 15 mg) présentent une efficacité significativement supérieure à celle du semaglutide (1 mg) en termes de réduction du taux d'HbA<sub>1c</sub> et du poids corporel [3].

\* Mounjaro® est indiqué chez les adultes pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé. La variation du poids corporel était un critère d'évaluation secondaire dans les études cliniques.

À la différence du semaglutide, un agoniste sélectif du récepteur du GLP-1, injectable une fois par semaine (1 mg) et utilisé dans le traitement du diabète de type 2 (DT2), le tirzepatide est une molécule unique qui active aussi bien les récepteurs du GIP (polypeptide insulino-trope dépendant du glucose) que ceux du GLP-1 (glucagon-like peptide-1) contre le diabète de type 2. Des modèles précliniques ont montré que le GIP, agissant en synergie avec le GLP-1, réduit la prise de nourriture et augmente la dépense énergétique, ce qui entraîne une réduction du poids. Grâce à son mécanisme d'action, le tirzepatide agit sur la libération de l'insuline dépendante du glucose et sur la sensibilité à l'insuline. Le principe de cette substance active permet, avec une seule molécule, d'influencer plus efficacement la glycémie et le contrôle du poids\* qu'un agoniste sélectif du récepteur du GLP-1 chez des patient-e-s atteint-e-s de diabète de type 2 [4-6].

## Tirzepatide versus semaglutide une fois par semaine

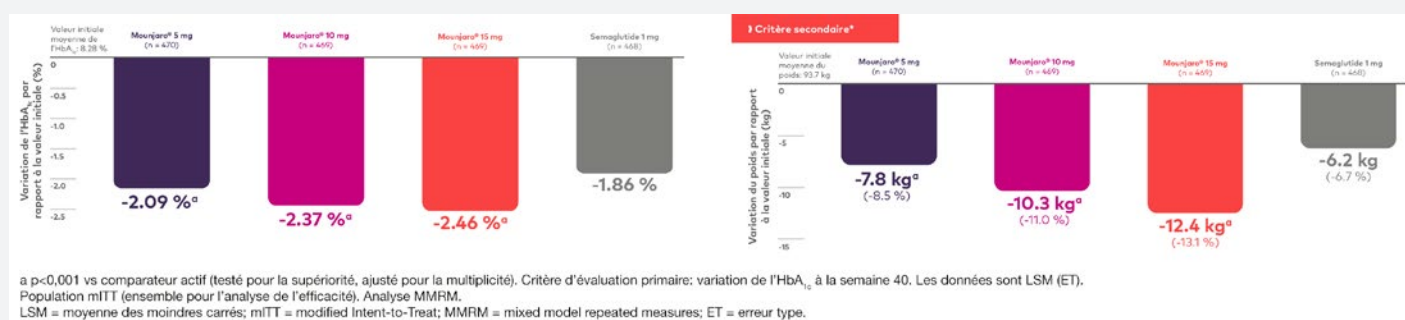
Dans l'étude ouverte, randomisée et Head-to-Head SURPASS-2, le tirzepatide a été comparé

durant 40 semaines à l'agoniste du récepteur du GLP-1 semaglutide. L'étude incluait 1'878 personnes atteintes de DT2, traitées avec de la metformine, qui présentaient un taux moyen d'HbA<sub>1c</sub> de 8,28% et un poids initial moyen de 93,7 kg. Elles ont été réparties selon un schéma 1:1:1:1 pour recevoir une fois par semaine soit du tirzepatide (5 mg, 10 mg ou 15 mg), soit du semaglutide (1 mg) par voie sous-cutanée, en complément de leur traitement avec la metformine. Le traitement avec le tirzepatide a débuté avec une dose initiale de 2,5 mg une fois par semaine, celle-ci étant ensuite augmentée de 2,5 mg toutes les quatre semaines, jusqu'à l'obtention de la dose assignée. Concernant le semaglutide, le traitement a été instauré à une dose de 0,25 mg une fois par semaine, celle-ci étant doublée toutes les quatre semaines jusqu'à atteindre 1 mg. Le critère d'évaluation primaire était la variation du taux d'HbA<sub>1c</sub> après 40 semaines. Les critères d'évaluation secondaires comprenaient la variation du poids et l'atteinte de taux d'HbA<sub>1c</sub> < 7%, <6,5% ou <5,7%, ainsi que la variation moyenne de la glycémie à jeun

et des profils quotidiens de la glycémie en sept points mesurés par la/le patient-e, par rapport aux valeurs initiales. Un critère de jugement composite comprenant l'atteinte d'un taux d'hémoglobine glyquée inférieur ou égal à 6,5% ainsi que d'une réduction du poids d'au moins 10%, sans présenter d'hypoglycémie cliniquement significative ni d'hypoglycémie sévère, a également été déterminé. Les critères d'évaluation de la sécurité étaient les événements indésirables et l'arrêt du traitement du tirzepatide ou du semaglutide en raison de tels événements [3].

## Tirzepatide permet de réduire efficacement le taux d'HbA<sub>1c</sub> et le poids corporel\*

Dans les trois dosages, le tirzepatide s'est révélé non seulement non inférieur mais aussi supérieur en termes de contrôle de la glycémie, comparativement au semaglutide. Ainsi, sous traitement avec le tirzepatide, le taux d'HbA<sub>1c</sub> a diminué de -2,09% chez les patient-e-s recevant 5 mg, de -2,37% chez ceux recevant 10 mg et de -2,46% chez ceux recevant 15 mg, et a été réduit de -1,86% sous traitement avec le sema-



**Figure:** Réductions plus importantes du taux d'HbA<sub>1c</sub> et du poids\* dans SURPASS-2 avec les 3 dosages de Mounjaro® vs semaglutide 1 mg (modifié selon Frias et al., 2021)

glutide; avec des différences de traitement estimées de -0,23 point de pourcentage pour tirzepatide 5 mg, -0,51 point de pourcentage pour tirzepatide 10 mg et -0,60 point de pourcentage pour tirzepatide 15 mg. Dans l'ensemble, 85 à 92% des patient-e-s sous tirzepatide (5 à 15 mg) et 81% des patient-e-s sous semaglutide ont atteint le taux cible d'HbA<sub>1c</sub> < 7% [3].

De même, le tirzepatide s'est révélé significativement supérieur au semaglutide pour l'ensemble des trois doses, en termes de réduction du poids\*. Au total, 69-86% des patient-e-s recevant du tirzepatide et 58% des patient-e-s recevant du semaglutide ont obtenu une réduction du poids d'au moins 5% ; 36-65% et 25% ont obtenu une réduction d'au moins 10% ; et 15-40% et 9% une réduction d'au moins 15%. En appliquant l'estimation de l'efficacité, davantage de patient-e-s recevant du tirzepatide, comparativement à ceux qui recevaient du semaglutide, ont atteint un critère d'évaluation composite avec un taux d'hémoglobine glyquée de 6,5% ou moins et une réduction du poids d'au moins 10%, sans présenter d'hypoglycémie cliniquement significative ou d'hypoglycémie sévère [3].

#### Profil de tolérance comparable

Après 40 semaines, les taux sériques de triglycérides et de lipoprotéines de très basse densité (Very-Low-Density-Lipoprotein) étaient plus bas et les taux de cholestérol HDL (High-Density-Lipoprotein) étaient plus élevés chez les patient-e-s recevant du tirzepatide que chez ceux recevant du semaglutide. Le profil de tolérance de tirzepatide et de semaglutide étaient comparables. Les principaux effets secondaires étaient gastro-intestinaux et incluaient: Des nausées chez 17 à 22% des patient-e-s traité-e-s avec du tirzepatide, et chez 18% de ceux traités avec du semaglutide; des diarrhées chez 13 à 16% et 12% respectivement; des vomissements chez 6 à 10% et 8% respectivement; et une perte d'appétit chez 7 à 9% et 5% respectivement. La majorité des cas de nausées, vomissements et diarrhées étaient d'intensité légère à modérée et de nature transitoire, et sont survenus dans tous les groupes pendant la phase de titration. Sous traitement avec le tirzepatide, une hypoglycémie s'est produite chez 0,6% des patient-e-s recevant 5 mg, 0,2% de ceux recevant 10 mg et 1,7% de ceux recevant 15 mg, et avec semaglutide, chez 0,4% des patient-e-s [3].

#### Références

- 1 Del Prato S, et al.: for the SURPASS-4 Investigators. 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(10313): 1811-1824.
- 2 Information professionnelle Mounjaro®, [www.swissmedinfo.ch](http://www.swissmedinfo.ch).
- 3 Frias JP, et al.: for the SURPASS-2 Investigators. Tirzepatide versus Semaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2021; 385(6): 503-515.

## Point de vue d'un diabétologue suisse

### Pour les patient-e-s atteint-e-s de DT2, quelle importance aura le contrôle de la glycémie et la réduction du poids notables que permettent les nouvelles options de traitement telles que le tirzepatide?

Prof. Dr méd. Roger Lehmann: En ce qui concerne les agonistes des récepteurs du GLP-1, nous savons que le contrôle glycémique ne peut en règle générale être amélioré que marginalement lorsque la dose est augmentée. En revanche, il en va autrement pour la réduction du poids. La comparaison de 1 mg de semaglutide avec l'ensemble des doses de tirzepatide a montré que le contrôle glycémique peut encore être nettement amélioré. Cela pourrait dépendre du fait que le tirzepatide est aussi un agoniste du récepteur du GIP et qu'il augmente la sensibilité à l'insuline. Ce qui signifie qu'avec la même quantité d'insuline disponible, la glycémie peut être plus fortement réduite. La réduction du poids contribue également à une amélioration de la sensibilité à l'insuline. Comme la majorité des patient-e-s atteint-e-s de DT2 sont en surpoids ou obèses, une réduction plus importante du poids peut exercer une grande influence sur le contrôle de la glycémie.

### Quel-le-s patient-e-s atteint-e-s d'un DT2 peuvent le plus profiter du tirzepatide?

Les résultats de l'étude du critère d'évaluation cardiovasculaire ne sont pas encore disponibles actuellement. À mon avis, il est possible de partir de l'idée que le tirzepatide devrait se comporter de la même manière que les agonistes des récepteurs du GLP-1. Les patient-e-s en surpoids atteint-e-s de DT2, que nous voyons fréquemment dans notre service, peuvent bénéficier tout particulièrement d'un traitement avec le tirzepatide étant donné qu'une réduction significative du poids s'accompagne en règle générale d'une forte baisse de l'HbA<sub>1c</sub>.

Les agonistes des récepteurs du GIP/GLP-1 et ceux des récepteurs du GLP-1 sont les médi-

caments qui, après l'insuline, réduisent le plus efficacement la glycémie. Nous devons attirer l'attention des médecins de famille sur le fait que la cible d'une baisse de l'HbA<sub>1c</sub> n'est pas 7,0% ou 7,5%, mais que ce taux devrait être aussi normal que possible. Il faudrait s'efforcer d'atteindre un taux cible < 5,7% pour l'HbA<sub>1c</sub>, comme obtenu par 27 à 46% des patient-e-s dans le cadre de l'étude SURPASS-2.

### Comment évaluez-vous le tirzepatide en tant que premier représentant d'une nouvelle classe de substances?

Chez les patient-e-s atteint-e-s de DT2, les effets sur la réduction de l'HbA<sub>1c</sub> et sur le poids étaient certes attendus, mais ils ont nettement dépassé ces attentes. En outre, il faut également noter l'effet sur la baisse de la pression artérielle, la réduction du taux de triglycérides et du VLDL-cholestérol, et une hausse du HDL-C. Cela pourrait être lié à l'augmentation de la sensibilité à l'insuline chez les personnes présentant une résistance élevée à l'insuline. Les effets secondaires de cette classe de substances semblent être comparables à ceux des agonistes des récepteurs du GLP-1. L'effet de tirzepatide sur la stéatohépatite non alcoolique devra sûrement faire l'objet de recherches supplémentaires dans le futur car les agonistes du récepteur du GLP-1 ont déjà induit une amélioration à cet égard, suite à la réduction du poids. Il faudrait démontrer si, dans ce contexte, le tirzepatide entraîne éventuellement des effets encore plus nets en termes de réduction de la teneur du foie en graisse.



Prof. Dr. med. Roger Lehmann  
roger.lehmann@usz.ch

4 Samms RJ, et al.: How May GIP Enhance the Therapeutic Efficacy of GLP-1? *Trends Endocrinol Metab* 2020;31(6): 410-421.

5 Coskun T, et al.: LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist for the treatment of type 2 diabetes mellitus: from discovery to clinical proof of concept. *Molecular metabolism* 2018;(18): 3-14.

6 Zhang Q, et al.: The glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) regulates body weight and food intake via CNS-GIPR signaling. *Cell metabolism* 2021; 33(4): 833-844.

Les spécialistes de la santé peuvent demander les références auprès de l'entreprise en tout temps.

#### Information professionnelle abrégée

L'information professionnelle abrégée de Mounjaro® se trouve en face Zoom sur.

Avec l'aimable soutien de Eli Lilly (Suisse) SA, Ch. des Coquelicots 16, CP 580, 1214 Vernier (GE).

Copyright by Prime Public Media AG, Zürich.  
First published in: HAUSARZT PRAXIS 2023;  
Vol. 18, Nr. 8. Texte/rédaction: Isabell Bemfert